

Antje Gebert

***ortho*-Diphenylphosphanylbenzoyl-dirigierte
Hydroformylierung als Schlüsselschritt
einer iterativen Polypropionatsynthese**



Cuvillier Verlag Göttingen

***ortho*-Diphenylphosphanylbenzoyl-dirigierte
Hydroformylierung als Schlüsselschritt einer
iterativen Polypropionatsynthese**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Antje Gebert
aus Singen am Hohentwiel



Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau 2006

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007

Zugl.: Freiburg, Univ., Diss., 2006

978-3-86727-144-8

Vorsitzender des Promotionsausschusses: Prof. Dr. G. E. Schulz

Referent: Prof. Dr. B. Breit

Koreferent: Prof. Dr. R. Brückner

Tag der Verkündung des Prüfungsergebnisses: 08.02.2007

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-144-8

οἶδα οὐδέ εἶδέναι

Sokrates (468 -399 v. Chr)

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Theoretische Grundlagen und Kenntnisstand	1
1	Einleitung	1
2	Grundlagen der stereoselektiven Synthese	2
2.1	Stereoselektive Synthese	2
2.2	Substratkontrolle in der stereoselektiven Synthese	2
2.3	Konformationskontrollierende Faktoren	4
2.4	Reagenz-dirigierende Gruppen in der stereoselektiven Synthese	6
3	Hydroformylierung	7
3.1	Allgemeines	7
3.2	Regio- und Stereoselektivität der Hydroformylierung	9
3.2.1	Regioselektive Hydroformylierung	9
3.2.2	Stereoselektive Hydroformylierung	11
4	Polypropionate	14
4.1	Allgemeines	14
4.2	Polypropionatsynthesen	16
4.2.1	Aldol-Reaktionen	17
4.3	Addition von Allylboronaten	22
4.4	<i>o</i>-DPPB-dirigierte Hydroformylierung	23
5	Aufgabenstellung	25
II.	Eigene Ergebnisse	27
6	Hydroformylierungen	27

6.1	Auswahl und Synthese der Substrate	27
6.1.1	1,2-disubstituierte Substrate	27
6.1.2	Unsubstituierte Substrate	28
6.1.3	Veresterung der Allylalkohole mit <i>o</i> -DPPBA	32
6.1.4	Fazit	33
6.2	Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und terminalen Olefinen	34
6.3	Neue Ergebnisse der Hydroformylierung	36
6.3.1	Neue Bedingungen	36
6.3.2	Hydroformylierung der <i>o</i> -DPPB-Ester unter den neuen Bedingungen	39
6.3.3	Fazit	42
6.4	Derivatisierungen	43
6.4.1	Gründe für die Derivatisierung der Aldehyde	43
6.4.2	Versuchte Derivatisierungen durch Schützung des Aldehyds	44
6.4.3	Derivatisierungen durch Reduktion	44
6.4.4	Derivatisierungen nach WITTIG mit stabilisierten Yliden	46
6.4.5	Fazit	48
6.5	Eliminierungen	48
6.5.1	Selektivität der Eliminierung	49
6.5.2	Eliminierung als Eintopf-Verfahren	51
6.5.3	Fazit	52
7	Additionsreaktionen an die Aldehydfunktion	53
7.1	Addition an α-chirale Aldehyde	53
7.2	Additionsreaktionen	54
7.2.1	Tests von diversen Vinylmetallverbindungen	54
7.2.2	Bestimmung der Konfiguration der erhaltenen Diastereomere	58
7.2.3	Fazit	59
7.3	Untersuchungen zur Dirigierung der Additionsreaktion	60
7.3.1	Synthese eines nicht-dirigierenden Substrats	60

7.3.2	Kontrollexperiment zur Cuprat-Addition	63
7.3.3	Fazit	63
7.4	Versuche zum Erhalt des all-<i>anti</i>-konfigurierten Produkts	64
7.4.1	Tests verschiedener Metalle zur Komplexbildung	64
7.4.2	Fazit	68
8	Umesterung	68
8.1	Umesterungspromotoren	68
8.1.1	Umesterung der <i>o</i> -DPPB-Gruppe	71
8.2	Untersuchungen zu einer <i>in situ</i> Umesterung	73
8.3	Untersuchungen zur Umesterungsreaktion	74
8.3.1	Brönstedt- bzw. Lewis-Säuren	74
8.3.2	Lithiumorganyle als Basen	75
8.3.3	Metallhydride und andere Metallsalze	77
8.3.4	Aminbasen	78
8.3.5	Carbonate	79
8.3.6	Optimierung der Umesterungsbedingungen mit Cs_2CO_3	81
8.3.7	Fazit	84
8.4	Untersuchungen zum Gleichgewicht der Umesterungsreaktion	84
8.5	Darstellung der Umesterungsprodukts auf anderem Weg	85
8.5.1	Fazit	86
9	Iterative Hydroformylierung	86
9.1	Erneute Hydroformylierung der Umesterungsprodukte	87
9.1.1	Hydroformylierung des Hauptdiastereomers 77	87
9.1.2	Untersuchungen zur Stereoselektivität der Hydroformylierung.	88
9.2	Hydroformylierung des Minderdiastereomers 78	91
9.2.1	Fazit	93

10	Zusammenfassung	95
10.1	Hydroformylierung von terminalen und 1,2-disubstituierten Olefinen	95
10.2	Addition an die Aldehydfunktion	98
10.3	Umesterung der <i>o</i>-DPPB-Gruppe und erneute Hydroformylierung	99
11	Ausblick	102
III.	Experimenteller Teil	104
12	Allgemeines	104
12.1	Allgemeine Arbeitsweise	104
12.1.1	Lösungsmittel	104
12.1.2	Chromatographie	104
12.1.3	NMR-Spektroskopie	105
12.1.4	Massenspektrometrie	105
12.1.5	Polarimetrie	106
12.1.6	Elementaranalysen	106
12.1.7	Schmelzpunkte	106
12.1.8	Physikalische Daten	106
12.1.9	Hydroformylierungen	106
12.1.10	Mikrowellentechnik	107
12.1.11	Korrekturen	107
12.1.12	Metallorganische Reagentien	107
12.1.13	Ausgangsverbindungen	108
13	Experimente	109
13.1	Darstellung der Ausgangssubstanzen und <i>o</i>-DPPB-Ester	109
13.1.1	Darstellung von (<i>E</i>)-Cyclohexyl-but-2-en-1-ol (2)	109
13.1.2	Darstellung von (<i>E</i>)-1-Phenyl-pent-3-en-2-ol (3)	110
13.1.3	Darstellung von (<i>E</i>)-3-Hydroxy-hex-4-ensäuremethylester (4)	111
13.1.4	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-ensäuremethyl-ester (5)	112

13.1.5	Darstellung von 2-Methyl-hex-4-yn-3-ol (6)	113
13.1.6	Darstellung von (<i>Z</i>)-2-Methyl-hex-4-en-3-ol (7)	113
13.1.7	Darstellung von 4-Methyl-pent-1-en-3-ol (8)	114
13.1.8	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-ensäuremethylester (13)	115
13.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-en-säuremethylester (16)	116
13.1.10	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-2 -Methyl-pent-4-en-1,3-diol (17)	119
13.1.11	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-pent-1-en-3-ol (18)	120
13.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(3'-Hydroxy-2'methyl-1'-oxo-pent-4'-en-yl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (20)	121
13.1.13	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (21)	122
13.1.14	Darstellung von (<i>Z</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (22)	123
13.1.15	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-but-2-enylester (23)	124
13.1.16	Darstellung von (<i>E</i>)-2-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyl)benzoyloxy)-1-phenyl-3-penten (24)	125
13.1.17	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (25)	127
13.1.18	Darstellung von (<i>E</i>)-(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (26)	128
13.1.19	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-methylallylester (27)	129
13.1.20	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropylallylester (28)	130
13.1.21	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-allylester (29)	131
13.1.22	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1- <i>tert</i> -butylallylester (30)	132
13.1.23	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-benzyl-allylester (31)	133
13.1.24	Darstellung von <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl)-allylester (32)	134
13.1.25	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl-2-methyl)-allylester (33)	135

13.1.26	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-allylester (34)	136
13.1.27	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-4-enylester (35)	137
13.1.28	Darstellung von (2' <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1'-[(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1''-methyl-2''-oxo-ethyl]-allylester (36)	138
14	Hydroformylierung der <i>o</i>-DPPB-Ester	139
14.1	Tests zur Hydroformylierung mit und ohne P(OPh₃)	139
14.1.1	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-2-formyl-1-isopropyl-butylester (37)	140
14.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-2,3-dimethyl-1-oxo-propylester (38)	141
14.1.3	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-cyclohexyl – 2-methyl 1-oxo-propylester (39)	142
14.1.4	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (40)	143
14.1.5	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-phenyl-butyaldehyd (41)	144
14.1.6	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentylaldehyd (42)	145
14.1.7	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentyl-aldehyd (42) aus (22)	146
14.1.8	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-3-cyclohexyl-propyl-aldehyd (43)	146
14.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-4-phenyl-2-methyl-1-oxo-propylester (44)	147
14.1.10	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-pentyl-aldehyd (46)	148
14.1.11	Darstellung (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-1-formyl-methyl-hexanoat (47)	149
14.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-1-formyl-4-methyl-methylhexanoat (48)	150

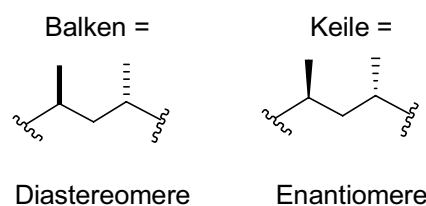
14.1.13	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-3- <i>tert</i> -butyl-2-methyl-1-oxo-propylester (49)	151
14.1.14	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-3- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (50)	152
14.1.15	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (51)	153
14.1.16	Darstellung von (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- <i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-oxo-2-methyl-4-methyl-5-oxo-[(<i>S</i>)-4'-isopropyl-2'-oxo-oxazolidin-3'-yl]-pentyl-ester (52)	154
15	Derivatisierung der Aldehyde	155
15.1.1	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Methylbutan-1,3-diol (53)	155
15.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-2,4-Dimethyl-pentan-1,3-diol (54)	156
15.1.3	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-Cyclohexyl-2-methylpropan-1,3-diol (55)	156
15.1.4	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2,4,4,-Trimethylpentan-1,3-diol (56)	157
15.1.5	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Methyl-4-phenyl-butan-1,3-diol (57)	158
15.1.6	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-1,3-diol (58)	159
15.1.7	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (59)	160
15.1.8	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (59) aus der Hydroformylierung von (22)	160
15.1.9	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Cyclohexyl-2-ethylpropan-1,3-diol (60)	161
15.1.10	Darstellung von (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-Ethyl-pentan-1,3-diol (61)	162
15.1.11	Darstellung von (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4,5-Diethyl-2-phenyl-[1,3]dioxan (99)	163
15.1.12	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-Ethyl-4-phenylbutan-1,3-diol (62)	164
15.1.13	Darstellung von (4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (63)	164
15.1.14	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (64)	166
15.1.15	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-1-ethyl-7-methyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanylbenzoyl)-4-ethylhept-2-en-dioat (65)	167
15.1.16	Darstellung von (4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>S</i> *)-(<i>E</i>)-1-ethyl-7-methyl-5-(<i>o</i> -Diphenyl-phosphanylbenzoyl)-4-ethyl-6-methylhept-2-endoat (66)	168
15.1.17	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-(<i>E</i>)-Ethyl-5-(<i>o</i> -Diphenylphosphanyloxy)-7-((<i>S</i>)-4'-isopropyl-2'-oxooxazolidin-3'-yl)-4,6-dimethyl-7-oxohept-2-enoat (67)	170

16	Eliminierungen	171
16.1.1	Darstellung von 2,4-Dimethyl-pent-2-enal (68)	171
16.1.2	Darstellung von 3-Cyclohexyl-2-methyl-propenal (69)	172
16.1.3	Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal (70)	173
16.1.4	Darstellung von 2-Ethyl-4-phenyl-but-2-enal (71)	173
16.1.5	Darstellung von 2-Methyl-but-2-enal (Tiglinaldehyd) (72)	174
16.1.6	Darstellung von 2,4,4-Trimethyl-pent-2-enal (73)	175
16.1.7	Darstellung von 4-Methoxycabonyl-2-methyl-pent-2-enal (74)	175
17	Addition an den Aldehyd	176
17.1	Tests zu Additionsreaktionen	178
17.1.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 75 + 76 mittels Normant-Cuprat	179
17.2	Untersuchungen zur <i>in situ</i>-Umesterung	180
17.3	Untersuchungen zur Konformation der Additionsprodukte	181
17.3.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (79)	181
17.3.2	Darstellung von (2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *, 5 <i>R</i> *)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (80)	182
17.3.3	Darstellung von (3 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (81)	183
17.3.4	Darstellung von (2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (82)	184
17.4	Überprüfung der Selektivität der Additionsreaktion	185
17.4.1	Oxidationsversuche der <i>o</i> -DPPB-Gruppe	185
17.4.2	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol (85) [□]	186
17.4.3	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-ol (86)	187
17.4.4	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (87)	188
17.4.5	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (88)	189

17.4.6	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl 2-benz-hydrylbenzoat (89)	191
17.4.7	Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-benzhydrylbenzoat (90)	192
17.5	Untersuchungen zur Chelatbildung am Aldehyd	194
17.5.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 75 + 76 mittels Zinkchlorid/Vinylgrignard-Addition	196
18	Umesterungen	197
18.1	Tests mit verschiedenen Umesterungsreagenzien	199
18.2	Optimierung der Umesterung	201
18.2.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat 77 durch Umesterung mit Cs ₂ CO ₃	202
18.2.2	Darstellung von (3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)-benzoat 78 durch Umesterung mit Cs ₂ CO ₃	203
18.3	Darstellung der Umesterungsprodukte auf anderem Weg	204
18.3.1	Darstellung von (3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (77)	204
18.3.2	Darstellung von (3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (78)	204
19	Erneute Hydroformylierung	205
19.1.1	Darstellung von (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl- <i>o</i> -(diphenylphosphino)benzoat (95)	205
19.1.2	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-2H-pyran-4-yl 2-(diphenylphosphoryl)benzoat (96)	206
19.1.3	Darstellung von (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl- <i>o</i> -(diphenylphosphino)benzoat (98)	207
20	Formelverzeichnis	209
21	Literatur	213

Verwendete Abkürzungen:

Abb.	Abbildung	HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits- Chromatographie
acac	Acetylacetonato		
äq	äquatorial	IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
ax	axial	<i>i</i> -Pr	Isopropyl
Bn	Benzyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Bu	Butyl	Lit	Literatur
c	Konzentration	Me	Methyl
CDG	catalyst-directing group	min	Minute(n)
CI	Chemische Ionisation		MS Massenspektrometrie
COSY	Correlation Spektroskopie	NOE	Nuclear Overhauser Effect
Cy	Cyclohexyl	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
d	Tag	<i>o</i> -BHB	<i>ortho</i> -Benzylhydrilbenzoat
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	<i>o</i> -DPPB	<i>ortho</i> -Diphenylphosphanyl- benzoat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid		
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Ph	Phenyl
DMF	Dimethylformamid	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>RDG</i>	Reagenz-dirigierende Gruppe
<i>ds</i>	Diastereoselektivität	<i>rs</i>	Regioselektivität
d. Th.	der Theorie	RT	Raumtemperatur
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß	Sdp.	Siedepunkt
EI	Elektronenstoß-Ionisierung	Smp.	Schmelzpunkt
eq	Äquivalent	Tab.	Tabelle
Et	Ethyl	TOCSY	Total Correl. Spectroscopy
Et ₂ O	Diethylether	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
EWG	electron-withdrawing group	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
GC	Gaschromatographie	TBME	<i>tert</i> -Butyldimethylether
h	Stunden	THF	Tetrahydrofuran
HMBC	Heteronuclear Multi-Bond Correlation	TMS	Trimethylsilyl
HRMS	Hochauflöste Massenspektrometrie		



I. Theoretische Grundlagen und Kenntnisstand

1 Einleitung

Die synthetische organische Chemie läßt sich prinzipiell in zwei Bereiche teilen. Zum einen in das Gebiet der Totalsynthese, in dem hochkomplexe Naturstoffe oder deren Analoga über viele Synthesestufen hinweg aufgebaut werden, und zum anderen jenes der Methodenentwicklung, in welchem neue Möglichkeiten der Reaktionsführung untersucht werden. Dies ist natürlich eine sehr grobe Unterteilung, da jeder totalsynthetisch arbeitende Chemiker auch Optimierungsschritte durchführt und eine bestehende Methode häufig für unbekannte Substrate modifiziert werden muß. Gleichzeitig wird auch ein Methodiker im Blick behalten, daß das zu entwickelnde System später einmal möglichst breite Anwendungsmöglichkeiten in der Synthese haben sollte. Was aber charakterisiert eine gute Methode und damit eine gute Synthese?

Zunächst wären hier die Konzepte der Atomökonomie (TROST^[1]) und der Effizienz (COREY,^[2] HENDRICKSON^[3]) zu erwähnen, die fordern, daß sich alle in den Reagenzien vorhandenen Atome auch im aufgebauten Molekül wiederfinden, und daß die gerüstaufbauenden Schritte auch gleichzeitig den selektiven Aufbau eines neuen stereogenen Zentrums ermöglichen.

Dies wiederum bedeutet für die jeweilige chemische Transformation ein Maximum an Chemo-, Regio- und Stereoselektivität, was Schutzgruppenoperationen oder die Umwandlung funktioneller Gruppen unnötig machen würde. Zusätzlich gilt es für die perfekte Reaktion praktische Probleme zu lösen, beispielsweise der Einsatz möglichst ungiftiger, umweltneutraler und leicht handhabbarer Reagenzien und Lösungsmittel. Ideal wäre es außerdem, wenn leicht erhältliche, preiswerte und gut lagerbare Substanzen eingesetzt werden können.

Dank dem Einsatz moderner Katalysatorsysteme ist es bereits möglich, komplexe Moleküle hochselektiv und teilweise auch atomökonomisch aufzubauen, dennoch zeigt ein Blick in die aktuelle Literatur, daß man noch weit davon entfernt ist allen Kriterien einer „perfekten“ Reaktion gerecht zu werden. Daher ist die Entwicklung neuer synthetischer Methoden gefragt, die dem Chemiker nicht nur neue Wege zum Aufbau immer komplizierterer Moleküle in die Hand geben, sondern auch die Möglichkeit eröffnen, dies immer einfacher und effizienter zu tun.

2 Grundlagen der stereoselektiven Synthese

2.1 Stereoselektive Synthese

Das Ziel einer stereoselektiven Synthese ist es, neue stereogene Kohlenstoffzentren mit definierter relativer und absoluter Konfiguration aufzubauen. Hierfür gibt es zunächst zwei Ansätze: Zum einen kann das eingesetzte Reagenz die nötige Stereoinformation beinhalten; in diesem Fall spricht man von *Reagenzkontrolle* der Reaktion. Die eingesetzten Reagenzien können beispielsweise Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden^[4] oder Organokatalysatoren^[5] sein, um an prochiralen Substraten enantioselektiv oder an chiralen Substraten diastereoselektiv ein neues Zentrum einzuführen. Im zweiten Fall der *Substratkontrolle* beinhaltet das Substrat selbst die Stereoinformation, die für den diastereoselektiven Aufbau des Gerüsts genutzt werden kann. Ist im Molekül noch keine Chiralität vorhanden, so können beispielsweise chirale Auxiliare verwendet werden, die als temporäre Hilfsgruppe in das zuvor prochirale Molekül eingebunden werden. Leider ist hier der Nachteil gegeben, daß das Auxiliar zunächst stöchiometrisch eingeführt und später wieder abgespalten werden muss, was im Sinne einer effizienten und atomökonomischen Synthese vermieden werden sollte. Dieses Manko kann jedoch oft durch die häufig exzellenten Stereoselektivitäten und die kurze Optimierungszeit aufgewogen werden. Allerdings ist eine Transformation, deren Diastereoselektivität ausschließlich auf einer bereits zuvor im Substrat vorhandenen sterischen Information beruht, der Auxiliar-kontrollierten Variante aus den oben aufgeführten Gründen im Allgemeinen vorzuziehen. Im Folgenden soll lediglich dieser Ansatz – die substratkontrollierte, diastereoselektive Synthese – weiter diskutiert werden, da sich die vorliegende Arbeit überwiegend mit diesem Prinzip beschäftigt.

2.2 Substratkontrolle in der stereoselektiven Synthese

Bei einem chiralen Molekül erfolgt der Angriff des Reagenzes auf die funktionelle Gruppe (FG) im Allgemeinen von einer der beiden diastereotopen Seiten des Substrats. Lassen sich die energetischen Unterschiede der beiden diastereomorphen Übergangszustände beispielsweise durch eine attraktive Wechselwirkung des Reagenzes mit dem Substrat (*aktive* Substratkontrolle, vgl. **Abb. 1, A1**) noch verstärken, so wird der intramolekulare

Der Grad der asymmetrischen Induktion und damit der Diastereoselektivität der Reaktion hängt grundsätzlich davon ab, ob sich die beiden möglichen Reaktionswege, die zu den entgegengesetzten Diastereomeren führen, hinreichend energetisch unterscheiden.

Je größer der Energieunterschied der freien Aktivierungsenthalpie ($\Delta\Delta G^\ddagger$) zwischen den diastereomorphen Übergangszuständen (ÜZ A und ÜZ B) ist, desto größer ist der Diastereomerentüberschuß eines der beiden diastereomeren Produkte P_A und P_B (**Abb. 2**).

Hierbei spielt ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen den Konformeren A und B des Edukts keine Rolle, sofern die Aktivierungsenergie zur Umwandlung der Konformere ineinander (ΔG_K^\ddagger) wesentlich kleiner ist als die Aktivierungsenergie der Übergangszustände (ΔG_A^\ddagger und ΔG_B^\ddagger) der Reaktion. Der bevorzugte Reaktionsweg ist immer jener, welcher über den energieärmsten Übergangszustand verläuft, auch falls er sich nicht von der Vorzugskonformation des Substrats ableitet. Dieser als CURTIN-HAMETT-Prinzip^[6] bekannte Grundsatz trifft auf fast alle organischen Transformationen zu. Eine Vorhersage über den Ausgang einer diastereoselektiven Reaktion zu treffen ist also nur dann möglich, wenn die Struktur und der Energieinhalt aller Übergangszustände bekannt sind. Deren Berechnung ist jedoch oftmals sehr kompliziert und aufwendig, insbesondere wenn bei katalytischen Reaktionen noch Übergangsmetalle beteiligt sind.

Allerdings kann man mit gewissen Näherungen die Präferenzen der Eduktkonformere qualitativ auf die Übergangszustände übertragen: Exotherme, exergonische Reaktionen ($\Delta G_r < 0$), wie auch die hier zu besprechende Hydroformylierung, verlaufen über *frühe* Übergangszustände, welche laut dem HAMMOND-Postulat^[7] *eduktähnlich* sind. Daher lassen sich in diesen Fällen die Vorzugskonformationen des Substrats häufig auf die Übergangszustände übertragen, was die Berechnungen wesentlich vereinfacht. Anhand der relativen Energien der Eduktkonformere kann zudem eine ungefähre Abschätzung des zu erwartenden Diastereomerenverhältnisses durchgeführt werden, wobei man jedoch nicht aus den Augen verlieren sollte, daß durch die vorgenommenen Näherungen dies nur als Hinweis gewertet werden sollte und auch zu Fehlinterpretationen führen kann.

2.3 Konformationskontrollierende Faktoren

Nicht nur durch die beschriebenen rechnerischen Methoden zur Analyse der Konformationspräferenzen, sondern auch anhand empirischer Daten vieler polyketider Naturstoffe können zwei Prinzipien beschrieben werden, die es ermöglichen, Reaktivkonformationen qualitativ zu vergleichen. In acyclischen Systemen, in denen durch

ihre Flexibilität die Anzahl möglicher Konformere wesentlich größer ist als in cyclischen, sind es hauptsächlich zwei Faktoren die bestimmte Vorzugskonformationen induzieren: Das Vermeiden von Allylspannung ($A^{1,3}$) und von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen.^[8] Die Allylspannung destabilisiert diejenigen Konformationen, bei denen sich R und ein anderer Substituent (außer Wasserstoff) in einer Ebene befinden (**A3**) oder eine gestaffelte Anordnung (**A3**) aufweisen (**Abb. 3**).

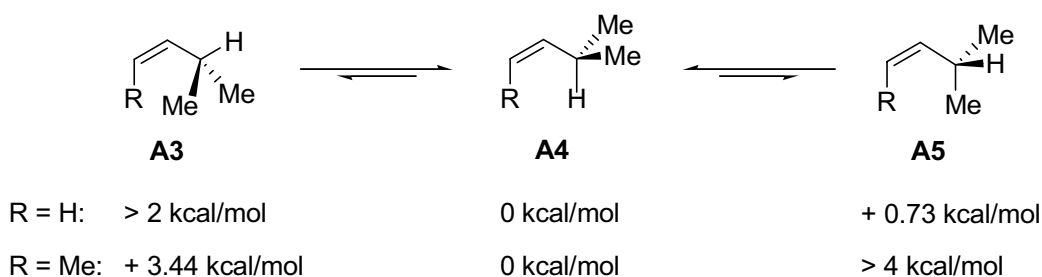


Abb. 3: $A^{1,3}$ -Spannung.

Dennoch ist die günstigste Konformation (**A4**) nicht die einzig Mögliche, da eine kleine Änderung des Dihedralwinkels ($\leq \pm 30^\circ$) nur mit einem Energieaufwand von ca. 1 kcal/mol verbunden ist.^[8] Bei Raumtemperatur stellt Konformation **A4** jedoch die am häufigsten populierte Konformation dar.

Das zweite Prinzip ist die Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkung oder g^+g^- Wechselwirkung.^[9] Sie tritt auf, wenn entlang einer Kohlenstoffkette die Diederwinkel aufeinander folgender Substituenten jeweils $+60^\circ$ (*gauche*⁺, g^+) und -60° (*gauche*⁻, g^-) betragen (**Abb. 4, A6**).

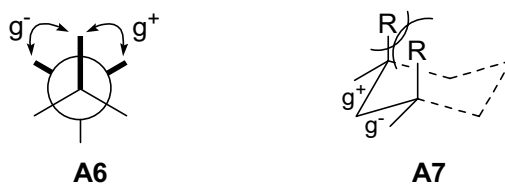


Abb. 4: *syn*-Pentan-Wechselwirkung.

Dies ist analog zu der repulsiven Wechselwirkung 1,3-diaxialer Substituenten in Cyclohexansystemen (**A7**), in welchen das entsprechende Konformer um etwa 1.4-3 kcal/mol destabilisiert wird.^[9]

Diese beiden Faktoren sind in der Ausbildung von Vorzugskonformationen in acyclischen Systemen von großer Bedeutung, besonders in polyketiden Substanzen. So wurde mittlerweile intensive Forschung über den gezielten Aufbau von Systemen mit vorhersagbaren Vorzugskonformationen betrieben.^[10]

2.4 Reagenz-dirigierende Gruppen in der stereoselektiven Synthese

Reagenz-dirigierende Gruppen (*RDG*) folgen dem oben genannten Prinzip der aktiven Substratkontrolle und basieren auf der Präkoordination der Reaktionspartner mit einer funktionellen Gruppe durch Wasserstoff-Brücken, Lewis-Säure/Base Wechselwirkungen oder Bindungen mit Metallkomplexen sowie deren Aufrechterhaltung während der chemischen Transformation. Derartige Reaktionen durchlaufen im Allgemeinen hochgeordnete Übergangszustände und ergeben oft außergewöhnlich gute Stereoselektivitäten.^[11] Da jedoch nur die wenigsten Substrate eine geeignete funktionelle Gruppe besitzen, kann durch das Einführen einer speziell entworfenen *RDG* Abhilfe geschaffen werden, etwa indem diese *RDG* an eine bereits vorhandene, aber nicht dirigierende Gruppe angeknüpft wird (**Abb. 5**).

So erreichte BREIT erstmals 1996 durch die Funktionalisierung einer Hydroxy-Gruppe mit einer *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat-Einheit (*o*-DPPB) eine diastereoselektive Hydroformylierung von Methallylalkoholen (siehe auch Kap. 3).^[12,13] Dieses Prinzip konnte später auf eine Vielzahl anderer Substrate ausgedehnt werden.^[13,14]

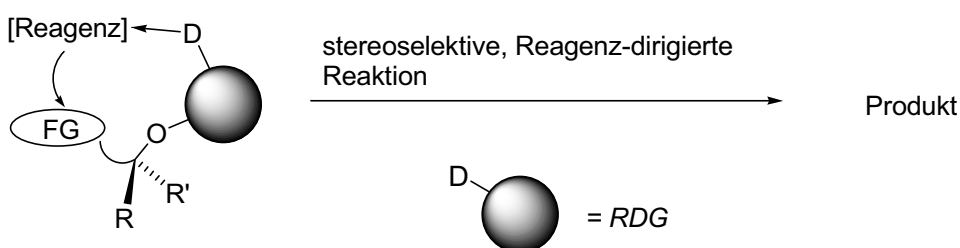


Abb. 5: Schematische Darstellung einer *RDG*-vermittelten stereoselektiven Reaktion.

Dabei überträgt die *o*-DPPB-Gruppe die im Molekül vorhandene Chiralität auf das Reagenz, man kann also von einem „Chiralitätstransmitter“ sprechen. Da die Einführung der *o*-DPPB-Gruppe mit einem zusätzlichen Syntheseschritt verbunden ist, wäre es im Sinne einer idealen Synthese wünschenswert, sie in aufeinander folgenden Transformationen mehrfach einzusetzen. Eine Teillösung konnte DEMEL in diesem

Arbeitskreis durch die *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung und anschließender, ebenfalls *o*-DPPB-dirigierter allylischer Substitution liefern.^[15] Mithilfe dieses Konzeptes führte er die Synthese eines Vitamin E Analogons (α -Tocopherol) erfolgreich durch (Abb. 6).

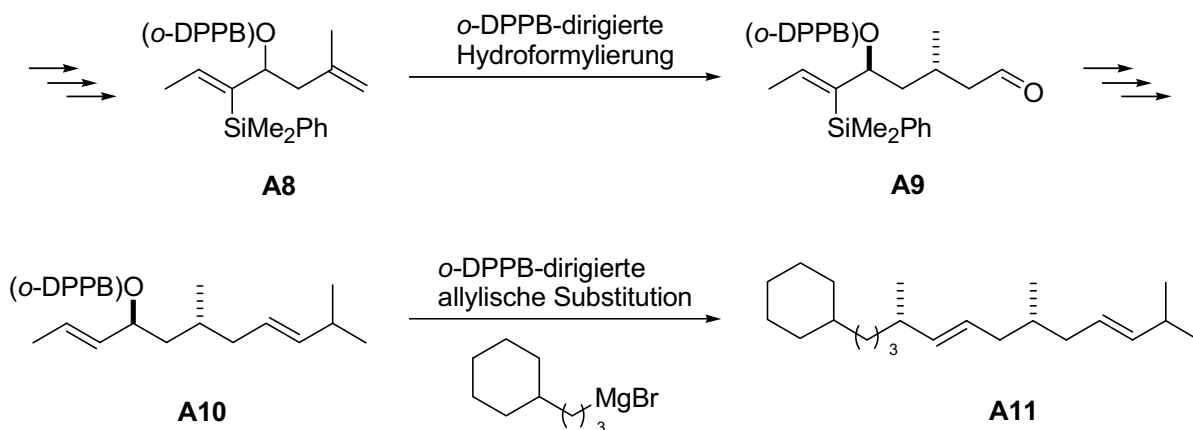


Abb. 6: Synthese eines Vitamin E-Analogons.

Die Schlüsselschritte der Synthese waren hierbei die chemo- und diastereoselektive Hydroformylierung des Homomethylallyl-*o*-DPPB-Esters **A8** zum entsprechenden Aldehyd **A9** und die abschließende Kupplung von **A10** zum Zielmolekül **A11** über eine *o*-DPPB-dirigierte allylische Substitution, wobei die *RDG* gleichzeitig abgespalten wurde. Die enantioselektive Synthese von α -Tocopherol nach diesem Konzept wird zurzeit in der Arbeitsgruppe von BREIT durchgeführt.^[16] Die bei dieser Synthese angewandte Hydroformylierung ist ebenfalls ein Schlüsselschritt der vorliegenden Arbeit und soll deshalb im nächsten Kapitel ausführlicher behandelt werden.

3 Hydroformylierung

3.1 Allgemeines

Die Hydroformylierung wurde 1938 von OTTO ROELEN entdeckt, als er ein Gemisch von Synthesegas (CO/H_2) und Ethylen in Gegenwart eines Kobalt-Katalysators miteinander reagieren ließ.^[17] Seither hat sich die auch Oxosynthese genannte Hydroformylierung zu einem der wichtigsten auf Homogenkatalyse basierenden Verfahren der chemischen Industrie entwickelt, mit weltweit mehreren Millionen Tonnen Jahresproduktion. Den

Unter Synthesegasdruck wird zunächst ein trigonal-bipyramidaler Rh(I)-Komplex gebildet, der in einem ersten Schritt (I) durch Dissoziation eines Carbonylliganden eine koordinativ ungesättigte 16 Valenzelektronen (VE)-Spezies erzeugt. Im eigentlichen Katalysezyklus erfolgt nun die Koordination des Alkens unter erneuter Bildung eines 18 VE-Komplexes (II). Durch Insertion des Olefins in die Rhodium-Wasserstoff-Bindung (Hydrorhodierung, Schritt (III)) können sich zwei verschiedene Komplexe bilden: zum einen der verzweigte Rhodium-Alkyl-Komplex (rechte Seite des Zyklus) oder das lineare Hydrometallierungsprodukt (linke Seite des Zyklus). Je nach Art und Koordination der Liganden wird einer der beiden Wege bevorzugt eingeschlagen.

Der weitere Ablauf ist nun für beide Regioisomere gleich; zunächst wird durch die Hydrorhodierung frei gewordene Koordinationsstelle durch Anlagerung von Kohlenmonoxid (IV) wieder besetzt. Daraufhin führt die Insertion des Alkyl-Restes in die Rhodium-Kohlenmonoxid-Bindung (V) zu dem koordinativ ungesättigten linearen bzw. verzweigten Rhodium-Acyl-Komplex. Durch anschließende oxidative Addition von Wasserstoff (VI) gefolgt von reduktiver Eliminierung als letztem Schritt (VII) wird der entsprechende Aldehyd freigesetzt und der katalytisch aktive 16 VE-Komplex regeneriert. Zentralen Einfluss auf die Geschwindigkeit und Selektivität der Reaktion haben die verwendeten Liganden, welche noch immer der Gegenstand intensiver Studien sind.^[22]

3.2 Regio- und Stereoselektivität der Hydroformylierung

3.2.1 Regioselektive Hydroformylierung

Ein grundlegendes Problem der Hydroformylierung ist die Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität der Reaktion, die, wie oben bereits erwähnt, stark von den koordinierenden Liganden am Rhodium abhängt.

Um bei der Hydroformylierung von terminalen Alkenen das häufig bevorzugte lineare Produkt zu erhalten sind bidentate (zweizählige) Liganden das Mittel der Wahl. So zum Beispiel der Xantphos-Ligand von VAN LEEUWEN^[23] oder BIPHEPHOS,^[24] einem sterisch aufwendigen Phosphit (**Abb. 9**), das sich als hoch selektiv bei der Hydroformylierung unterschiedlichster Olefine erwiesen hat.^[25]

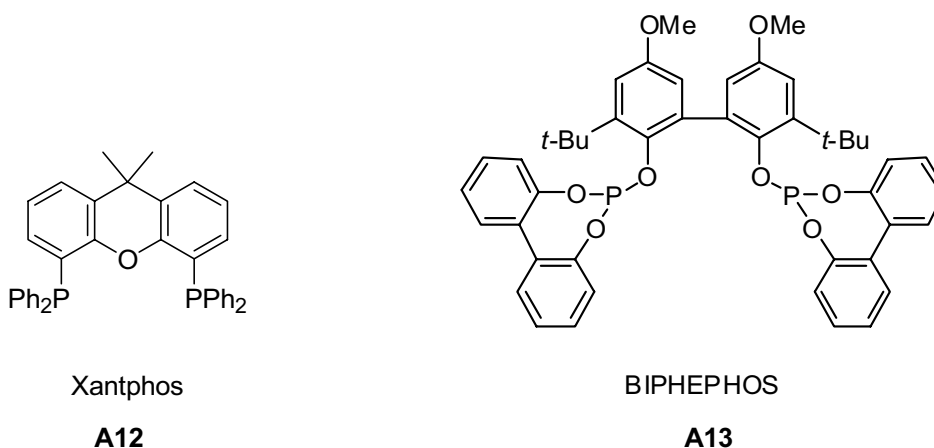


Abb. 9: Xantphos / BIPHEPHOS.

Ein weiteres sehr elegantes Konzept basierend auf Wasserstoff-Brücken Bindungen wurde vor kurzem von BREIT *et al.* für die regioselektive Hydroformylierung terminaler Olefine entwickelt (**Abb. 10**).^[26]

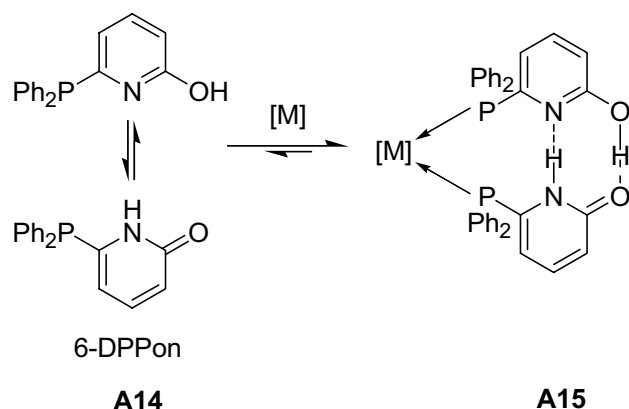


Abb. 10: Selbstorganisation über Wasserstoff-Brücken.

Um die häufig aufwändige Synthese bidentater Liganden mit passendem Rückgrat zu umgehen, wie dies bei BIPHEPHOS und seinen Analoga der Fall ist, kann durch die einfachere Methode der (*in situ*-) Selbstorganisation von monodentaten Liganden schnell eine große Bibliothek von zweizähligen Liganden geschaffen werden. Das in diesem Fall gezeigte 6-Diphenylphosphanyl-2-pyridon (6-DPPon, **A14**, **Abb. 10**) steht im Tautomerengleichgewicht mit dem entsprechenden 2-Hydroxypyridin. In Anwesenheit eines Metalls (Rh, Pt) wird über Wasserstoffbrücken ein gemischtes Dimer **A15** gebildet, welches als chelatisierender Ligand wirkt.

Werden höher substituierte Olefine hydroformyliert, so hat die Struktur des Substrats einen großen Einfluß auf die Selektivität der Reaktion. Im Allgemeinen wird dabei der am wenigsten substituierte Kohlenstoff angegriffen, so daß kein quartäres Zentrum entsteht. Diese Beobachtung ist als KEULEMANS-Regel bekannt geworden (**Abb. 11**).^[27]

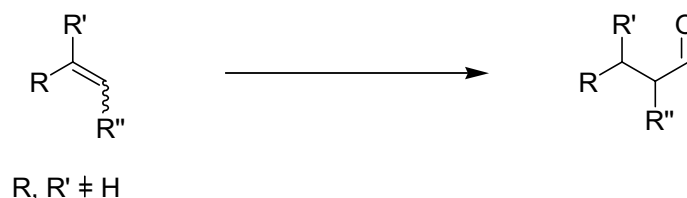


Abb. 11: KEULEMANS-Regel.

Durch diese Regel lässt sich die Regioselektivität der Hydroformylierung von 1,1-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen gut vorhersagen, die Kontrolle der Selektivität bei unsymmetrischen, 1,2-disubstituierten Alkenen bleibt dagegen schwierig.

3.2.2 Stereoselektive Hydroformylierung

Durch die Addition an die diastereotopen Halbräume eines prochiralen Olefins kann man zwei mögliche Diastereomere erhalten, wobei die Diastereoselektivität der Reaktion nach dem oben genannten CURTIN-HAMMET-Prinzip (Kap. 2.2) von dem Unterschied der Aktivierungsenergie der beiden diastereomorphen Übergangszustände abhängt.

Durch die in Kap. 2.2 erwähnte Substratkontrolle lässt sich eine solche energetische Diskriminierung hervorrufen. So konnte beispielsweise von ZAHN im Arbeitskreis von BREIT gezeigt werden, daß sich durch passive Substratkontrolle hervorragende Diastereoselektivitäten erhalten lassen (**Abb. 12**).^[28]

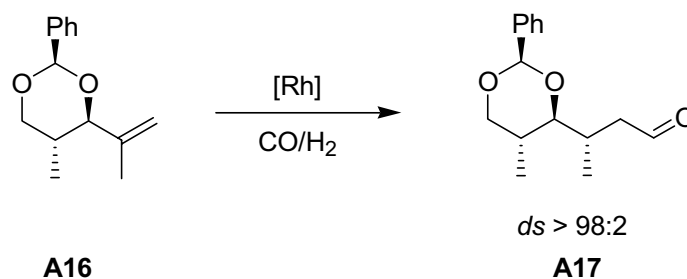


Abb. 12: Diastereoselektivität durch passive Substratkontrolle.

Dies ist aber auf einige wenige Substrate limitiert, die einen ausreichend großen sterischen Anspruch mitbringen. Durch den Einsatz einer *RDG* lässt sich das Substratspektrum stark erweitern, wie ebenfalls von BREIT gezeigt werden konnte (**Abb. 13**).^[29]

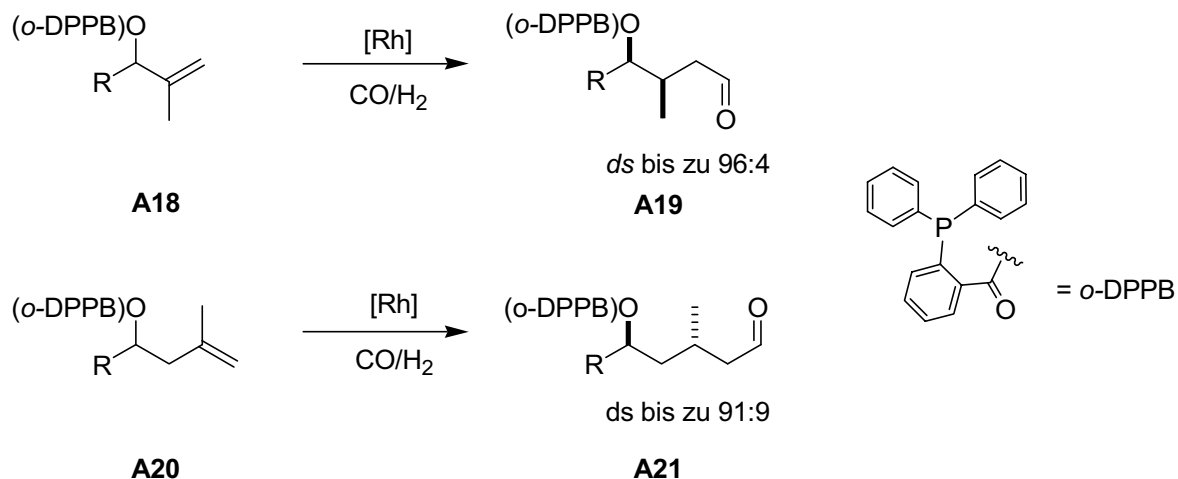


Abb. 13: Hydroformylierung von Methallyl- und Homomethallylalkoholen.

Auch hier konnten gute bis exzellente Diastereoselektivitäten bei hervorragender Regioselektivität erreicht werden. Daß diese Selektivitäten auf die *o*-DPPB-Gruppe als *RDG* infolge *aktiver* Substratkontrolle zurückzuführen sind, konnte ein weiteres Experiment zeigen, bei welchem die *o*-DPPB-Gruppe durch eine Triphenylmethan-Einheit ersetzt wurde.^[29d] Dieses *ortho*-Benzhydrylbenzoat (*o*-BHB) sollte die gleichen strukturellen Eigenschaften besitzen wie der entsprechende *o*-DPPB-Ester, aber über keine Möglichkeit verfügen, das katalytisch aktive Übergangsmetallzentrum zeitweilig zu koordinieren (**Abb. 14**).

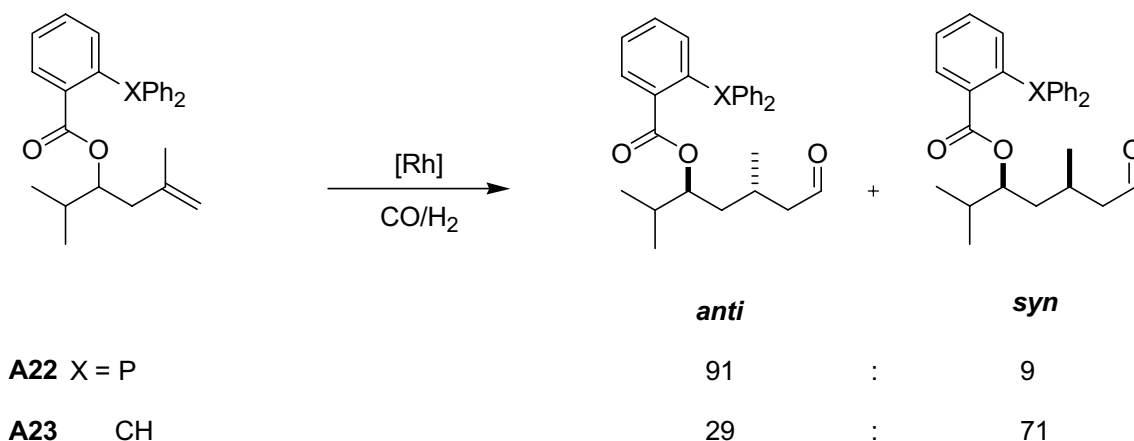


Abb. 14: Vergleich der Hydroformylierung von *o*-DPPB-Ester und *o*-BHB-Ester.

Das Ergebnis dieser Reaktion zeigt den Unterschied zwischen *passiver* und *aktiver* Substratkontrolle sehr deutlich. Der *o*-DPPB-Ester **A22** lieferte den *anti*-Aldehyd mit einer Diastereoselektivität von 91:9, während der entsprechende *o*-BHB-Ester **A23** das *syn*-Diastereomer in einer Diastereoselektivität von 71:29 ergab. Da die *o*-BHB-Gruppe nur *passive* Substratkontrolle ausüben kann, wurde das Substrat **A23** mit der zu **A22** entgegengesetzten Selektivität hydroformyliert, während durch Anwesenheit der *o*-DPPB-Gruppe in Substrat **A22** *aktive* Substratkontrolle ausgeübt wurde und dadurch sterisch bedingte dirigierende Effekte unterdrückt wurden.

Die bevorzugte *syn*-Hydroformylierung von Methallylalkoholen (bzw. *anti*- für ihre Homomethallyl-Analoga) lässt sich dadurch erklären, daß der *o*-DPPB-Ester eine Vorzugskonformation einnimmt, bei welcher die Carbonylgruppe und die allylische CH-Bindung synperiplanar stehen, was zu einer Minimierung der Allylspannung ($A^{1,2}$) führt. Gleichzeitig zeigt die Methylgruppe des Olefins vom Rest R weg, wodurch die *syn*-Pentan-Wechselwirkung minimiert werden (**A24** in **Abb. 15**).

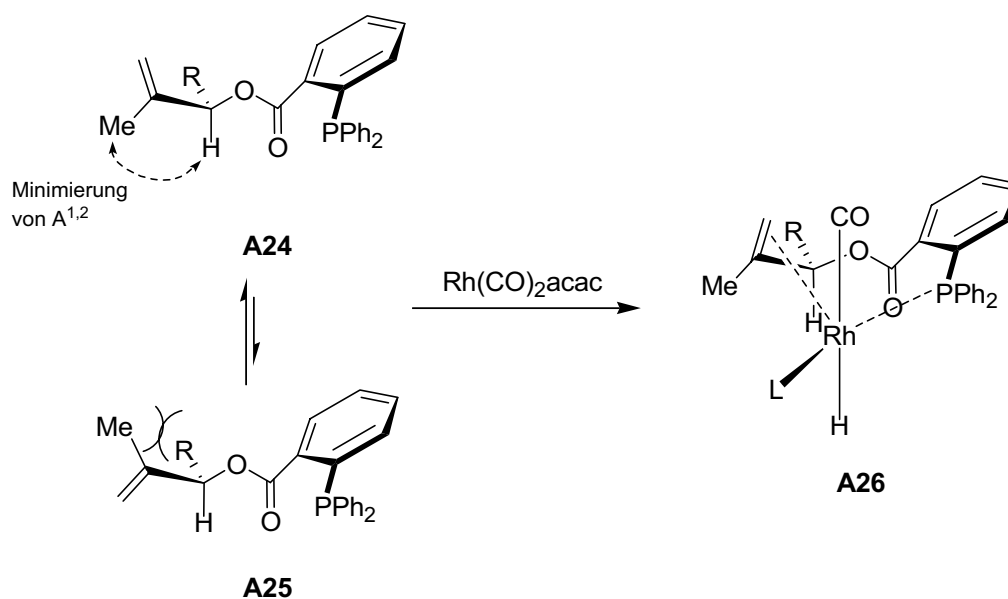


Abb. 15: Modell der Vorzugskonformation.

Von dieser Vorzugskonformation ausgehend würde nun mit dem Rhodium-Katalysator der Komplex **A26** durchlaufen werden, was Schritt **II** im Katalysezyklus (**Abb. 8**) entspräche. Diese Vorzugskonformation führt wiederum zum *syn*-Aldehyd, und sollte gegenüber Konformer **A25** umso stärker populiert sein, je größer der Rest R des sekundären Alkohols ist. Tatsächlich deckt sich dies sehr gut mit den experimentell gefundenen Daten, die

zeigen, daß jene Methallylalkohole mit großen Resten wie Isopropyl (**A27**), Phenyl (**A28**) und Furanyl (**A29**) die besten Diastereoselektivitäten erbringen (**Abb. 16**).^[13]

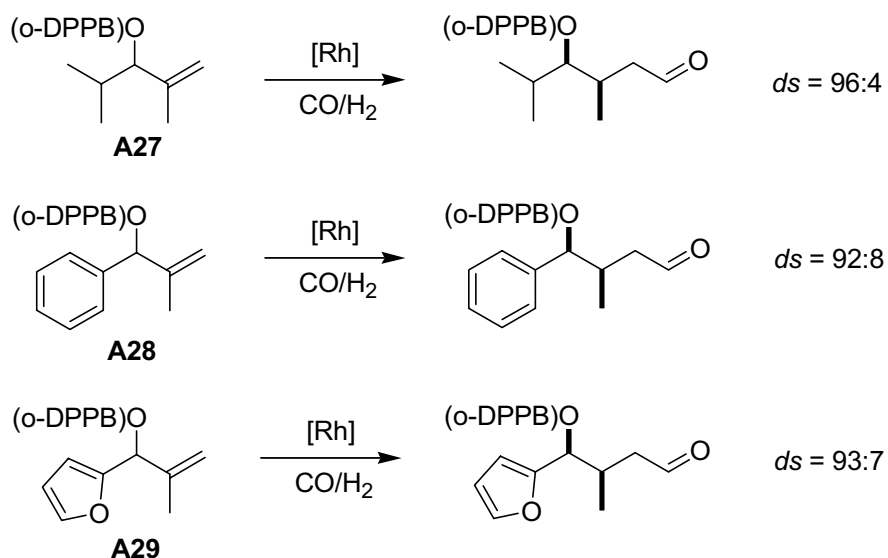


Abb. 16: Hydroformylierung verschiedener Methallylalkohole.

Die entsprechende *anti*-Selektivität der Homomethallylalkohole lässt sich durch ein analoges Modell der Vorzugskonformation erklären, auch dort werden *syn*-Pentan-Wechselwirkungen vermieden, wodurch ebenfalls hohe Diastereoselektivitäten erhalten werden.^[14]

4 Polypropionate

4.1 Allgemeines

Die Naturstoffklasse der Polyketide repräsentiert eine Ansammlung strukturell komplexer Substrate, welche eine breite Palette biologischer Aktivität vorweisen (typisch sind antibiotische, anticancerogene, insektizide oder immunsuppressive Eigenschaften).^[30] Ihnen gemeinsam ist die Biosynthese über den Acetyl-Malonyl-CoA-Syntheseweg, auf dem aus Coenzym A-aktivierten aktivierten Acetyl- oder Malonyl-Gruppen eine Kette aus Acylbausteinen aufgebaut wird (**Abb. 17**).

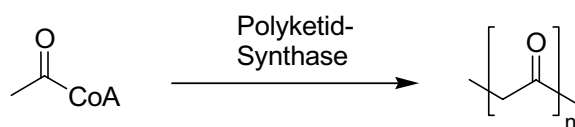


Abb. 17: Biosynthese von Polyketiden.

Der Syntheseweg ist dem der Fettsäurebiosynthese analog, mit dem Unterschied, daß bei der Fettsäurebiosynthese eine Kondensationsrunde mit der vollständigen Reduktion der Acyl-Einheit (Ketosäure-Reduktion, Dehydratisierung, Hydrierung) abgeschlossen sein muß, bevor eine erneute Verlängerung der Fettsäurekette beginnen kann. Dagegen können bei der Polyketidbiosynthese unvollständig reduzierte Intermediate in die nächste Elongationsrunde eingehen, womit eine erheblich größere Diversität als bei den Fettsäuren möglich ist. Zusätzlich wird statt Acetyl-CoA auch Propionyl-CoA als Baustein verwendet, wodurch dann methylverzweigte Ketten entstehen, die als Polypropionate bezeichnet werden.

Ein Beispiel für derartige Naturstoffe ist Rifampin, ein halbsynthetisches Antibiotikum aus *Amycolatopsis mediterranei*, welches gegen Tuberkulose eingesetzt wird (**Abb. 18**). Eines seiner wichtigsten Strukturelemente ist eine lange Polypropionateinheit, die an zwei Stellen methyliert bzw. acetyliert ist.

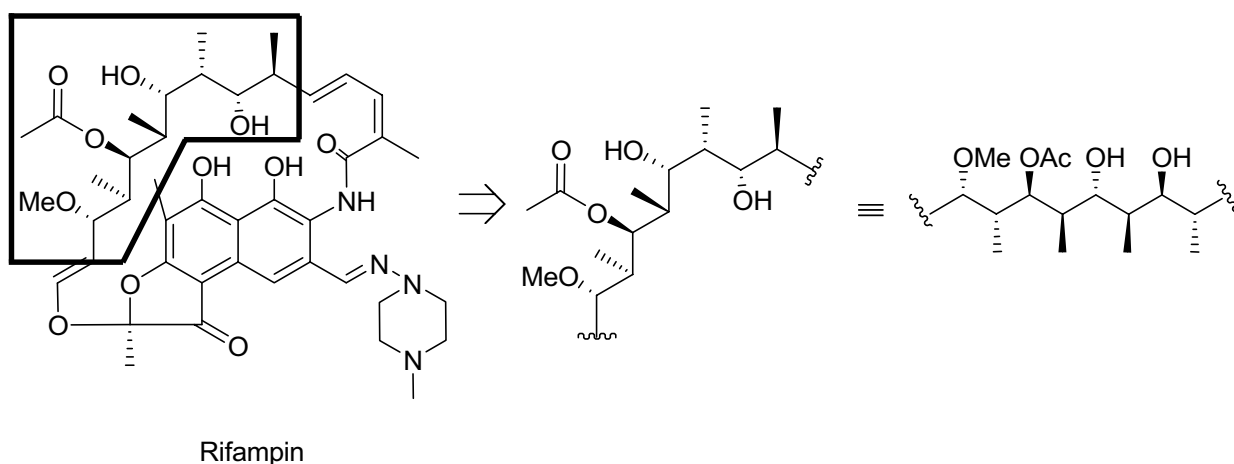


Abb. 18: Rifampin – ein Antibiotikum mit Polypropionateinheit.

Da Polypropionate wichtige Bausteine in Naturstoffen sind, wurden bereits einige Strategien für ihre enantio- und diastereoselektive Synthese entwickelt. Einige dieser Konzepte sollen in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden.

4.2 Polypropionatsynthesen

Das charakteristischste Merkmal von Polypropionaten ist die Abfolge von drei aufeinander folgenden stereogenen Zentren, die sogenannten Stereotriaden (**Abb. 19**).^[10]

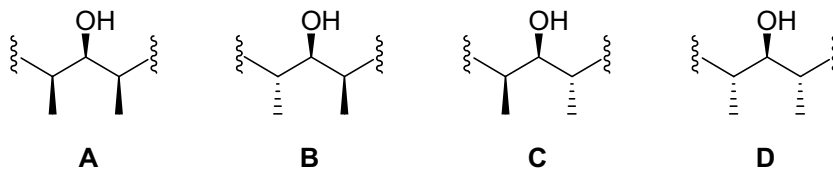
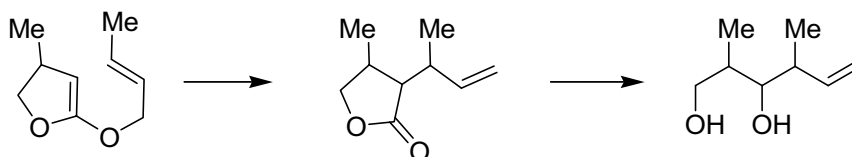


Abb. 19: Stereotriaden.

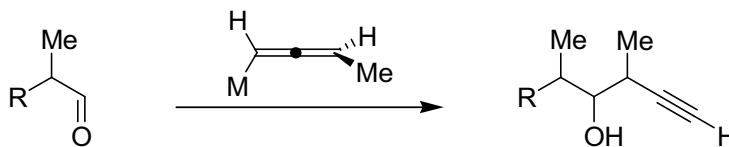
Diese vier Stereotriaden ergeben sich durch die Abfolge der Methyl- und Alkoholgruppe als all-*syn* (**A**), *anti-syn* (**B**), *syn-anti* (**C**) und all-*anti* (**D**) Diastereomere, die untereinander zu komplexen Strukturen kombiniert werden können.

Polypropionate lassen sich auf unterschiedlichste Weise darstellen, beispielsweise durch Claisen-Umlagerungen^[31] wobei in diesem Fall der Ester in einem letzten Schritt hydrolysiert werden muß (**Abb. 20**). Alternativ können Stereotriaden auch die Addition eines Allens an einen Aldehyd erhalten werden, hier wurde bereits eine breite Palette verschiedener Metallorganyle entwickelt.^[32,33]

Aus Claisen-Umlagerungen:



Aus Allenen:



M = Sn, Zn, In, etc.

Abb. 20: Polypropionate aus Claisen-Umlagerungen bzw. aus Allen-Chemie.

Allerdings ist die am häufigsten verwendete Methode der Polypropionatsynthese die Aldol-Reaktion, eine der bekanntesten C-C-verknüpfenden Reaktionen.

4.2.1 Aldol-Reaktionen

Die klassische Aldol-Reaktion wurde 1838 von KANE das erste Mal beschrieben und stellt im Wesentlichen die Addition eines enolisierbaren Substrats (**A30**) an eine Carbonylverbindung (**A32**) dar (**Abb. 21**).^[34] In der klassischen Bedeutung waren nur die Reaktionen von Aldehyden und Ketonen untereinander gemeint, im modernen Sinne wird „Aldol-Reaktion“ für alle Reaktionen zwischen enolisierbaren Substraten und Carbonylverbindungen verwendet.^[35]

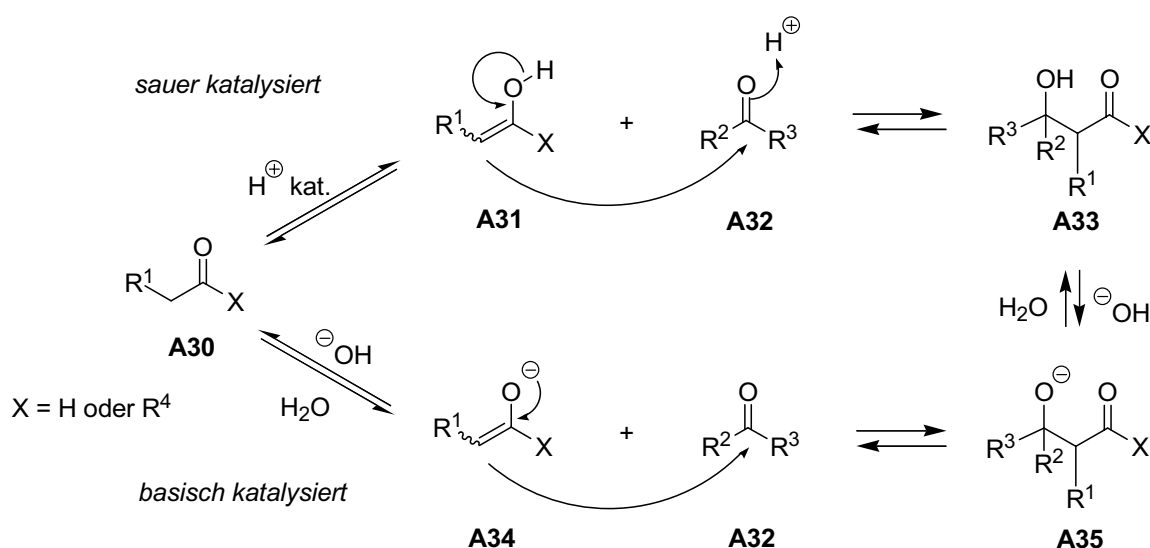
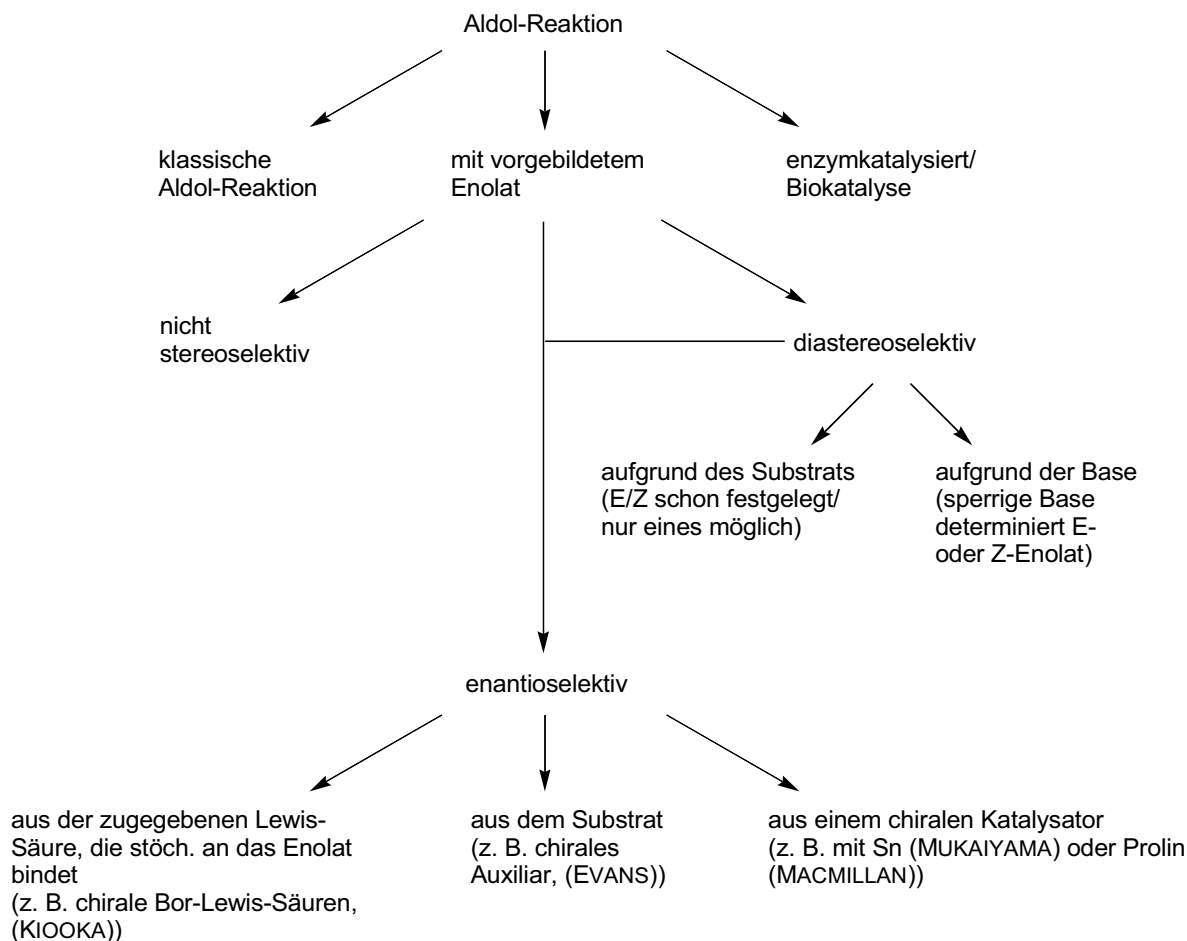


Abb. 21: Aldoladdition: allgemeine Säure- oder Basenkatalyse.

Die Aldolreaktion kann sowohl säure- als auch basenkatalysiert ablaufen; es bildet sich dabei ein Enol (**A31**) bzw. Enolat (**A34**), welches sich anschließend an die Carbonylgruppe (**A32**) addiert. Da durch die Addition bis zu zwei neue Stereozentren gebildet werden (**A33** bzw. **A35**), kann es für eine Synthese notwendig sein die Selektivität der Reaktion zu kontrollieren. Es wurden bereits unterschiedliche Strategien zur Kontrolle der Enantio- und Diastereoselektivität der Aldol-Reaktion entwickelt, einige davon sind in **Schema 1** dargestellt.



Schema 1: Schematisierung von Aldol-Reaktionen.

Die in **Schema 1** dargestellten Strategien lassen sich untereinander und auch mit anderen kombinieren, wodurch die Aldol-Reaktion auf ein großes Methodenarsenal zurückgreifen kann. Eine wichtige Technik ist die der dirigierten Aldoladdition, die auf vorgebildeten Enolaten basiert. Diese Methode hat allgemeine Verwendung gefunden, da sich auf diese Weise Diastereoselektivitätsprobleme elegant lösen ließen. Es gibt inzwischen eine breite Auswahl möglicher Enolate, darunter Titan-Enolate (auch mit chiralen Liganden)^[36,37] Zinn-Enolate^[38,39] oder Zirkonium-Enolate.^[40] Bekannte vorgebildete Enoläquivalente sind unter anderem die Silylenolether für Aldol-Reaktionen nach MUKAIYAMA,^[41] auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, und die ebenso bekannten Borenolate (Kap. 4.2.1.1).

4.2.1.1 Borenolate

Ein wichtiges Instrument für die Stereokontrolle der Aldolreaktion ist der Einsatz von Borenolaten. Einige der bekanntesten Beiträge über die Verwendung der Borenolate in der organischen Synthese lieferte H. C. BROWN.^[42]

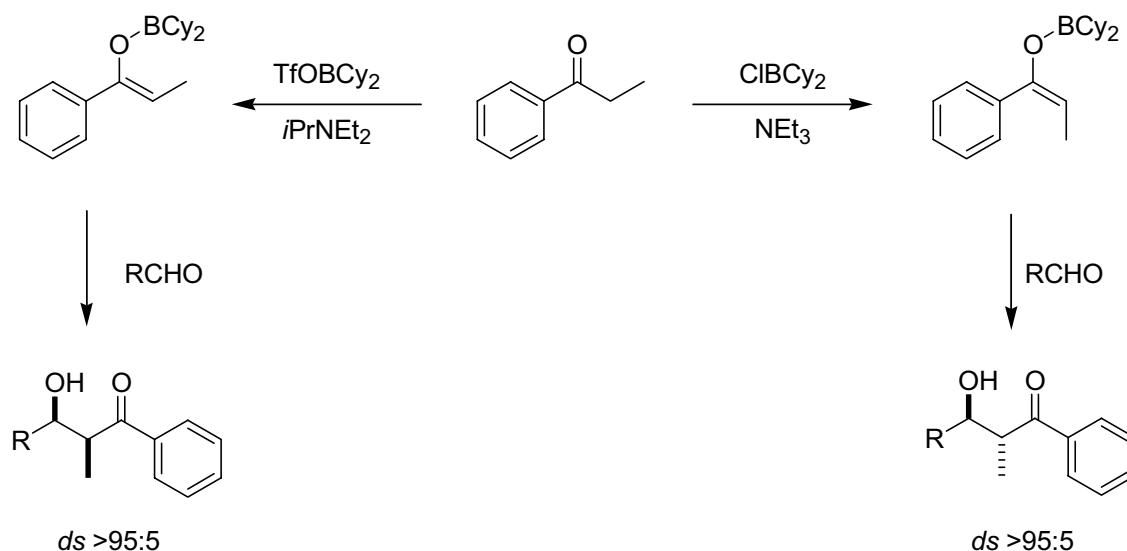


Abb. 22: Diastereoselektivität von Borenolat-vermittelten Aldol-Reaktionen nach BROWN.^[43]

Durch den Einsatz unterschiedlicher Borane (z. B. Dicyclohexylborchlorid oder -triflat) konnten in Kombination mit verschiedenen Aminbasen selektiv *E*- oder *Z*-Borenolats erzeugt werden, die mit Aldehyden in sehr guten Diastereoselektivitäten (bis zu >95:5) zum entsprechenden Additionsprodukt reagierten (**Abb. 22**). Diese Diastereoselektivitäten lassen sich durch das ZIMMERMAN-TRAXLER-Modell des Übergangszustands erklären. Durch den sechsgliedrigen Übergangszustand erhält man im Falle des *E*-Enolats das *anti*-Aldol-Produkt, für das *Z*-Enolat jedoch das entsprechende *syn*-Produkt.^[44]

4.2.1.2 EVANS-Auxiliare

Chirale Auxiliare sind mit Erfolg in der Synthese von Polypropionaten eingesetzt worden. Ein herausragendes Beispiel für deren Einsatz in der asymmetrischen Aldol-Reaktion zeigte EVANS mithilfe der Oxazolidinon-Derivate (**Abb. 23**).^[45] Hier kommen neben den bereits erwähnten Borenolaten auch Magnesiumenolats zum Einsatz.

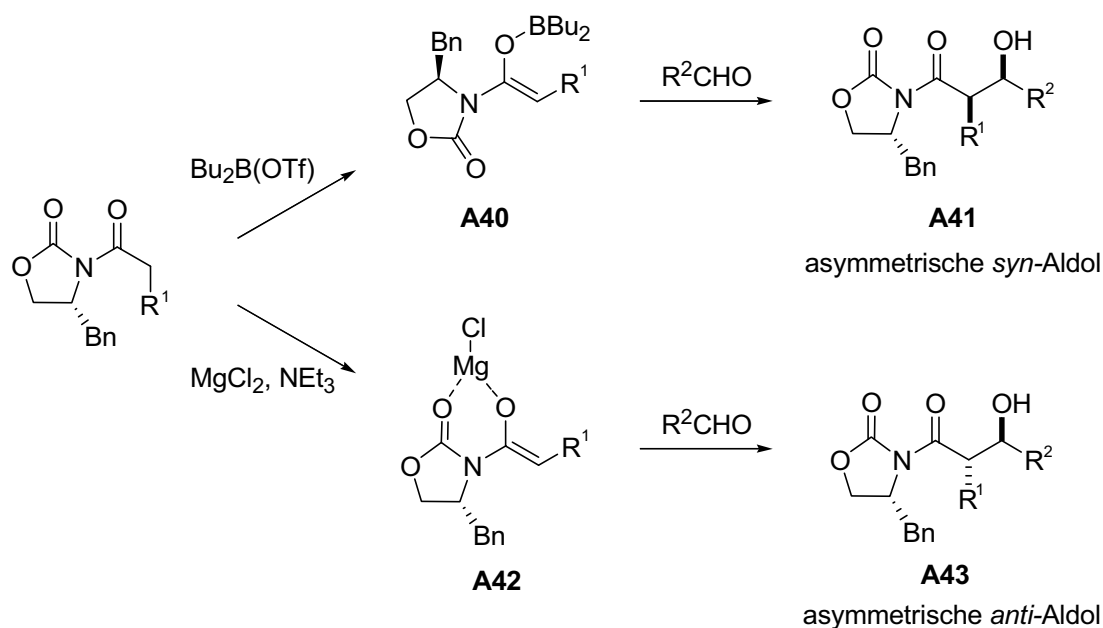


Abb. 23: EVANS-Auxiliare in der Polypropionatsynthese.

Hier wird ein chirales Enolat (**A40** bzw. **A42**) erzeugt, welches dann diastereoselektiv an eine achirale Carbonyleinheit addiert; dabei bilden sich je nachdem, ob eine Koordination des Auxiliars mit dem Enolatmetall stattfindet oder nicht, die *syn*- (**A41**), bzw. die *anti*-Aldol-Produkte (**A43**). Die 1981 erstmals publizierte asymmetrische *syn*-Aldol-Reaktion ergibt mithilfe des Borenolats hervorragende Diastereoselektivitäten bei guten Ausbeuten. Die 2002 entwickelte entsprechende *anti*-Variante, bei der ein Magnesium-Enolat erzeugt wird, erzielt in Abhängigkeit von dem Substrats ebenfalls Diastereoselektivitäten von bis zu 97:3.^[46] Ein Nachteil der jeglicher chiraler Auxiliare ist jedoch die Notwendigkeit, sie später in der Synthese wieder abspalten zu müssen, wobei jedoch auch hier verschiedene Methoden zur Verfügung stehen.

4.2.1.3 Organokatalyse

Eine weitere Möglichkeit, Polypropionate durch Aldol-Reaktionen darzustellen ist die Organokatalyse. Hierzu sind verschiedenste Methoden publiziert worden, unter anderem mithilfe von Chinchona-Alkaloiden^[47] oder “planar-chiralen” Derivaten des 4-(Dimethylamino)pyridins^[48], wobei die wohl bekannteste Variante jene mit Prolin als Katalysator ist.^[49] Hier konnte MACMILLAN mit der enantioselektiven gekreuzten Aldol-Reaktion für eine breite Palette von Aldehyden sehr gute Enantio- und Diastereoselektivitäten erhalten.^[50]

4.3 Addition von Allylboronaten

Eine Alternative zur Aldol-Chemie ist die Addition einer Allylmetallspezies, die zu Homoallylalkoholen führt. Letztere lassen sich durch oxidative Alkenspaltung zu den entsprechenden Aldolprodukten funktionalisieren.

Einen wichtigen Beitrag dazu leisteten R. W. HOFFMANN^[55] und W. R. ROUSH^[56] mit der Entwicklung von chiralen Allylboronaten für die enantioselektive Synthese. ROUSH erhielt durch den Einsatz enantiomerenreiner Allylboronate (**A36** und **A37**) Homoallylalkohole in guten bis sehr guten Selektivitäten (**Abb. 26**).^[57] Die Enantioselektivität der Reaktion wird durch das Diisopropyltartrat induziert, das das chirale Rückgrat des Boronsäureesters bildet. Diese Methode wurde bei der Synthese des Antibiotikums Bafilomycin eingesetzt.^[58]

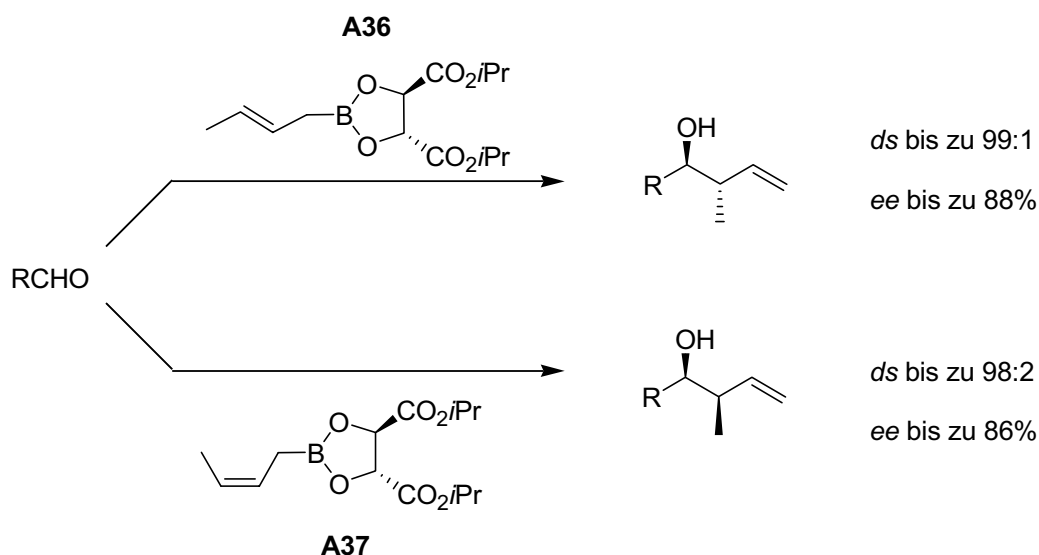


Abb. 26: Stereoselektive Addition von Allylboronaten nach ROUSH.

Mit dem gleichen Konzept gelang HOFFMANN eine elegante Synthese von (9*S*)-Dihydroerythronolid A, bei der chirale Butenylboronsäureester verwendet wurden (**Abb. 27**).^[59]

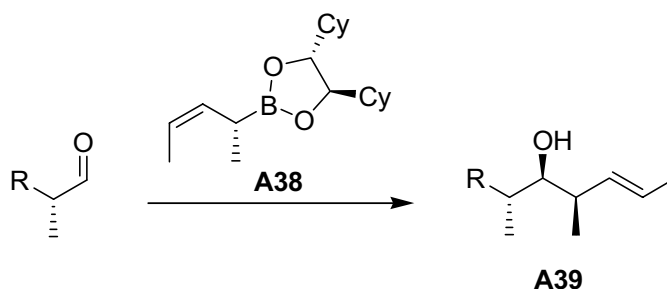


Abb. 27: HOFFMANN'S Allyl-Boronate.

Durch die Addition des chiralen *Z*-Enoläquivalents (**A38**) an einen α -chiralen Aldehyd konnte durch doppelte Stereodifferenzierung die *anti-syn* Stereotriade (**A39**) mit einer Diastereoselektivität von >95% erhalten werden. Durch diese Methode lassen sich chirale Aldehyde in alle vier Stereotriaden überführen. Präparativ gestaltet sich die Synthese der all-*syn* (**A**, **Abb. 19**) bzw. der *syn-anti* Triade (**C**) jedoch etwas schwieriger, da man unter hohen Drücken (10 kbar) arbeiten muß. Ein generelles Manko dieses Typs von Aldol-Reaktionen ist, daß das jeweilige Borreagenz äquimolar zugesetzt werden muß und nicht zurückgewonnen werden kann, was bei den chiralen Borreagenzien besonders nachteilig wirkt.

4.4 *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Polypropionaten ist die Hydroformylierung von Olefinen (Kap. 3.2.2). Hier konnten BREIT *et al.* bereits die Tür zu einer effizienten Synthese aufstoßen.^[13,14,28] Durch aktive und passive Substratkontrolle lassen sich drei der vier Stereotriaden (**Abb. 19**) mit der Hydroformylierung in sehr guten Diastereoselektivitäten erhalten (**Abb. 28**).^[10,60]

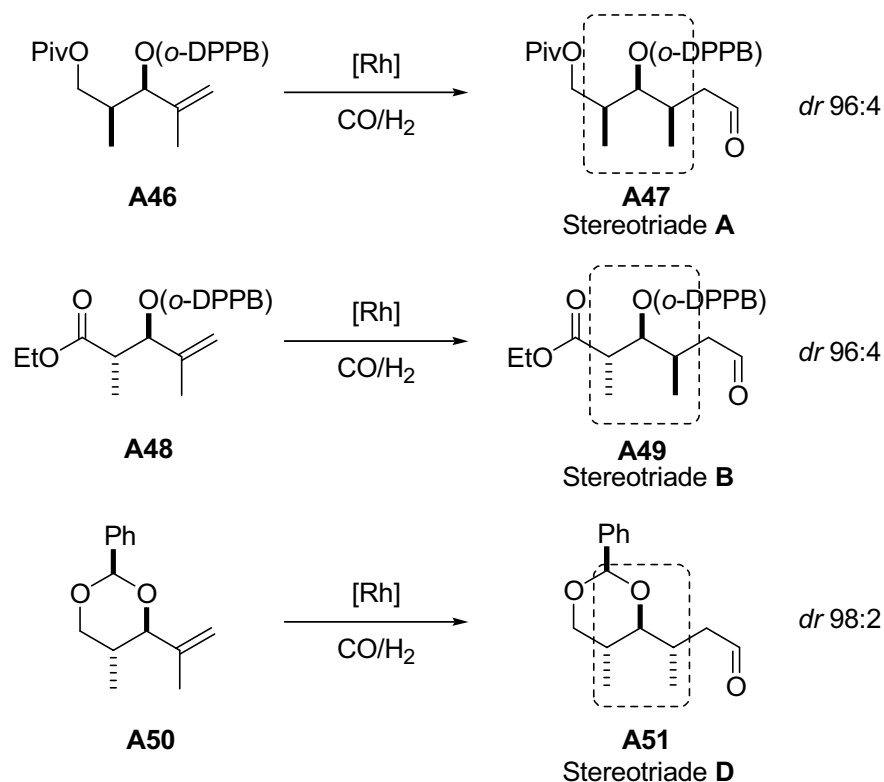


Abb. 28: Polypropionatsynthese durch Hydroformylierung.

Durch aktive Substratkontrolle konnten die Stereotriaden **A** (**A47**, *ds* 96:4) und **B** (**A49**, *ds* 96:4) in hervorragenden Selektivitäten synthetisiert werden. Mithilfe passiver Substratkontrolle wurde **A50** mit ebenfalls exzellenter Diastereoselektivität zur Stereotriade **D** (**A51**, *ds* 98:2) hydroformyliert. Damit stellt die Hydroformylierung eine äußerst elegante und vor allem sehr atomökonomische Möglichkeit dar, Polyketide aufzubauen. Bisher wurde jedoch die *syn-anti* Stereotriade **C** nur auf Umwegen erhalten,^[60] und auch der Aufbau von Polypropionatketten mit direkt aufeinander folgenden Stereotriaden gestaltet sich schwierig, da die Aldehydfunktion durch eine CH₂-Einheit von der vorangehenden Methylgruppe getrennt ist.

5 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen inwieweit die *o*-Diphenylphosphanylbenzoat (*o*-DPPB)-dirigierte, Rhodium-katalysierte Hydroformylierung als Schlüsselschritt zur iterativen stereoselektiven Synthese von Polypropionaten dienen kann (**Abb. 29**).

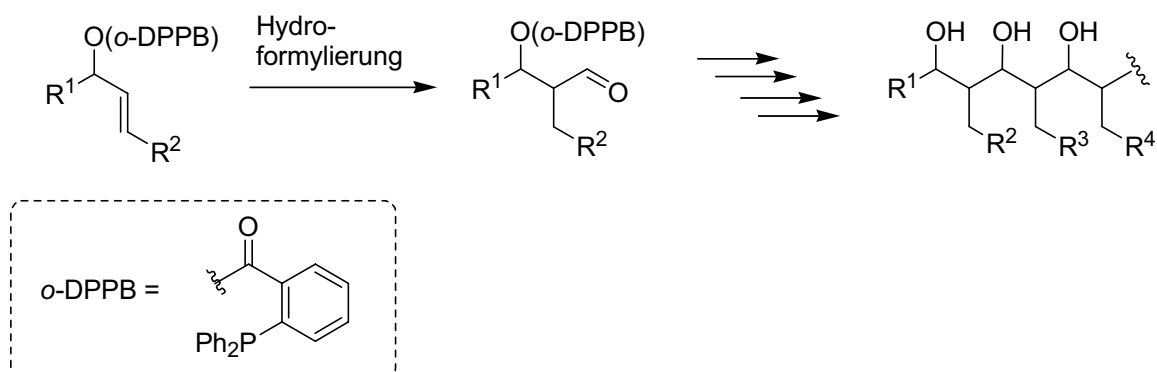


Abb. 29: Die Hydroformylierung als Schlüsselschritt einer Polypropionatsynthese.

In diesem Zusammenhang war bereits gezeigt worden,^[61] daß die Hydroformylierung unsubstituierter terminaler und 1,2-disubstituierter Olefine einen alternativen Weg zum Aufbau des *anti*-Aldol-Retrans^[62] darstellt (**Abb. 30**).

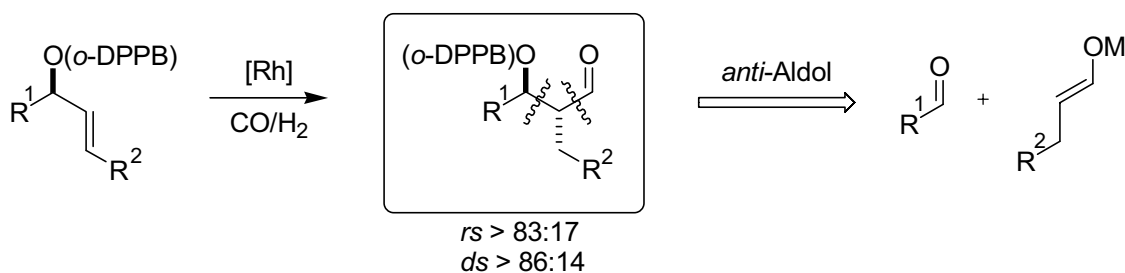


Abb. 30: Aufbau eines *anti*-Aldol-Retrans durch Hydroformylierung.

In einem ersten Schritt sollte daher diese bestehende Hydroformylierungsmethode dahingehend optimiert werden, möglichst hohe Regio- und Diastereoselektivitäten für ein breites Spektrum an Substraten (Variation von R^1 und R^2) zu erhalten.

Im Anschluß daran sollten ein Additions- und ein Umesterungsschritt erfolgen, womit die *RDG* am Ende der wachsenden Polypropionatkette erneut die Selektivität der Hydroformylierung kontrollieren könnte. In **Abb. 31** ist die gesamte *RDG*-kontrollierte Polypropionatsynthese schematisch dargestellt:

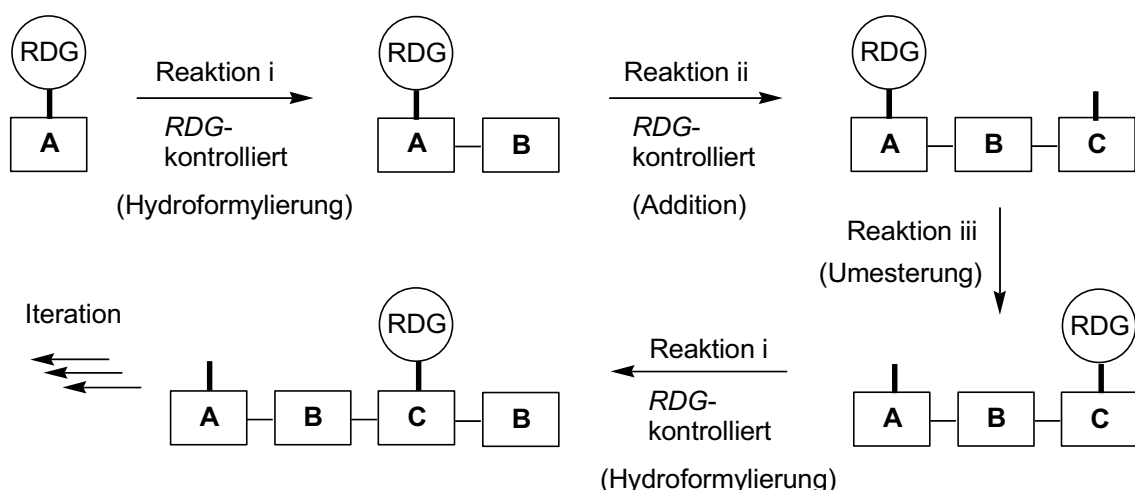


Abb. 31: Schematische Darstellung des iterativen Polypropionataufbaus.

Es sollte untersucht werden, ob eine *RDG*-kontrollierte diastereoselektive Addition eines Vinylmetalls mit der *o*-DPPBA als dirigierender Gruppe möglich wäre. Eine eventuell erzielbare Selektivität der Additionsreaktion sollte dann hinsichtlich ihres Ursprungs in passiver oder aktiver Stereokontrolle (siehe Kap. 2.2 und Kap. 2.4) überprüft werden. Zudem stellte sich die Frage, ob sich *in situ* an die Addition eine Umesterungsreaktion anschließen könnte, wonach die *o*-DPPB-Gruppe in Allylposition stehen würde (**Abb. 32**).

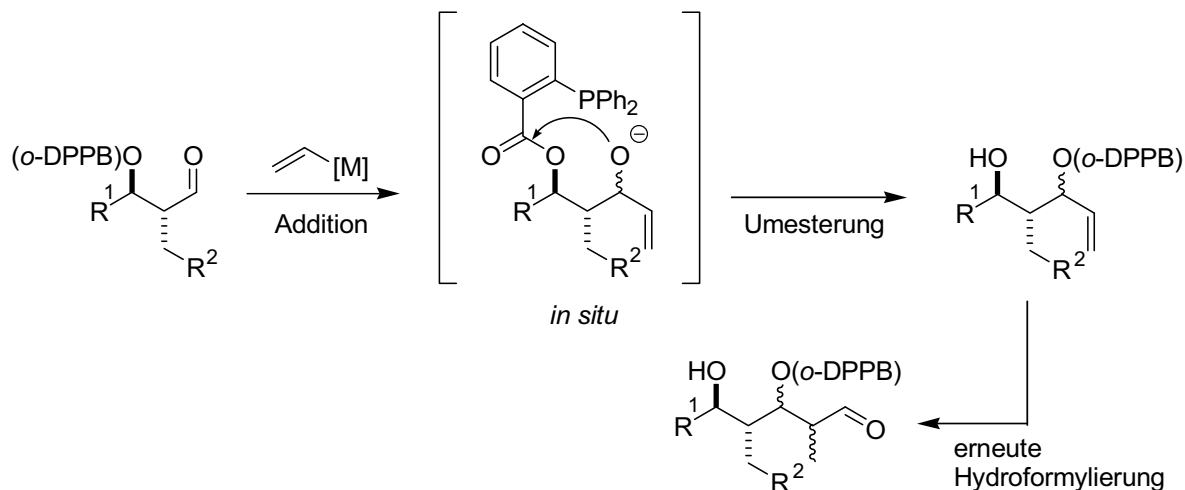


Abb. 32: Iterative Synthese von Polypropionaten.

Ziel der Arbeit war es daher abschließend zu untersuchen, unter welchen Bedingungen eine erneute Hydroformylierung zur Kettenverlängerung möglich ist, womit dann die gesamte Reaktionsfolge wiederholt werden könnte.

II. Eigene Ergebnisse

6 Hydroformylierungen

6.1 Auswahl und Synthese der Substrate

Um die Anwendbarkeit der regio- und diastereoselektiven Hydroformylierung auf eine möglichst breite Palette verschiedenster Olefine zeigen zu können, wurden unterschiedliche sekundäre Allylalkohole mit un- oder 1,2-disubstituierter Doppelbindung dargestellt.

6.1.1 1,2-disubstituierte Substrate

Die sterische und stereoelektronische Umgebung der *o*-DPPB-Gruppe kann großen Einfluß auf die Selektivität der Hydroformylierung haben,^[13,14] daher sollte zunächst die Auswirkung des sterischen Aufwands des Restes R auf die Hydroformylierung untersucht werden. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Substrate mit Alkyl- oder Aryl-Resten dargestellt (**Abb. 33**): Durch eine einfache 1,2-Addition eines Grignard-Reagenzes an Crotonaldehyd konnten die literaturbekannten Alkohole **1**,^[63] **2**,^[64] **3**,^[65] in moderaten Ausbeuten erhalten werden.

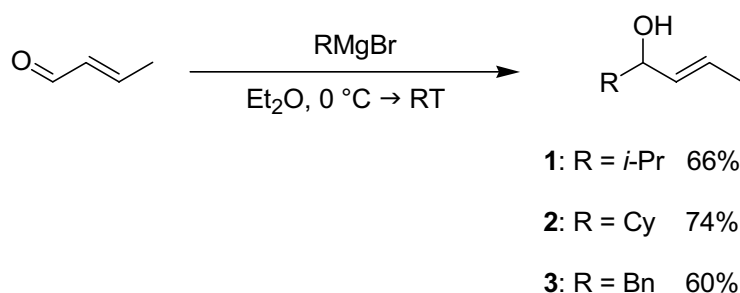


Abb. 33: Allylalkohole aus Grignard-Additionen.

Um die Möglichkeit zu haben, an gegenüberliegenden Enden des Moleküls gerüstaufbauende Reaktionen durchführen zu können, wurden zudem Alkohole mit einer weiteren funktionellen Gruppe synthetisiert. Aus Gründen der einfachen Verfügbarkeit wurden hierfür Methylester ausgewählt.

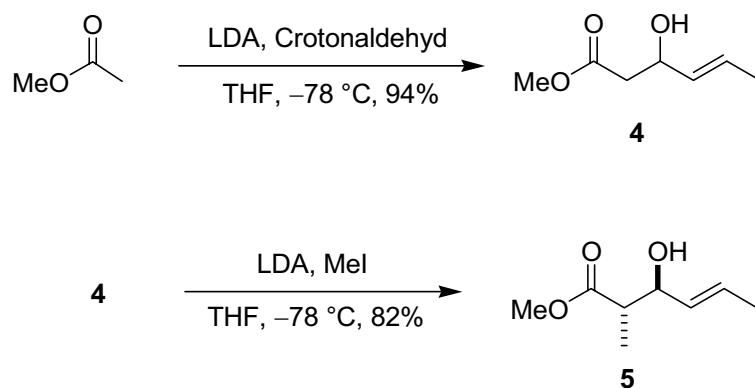


Abb. 34: Darstellung der Allylalkohole **4** und **5**.

Durch die Kondensation von Methylacetat mit Crotonaldehyd konnte der Alkohol **4** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (**Abb. 34**);^[66] anschließende FRATER-Alkylierung^[67] mit LDA und Methylodid lieferte den Allylalkohol **5**^[68] in guter Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität (>95:5).

Um einen direkten Vergleich zwischen *E*- und *Z*-substituierten Olefinen ziehen zu können, wurde analog zum *E*-Isopropyl-but-2-en-1-ol **1** das *Z*-Isomer **7** synthetisiert (**Abb. 35**). Dies konnte aus dem entsprechenden Alkin **6**, welches durch Addition von Propinylolithium an Isobutyraldehyd erhalten wurde,^[69] durch Lindlar-Hydrierung mit Pd/BaSO₄ in guten Ausbeuten dargestellt werden.^[70]

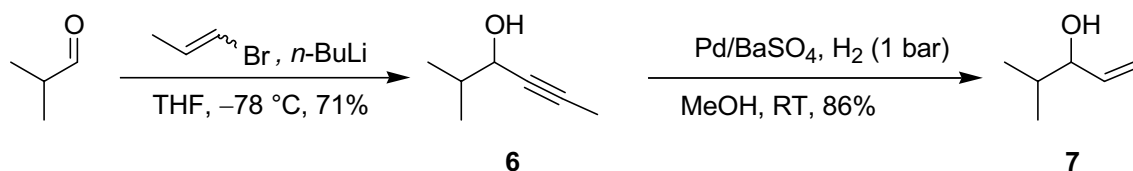
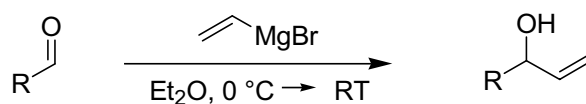


Abb. 35: Darstellung des Allylalkohols **7**.

6.1.2 Unsubstituierte Substrate

Analog zu den 1,2-disubstituierten Olefinen wurde eine breite Palette sekundärer Allylalkohole mit terminaler Doppelbindung synthetisiert. Neben dem kommerziell erhältlichen But-3-en-2-ol (R = Me) wurden auf literaturbekanntem Weg Allylalkohole mit Isopropyl-,^[71] Cyclohexyl-,^[72] *t*-Butyl-^[73] und Benzylrest^[74] in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten durch die Addition von Vinylmagnesiumbromid an den entsprechenden Aldehyd dargestellt (**Abb. 36**).



8: R = *i*-Pr 91%

9: R = Cy 92%

10: R = *t*-Bu 53%

11: R = Bn 62%

Abb. 36: Darstellung von Alkyl- und Aryl-Allylalkoholen.

Des weiteren wurden ebenfalls analog zu den 1,2-disubstituierten Alkenen die Synthese terminaler Olefine mit Methoxycarbonyl-Rest durchgeführt, um auch hier die späteren Synthesemöglichkeiten zu erweitern und einen Vergleich mit den entsprechenden *E*-Alkenen ziehen zu können. Die Darstellung von **13** erfolgte durch Addition des Lithiumenolats von Methylacetat an Acrolein und anschließender FRATER-Alkylierung in guten Ausbeuten (**Abb. 37**).

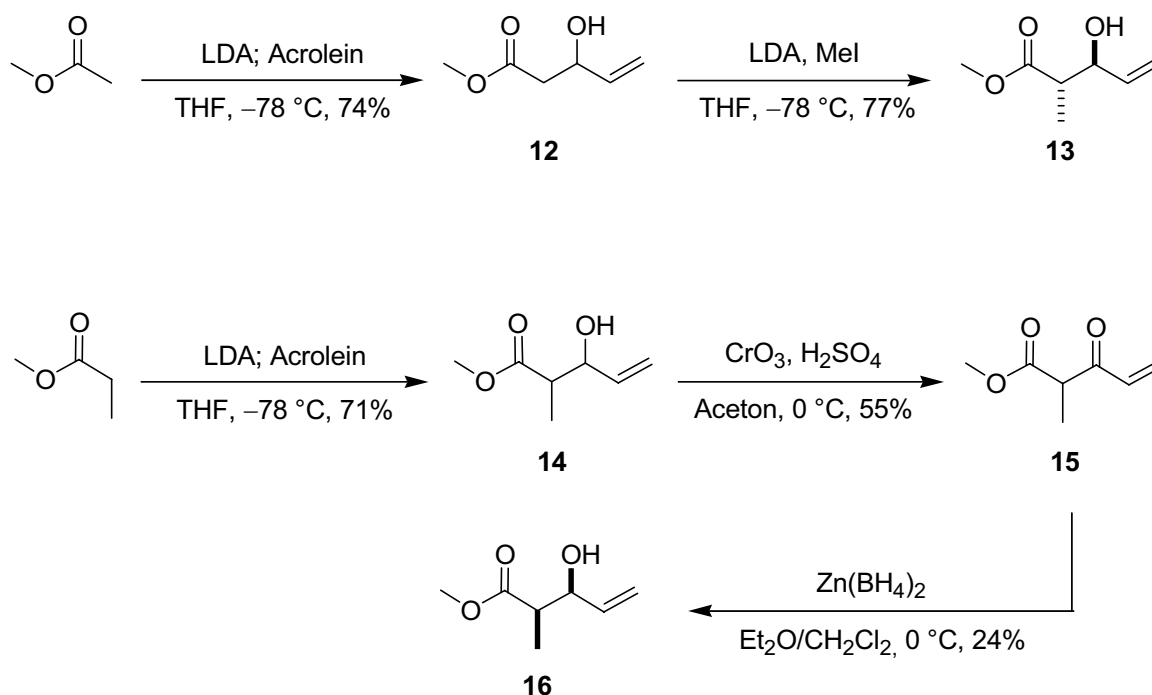


Abb. 37: Darstellung von Methoxycarbonyl-substituierten Allylalkoholen.

Um das *anti*-Substitutionsmuster von **13** mit dem entsprechenden *syn*-Derivat vergleichen zu können, wurde auf dem Weg der beschriebenen Enolat-Addition von Methylpropionat

an Acrolein der Allylalkohol **14** erhalten, welcher sodann durch JONES-Oxidation zum β -Ketoester **15** oxidiert wurde.^[75] Die darauffolgende Zinkborhydrid-vermittelte diastereoselektive Reduktion zum *syn*-Allylalkohol^[76] lieferte **16** in 24% Ausbeute (**Abb. 37**). Die relativ schlechte Ausbeute konnte auf das Problem der Polymerisierung zurückgeführt werden (**Tab. 1**).

Tab. 1: Optimierungsversuche zur $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Reduktion.

Nr.	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (eq.) [*]	Lösungsmittel	Additiv	Zugabe- zeit	Ausbeute
1	1.5	Et_2O	-	5 min	10%
2	1.5	Et_2O	-	15 min	7%
3	0.63	Et_2O	-	20 min	Spuren
4	1.5	Et_2O	Cyclohexen 1.0 eq.	45 min	Spuren
5	1.5	$\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$	-	20 min	-
6	1.5	$\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-	45 min	24%

^{*} als Lösung in Ether.

Wie anhand von **Tab. 1** erkennbar ist, führten weder eine Variation der Zutropfzeit (Eintrag 2), oder eine Verringerung der an Menge $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (Eintrag 3) zu einer Erhöhung der Ausbeute. Diese Ergebnisse konnte durch die Zugabe von Cyclohexen, das eventuell noch vorhandene Borane abfangen sollte, nicht verbessert werden (Eintrag 4). Wenn **15** in THF vorgelegt wurde (Eintrag 5) wurde kein Produkt erhalten. Erst durch Verwendung von CH_2Cl_2 als nicht koordinierendes Lösungsmittel und sehr langsames Zutropfen der $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung konnte eine bessere Ausbeute erzielt werden (Eintrag 6).

In der Literatur wird zwar explizit darauf hingewiesen,^[77] daß die Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ innerhalb von 5 min abgeschlossen sein sollte, dennoch konnte durch längere Reaktionszeiten ein besseres Ergebnis erzielt werden. Die hier erwähnten Probleme der Polymerisation dürften auf die höhere Reaktivität der unsubstituierten Doppelbindung von **15** im Vergleich zu den literaturbekannten 1,1- oder 1,2-disubstituierten Allylketonen zurückzuführen sein. Auf weitere Optimierungsversuche wurde verzichtet, da eine ausreichende Menge **16** erhalten werden konnte.

Als weiteres Substrat neben den Methoxycarbonyl-substituierten Allylalkoholen sollten die entsprechenden silylgeschützten Alkohole synthetisiert werden, um auch die

Auswirkungen einer routinemäßig verwendeten, sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe auf die Diastereoselektivität der Hydroformylierung zu untersuchen. Daher wurde zunächst der Methyl ester **13** nach literaturbekannter Vorschrift mit LiAlH_4 in guten Ausbeuten zum Diol **17** reduziert und der primäre Alkohol anschließend als TBS-Ether **18** geschützt (Abb. 38).^[78]

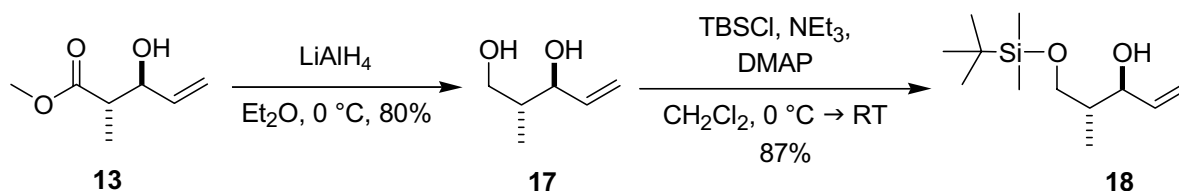


Abb. 38: Darstellung von **18**.

Einen weiteren sterisch und präparativ interessanten Rest stellt das als Evans-Auxiliar bekannte Oxazolidinon-Gerüst dar. Mithilfe dieses „Restes“ wäre es möglich, ein enantiomerenreines Substrat zu erhalten und später, nach den bereits erwähnten Abspaltungsschritten des Auxiliars (Kap. 4.2.1.2), eine Vielzahl von weiteren gerüstaufbauenden Reaktionen durchführen zu können.

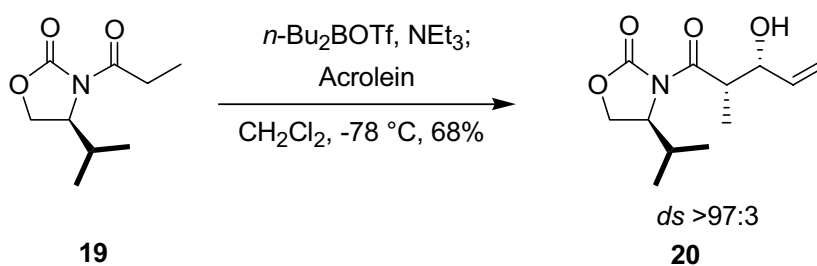


Abb. 39: Darstellung des Oxazolidinon-Derivats **20**.

Dazu wurde (*S*)-4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on **19** nach der literaturbekannten Synthese mit Di-*n*-Butyltriflat und Triethylamin zum entsprechenden Borenolat umgesetzt, welches anschließend durch Addition an Acrolein das Produkt **20** in akzeptabler Ausbeute (Abb. 39) und sehr guter Diastereoselektivität (>97:3) lieferte.^[78]

Auf diese Weise war eine kleine Bibliothek unterschiedlichster Allylalkohole aufgebaut und es konnte nun die dirigierende Gruppe eingeführt werden.

6.1.3 Veresterung der Allylkohole mit *o*-DPPBA

Als nächster Schritt folgte nun die Einführung der *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoesäure als Reagenz-dirigierende Gruppe durch die Veresterung mit den verschiedenen Allylkoholen. Dies erfolgte nach dem STEGLICH-Protokoll^[79] mit Dicyclohexylcarbodiimid als Carbonsäureaktivator und Dimethylaminopyridin als zusätzlichem Katalysator. Man erhielt die entsprechenden *o*-DPPB-Ester in guten Ausbeuten (**Tab. 2**).

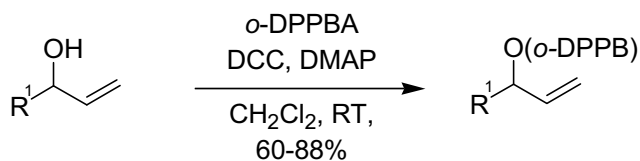
Tab. 2: Veresterung der Allylkohole mit der dirigierenden Gruppe.

Nr.	Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute [%]
1	1	<i>i</i> -Pr	Me (<i>E</i>)	21	83
2	7	<i>i</i> -Pr	Me (<i>Z</i>)	22	44
3	2	Cyclohexyl	Me	23	67
4	3	Bn	Me	24	92
5	5		Me	25	78
6	4		Me	26	85

* Konfiguration relativ zum *o*-DPPB-Ester.

Wie sich in **Tab. 2** erkennen läßt, verliefen die Veresterungen der 1,2-disubstituierten Allylkohole in guten Ausbeuten, wobei der gut kristallisierende Benzyl-Ester (**24**, Eintrag 4) die besten Ergebnisse brachte. Es zeigte sich, daß das *Z*-Substitutionsmuster von **22** (Eintrag 2) die Veresterung erschwerte, weshalb hier nur 44% Ausbeute erzielt werden konnte.

Auch die unsubstituierten Allylkohole wurden nach dem STEGLICH-Protokoll verestert, und die entsprechenden *o*-DPPB-Ester wurden in guten Ausbeuten erhalten (**Tab. 3**)

Tab. 3: Veresterung terminaler Allylalkohole.

Nr.	Edukt	R ¹	Produkt	Ausb. [%]	Nr.	Edukt	R ¹	Produkt	Ausb. [%]
1	a)	Me	27	88	6			32	76
2	8	<i>i</i> -Pr	28	85	7		(<i>anti</i>) ^b	33	86
3	9	Cyclohexyl	29	68	8		(<i>syn</i>) ^b	34	78
4	10	<i>t</i> -Bu	30	60	9		(<i>anti</i>) ^b	35	82
5	11	Bn	31	89	10		(<i>syn</i>) ^b	36	87

a) kommerziell erhältlich. b) Konfiguration relativ zum *o*-DPPB-Ester.

Auch im Falle der terminalen *o*-DPPB-Ester wurden gute bis sehr gute Ausbeuten bei der Veresterung erzielt (**Tab. 3**), wobei hier häufiger kristalline Produkte erhalten werden konnten als bei den 1,2-disubstituierten Analoga. Das beste Ergebnis erzielte wiederum der Benzyl-Ester (**31**, Eintrag 5). Als am schwierigsten zur Reaktion zu bringen erwies sich wie angenommen das Substrat mit *t*-Butyl-Rest (**30**, Eintrag 4), da in diesem Fall der sterische Aufwand in α -Position am größten war.

Mit dieser Auswahl an *o*-DPPB-Estern in den Händen war es nun möglich, die Hydroformylierung an verschiedensten Substrattypen zu testen.

6.1.4 Fazit

Durch literaturbekannte Standardtransformationen ist es möglich, eine große Anzahl von äußerst unterschiedlichen Allylalkoholen zu synthetisieren und diese in die benötigten *o*-DPPB-Ester zu überführen. Da sie zudem im Multi-Gramm-Maßstab zugänglich, oft kristallin und quasi unbegrenzt lagerbar sind, stellen sie äußerst wertvolle Substrate für die Polypropionatsynthese dar.

6.2 Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und terminalen Olefinen

Bei der Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und terminalen Olefinen können theoretisch vier verschiedene diastereomere und regioisomere Hydroformylierungsprodukte entstehen (**Abb. 40**, Aldehyde **A-D**): Da die KEULEMANS-Regel (Kap. 3.2.1) sich auf 1,2-disubstituierte Olefine nicht anwenden lässt, können sich die Regioisomere **C** und **D** bilden, sowie, aufgrund der Möglichkeit des Katalysators von zwei diastereotopen Seiten anzugreifen, die Aldehyde **A** und **B**.

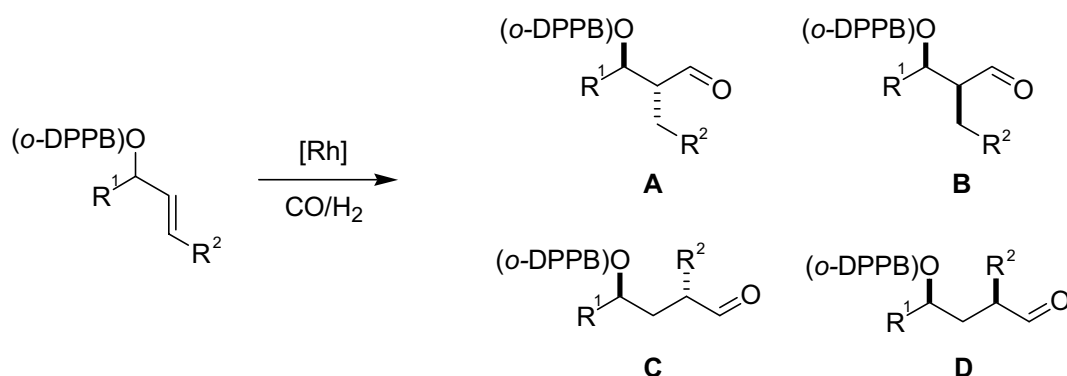


Abb. 40: Hydroformylierungsprodukte 1,2-disubstituierter und terminaler Olefine.

Es konnte aber in früheren Experimenten bereits gezeigt werden, daß die Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und terminalen Olefinen *anti*-selektiv mit dem Diastereomer **A** als Hauptdiastereomer verläuft.^[61] Die Diastereoselektivität der Reaktion erklärt sich, ähnlich wie bei den Methallyl- und Homomethallylsubstraten, aus der Vorzugskonformation der *o*-DPPB-Ester. Wie schon in Kap. 3.2.2 am Beispiel eines Methallylalkohols erläutert wurde, nimmt der Ester eine Konformation ein, in welcher die Carbonylgruppe und die allylische C,H-Bindung *syn*-periplanar stehen (**Abb. 41**).

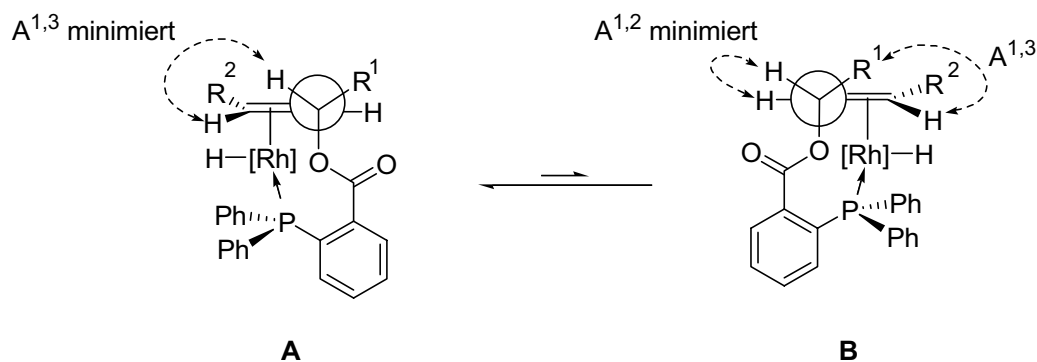


Abb. 41: Mögliche Reaktivkonformationen.

In Konformer **A** wird die Doppelbindung zudem so gedreht, daß keine $A^{1,3}$ -Spannung zwischen der allylischen C,H-Bindung und der Methylgruppe (R^2) auftritt, woraus sich das *anti*-Isomer ableiten lässt. Zum entsprechenden *syn*-Isomer führt Konformation **B**, wobei hier zwar die $A^{1,2}$ -Wechselwirkung minimiert ist, jedoch eine $A^{1,3}$ -Spannung zwischen dem vinyliischen H und der Carbonyleinheit auftritt. Dies ist energetisch ungünstiger, wie auch eine Monte-Carlo-MMFF-Konformationssuche mit dem Programm Spartan gezeigt hat.^[80,81] Dabei wurden die relativen Energien der beiden Konformationen **A** und **B** des *o*-DPPB-Esters ohne den Rhodiumkomplex berechnet und verglichen (**Tab. 4**).

Tab. 4: Vergleich der relativen Energien der Konformere **A** und **B** (vgl. **Abb. 41**).

Nr.	Konformer	R^2	E_{rel} [kcal/mol]*
1	A	Me	0
2	B	Me	5.1
3	A	H	0
4	B	H	3.7

* relative Energie im Vergleich zum jeweils energetisch niedrigeren Konformer.

Dabei zeigte sich, daß der Energieunterschied der Konformere mit 5.1 kcal/mol ($R^2 = \text{Me}$) bzw. 1.7 kcal/mol ($R^2 = \text{H}$) deutlich für das **A**-Konformer als bevorzugte Form spricht.

Zusätzlich zu diesen Allylspannungen kann aufgrund von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen mit dem Substituent R die Diastereoselektivität der Reaktion auch abhängig von dessen sterischen Aufwand sein (**Abb. 41**).^[81]

Die Regioselektivität der Hydroformylierung hingegen wird von der Hydrorhodierung (vgl. Kap. 3.1, **Abb. 8**, Schritt **(III)**) gesteuert, je nachdem, ob der Rhodium-Katalysator an α - oder β -Position des Olefins eine σ -Bindung ausbildet (am Beispiel eines terminalen Olefins, **Abb. 42**).

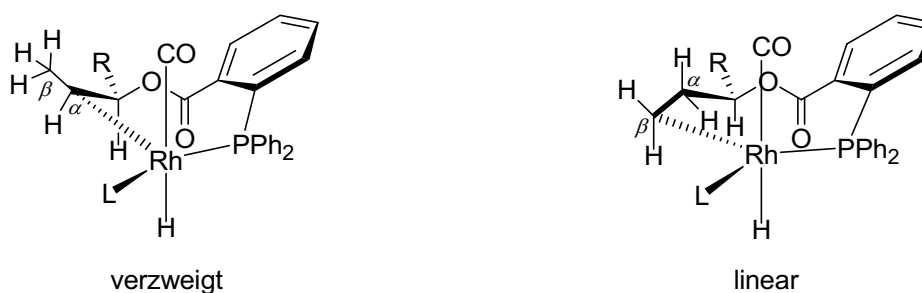


Abb. 42: Mögliche Übergangszustände zum verzweigten bzw. linearen Produkt.

Dies wiederum ist durch die *o*-DPPB-Gruppe abhängig von der Ringgröße des entstehenden intramolekularen Komplexes, wobei sich für das verzweigte Produkt ein 8-gliedriger, für das lineare Produkt ein 9-gliedriger Ring ergibt. Da der verzweigte Aldehyd bei der Hydroformylierung als Hauptprodukt entsteht, muß jener Komplex, bei dem sich ein Achtring bildet, kinetisch bevorzugt sein.

6.3 Neue Ergebnisse der Hydroformylierung

6.3.1 Neue Bedingungen

Die Hydroformylierung von terminalen und 1,2-disubstituierten Olefinen wurde zunächst analog zu jenen der Methallyl- und Homomethallylsubstrate durchgeführt und anschließend hinsichtlich Katalysatormenge, Reaktionstemperatur und -zeit optimiert.^[81] Es wurde deutlich, daß diese Olefine wesentlich geringere Reaktionstemperaturen, aber höhere Synthesegas-Drücke benötigten als ihre Methallyl- und Homomethallyl-Analoga. Abhängig vom Substrat ergaben sich bei einem Druck von 40 bar und einer Temperatur von 30 °C Regioselektivitäten (*rs*) von bis zu 98:2 und Diastereoselektivitäten (*ds*) von bis zu 98:2, allerdings wurden die entsprechenden terminalen *o*-DPPB-Ester nur mit Selektivitäten von *rs* bis zu 85:15 und *ds* bis zu 95:5 hydroformyliert.^[81] Zu dieser Zeit war generell Triphenylphosphit mit 3-4 mol% eingesetzt worden. Bei den Hydroformylierungen der Methallyl- und Homomethallylalkohole (im Allgemeinen bei 20 bar Synthesegasdruck) hatte sich dies als nötig erwiesen, da der eingesetzte Rhodium-Katalysator sonst nach einiger Zeit als „Rhodium schwarz“ aus der Lösung ausfiel und die Hydroformylierung damit abbrach.^[82] Durch ein Experiment ohne P(OPh)₃ zeigte sich nun, daß der Co-Ligand unter den für terminale und 1,2-disubstituierte Olefine eingesetzten Bedingungen (30 °C, 40 bar) nicht nötig war und der Katalysator, vermutlich aufgrund der durch den höheren Synthesegasdruck hervorgerufenen erhöhten CO/H₂-Konzentration, in Lösung blieb (**Abb. 43**).

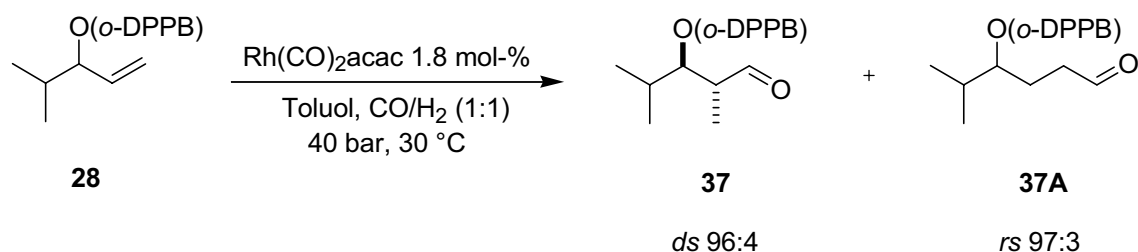


Abb. 43: Hydroformylierung ohne P(OPh)₃.

Zusätzlich konnte beobachtet werden, daß die Reaktion ohne $P(\text{OPh})_3$ zwar wesentlich langsamer verlief, jedoch bessere Selektivitäten, insbesondere Regioselektivitäten, erbrachte als jene mit Co-Ligand. Um diese Entdeckung auf eine breitere Basis zu stellen wurden nun weitere Tests ohne den Co-Liganden durchgeführt (**Tab. 5**).

Tab. 5: Vergleich der Hydroformylierung mit und ohne $P(\text{OPh})_3$.

Nr.	Ester	R ¹	R ²	Aldehyd	mit $P(\text{OPh})_3$ ^{a)}			ohne $P(\text{OPh})_3$		
					<i>ds</i> ^{b)}	<i>rs</i> ^{c)}	Zeit (h) ^{d)}	<i>ds</i> ^{b)}	<i>rs</i> ^{c)}	Zeit (h) ^{c)}
1	27	Me	H	38	91:9	80:20	23	94:6	96:4	48
2	28	<i>i</i> -Pr	H	37	95:5	86:14	27	96:4	97:3	65
3	29	Cyclohexyl	H	39	89:11	81:19	46	93:7	85:15	71
4	35	TBSO- CH ₂ C(Me)H	H	40	89:11	86:14	40	96:4	95:5	52
5	24	Bn	Me	41	98:2	90:10	44	91:9	91:9	68

^{a)} 3-4 mol%. ^{b)} *anti:syn*. ^{c)} verzweigt:linear; per ¹H-NMR bestimmt. ^{d)} Reaktionszeit bis zum Umsatz >95%. Die Konzentration der Lösungen betrug 0.10-0.14 mol/l.

Wie in **Tab. 5** deutlich wird, ist die Reaktionszeit der Hydroformylierung in Toluol ohne $P(\text{OPh})_3$ generell wesentlich länger als mit dem Co-Liganden, teilweise wird sie mehr als verdoppelt (**Tab. 5**, Eintrag 2). Dies ist ein deutliches Zeichen für eine fehlende Ligandenbeschleunigung der Reaktion ohne das $P(\text{OPh})_3$.^[83] Betrachtet man jedoch die Selektivitäten, so zeigt sich, daß sich die Diastereoselektivität der Reaktion nicht einheitlich verändert (im Allgemeinen eine Verbesserung um einige Prozentpunkte, nur in Eintrag 5 ist eine Verschlechterung zu sehen), zum anderen, daß sich die Regioselektivität stark verbessert, in Eintrag 1 sogar um das Sechsfache. Die neu erreichten Selektivitäten sind (mit Ausnahme von Eintrag 3, der keine extreme Verbesserung zeigen konnte) nun alle in einem Bereich von größer 90:10, es konnte in Eintrag 2 sogar 97:3 erhalten werden. Dieses Ergebnis läßt sich im Hinblick auf den angenommenen Übergangszustand der Hydroformylierung (**Abb. 42**) rationalisieren, da der Rhodiumkatalysator, wenn er nicht an

die *o*-DPPB-Gruppe gebunden ist und nur Triphenylphosphit als Liganden trägt, Olefine im allgemeinen bevorzugt linear hydroformyliert. Dies ist natürlich zusätzlich abhängig von der weiteren Substratstruktur, jedoch werden die meisten unsubstituierten, terminalen Alkene mit einer Regioselektivität von etwa 4:1 (linear : verzweigt) hydroformyliert.^[84] Ein solches Rhodium/Triphenylphosphit Katalysatorsystem kann bei einem Verhältnis Rhodium/P(OPh)₃ von bis zu 1/2.5 durchaus auftreten, wohingegen ohne Triphenylphosphit nur das Phosphin der *o*-DPPB-Gruppe als Ligand zur Verfügung steht, woraus die Bevorzugung des verzweigten Produkts herrührt. Daß die Diastereoselektivität der Reaktion jedoch kaum verändert wird ergibt sich aus der Tatsache, daß die Vorzugskonformation des Esters von der Minimierung der Allylspannung und der *syn*-Pentan-Wechselwirkung (**Abb. 41**) diktiert wird und nur wenig vom Liganden des Rhodiums abhängt.

Da nun aber eine Reaktionszeit von 48-71 h und die starken Schwankungen derselben unter praktischen Gesichtspunkten ungünstig sind, sollte versucht werden, diese unter Beibehaltung der früher optimierten Ausgangsbedingungen (1.8 mol% Rh(CO)₂acac, 30 °C, 40 bar)^[81] zu verbessern. Hierzu hatte D. BREUNINGER in diesem Arbeitskreis einige Experimente durchgeführt und THF als das am besten geeignete Lösungsmittel für diesen Hydroformylierungstyp gefunden.^[85] Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nun ebenfalls THF eingesetzt, was in der Tat zu einer starken Reaktionsbeschleunigung führte, so daß die Reaktionen nach maximal 20 h abgeschlossen waren.

Exemplarisch sind in **Tab. 6** einige Beispiele aufgeführt, die die Verbesserung von THF zu Toluol als Lösungsmittel illustrieren sollen. Ein vollständiger Vergleich ergibt sich aus den Tabellen 3 und 6 in der Literatur^[81].

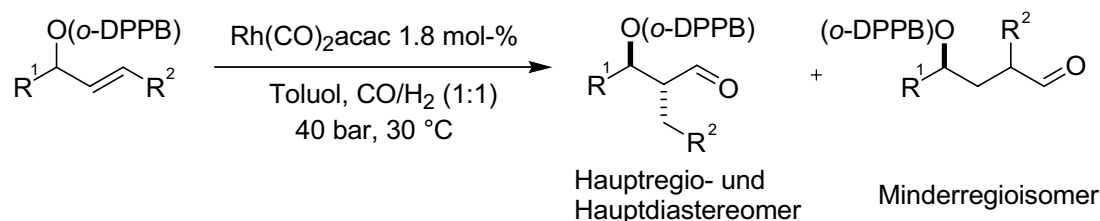


Abb. 44: Hydroformylierung.

Tab. 6: Vergleich zwischen den Hydroformylierungsbedingungen.

Nr.	R ¹	R ²	Aldehyd	Toluol		Zeit ^{d)} (h)	THF		Zeit ^{d)} (h)
				[+P(OPh) ₃] ^{a)} <i>rs</i> ^{b)}	<i>ds</i> ^{c)}		<i>rs</i> ^{b)}	<i>ds</i> ^{b)}	
1	<i>i</i> -Pr	Me	42	92:8	87:13	92	94:6	95:5	18
2	<i>i</i> -Pr	H	37	86:16	95:5	27	96:4	97:3	18
3	Cyclohexyl	Me	39	86:14	84:16	99	97:3	92:8	18
4	Cyclohexyl	H	43	81:19	89:11	45	96:4	94:6	18
5	Bn	Me	41	90:10	98:2	44	95:5	94:6	18
6	Bn	H	44	85:15	81:19	90	96:4	93:7	19
7	Me	H	11	64:36	91:9	23	95:5	85:15	18

a) 3 mol%. b) verzweigt:linear. c) *anti:syn*; bestimmt aus dem ¹H-NMR. d) bis zum Umsatz >95%. Die Konzentration der Lösungen betrug 0.10 mol/l.

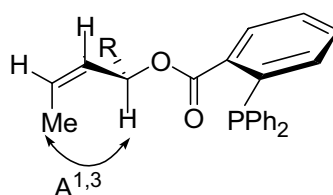
Wie in **Tab. 6** bereits deutlich zu erkennen ist, konnte durch den Einsatz von THF statt Toluol die Reaktionszeit erheblich verkürzt und auch stark vereinheitlicht werden, besonders offensichtlich wird dieser Effekt bei den Einträgen 1, 3 und 6, bei welchen sich die Reaktionszeit von etwa drei Tagen auf 18 h verkürzt. Da Triphenylphosphit als Co-Ligand nicht mehr nötig war, konnten stark verbesserte Diastereo- und Regioselektivitäten erhalten werden, wovon insbesondere die terminalen Olefine (**Tab. 6**, Einträge 2, 4, 6 und 7) profitierten. Hier konnte besonders die Regioselektivität auf Werte von mehr als 90% verbessert werden, was besonders eindrücklich für den *o*-DPPB-Ester mit dem kleinsten Substituenten R¹ gezeigt werden konnte (Eintrag 7).

Durch die optimierten Bedingungen kann die Hydroformylierung von terminalen und 1,2-disubstituierten Olefinen nun mit sehr guten Selektivitäten in berechenbarer Reaktionszeit durchgeführt werden.

6.3.2 Hydroformylierung der *o*-DPPB-Ester unter den neuen Bedingungen

Die in Kap. 6.3.1 erwähnten verbesserten Hydroformylierungsbedingungen sollten nun auf gesamte synthetisierte Bibliothek der *o*-DPPB-Ester angewendet werden (**Tab. 7**).

Diskriminierung der Energien der Übergangszustände und damit zu einer schlechteren Diastereoselektivität.

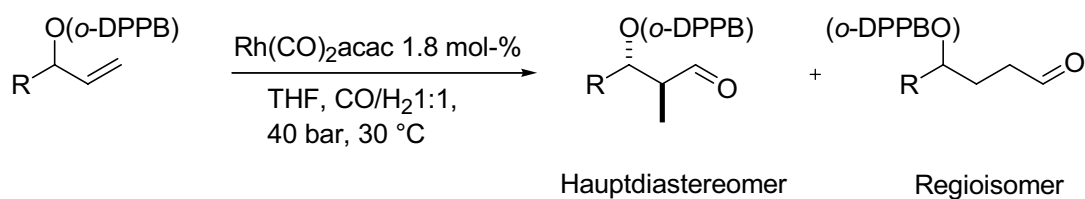


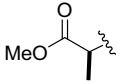
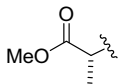
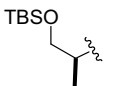
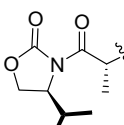
A

Abb. 45: $A^{1,3}$ -Spannung bei *Z*-substituierten Olefinen.

In gleicher Weise wie die 1,2-disubstituierten Olefine wurden die *o*-DPPB-Ester von Allylalkoholen mit terminaler Doppelbindung hydroformyliert.

Wie in **Tab. 8** sehen ist, sind sowohl die Regio- als auch die Diastereoselektivitäten im Allgemeinen sehr gut. Im Falle der unsubstituierten Olefine konnten jene mit *i*-Propyl-, *t*-Butyl, Cyclohexyl, und Benzyl-Resten mit hervorragenden Selektivitäten erhalten werden (Einträge 2, 3, 4, und 5), nur Ester **27** (**Tab. 8**, Eintrag 1) erreichte, vermutlich aufgrund des zu geringen sterischen Anspruchs der Methylgruppe, nur eine Diastereoselektivität von 85:15. Ein wenig unerwarteter war das Ergebnis des *t*-Butyl-Esters (Eintrag 4), da angenommen worden war, daß der sterische Anspruch zu groß sein würde, was dann zu einer Verlangsamung der Reaktion und damit zu einer Verschlechterung der Selektivität geführt hätte.^[86] Dies ist jedoch nicht der Fall. Olefine mit zusätzlicher Funktionalität wurden ebenfalls mit guter Selektivität hydroformyliert, wobei ein klarer Unterschied in der Präferenz des Substitutionsmuster besteht: Der *anti* substituierte Aldehyd **50** (Eintrag 8) wird mit sehr guten Selektivitäten (*rs* 97:3, *ds* 94:6) erhalten und eröffnet damit einen direkten Weg zur all-*anti* Stereotriade **D** (Kap. 4.1), die zuvor nicht durch aktive Substratkontrolle der Hydroformylierung zugänglich war. Allerdings zeigt das entsprechende *syn* substituierte Äquivalent **51** (Eintrag 9) eine deutlich schlechtere Diastereoselektivität von 87:13. Dieser Effekt konnte auch schon früher an Methallylalkoholen beobachtet werden.^[14] Trotzdem ist die hier erhaltene Diastereoselektivität für die *syn-anti* Stereotriade **C** wesentlich besser als die durch passive Substratkontrolle früher erreichten 26% von **C**.^[60]

Tab. 8: Ergebnisse der Hydroformylierung.

Nr.	Ester	R	Aldehyd	Selektivität	
				<i>rs</i> ^{a)}	<i>ds</i> ^{b)}
1	27	Me	38	95:5	85:15
2	28	<i>i</i> -Pr	37	96:4	97:3
3	29	Cyclohexyl	39	96:4	94:6
4	30	<i>t</i> -Bu	49	94:6	97:3
5	31	Bn	44	95:5	96:4
8	33	 (<i>anti</i>) ^{c)}	50	97:3	94:6
9	34	 (<i>syn</i>) ^{c)}	51	92:8	87:13
10	35	 (<i>anti</i>) ^{c)}	40	91:9	89:11
11	36	 (<i>syn</i>) ^{c)}	52	94:6	93:7

^{a)} verzweigt:linear. ^{b)} *anti:syn*. ^{c)} Konfiguration relativ zur *o*-DPPB-Gruppe, bestimmt aus dem ¹H-NMR. Die Reaktionen rührten, 18-19 h, bis zum Umsatz von i. A. >95%. Die Konzentration der Lösungen betrug 0.10 mol/l.

Leider zeigte auch das TBS-geschützte Substrat **49** (Eintrag 10) mit der „richtigen“ *anti*-Konfiguration nur mäßig gute Diastereoselektivität (89:11), was vermutlich im sterischen Anspruch der Schutzgruppe begründet ist. Jedoch wird das Olefin, welches das Evans-Auxiliar als Rest trägt (**36**, Eintrag 11), mit sehr guter Selektivität hydroformyliert, was für eine weitere Synthesefolge von großem Vorteil ist.

6.3.3 Fazit

Die stereoselektive Hydroformylierung von 1,2-disubstituierten und unsubstituierten Olefinen konnte durch den Ausschluß von Triphenylphosphit und den Einsatz von THF als Lösungsmittel stark beschleunigt und die Reaktionszeit vereinheitlicht werden. Die

Veränderungen der Reaktionsbedingungen führten auch zu starken Verbesserungen der Regio- und Diastereoselektivitäten, die nun über 90% liegen.

6.4 Derivatisierungen

Da während der Hydroformylierungen, der Lagerung oder versuchter Aufarbeitung der Hydroformylierungsprodukte immer wieder α,β -ungesättigte Aldehyde detektiert werden konnten, wurde dieses Phänomen genauer untersucht. Es wurde festgestellt, daß die entstandenen verzweigten Aldehyde labil waren und die *o*-DPPB-Gruppe mit der Zeit eliminiert wurde, wodurch sich die α,β -ungesättigten Aldehyde bildeten.

6.4.1 Gründe für die Derivatisierung der Aldehyde

Ein großes Problem bei der Synthese von α -verzweigten, β -substituierten Aldehyden ist deren inhärente Tendenz, durch Eliminierung des β -Substituenten einen energetisch bevorzugten α,β -ungesättigten Aldehyd zu bilden, oder, sofern keine Abgangsgruppe vorhanden ist, Oligomerisierungen oder andere Abbaureaktionen einzugehen.^[87] Gleiches konnte auch bei β -*o*-DPPB-substituierten Aldehyden beobachtet werden. Durch diese, in diesem Fall unerwünschte Nebenreaktion, geht die durch die Hydroformylierung gewonnene Diastereoselektivität verloren und die für weitere Transformationen eventuell wertvolle *o*-DPPB-Gruppe wird abgespalten (**Abb. 46**).

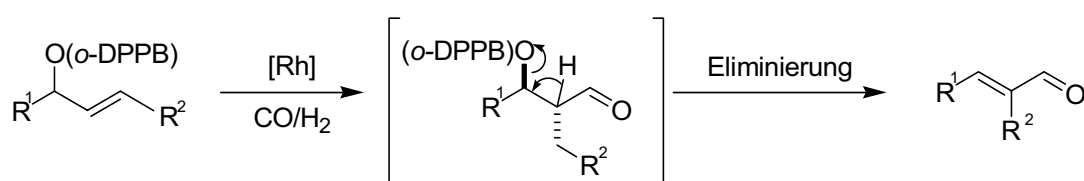


Abb. 46: Eliminierungsreaktion.

Begründet ist dies durch den aciden Wasserstoff in α -Position, welcher leicht abgespalten werden kann und dann die *o*-DPPB-Gruppe als Abgangsgruppe eliminiert (vgl. hierzu Kap. 6.5). Daher war es unmöglich, die aus der Hydroformylierung gewonnenen Aldehyde chromatographisch zu reinigen, es konnte nur das Eliminierungsprodukt erhalten werden.

Um nun der Eliminierungsreaktion entgegenzuwirken, mußten die erhaltenen Aldehyde zügig weiter umgesetzt werden, so daß keine Eliminierung der *o*-DPPB-Gruppe auftreten konnte.

6.4.2 Versuchte Derivatisierungen durch Schützung des Aldehyds

Es wurden verschiedene Experimente unternommen um die gewonnenen Aldehyde zu derivatisieren, wodurch die Acidität des α -ständigen Protons herabgesetzt und damit die Eliminierung verhindert werden sollte.

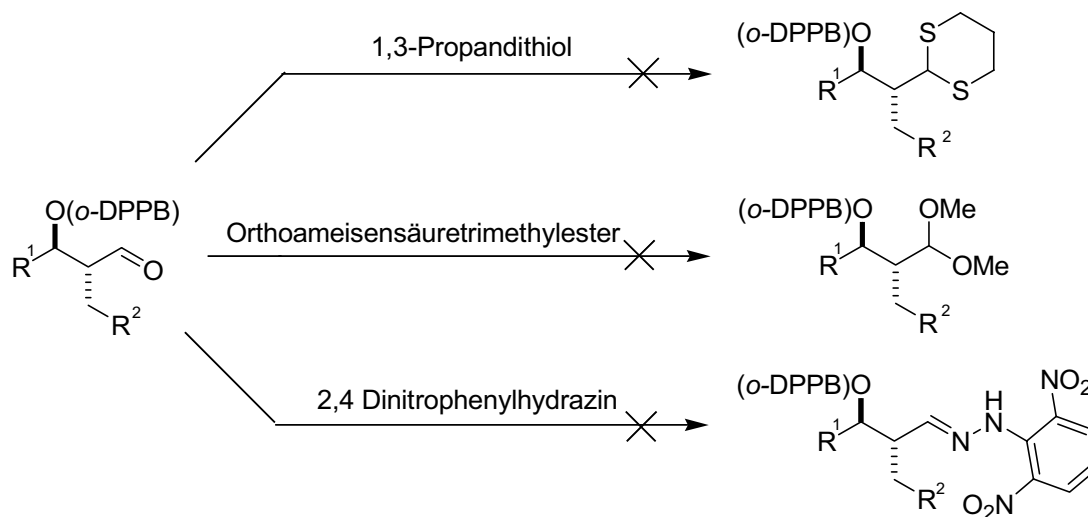


Abb. 47: Versuche zur Derivatisierung des Aldehyds.

Die wurde zunächst klassisch, durch die Schützung und Fällung als Hydrazone,^[88] oder durch Bildung des Acetals beziehungsweise Thioacetals versucht (**Abb. 47**). Jedoch erwiesen sich diese Methoden als ungeeignet, da die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zuerst das Eliminierungsprodukt bildete und dieses dann als Hydrazone fällte, wohingegen die Versuche mit 1,3-Propanedithiol und Benzaldehyddimethylacetal nur undefinierbare, untrennbare Produktgemische ergaben.

6.4.3 Derivatisierungen durch Reduktion

Dann wurde versucht, die Aldehydfunktion mit NaBH_4 zum Alkohol zu reduzieren, doch zeigte sich, daß NaBH_4 zunächst eher als Base und lieferte ergo hauptsächlich das reduzierte Eliminierungsprodukt. Der Versuch, mit LiAlH_4 sowohl den Aldehyd als auch den Ester zu reduzieren führte ebenfalls hauptsächlich zum reduzierten Eliminierungsprodukt oder erbrachten nur sehr geringe Ausbeuten (**Abb. 48**).^[81]

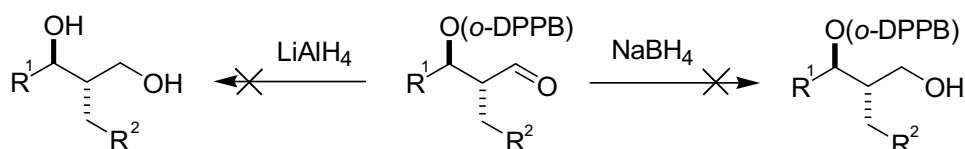
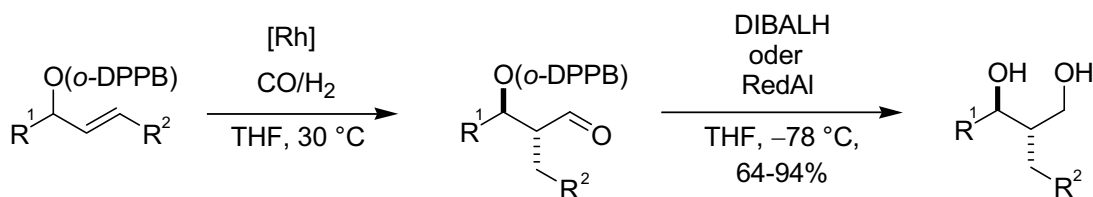


Abb. 48: Versuchte Reduktion der Aldehyde.

Daher wurde nach besseren Hydrid-Donoren gesucht, welche eine geringere Basizität, aber eine höhere Nucleophilie besitzen würden, und welche bevorzugt auch eine Reaktion bei tiefen Temperaturen ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) zuließen. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (RedAl[®]) erwiesen sich zu diesem Zweck als gute Reduktionsmittel, mit denen die empfindlichen Aldehyde rasch in eine stabile (Diol-) Form überführt werden konnten (**Tab. 9**).

Tab. 9: Reduktion der Aldehyde.



Nr.	Aldehyd	R ¹ =	R ² =	Reduktionsmittel	eq.	Diol	Ausbeute d. Th. [%] ^{a)}
1	38	Me	H	RedAl	2.2	53	84
2	37	<i>i</i> -Pr	H	RedAl	2.1	54	94
3	39	Cyclohexyl	H	RedAl	2.2	55	84
4	49	<i>t</i> -Bu	H	RedAl	2.2	56	82
5	44	Bn	H	RedAl	2.7	57	86
6	40	TBSOCH ₂ Me	H	DIBAL	3.0	58	81
7	42	<i>i</i> -Pr	Me (<i>E</i>)	RedAl	3.0	59	81
8	42 _(aus <i>Z</i>)	<i>i</i> -Pr	Me (<i>Z</i>)	RedAl	2.5	59	85
9	43	Cyclohexyl	Me	DIBAL	3.0	60	64
10	46	Et (<i>R</i>) [*]	Me	RedAl	3.0	61	93
11	41	Bn	Me	RedAl	2.0	62	89

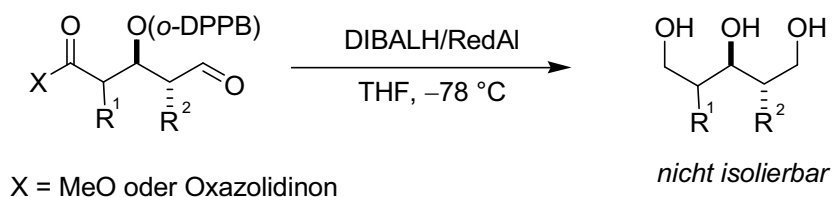
^{a)} Ausbeute d. Th.: Über zwei Stufen. Nur das Hauptisomer (Regio- und Diastereomer) konnte isoliert werden. Die Ausbeute wurde sodann durch die Regio- und Diastereoselektivität (vgl. **Tab. 7** u. **8**) zurückberechnet. *Der *ee* des Produkts betrug >99% und entsprach damit jenem des eingesetzten Esters, bestimmt durch Überführung in das Benzylidenacetal und HPLC-Analyse.

Zur Reduktion wurde die RedAl- oder DIBAL-Lösung vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, sodann wurde langsam die direkt aus dem Autoklaven entnommene Reaktionslösung zugetropft. In **Tab. 9** sind die Ausbeuten dieser Reduktion aufgeführt. Diese bewegen sich im Allgemeinen in einem einheitlichen Bereich zwischen 80 und 90%, mit einer negativen Abweichung (**60**, Eintrag 9) und zwei positiven (**54** und **61**, Einträge 2 und 10). Dies lag jedoch nicht an dem eingesetzten DIBAL, da ein analoger Versuch mit RedAl[®] ebenfalls kein befriedigendes Ergebnis brachte. Auch bei der Reduktion des Aldehyds, der eine TBS-Schutzgruppe im Molekül trug (**58**, Eintrag 6) wurde mit DIBAL reduziert, nachdem bei Versuchen mit RedAl[®] der TBS-Ether teilweise auch entschützt wurde. Ein interessantes Ergebnis zeigt auch (Eintrag 10): Der *o*-DPPB-Ester **45** war mit $>99\%$ *ee* in der Hydroformylierung eingesetzt worden und das nun erhaltene Diol besaß noch immer den gleichen *ee*, wodurch also gezeigt werden konnte, daß das Substrat während keinem der beiden Reaktionsschritte racemisiert. Die hier gezeigten Ausbeuten beziehen sich immer nur auf das Hauptisomer der Hydroformylierung, da die anderen Isomere generell in zu geringen Mengen im Reaktionsgemisch vorlagen um sie noch isolieren zu können. Da von den einzelnen Aldehyd-Rohmischungen NMR-Daten über den Umsatz, eventuell den Anteil an Eliminierungsprodukt, die Regio- und Diastereoselektivität vorlag, konnte die isolierte Ausbeute auf die theoretisch mögliche umgerechnet werden.

Durch die Reduktion mit diesen Aluminium-Hydriden waren aus den *o*-DPPB-Estern die entsprechenden Diole also in guten Ausbeuten zugänglich.

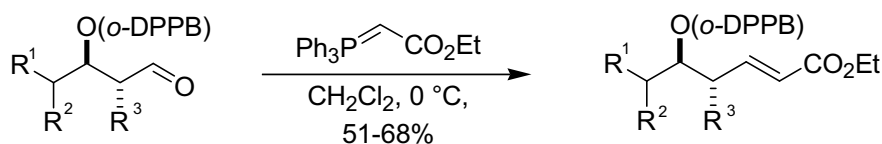
6.4.4 Derivatisierungen nach WITTIG mit stabilisierten Yliden

Die meisten der erhaltenen Aldehyde ließen sich durch die Reduktion mit DIBAL oder RedAl[®] in das entsprechende Diol überführen und isolieren. Allerdings ergaben sich bei jenen Aldehyden, die eine zusätzliche reduzierbare Funktionalität im Molekül trugen (**40**, **47**, **48**, **50**, **51** und **52**) Probleme mit der Reduktion. Durch diese Ester- oder Oxazolidinon-Einheit bildeten sich bei der Reduktion Triole, welche nach der wäßrigen Aufarbeitung der Reaktion entweder einen sehr stabilen Komplex mit dem Aluminium bildeten oder sich nicht mehr aus der wäßrigen Phase extrahieren ließen (**Abb. 49**).

**Abb. 49:** Reduktion zum Triol.

Nachdem verschiedene Versuche zur Aufarbeitung gescheitert waren, wurde eine alternative Methode zur Derivatisierung der Aldehyde gesucht.

Die WITTIG-Reaktion schien hierzu ein gutes Mittel zu sein, da stabile Phosphonium-Ylide mit Aldehyden zuverlässig zum entsprechenden *E*-Olefin reagieren.^[89] Zudem müssen stabile Ylide nicht *in situ* dargestellt werden, die Zugabe einer Base zum Reaktionsgemisch ist also unnötig. Da Testreaktionen sehr vielversprechend verliefen, wurden die oben genannten funktionalisierten Aldehyde mit Ethoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoran umgesetzt (**Tab. 10**).

Tab. 10: Wittig-Reaktion mit stabilem Ylid.

Nr.	Aldehyd	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute (d. Th.) ^{a)}
1	50	MeO ₂ C	Me ^{c)}	Me	63	51
2	51	MeO ₂ C	Me ^{d)}	Me	64	59
3	47	MeO ₂ C	H	Et	65	62
4	48	MeO ₂ C	Me ^{c)}	Et	66	56
5	52	Oxazolidinon	C(O)C(H)Me ^{d)}	Me	67	68

^{a)} Ausbeute d. Th.: Nur das Hauptisomer (Regio- und Diastereomer) konnte isoliert werden. Die Ausbeute wurde sodann durch die Regio- und Diastereoselektivität zurückberechnet. ^{c)} *anti*-Konfiguration; ^{d)} *syn*-Konfiguration relativ zur *o*-DPPB-Gruppe.

Die erhaltenen Olefine waren unempfindlicher gegenüber Eliminierung als die entsprechenden Aldehyde und konnten nach einfacher Filtration säulenchromatographisch gereinigt werden. Die WITTIG-Olefinierung der Aldehyde verlief mit hervorragender *E/Z*-

Selektivität (es konnte nur das *E*-Olefin detektiert werden) und mit sehr gutem Umsatz (>98% ¹H-NMR). Jedoch sind die Ausbeuten der WITTIG-Olefinierung nur moderat und liegen zwischen 51% (**63**, **Tab. 10**, Eintrag 1) und 68% (**67**, Eintrag 5). Die Probleme bei dieser Derivatisierungsmethode ergaben sich daraus, daß sich der *o*-DPPB-Ester während der Reaktion als ungewohnt oxidationsempfindlich erwies. Das entstandene Oxid konnte jedoch bei der nachfolgenden Filtration und der anschließenden Säulenchromatographie leicht abgetrennt werden. Zudem zeigten sich die erhaltenen α,β -ungesättigten Ester nicht vollständig eliminierungsresistent und begannen, nach einiger Zeit bzw. während der Reinigung zu zerfallen.

Die nicht vollständig unterdrückbare Eliminierungsreaktion und die starke Tendenz der *o*-DPPB-Gruppe zu oxidieren sind recht bedauerlich. Besonders, da die Derivatisierung durch WITTIG-Olefinierung aufgrund der Tatsache interessant ist, daß die *o*-DPPB-Gruppe (im Gegensatz zur Reduktion mit RedAl[®]/DIBAL) für weitere dirigierte Reaktionen im Molekül verbleibt. Außerdem sind die erhaltenen Olefine für weitere gerüstaufbauende Schritte äußerst wertvoll.

Da sich die Eliminierungsreaktion offensichtlich kaum unterdrücken läßt, sollte nun untersucht werden, welche synthetischen Möglichkeiten sich aus ihr ergeben könnten.

6.4.5 Fazit

Die aus der Hydroformylierung erhaltenen instabilen Aldehyde konnten durch Reduktion mit Aluminiumhydriden in guten Ausbeuten in die entsprechenden Diole überführt und damit in eine stabile Form gebracht werden. Außerdem konnte gezeigt werden, daß trotz der erwähnten Schwierigkeiten die Olefinierung der Aldehyde in mäßigen bis guten Ausbeuten möglich ist und die entsprechenden ungesättigten Produkte in hervorragender Selektivität erhalten werden können.

6.5 Eliminierungen

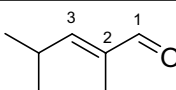
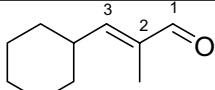
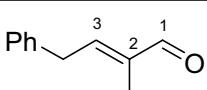
Die Eliminierungsreaktion, welche in den obigen Kapiteln unterdrückt und umgangen werden sollte, führt bei genauerer Betrachtung ebenfalls zu einem interessanten Substrat mit selektiv *E*-trisubstituierter Doppelbindung. Trisubstituierte Doppelbindungen werden im Allgemeinen über [2,2] oder [2,3]-sigmatrope Umlagerungen^[90], durch WITTIG- oder HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierungen^[91] oder durch β -Eliminierungen wie beispielsweise die PETERSON-Olefinierung (Eliminierung eines β -Hydroxysilans)^[92]

gebildet. Jedoch ist die Synthese der Ausgangsprodukte nicht immer trivial, oder man kann eine α,β -ungesättigte Aldehydfunktion nicht direkt, sondern erst durch weitere Syntheseschritte erhalten. Um einen α,β -ungesättigten Aldehyd mit trisubstituierter Doppelbindung direkt aufzubauen kann zum Beispiel auf MICHAEL-Additionen zurückgegriffen werden, wobei es hier schwierig sein kann, die *E/Z*-Selektivität zu kontrollieren, oder auf WITTIG-Olefinierungen mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CHO}$.^[93]

6.5.1 Selektivität der Eliminierung

Es war bereits zuvor angenommen worden, daß die durch die Eliminierung erhaltenen α,β -ungesättigten Aldehyde eine *E*-konfigurierte Doppelbindung besitzen, was der thermodynamisch stabilsten Form entsprechen würde. Daß dies tatsächlich der Fall ist, läßt sich durch einen Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten mit der Literatur bestätigen (**Tab. 11**).

Tab. 11: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten.

	 68				 69				 70			
Daten	C-1	C-2	2-Me	C-3	C-1	C-2	2-Me	C-3	C-1	C-2	2-Me	C-3
Lit. ^{a)}	195.6	137.0	9.0	161.2	195.7	137.5	9.3	159.6	195.1	139.6	9.3	152.2
Eigene	195.7	137.1	9.2	161.2	195.8	137.5	9.3	159.7	195.1	139.6	9.4	152.2

^{a)} für **68** vgl. Lit. 94, für **69** und **70** vgl. Lit. 95. Alle Spektren in CDCl_3 .

Eine zusätzliche Bestätigung liefert der Vergleich mit den NMR-Daten des *Z*-Analogons von **68**. Im *E*-Substrat ist der Kohlenstoff der α -Methylgruppe zu höherem Feld verschoben als jener des *Z*-Enals. Diese Verschiebung des vinylicen Methyl-Kohlenstoffs kann durch die bevorzugte Konformation dieser Aldehyde erklärt werden,^[96] so daß H-3 und H-4 antiperiplanar stehen (**Abb. 50**, links). Die räumliche Nähe vom H-4 des *E*-Enals mit den Protonen der α -Methylgruppe, führt zu einer Polarisierung der Elektronen der entsprechenden C-H-Bindung.^[107] Dadurch ist die Abschirmung dieser

Kohlenstoffatome im Vergleich zu jenen des *Z*-Enals erhöht, was sich in der Verschiebung zu höherem Feld zeigt.

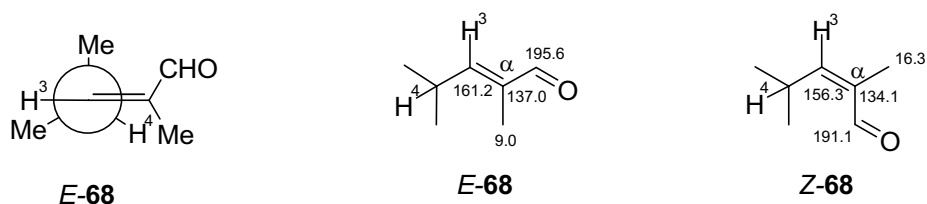


Abb. 50: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten von *E*- und *Z*-**68**.

Wie stark dieser Effekt ist, sieht man, wenn man die Daten von *Z*-**68** mit jenen des *E*-Substrats vergleicht (**Abb. 50**, rechts). Die α -Methylgruppe ist im *E*-Substrat im Vergleich zum *Z*-Analogon um 7.3 ppm zu höherem Feld verschoben. Einen letzten Hinweis auf die *E*-Konfiguration der Doppelbindung lieferten die NOESY-NMR-Messungen an *E*-**68** bzw. von P. DEMEL an Substrat **71**, bei welchem einen NOE-Kontakt zwischen dem Aldehyd- (H-1) und dem Vinylproton (H-3) erkennbar war (**Abb. 51**).^[97]

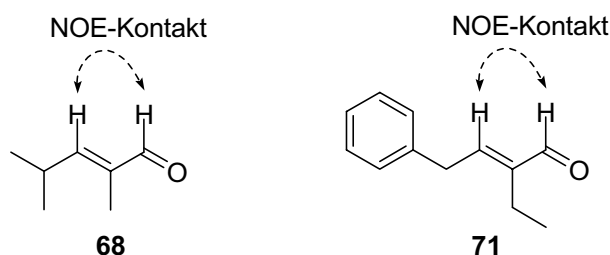


Abb. 51: NOESY-Messung an **68** und **71**.

Über den Mechanismus der Eliminierungsreaktion läßt sich nur spekulieren. Es wäre möglich, daß es sich um eine E1_{cb} -Eliminierung handelt, bei der zuerst das acide Proton in α -Position abstrahiert wird, woran sich eine Eliminierung der *o*-DPPB-Gruppe anschließt (**Abb. 52**).

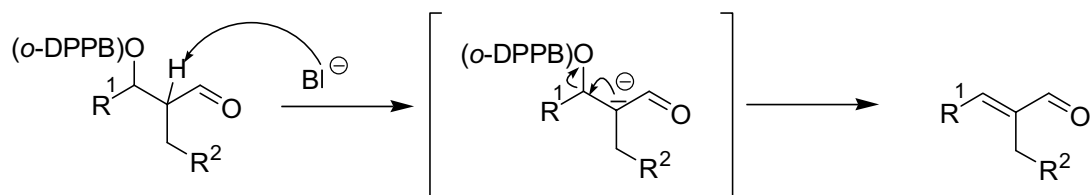


Abb. 52: Möglicher E1_{cb} -Mechanismus der Eliminierung.

Bei einer E_{cb} -Eliminierung bildet sich das thermodynamisch bevorzugte *E*-Olefin, wie es auch experimentell beobachtet werden konnte. Allerdings lässt sich ein $E2$ -Mechanismus dennoch nicht ausschließen, denn obwohl dieser zum *Z*-Produkt führen würde, ist eine nachfolgende Isomerisierung der Doppelbindung zum stabileren *E*-Isomer ebenfalls möglich (**Abb. 53**).

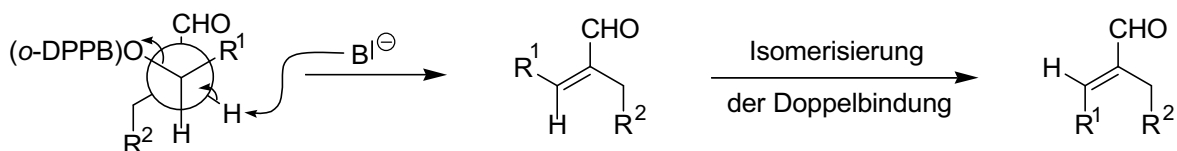


Abb. 53: Möglicher $E2$ -Mechanismus der Eliminierung mit anschließender Isomerisierung der Doppelbindung.

6.5.2 Eliminierung als Eintopf-Verfahren

Die Synthese von α,β -ungesättigten Aldehyden *via* Hydroformylierung-Eliminierung ist besonders interessant, da sie sich als „Eintopf-Reaktion“ durchführen lässt und von leicht synthetisierbaren Substraten ausgeht.

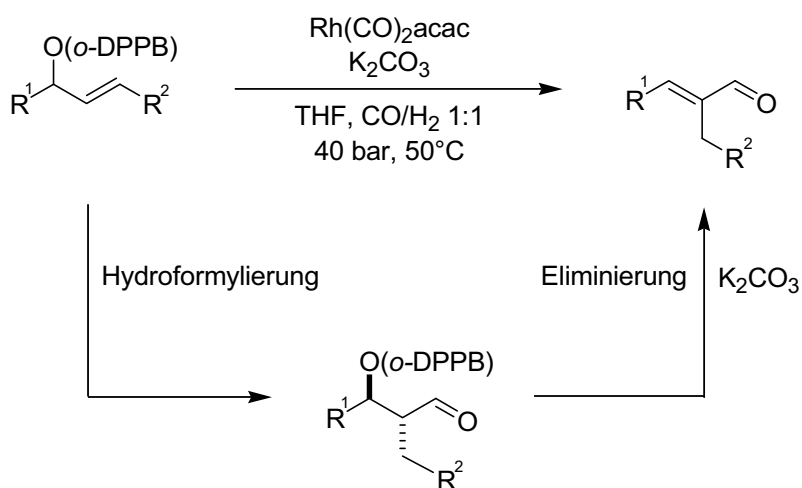
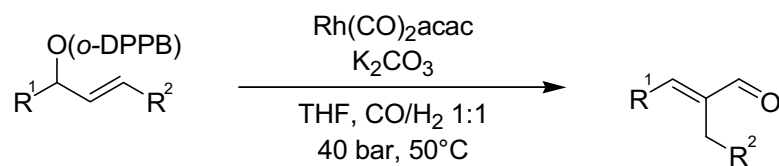


Abb. 54: Hydroformylierungs-Eliminierungsreaktion.

Durch Zugabe von Kaliumcarbonat zur Reaktionsmischung im Autoklaven zerfällt der sich bildende Aldehyd sofort in das α,β -ungesättigte Eliminierungsprodukt (**Abb. 54**) und ergibt hierbei ausschließlich das *E*-Olefin. Diese Olefine sind jedoch nur mäßig stabil und bilden nach einiger Zeit Polymerisate, weswegen sie gut gekühlt gelagert werden müssen.

Tab. 12: Ergebnisse der Eliminierungen.

Nr.	Ester	R ¹ =	R ² =	Aldehyd	Ausbeute [%] ^{a)}
1	27	Me	H	72	34
2	37	<i>i</i> -Pr	H	68	74
3	29	Cyclohexyl	H	69	80
4	30	<i>t</i> -Bu	H	73	61
5	31	Bn	H	70	79
6	32	MeO ₂ CCH ₂	H	74	21
7	24	Bn	Me	71	92

^{a)} Ausbeute d. Th.: Nur das Hauptregioisomer konnte isoliert werden. Die Ausbeute wurde sodann durch die Regiostereoselektivität zurückberechnet. Die Konzentration der Lösung betrug 0.1 mol/l, es wurden 1.0 eq K₂CO₃ eingesetzt.

Im Allgemeinen konnte ein sehr guter Umsatz von $\geq 95\%$ detektiert werden und eine hervorragende *E/Z*-Selektivität von $>97:3$ (¹H-NMR) (**Tab. 12**). Die Ausbeuten der Eliminierungen in Tab. 12 sind sehr unterschiedlich, da manche Aldehyde aufgrund ihrer Flüchtigkeit (**72**, Eintrag 1) oder ihrer Tendenz sehr schnell zu polymerisieren (**73** und **74**, Einträge 4 und 6) nur schwer aus dem Reaktionsgemisch isolierbar waren. Der Großteil der Aldehyde wurde jedoch in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

6.5.3 Fazit

Durch eine Hydroformylierung-Eliminierung-Eintopf-Reaktion konnten selektiv trisubstituierte, α,β -ungesättigte Aldehyde mit *E*-konfigurierter Doppelbindung und unterschiedlichsten Substituenten R¹ und R² dargestellt werden. Dies stellt eine interessante neue Variante zur Synthese dieser wertvollen Bausteine dar.

7 Additionsreaktionen an die Aldehydfunktion

7.1 Addition an α -chirale Aldehyde

Relative asymmetrische Induktion bei Additionen an chirale Aldehyde oder Ketone war lange ein Gebiet, auf dem intensiv geforscht wurde. Erste Studien kamen von FISCHER und führten dann zu Arbeiten von CRAM, KARABASTOS, FELKIN, ANH, BÜRGI und später HEATHCOCK.^[98]

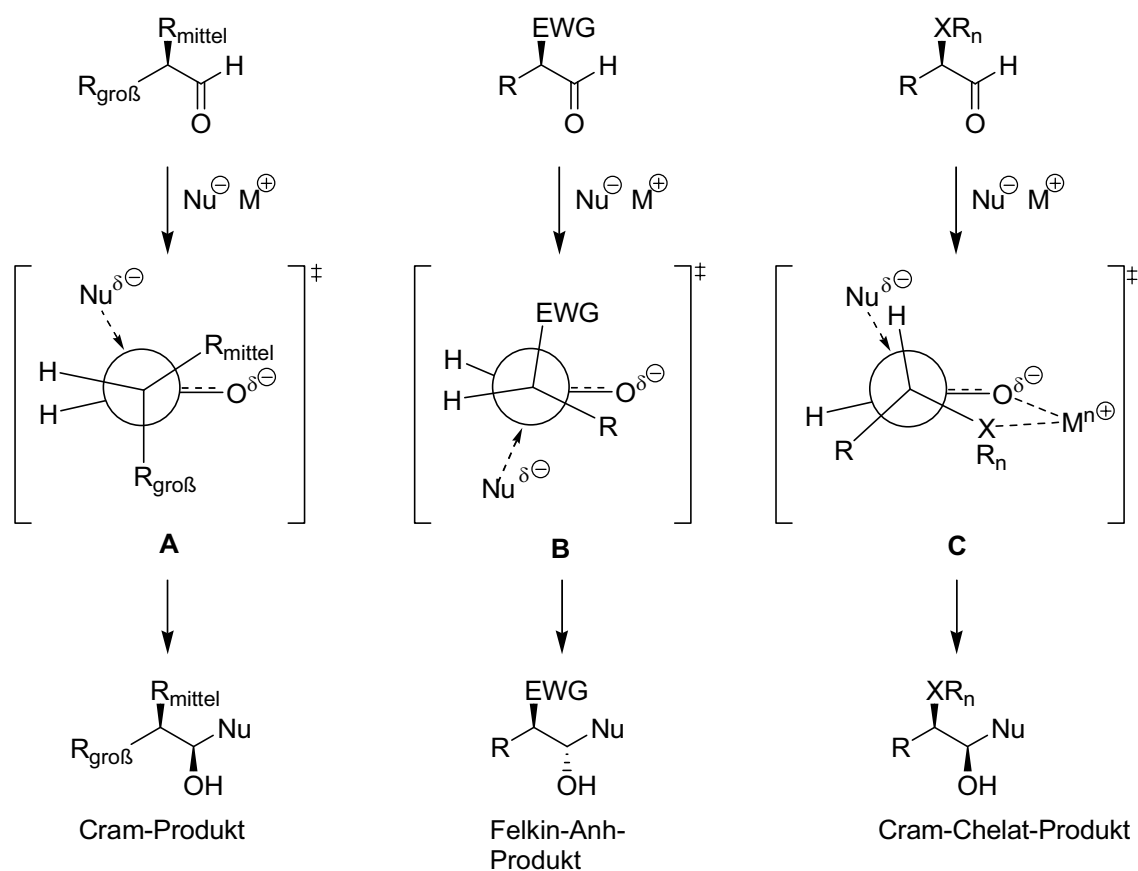


Abb. 55: Die drei Übergangszustand-Modelle zur Erklärung der Diastereoselektivität.^[44]

Von diesen grundlegenden Beiträgen ist die Regel von CRAM für die asymmetrische Induktion bei Additionen an α -chirale Carbonylgruppen eine der bekanntesten. Durch FELKIN wurde diese Regel mit dem Felkin-Anh-Modell erweitert und ist in **Abb. 55** dargestellt. Man unterscheidet hierbei in Cram- beziehungsweise *anti*-Cram-Selektivität einerseits und in Felkin-Anh- oder Cram-Chelat-Selektivität andererseits, abhängig vom Substitutionsmuster des Moleküls. Bei Substraten ohne elektronenziehende Gruppe (*EWG*, *electron withdrawing group*) und ohne chelatisierenden Substituenten (meist N oder O)

erfolgt die Addition eines Nucleophils über den Cram-Übergangszustand **A**. Hierbei ist R_{mittel} am α -C beinahe ekliptisch zur angegriffenen C=O-Doppelbindung ausgerichtet, während das Nucleophil *anti* zum größten Rest angreift. Dieser Übergangszustand führt dann zum Cram-Produkt. Befindet sich jedoch eine EWG im Molekül, so erfolgt die Reaktion, wenn kein Chelatring ausgebildet werden kann, über den Felkin-Anh-Übergangszustand **B**. Hierbei ist der kleinste Substituent (in **Abb. 55** das H-Atom) am α -C annähernd antiperiplanar zur C=O-Doppelbindung ausgerichtet, während das Nucleophil die neue Bindung *anti* zur EWG ausbildet, woraus das Felkin-Anh-Produkt entsteht. Als letzte Möglichkeit kann ein Substituent X am α -C zusammen mit dem Carbonyl-O über ein Metall in einem Chelatring eingebunden werden und über den Cram-Chelat-Übergangszustand **C** abreagieren. Das Nucleophil greift in diesem Fall aus dem weniger gehinderten Halbraum an, und man erhält das Cram-Chelat-Produkt.

7.2 Additionsreaktionen

Durch die Wahl eines geeigneten Nucleophils sollte es möglich sein, an die durch die Hydroformylierung entstandene Aldehydfunktion zu addieren und damit ein weiteres neues Stereozentrum zu generieren. Es sollte ebenfalls untersucht werden, inwiefern sich die Stereoselektivität dieses kettenverlängernden Schritts nutzen und kontrollieren lässt.

7.2.1 Tests von diversen Vinylmetallverbindungen

Es war geplant, die Hydroformylierung-Additions-Sequenz zu einer iterativen Polypropionatsynthese aufzubauen (**Abb. 56**).

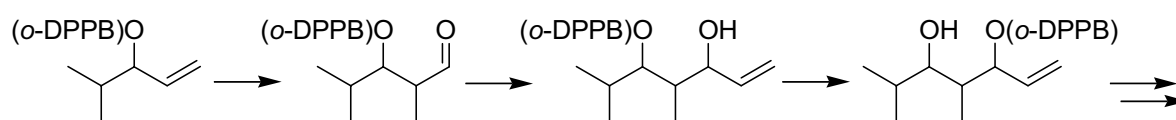


Abb. 56: Iterativer Ansatz zur Polypropionatsynthese.

Da in einem iterativen Ansatz der Polypropionatsynthese nach der Addition an den Aldehyd ein erneuter Hydroformylierungsschritt folgen würde, sollte eine terminale Doppelbindung durch eine Vinylmetallverbindung eingeführt werden. Da sich dabei zunächst eine Alkoholatfunktion ausbildet, sollte außerdem untersucht werden, ob *in situ* eine Umesterung des α -DPPB-Esters auf den Alkohol möglich ist (**Abb. 57**).

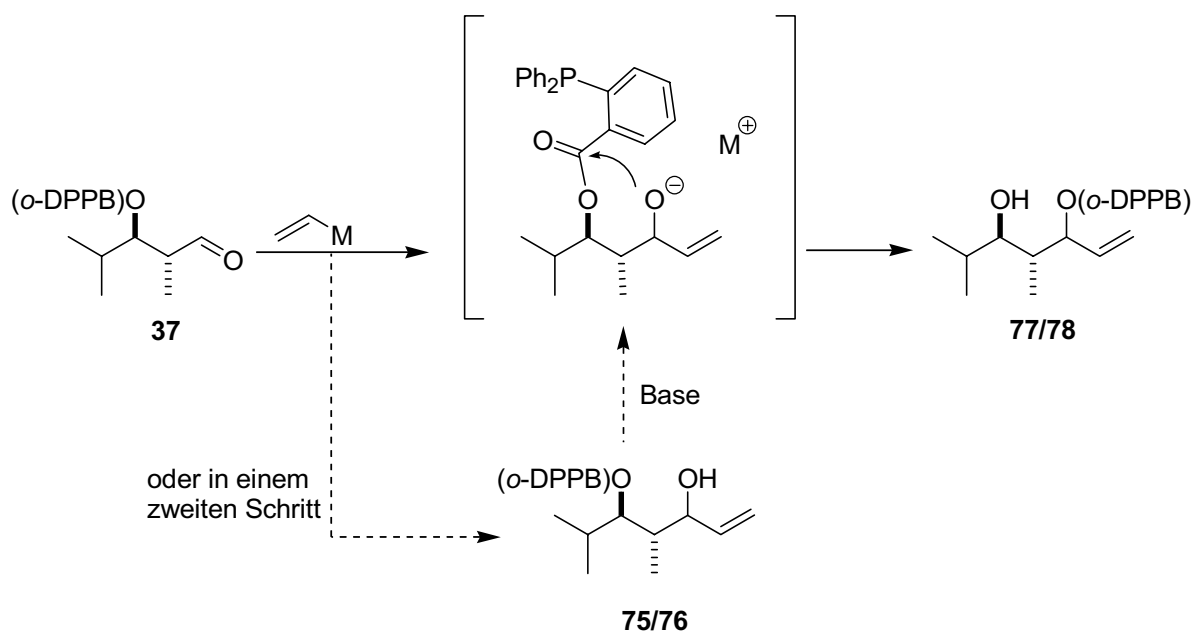


Abb. 57: Addition an den Aldehyd und mögliche Umesterung.

Grund für diese Annahme lieferte die Überlegung, daß hierbei ein energetisch günstiger 6-gliedriger cyclischer Übergangszustand möglich wäre (**Abb. 57** Mitte, weitere Ausführungen vgl. Kap. 8.1.1). Als Testsubstrat für die Additionsreaktionen wurde Aldehyd **37** ausgewählt, da dieser in sehr guten Selektivitäten erhalten werden konnte und dessen Vorläufer **28** sich als kristallines Substrat gut darstellen und lagern ließ.

Da der Aldehyd wie bereits erwähnt sehr empfindlich gegen Eliminierungen ist, mußte ein Nucleophil gefunden werden, welches nicht nur eine gute Diastereoselektivität liefert, sondern auch nicht als Base reagieren durfte. Hierzu wurden zunächst einige Vinylmetallverbindungen getestet (**Abb. 58** und **Tab. 13**).

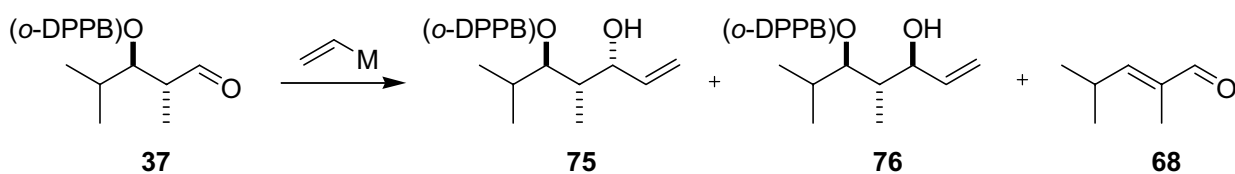

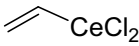
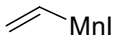


Abb. 58: Addition an den Aldehyd **37**.

Tab. 14: Vinylolithium-, Vinylcer- und Vinylmangan-Reagenzien, vgl. **Tab. 13**.

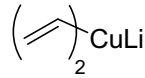
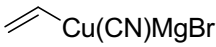
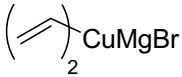
Nr.	Organometall ^{a)}	Temperatur	<i>ds</i> ^{b,c)}	Eliminierung zu 68 ^{c)}
1	 Li [i]	0 °C → RT	-	ununterscheidbares Produktgemisch
2		-78 °C → -40 °C	1:1	45%
3	 CeCl ₂ [ii]	-78 °C → RT	-	ununterscheidbares Produktgemisch
4	 Mnl [iii]	-45 °C → -30 °C → -10 °C → 0 °C	-	90%

^{a)} jeweils 1.0 eq. ^{b)} *anti-syn* **75** zu all-*anti* **76**. ^{c)} per ¹H- und ³¹P-NMR bestimmt. ^[i-iii] Darstellung der Organometallreagenzien analog zu Lit.^[99,100,101]

Es bildete sich ein Produktgemisch aus Eliminierungsprodukt **68**, Additionsprodukten an die Aldehyde **37** und an **68** sowie verschiedene Polymerisate, die eine eindeutige Auswertung der ¹H-NMR-Spektren verhinderten. Versuche mit weniger reaktiven Reagenzien wie Vinylcerdichlorid, welches bei Additionen an Aldehyde bereits mit guten Diastereoselektivitäten eingesetzt wurde,^[100] lieferten nur ein ununterscheidbares Produktgemisch (Eintrag 3). Mit Vinylmangan-(II)-iodid, welches ebenfalls als gutes Nucleophil bekannt ist,^[101] konnte nur das Eliminierungsprodukt erhalten werden (Eintrag 4). Die milden Mangan- und Cer-Reagenzien waren offensichtlich ungeeignet und deprotonierten den Aldehyd, während das Lithiumorganyl als Nucleophil keine Diastereoselektivität zeigte (*ds* 1:1).

Aus der Überlegung heraus, ein gutes, aber nicht zu basisches Nucleophil einsetzen zu wollen wurden diverse Cupratreagenzien getestet, von denen bekannt ist, daß sie nur eine geringe Basizität besitzen.^[102] Cuprate sind zwar eher für 1,4-Additionen bekannt, dennoch gibt es Beispiele für den erfolgreichen Einsatz für 1,2-Additionen an Aldehyden.^[103] Daher wurden nun Cuprate eingesetzt, zunächst ein GILMAN-Cuprat (**Tab. 15**, Eintrag 1), welches ein ununterscheidbares Produktgemisch lieferte, und dann ein lower-order Cyanocuprat (Eintrag 2), welches allerdings stärker als Base reagierte und zu 40% das Eliminierungsprodukt erbrachte. Erst durch den Einsatz eines NORMANT-Cuprats (Eintrag 3) konnten die Additionsprodukte ohne Eliminierungsreaktion in guter Diastereoselektivität (9:1) erhalten werden.

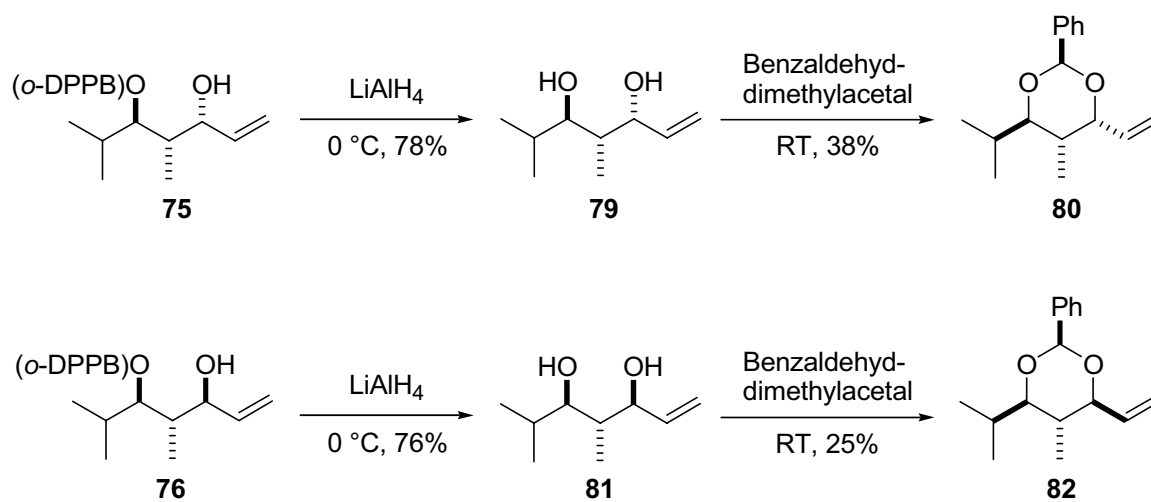
Tab. 15: Cupratreagenzien, vgl. **Tab. 13**.

Nr.	Organometall ^{a)}	Temperatur	<i>ds</i> ^{b,c)}	Eliminierung zu 68 ^{c)}
1	 ^[i]	-78 °C → RT	-	ununterscheidbares Produktgemisch
2	 ^[ii]	-78 °C → RT	1:1	40%
3	 ^[iii]	-35 °C → -78 °C → RT	9:1	-

^{a)} jeweils 1.0 eq. ^{b)} *anti-syn* **75** zu all-*anti* **76**. ^{c)} per ¹H- und ³¹P-NMR bestimmt.
^[i-iii] Darstellung der Organometallreagenzien analog zu Lit.^[104,105,106]

7.2.2 Bestimmung der Konfiguration der erhaltenen Diastereomere

Jede getestete Addition hatte ein unterschiedliches Verhältnis der beiden möglichen Diastereomeren **75** und **76** erbracht (vgl. **Abb. 58**). Nun mußte untersucht werden, welche Konfiguration sowohl das Haupt- als auch das Minderdiastereomer besitzen. Hierfür wurden die Diastereomere getrennt und jeweils zum entsprechenden Diol (**79** bzw. **81**) reduziert (**Abb. 59**), und danach als Benzylidenacetal (**80** bzw. **82**) geschützt.

**Abb. 59:** Derivatisierung der Additionsprodukte.

Mit Hilfe dieser cyclischen Derivate **80** und **82** konnten nun durch COSY und NOESY-NMR-Methoden die Konfigurationen eindeutig zugeordnet werden. Zum einen konnte man aus den typischen Kopplungskonstanten^[107] zwischen den Protonen an C-5 und C-6 (**80**: $J_{5,6} = 5.7$ Hz; **82**: $J_{5,6} = 10.2$ Hz) schon auf *syn*-Konfiguration der beiden Wasserstoffe

schließen (**Abb. 60**). Zum anderen wurde die Zuordnung durch einen NOESY-Kontakt bei **82** zwischen 6-H und 4-H, der bei **80** fehlte, bestätigt.

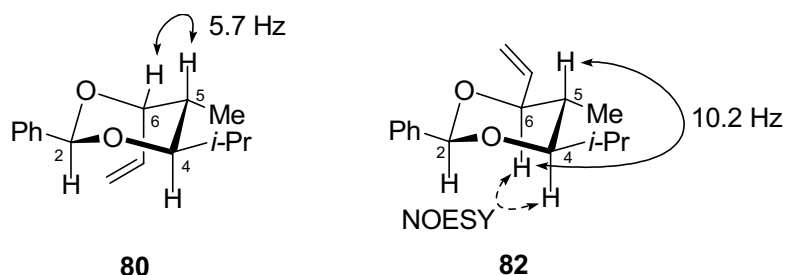


Abb. 60: NMR-Untersuchungen zur Konfigurationsaufklärung.

Anhand dieser Messungen konnten nun das Haupt- und das Minder mengen-Diastereomer der Additionsreaktionen eindeutig zugeordnet werden. Bei der Normant-Cuprat-Addition ergab sich ein Verhältnis von 9:1 mit Bevorzugung des *anti-syn*-Produkts **75**.

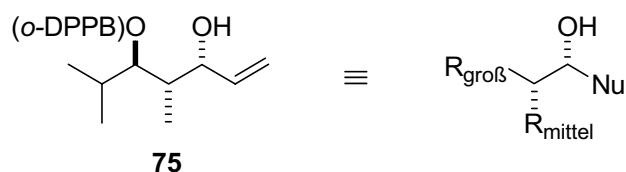


Abb. 61: Cram-Produkt.

Dieser Befund kann durch einen Cram-Übergangszustand erklärt werden (Cram-Produkt: **Abb. 61**), sollte aber nochmals nachgeprüft werden, da auch eine Dirigierung der *o*-DPPB-Gruppe für die Selektivität verantwortlich sein könnte (Kap. 7.3).

7.2.3 Fazit

Durch die Wahl eines geeigneten Vinylcuprats war es möglich, eine Addition an den Aldehyd durchzuführen und damit sehr selektiv ein neues Stereozentrum aufzubauen. Die Konfiguration desselben konnte durch Derivatisierung zum Benzylidenacetal eindeutig bestimmt werden.

7.3 Untersuchungen zur Dirigierung der Additionsreaktion

7.3.1 Synthese eines nicht-dirigierenden Substrats

Da es möglich wäre, daß die beobachtete Diastereoselektivität eine Folge von aktiver Substratkontrolle durch die *o*-DPPB-Gruppe ist, welche möglicherweise einen Komplex mit dem Kupfer der Reagenzes eingeht (**Abb. 62**), sollte eine Cuprat-Addition an den Aldehyd mit einem nicht dirigierenden *o*-DPPB-Analogon durchgeführt werden.

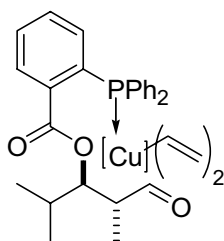


Abb. 62: Mögliche Dirigierung der Cuprataddition durch die *o*-DPPB-Gruppe.

Eine solche nicht-dirigierende Gruppe erhält man entweder durch Oxidation des Phosphors ($X = \text{P=O}$), oder durch Ersatz des Phosphors durch ein Kohlenstoffatom ($X = \text{CH}$) (**Abb. 63**).

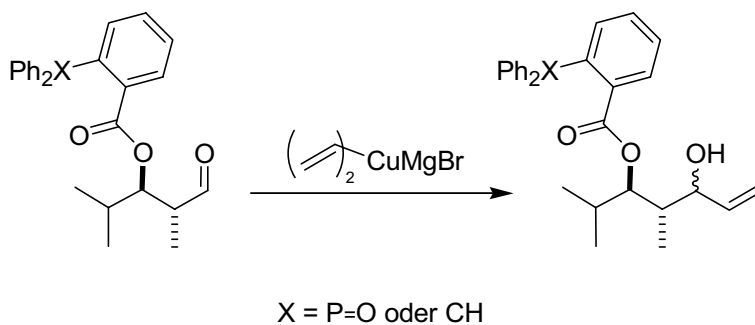


Abb. 63: Addition an den Aldehyd ohne dirigierende Gruppe.

Da es zunächst einfacher schien, den Phosphor zu oxidieren, wurde dieser Weg zuerst untersucht (**Abb. 64**).

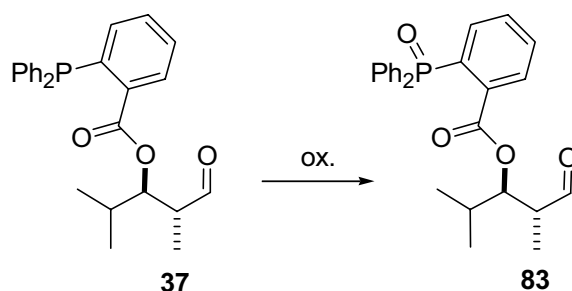


Abb. 64: Oxidation der *o*-DPPB-Gruppe.

Da es bekannt war, daß *o*-DPPB-Ester mit Luftsauerstoff langsam oxidieren, wurde die Aldehydlösung zunächst eingengt und dann an Luft stehen gelassen (**Tab. 16**).

Tab. 16: Versuche zur Oxidation des Phosphors.

Nr.	Oxidationsmittel	Temp.	Zeit	Anmerkung	Ergebnis ^{a)}
1	Luft-O ₂	RT	12 h	als Öl stehen lassen	fast ausschließlich eliminiert
2	Luft-O ₂	RT	48 h	in THF-Lösung stehen lassen	Oxid <10%, Rest: Eliminierungsprodukt
3	H ₂ O ₂ 1.0 eq.	-78 °C	5 min		Edukt eliminiert und teilweise oxidiert

^{a)} Aus ¹H-NMR- und ³¹P-NMR-Daten bestimmt.

Dies führte jedoch zur Eliminierung der *o*-DPPB-Gruppe (Eintrag 1), und auch rühren einer THF-Lösung an der Luft führte nicht zum gewünschten Ergebnis (Eintrag 2). Darum wurde anschließend versucht, die langsame Luftoxidation gegen eine schnellere und daher möglicherweise erfolgreichere Oxidationsmethode auszutauschen. Daher wurde die Phosphanfunktion durch Wasserstoffperoxid oxidiert (Eintrag 3). Trotz vorsichtiger Reaktionsführung (-78 °C, 5 min Reaktionszeit) gelang es nicht, die Eliminierungsreaktion zu unterbinden. Dies war also kein geeigneter Weg zum Erhalt einer nicht-dirigierenden *o*-DPPB-Gruppe.

Aus diesem Grund wurde nun ein anderer Weg gewählt, auf welchem die *o*-DPPB-Gruppe durch ihr C,H-Analogon *o*-Benzylhydrylbenzoesäure (*o*-BHBA) ersetzt werden sollte. Die *o*-BHBA war bereits in früheren Untersuchungen zur Rolle der *o*-DPPB eingesetzt worden, da sie den gleichen sterischen Anspruch aufweist, ohne jedoch als Ligand fungieren zu können.^[14b] Die Synthese des C,H-Analogons von **37** verlief nach Standardprozeduren (**Abb. 65**):

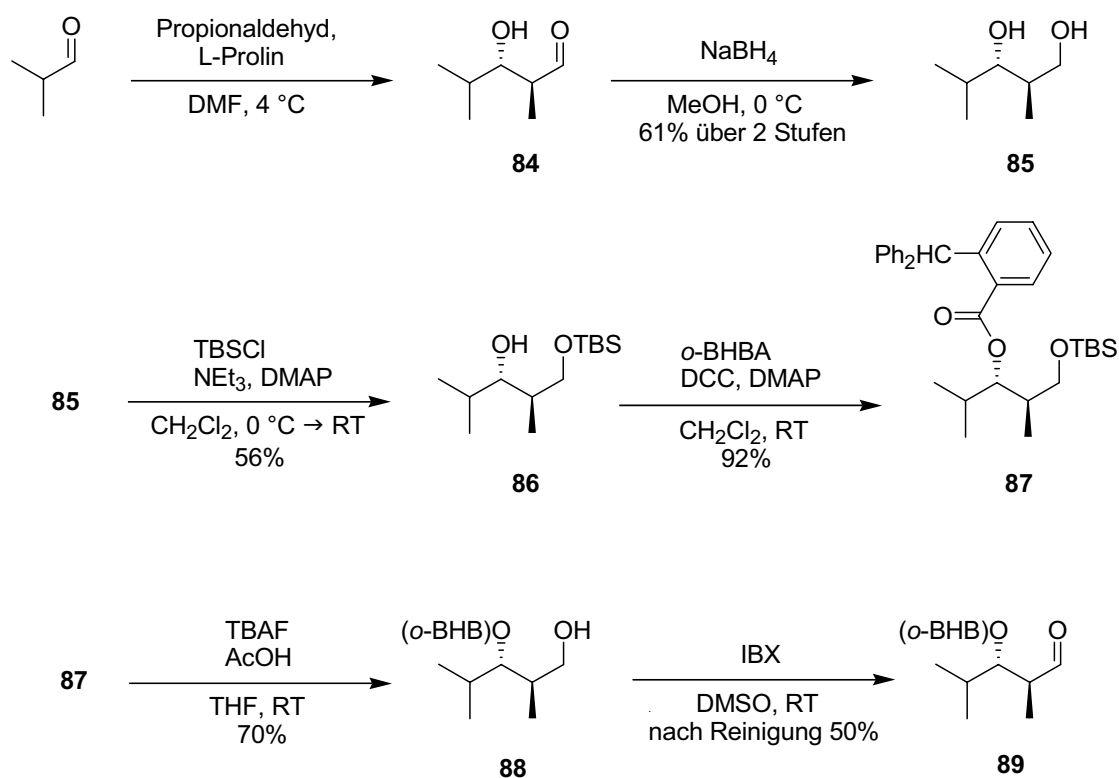


Abb. 65: Darstellung des C,H-Analogons **89**.

Man erhielt Diol **85** durch eine Prolin-katalysierte Aldoladdition von Isobutyraldehyd mit Propionaldehyd^[108] und eine sich sofort anschließende Reduktion des entstandenen Aldehyds **84** mit NaBH₄, welche aufgrund der Instabilität des Aldehyds nötig war. Um die beiden Alkohol-Funktionen zu unterscheiden wurde der primäre Alkohol in mäßigen Ausbeuten mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt (**86**). Anschließend wurde der sekundäre Alkohol nach dem STEGLICH-Protokoll^[79] zu **87** verestert. In einem folgenden Entschützungsschritt erhielt man wieder den freien primären Alkohol **88**, der daraufhin mit *o*-Iodoxybenzoesäure zum Analogon des Aldehyds **37**, dem Aldehyd **89** oxidiert wurde. Dieser zeigte dem Original ähnliche Eigenschaften und begann sich während der Chromatographie mit Silicagel zum bekannten Eliminierungsprodukt **68** zu zersetzen, dennoch konnte der Aldehyd **89** in 50% Ausbeute isoliert werden.

Nun sollte die bereits etablierte Cuprat-Addition (Kap. 7.2.1) auch auf diesen Aldehyd mit nicht-dirigierender Gruppe angewandt werden.

7.3.2 Kontrollexperiment zur Cuprat-Addition

Um die Ergebnisse beider Cuprat-Additionen später miteinander vergleichen zu können, erfolgte die Reaktionsführung analog zur bereits optimierten Cuprat-Addition: Zu einer vorgelegten Suspension des Normant-Cuprats bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde langsam die Lösung des Aldehyds **89** in THF zugetropft. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man die Additionsprodukte **90A** und **90B** als Diastereomerenmischung (**Abb. 66**).

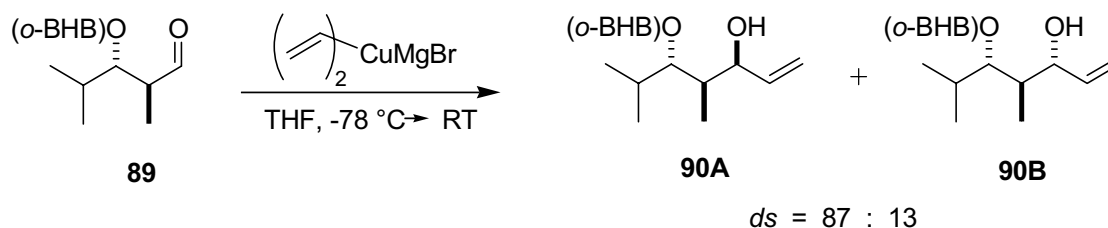


Abb. 66: Cuprat-Addition an das C,H-Analogon **89**.

Durch den Vergleich mit den $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphor-Analoga **75** und **76** mit **90A** und **B** konnte die Konfiguration von **90A** und **90B** eindeutig zugeordnet werden und die Diastereoselektivität zu 87:13 *syn-anti* (**A**) zu all-*anti* (**B**) bestimmt werden. Dieses Ergebnis stimmt im Rahmen der Messgenauigkeit mit dem Ergebnis der Cuprat-Addition an **37** überein.

Aufgrund dieses Kontrollexperimentes läßt sich nun eindeutig sagen, daß die Selektivität der Addition nicht durch einen dirigierenden Effekt der *o*-DPPB-Gruppe hervorgerufen wird, da sonst die Selektivität der Kontrollreaktion stark von der beobachteten abweichen würde. Somit muß der sterische Aufwand der *o*-DPPB- beziehungsweise *o*-BHB-Gruppe den Grund für das Diastereomerenverhältnis zugunsten des *syn-anti*-Isomers **90A** darstellen. Es handelt sich also um einen Fall von passiver Substratkontrolle und einen Reaktionspfad, der vermutlich über den Cram-Übergangszustand (**Abb. 55** bzw. **Abb. 61**) verläuft.

7.3.3 Fazit

Durch die Synthese eines Phosphor-freien Analogons zu Aldehyd **37** konnte ein Aldehyd mit nicht-dirigierender Gruppe erhalten werden. Dadurch war es möglich, die eventuell dirigierenden Eigenschaften der *o*-DPPB in der Addition an den Aldehyd zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, daß allein ein sterischer Effekt für die Selektivität der Reaktion

verantwortlich ist, und daß diese Selektivität vermutlich durch einen Cram-Übergangszustand erhalten wird.

7.4 Versuche zum Erhalt des all-*anti*-konfigurierten Produkts

Beide Diastereomere **75** und **76** stellen interessante Ausgangsmaterialien für weitere Polypropionatsynthesen dar. Da durch die Cuprat-Addition aber mit großer Selektivität Alkohol **75** erhalten wird, sollte nun untersucht werden, ob es möglich wäre, das all-*anti* Produkt (**76**) durch eine Addition ebenfalls selektiv zu synthetisieren (**Abb. 67**).

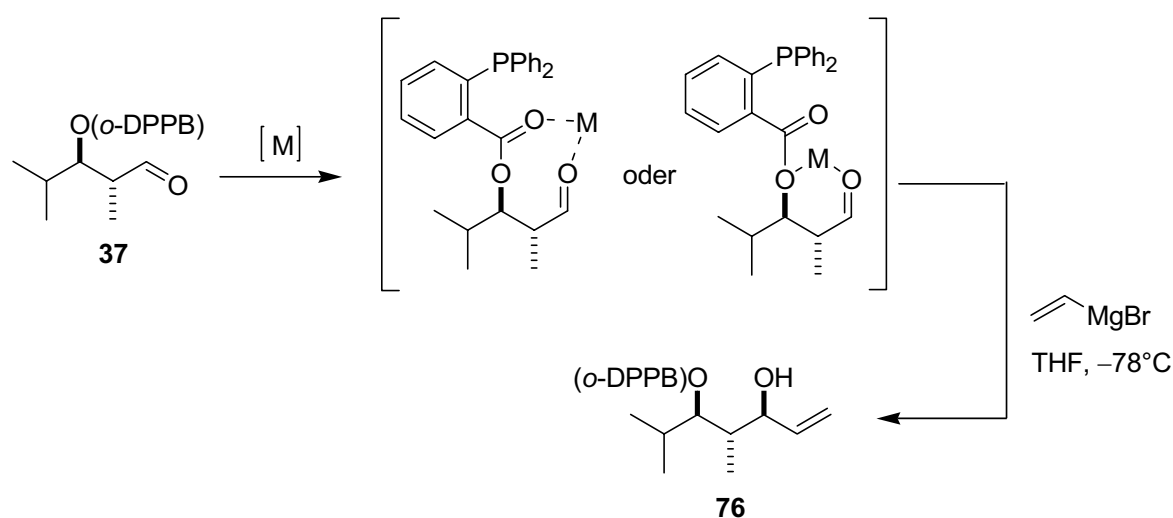
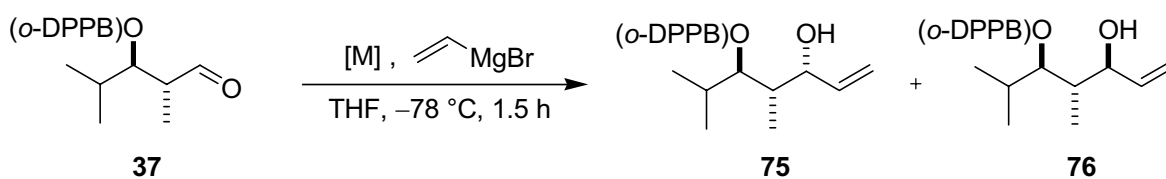


Abb. 67: Mögliche Chelatbildung und Addition.

Hierzu wäre es nötig, einen Chelat-Komplex zu bilden, welcher in gewisser Weise analog zum Cram-Chelat Übergangszustand (C, **Abb. 55**) die Diastereoselektivität der Reaktion kontrollieren könnte (**Abb. 67**).

7.4.1 Tests verschiedener Metalle zur Komplexbildung

Da weder das eingesetzte Normant-Cuprat noch die reine Grignard-Verbindung den Aldehyd mit der Estergruppe zu komplexieren vermögen, mußte ein zusätzliches komplexbildendes Metall zugefügt werden. Dieses Metallzentrum könnte dann entweder mit dem Carbonyl- oder dem Carboxyl-Sauerstoff der *o*-DPPB-Gruppe und dem Aldehyd-Sauerstoff einen Chelat-Komplex bilden und würde dann den Angriff des Nucleophils von einer Seite dirigieren. Hierzu wurden nun einige Lewis-Säuren getestet (**Tab. 17**).

Tab. 17: Tests unterschiedlicher Metalle zur Chelatbildung.

Nr.	Metallquelle [M]	eq.	ds 75:76 ^{a)}	Eliminierung zu 68
1	MgBr ₂ OEt ₂ ^{b)}	3.0	84:16	73%
2	LiBr	10	75:25	-
3	SnCl ₂	1.3	82:18	35%
4	SnCl ₄	1.0		eliminiert + zersetzt
5	ZnCl ₂	1.3	91:9	36%
6	ZrCl ₄	1.0	80:20	>20%
7	CeCl ₃	1.0	81:19	11%

^{a)} per ¹H-NMR bestimmt. ^{b)} frisch hergestellt. Es wurde jeweils die 0.1 M Aldehydlösung bei -78 °C vorgelegt, mit der Metallquelle [M] versetzt, 10 min gerührt, dann die Vinylmagnesiumbromidlösung zugetropft. Weitere Details vgl. experimenteller Teil.

Die in **Tab. 17** gezeigten Lewis-Säuren sind als gute Chelatbildner bekannt,^[109] jedoch konnte in keinem Fall das gewünschte Produkt **76** als Hauptdiastereomer erhalten werden. Im Gegenteil, mit Zinkdichlorid als Zusatz konnten für die Addition Selektivitäten ähnlich jenen des Normant-Cuprats erhalten werden. Darauf soll später nochmals eingegangen werden. Da mit den gezeigten Salzen nicht das gewünschte Ergebnis erhalten werden konnte, wurden nun verschiedene Metallkomplexe als Lewis-Säuren eingesetzt. Die komplexen Lewis-Säuren waren weniger reaktiv als die zuvor verwendeten Salze und erzeugten weniger Eliminierungsprodukt, konnten die Diastereoselektivität der Reaktion aber auch nicht zugunsten des all-*anti*-Produkts **76** verändern (**Tab. 18**). Die Titanate (Einträge 1 und 2), die als hervorragende Komplexbildner bekannt sind,^[109] zeigten noch die besten Ergebnisse, kamen aber auch nicht über 40% von **76**. Es ergab sich zudem ein Problem mit den verwendeten Eisenkomplexen, da sich Eisenreste durch Standardprozeduren nicht mehr aus dem Reaktionsgemisch entfernen ließen. Dadurch wurde eine genaue Bestimmung der Diastereoselektivität per NMR unmöglich (Einträge 3 und 4).

Tab. 18: Metallkomplexe als Lewis-Säuren, vgl. auch **Tab. 17**.

Nr.	Metallquelle [M]	eq.	<i>ds</i> 75:76 ^{a)}	Eliminierung zu 68
1	Ti(OMe) ₄	1.0	60:40	-
2	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	1.3	78:22	4%
3	Fe ^{II} (acac)	1.0	NMR nicht auswertbar	
4	Fe ^{III} (acac)	1.0	NMR nicht auswertbar	
5	Sm(OAc) ₃ · H ₂ O	1.0	76:24	>20%
6	Sm(NO ₃) ₃ · 6 H ₂ O	1.0		eliminiert + zersetzt
7	Cr ^{III} (acac) ₃	1.0	69:31	>20%
8	Cr ^{III} K(SO ₄) ₂	1.0	78:22	-
9	LaCl ₃ · 2LiCl	1.1	74:26	8%

^{a)} per ¹H-NMR bestimmt. Es wurde jeweils die 0.1 M Aldehydlösung bei -78 °C vorgelegt, mit der Metallquelle [M] versetzt, 10 min gerührt, dann die Vinylmagnesiumbromidlösung zugetropft. Weitere Details vgl. experimenteller Teil.

Samarium- und Chrom, die in der Literatur häufig als chelatisierende Metalle Verwendung finden, brachten nicht das gewünschte Ergebnis.^[110] Auch Lanthantrichlorid, das erfolgreich als Komplexbildner bei der Addition von Grignard-Verbindungen eingesetzt worden war,^[111] zeigte keine Veränderung der Diastereoselektivität. Diese Reagenzien konnten offenbar nicht den gewünschten Chelat-Komplex und damit das all-*anti*-Produkt **76** bilden.

In weiteren Experimenten wurden nun Aluminiumorganyle als Lewis-Säuren eingesetzt, da diese ebenfalls für ihre chelatisierenden Eigenschaften bekannt sind.^[112] Durch die Verwendung von Diethyl- oder Dimethylaluminiumchlorid konnte die Diastereoselektivität der Reaktion nicht verändert werden (**Tab. 19**), es zeigte sich aber, daß die Reaktionsführung an sich wichtig für den Ausgang derselben war. Wurde nämlich *invers* gearbeitet, das bedeutet, wenn das Dimethylaluminiumchlorid zusammen mit dem Aldehyd zu der Grignard-Lösung getropft wurde, so konnte kein Produkt erhalten werden (Eintrag 3). Dies konnte später (vgl. **Tab. 20**) nochmals bestätigt werden.

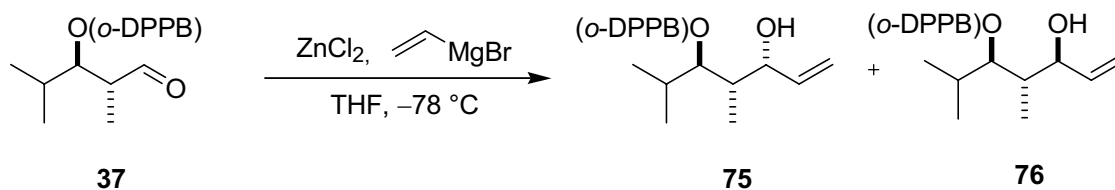
Tab. 19: Aluminiumorganyle als Lewis-Säuren, vgl. auch **Tab. 17**.

Nr.	Metallquelle [M]	eq.	<i>ds</i> 75:76 ^{a)}	Eliminierung zu 68
1	1) CuBr · SMe ₂ 2) Et ₂ AlCl	1) 1.0 2) 1.5	81:19	58%
2	Et ₂ AlCl	1.5	76:24	-
3	Me ₂ AlCl ^{b)}	1.5	<i>ds</i> nicht bestimmbar; haupts. zersetzt	
4	Me ₂ AlCl	1.0	67:33	-

^{a)} per ¹H-NMR bestimmt. ^{b)} inverse Zugabe. Es wurde jeweils die 0.1 M Aldehydlösung bei -78 °C vorgelegt, mit der Metallquelle [M] versetzt, 10 min gerührt, dann die Vinylmagnesiumbromidlösung zugetropft. Weitere Details vgl. experimenteller Teil.

Leider konnte keine der verwendeten Lewis-Säuren die Diastereoselektivität der Reaktion invertieren und das all-*anti*-Produkt **76** als Hauptdiastereomer liefern. Dies liegt vermutlich daran, daß das gewünschte 6-gliedrige Chelat (**Abb. 67**) nicht gebildet wurde und ein möglicher 8-Ring keine ausreichende Stabilität zur Dirigierung des Nucleophils besitzt.

Dennoch waren diese Experimente nicht fruchtlos, da die Addition von Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart von Zinkdichlorid sehr gute Selektivitäten für das *anti-syn*-Produkt **75** brachte (**Tab. 17**, Eintrag 5). Dieses Ergebnis entspricht der Selektivität der Cuprat-Addition und wurde als Alternativroute näher untersucht (**Tab. 20**), da die Aufarbeitung der Cuprat-Addition recht aufwendig ist. Der Erfolg der Reaktion ist von der Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien stark abhängig. Wurde eine äquimolare Mischung von frisch getrocknetem ZnCl₂ und Vinylmagnesiumbromid im Reaktionskolben vorgelegt und bei -78 °C die Aldehydlösung zugetropft, so wurde fast ausschließlich das Eliminierungsprodukt detektiert (**Tab. 20**, Eintrag 1). Ähnliches ergab sich, wenn zum Aldehyd eine präparierte Mischung aus ZnCl₂ und Vinylmagnesiumbromid getropft wurde (Eintrag 2). Diese beiden Experimente wurden durchgeführt, um zu untersuchen ob sich in der Mischung eine Vinylzink-Spezies bildet, welche dann an den Aldehyd addiert. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein, da eine vorgefertigte Mischung offenbar eher als Base reagiert denn als Nucleophil. Erst wenn zu einer vorgelegten Reaktionsmischung von Aldehyd und ZnCl₂ Vinylmagnesiumbromid-Lösung getropft wird, erhält man ein gutes Ergebnis mit einer Diastereoselektivität von 83:17 (für **75** als Hauptdiastereomer, Eintrag 3). Offenbar aktiviert das Zink den Aldehyd, was zu einer guten Additionsreaktion führt (**Tab. 20**).

Tab. 20: Addition unter Zusatz von ZnCl₂.

Nr.	Vorlage (-78°C)	Zugabe	Ergebnis
1	ZnCl ₂ (1.0 eq.) + Vinylmagnesiumbromid (1.0 eq.)	Aldehyd-Lösung (1.0 eq.)	Eliminierung >80%
2	Aldehyd-Lösung (1.0 eq.)	ZnCl ₂ (1.0 eq.) + Vinyl- magnesiumbromid (1.0 eq.)	vollständige Eliminierung
3	Aldehyd-Lösung (1.0 eq.) + ZnCl ₂ (1.0 eq.)	Vinylmagnesiumbromid (1.0 eq.)	75:76 87:13 Eliminierung <5%

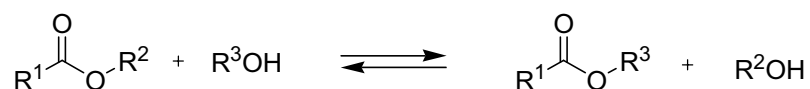
7.4.2 Fazit

Obwohl es nicht möglich war, durch Zusatz eines chelatisierenden Metalls eine *anti*-selektive Addition an den Aldehyd zu erhalten, so wurde bei diesen Experimenten jedoch eine mögliche Alternative zur Cuprat-Addition entdeckt. Die Zink-vermittelte Addition liefert ähnlich gute *syn*-Selektivitäten, ist aber in der Aufarbeitung der Reaktion weniger aufwendig.

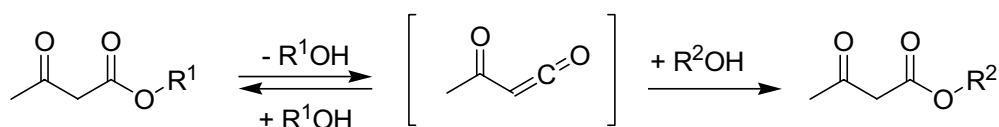
8 Umesterung

8.1 Umesterungspromotoren

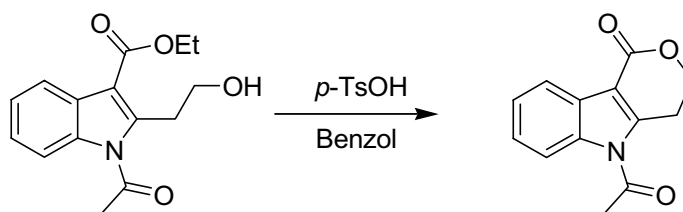
Die Ester-zu-Ester-Transformation durch den Austausch von Alkoholeinheiten ist seit langem unter dem Begriff „Umesterung“ bekannt. Die Umesterung ist genau wie die bekanntere Veresterung ein Gleichgewichtsprozess, so daß es nötig ist, das Gleichgewicht soweit wie möglich auf die Produktseite zu verschieben (**Abb. 68**).

**Abb. 68:** Umesterung.

Obwohl im allgemeinen Säure- oder Basenkatalysatoren für die Umesterung notwendig sind, gibt es dennoch Beispiele für Umesterungen ohne Aktivatoren, zum Beispiel von β -Ketoestern, die im allgemeinen im Überschuss eingesetzt werden müssen (**Abb. 69**).^[113]

**Abb. 69:** Umesterung von β -Ketoestern.

Wesentlich häufiger ist die Umesterung mittels Säurekatalyse, wobei beim Einsatz von Brönstedt-Säuren unbedingt wasserfrei gearbeitet werden muss, da sonst eine Hydrolyse eintritt. Gerne werden hier klassische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder auch *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) verwendet (**Abb. 70**).

**Abb. 70:** Umesterung mit *p*-TsOH als Katalysator.^[114]

Lewis-Säuren werden ebenfalls erfolgreich eingesetzt, da sie meist eine größere Anzahl funktioneller Gruppen tolerieren und unter milderer Bedingungen genutzt werden können. Häufig werden verschiedene Titanetraalkoxide^[115] oder Seltenerdmetallsalze von Ytterbium, Samarium, Scandium oder Lanthan verwendet, da diese auch sterisch gehinderte Ester erfolgreich zur Reaktion bringen können (**Abb. 71**).

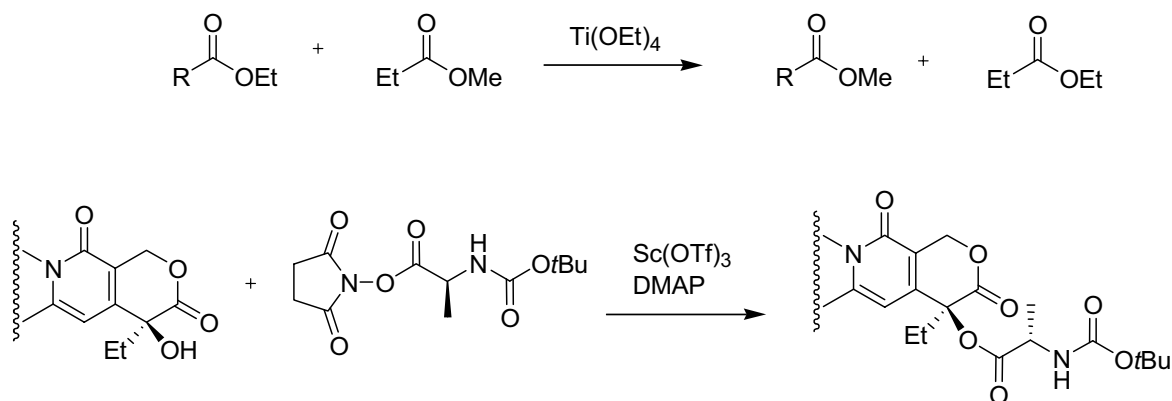


Abb. 71: Titan- und Scandium-vermittelte Umesterungen.^[116]

Häufiger noch als die sauer katalysierte kommt jedoch die basenvermittelte Umesterung zur Anwendung. Einen wichtigen Platz in dieser Gruppe nehmen die Metallsalze ein, allen voran die Lithium-Basen, da Lithium-Alkoxide schon bei niedrigen Temperaturen reagieren.^[117] Zur Herstellung der Lithiumalkoholate werden meist Butyllithium-Reagenzien eingesetzt (**Abb. 72**).

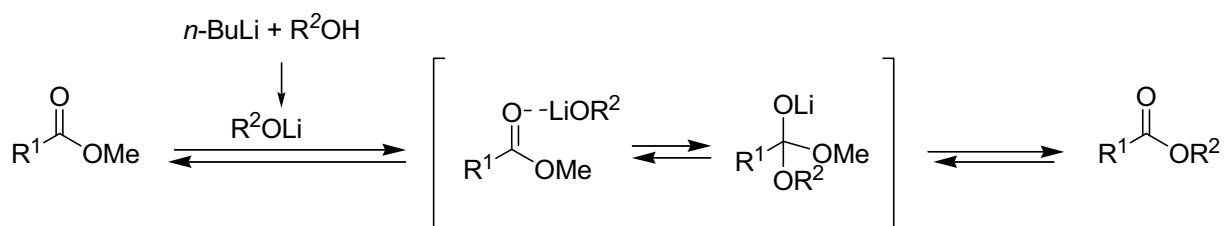


Abb. 72: Umesterung durch Lithiumalkoholate.

Aber auch andere Metall-Basen wie Natriumhydrid,^[118] Kalium-*t*-butoxid^[119] oder diverse Carbonate sind als Umesterungspromotoren bereits bekannt. Wenn Substrate jedoch zu empfindlich für (die teilweise sehr basischen) Metallsalze sind oder kein komplexbildendes Kation entstehen soll, so sind Aminbasen das Mittel der Wahl. Das am weitesten verbreitete Amin, Triethylamin, induziert beispielsweise eine Ringöffnung wie in **Abb. 73** schon bei Raumtemperatur.^[120]

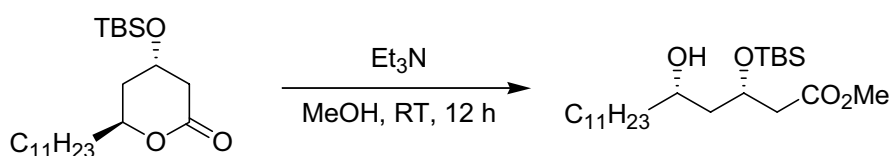


Abb. 73: Ringöffnung mit NEt_3 .

Stärker basische Amine haben einen breiteren Wirkungsgrad, beispielsweise *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Diazabicycloundecen (DBU). Während DMAP häufig eingesetzt wird, um Phosphonoacetate einzuführen,^[121] wird DBU eher bei Lactonisierungen verwendet (Abb. 74).^[122]

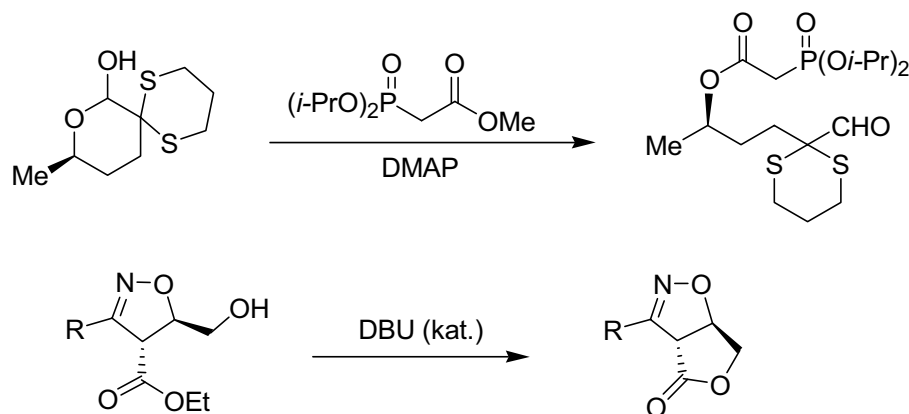


Abb. 74: Umesterungen in der Naturstoffsynthese mit DMAP bzw. DBU.

Auch andere Basen sind als Umesterungsreagenzien bekannt, so unter anderem nicht-ionische Basen vom Typ $\text{P}(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$,^[129] welche eine breite Palette funktioneller Gruppen tolerieren oder beispielsweise Ionenaustauscher vom Typ DOWEX 1x8.^[123] Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es durch die große Vielfalt an möglichen Basen für jedes Substrat die spezifisch richtige gefunden werden muß und keine „generelle“ Methode der Umesterung existiert, die in den meisten Fällen einsetzbar wäre.

8.1.1 Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe

Die erste Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe wurde als Nebenreaktion in einer Synthese von M. EMMERT beobachtet. Dabei wird der Ester anteilig von einem primären auf einen sekundären Alkohol übertragen (Abb. 75).^[124] Nach der Deprotonierung des sekundären Alkohols bildete sich vermutlich ein fünfgliedriger Übergangszustand, der dann zur Umesterung führte. Es bildete sich dabei ein thermodynamisches Gleichgewicht von etwa 9:1 mit Bevorzugung der primären Alkoholfunktion. Diese Beobachtung führte zu der Überlegung, daß es auf diese Weise möglich wäre, die *o*-DPPB-Gruppe im Molekül wandern zu lassen, wodurch ein iterativer Einsatz der dirigierenden Gruppe in der Synthese möglich wäre.

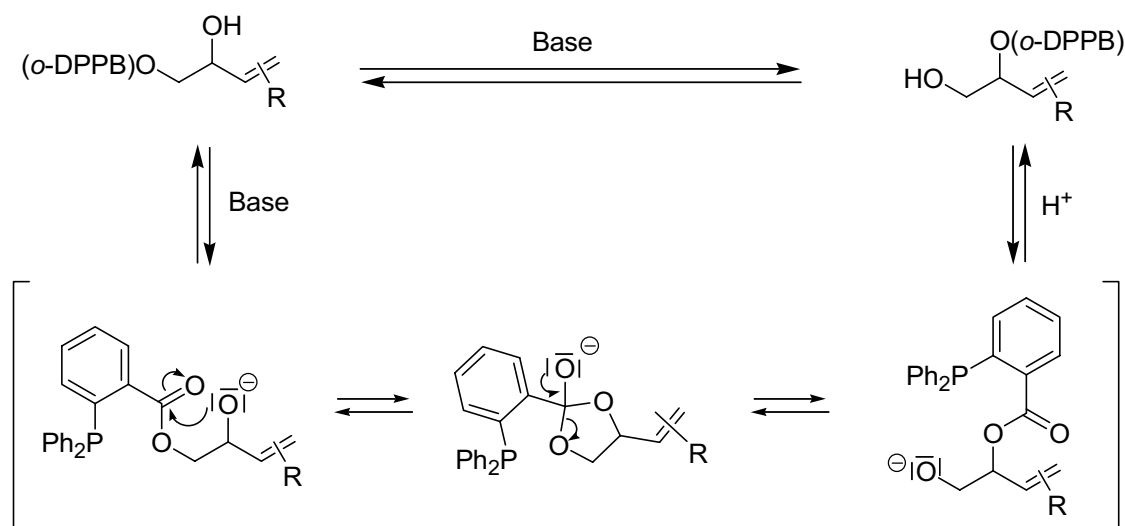


Abb. 75: Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe mit 5-gliedrigem Übergangszustand.

Denn bei der Addition an den Aldehyd **37** (Kap. 7.2) wird in 1,3-Position zur *o*-DPPB-Gruppe eine neue Alkoholfunktion erzeugt, mit der eine Umesterung über einen sechsgliedrigen Übergangszustand möglich wäre (**Abb. 76**). Als Triebkraft dieser Reaktion wäre eine sterische Bevorzugung des Allylalkohols gegenüber dem sekundären Alkohol, der zwischen zwei verzweigten sp^3 -Zentren liegt, zu vermuten.

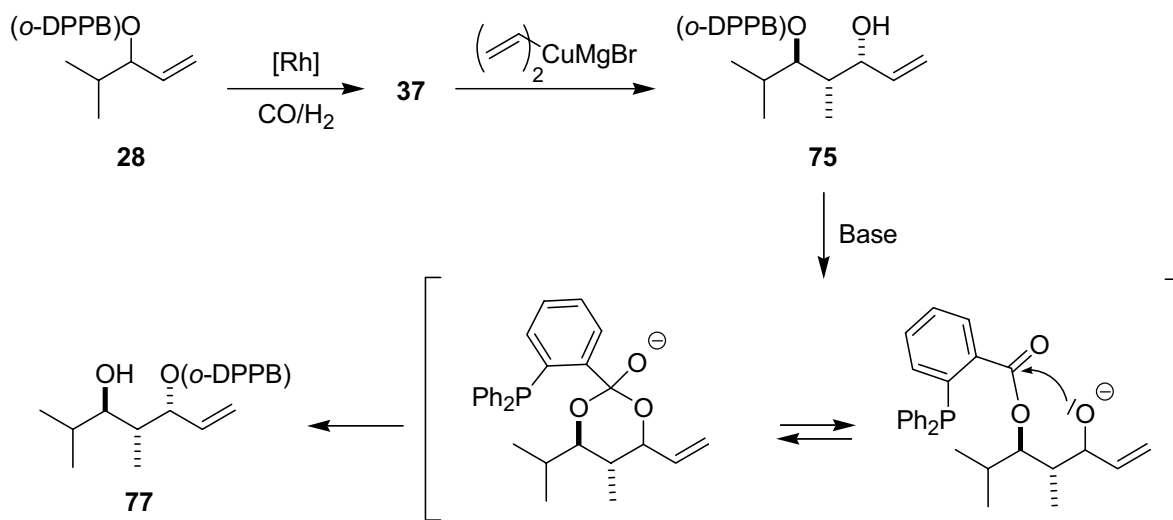


Abb. 76: Wanderung der *o*-DPPB-Gruppe durch intramolekulare Umesterung.

Damit wäre eine Wanderung der *o*-DPPB möglich, was eine elegante, iterative Methode wäre, die Hydroformylierung mit Verwendung der *o*-DPPB als dirigierender Gruppe

erneut zur Verlängerung der Polypropionatkette zu nutzen. Daher sollte diese Hypothese näher untersucht werden.

8.2 Untersuchungen zu einer *in situ* Umesterung

Während der Experimente zur Addition an die Aldehydfunktion (Kap. 7.2) konnte das ebenfalls gesuchte Umesterungsprodukt **77** bzw. **78** nicht detektiert werden. Daher wurden nun nochmals Versuche unternommen, eine Umesterungsreaktion *in situ* durchzuführen (Abb. 77).

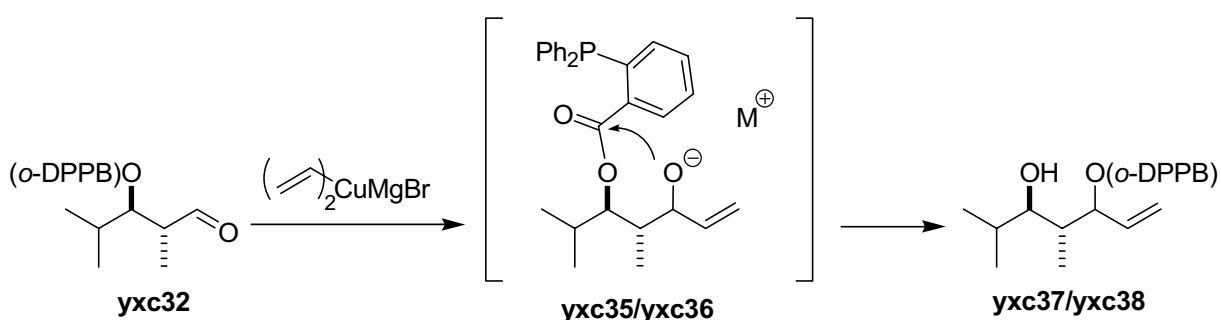
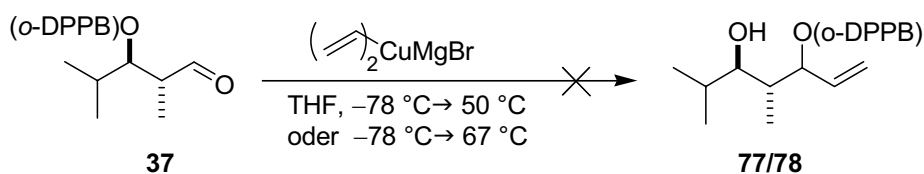


Abb. 77: *In situ* Umesterung

Da bei den niedrigen Temperaturen, bei welchen die Additionen untersucht wurden (Tab. 15, Kap. 7.2.1), keine Umesterung erfolgt war, wurde die Reaktionslösung nun erwärmt.

Tab. 21: Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Cuprat-Addition.



Nr.	Temperatur	Zeit	Ergebnis ^{a)}
1	67 °C (Rückfl.)	5 h	Zersetzung
2	50 °C	6 h	>60% Zersetzung

^{a)} aus ¹H-NMR-Daten bestimmt. Analog zu Kap. 7.2.1 wurde bei -35 °C das Cuprat hergestellt, die Aldehydlösung bei -78 °C zugetropft und dann erhitzt.

Analog zu Kap. 7.2.1 wurde die Cuprataddition an den Aldehyd bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt und nach Beendigung der Addition ($^1\text{H-NMR-Kontrolle}$) die Lösung auf die angegebene Temperatur (**Tab. 21**) erwärmt. Zuerst wurde die Reaktionsmischung für 5 Stunden am Rückfluß erhitzt (Eintrag 1), was eine Zersetzung der Additionsprodukte zur Folge hatte. Auch die Reaktionsführung bei gemäßiger Temperatur (Eintrag 2), führte ebenfalls nicht zum gewünschten Umesterungsprodukt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine *in situ* Umesterung nach der Cuprat-Addition ausgeschlossen und sie mußte daher in einem zweiten Schritt durchgeführt werden.

8.3 Untersuchungen zur Umesterungsreaktion

Die Experimente zur Umesterung wurden standardmäßig mit dem Hauptdiastereomer **75** durchgeführt. Als häufigste Nebenreaktion bei diesen Experimenten konnte die Verseifung des Esters zum Diol **79** beobachtet werden (**Abb. 78**). Diese Nebenreaktion wurde vermutlich durch Spuren von Wasser verursacht, die entweder durch das Reagenz oder mit dem Edukt in die Reaktionsmischung eingeschleppt wurden.

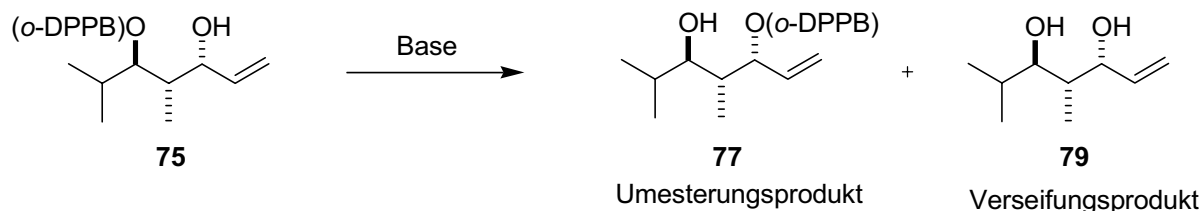
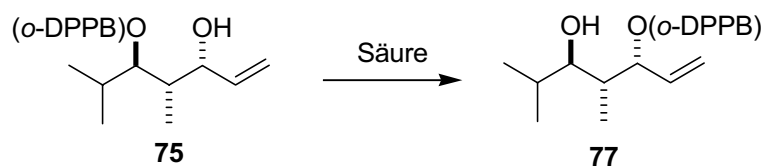


Abb. 78: Nebenreaktion bei der Umesterung.

Es mußte also ein geeigneter Promotor gefunden werden, der zwar die Umesterung ermöglichen würde, eine Verseifung aber unterdrücken könnte.

8.3.1 Brönstedt- bzw. Lewis-Säuren

Da Säure- beziehungsweise Lewissäure-katalysierte Umesterungen gut bekannt sind, wurden zunächst einige Experimente hierzu durchgeführt. Als besonders geeignet schienen *p*-TsOH, das für sterisch gehinderte Substrate schon gute Ergebnisse erbracht hatte,^[114] und Scandiumtriflat, das ebenfalls bekannt war.^[116]

Tab. 22: Tests mit Säuren.

Nr.	Säure	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
1	<i>p</i> TsOH	1.0	Toluol	RT – Rückfl.	0.5 h – 4 h	100:0:0
2	Sc(OTf) ₃ DMAP	0.6 2.9	CH ₂ Cl ₂	0 °C – 40 °C	0.5 h – 4 h	100:0:0
3	Sc(OTf) ₃	1.0	Toluol	100 °C	1.5 d	Zersetzung

^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt.

Wie in **Tab. 22** zu sehen ist, konnte weder mit *p*-TsOH (Eintrag 1) noch mit Scandiumtriflat (Einträge 2 und 3) eine Umesterung erzielt werden, sondern nur das Edukt reisoliert werden, obwohl besonders die Kombination von Scandiumtriflat und DMAP bei sterisch aufwändigen Estern schon gute Resultate erbracht hatte.^[116] Unter forcierenden Bedingungen (Eintrag 3) zersetzte sich das Substrat. Die *o*-DPPB-Gruppe scheint einer sauer katalysierten Umesterung also nicht zugänglich zu sein, aus welchem Grund der Fokus auf die basenvermittelte Umesterung gerichtet wurde.

8.3.2 Lithiumorganyle als Basen

Da Lithiumorganyle bereits Erfolge mit sterisch aufwendigen Substraten wie Menthyl- oder Bornylestern, aber auch mit Allylestern erbracht hatten, wurden nun Lithiumbasen als Deprotonierungsreagenzien eingesetzt. Mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) konnte bereits im ersten Versuch eine Umesterung von 15% detektiert werden (**Tab. 23**, Eintrag 1), jedoch wurden Teile des Edukts in das Diol **79** verseift, gleiches galt auch für einen zweiten Versuch (Eintrag 2). Wenn die Reaktion am Rückfluss erhitzt wurde, so wurde die Verseifung zur Hauptreaktion und man erhielt 74% des Diols (Eintrag 3). Da mit Methyllithium und Kupfersalzen gute Ergebnisse in der Umesterung von empfindlichen, sterisch aufwendigen Makrolactonen wie dem Bafilomycin erhalten worden waren,^[125] wurde dies ebenfalls untersucht. Zudem ähnelte der von den Autoren vermutete

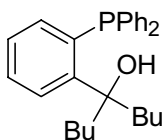
sechsgliedrige Übergangszustand der Umesterung sehr dem für diese Versuche angenommenen (**Abb. 76**).

Tab. 23: Tests mit Lithiumbasen vgl. **Tab. 22**.

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
1	<i>n</i> -BuLi	1.1	THF	-100°C → RT	1 d	57:29:15
2	<i>n</i> -BuLi	1.0	THF	-78°C → RT	4 h → 20 h	55:20:25
3	<i>n</i> -BuLi	1.0	THF	-78°C → RT → Rückfl.	1.5 h → 20 h → 3.5 h	29:74:6
4	MeLi + CuI	je 1.0	THF	0 °C	30 min	67:33:0
5	MeLi + CuBr · SMe ₂	je 1.0	THF	0 °C → RT	3 d	100:0:0

^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt.

Das der Originalvorschrift folgende Experiment (Eintrag 4) brachte keinerlei Umesterungsprodukt und zersetzte den Ester anteilig. Mit einer leicht veränderten Variante mit Kupferbromid (Eintrag 5) konnte nur das Edukt reisoliert werden. Lithiumorganyle lassen also eine Umesterungsreaktion erfolgen, jedoch ließ sich die Nebenreaktion der Verseifung zum Diol **79** nicht unterdrücken. Trotz vorsichtigster Reaktionsführung wurde dies vermutlich durch Spuren von Wasser verursacht, da kein **91** detektiert werden konnte, welches aus einem nucleophilen Angriff von *n*-BuLi an die *o*-DPPB-Gruppe resultieren würde.



91

Abb. 79: Produkt eines nucleophilen Angriffs an die *o*-DPPB-Gruppe.

Es sollten nun andere Metallbasen untersucht werden, die eventuell einen besseren Umsatz der Umesterung erbringen würden.

8.3.3 Metallhydride und andere Metallsalze

Da die Basenstärke nicht der limitierende Faktor war wurde nun versucht, das Gegenion und das Lösungsmittel zu variieren. Da Umesterungen mit Natriumhydrid schon bekannt waren,^[126] wurden Hydrid-Reagenzien zuerst eingesetzt.

Tab. 24: Tests mit Hydriden, vgl. **Tab. 22**.

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. [%] ^{b)}
1	KH	1.7	THF	Rückfl.	24 h	0:100:0
2	KH	1.6	THF	RT	20 h	0:100:0
3	KH	1.6	THF	0 °C → RT	0.5 h → 18 h	9:91:0
4	NaH	1.0	THF	0 °C → RT	2 h → 17 h	37:35:29 ^{c)}
5	NaH	1.0	THF	0 °C → RT → Rückfl.	2 h → 19 h → 3 h	0:100:0
6	NaH	1.0	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	4 h → 6 h	70:20:10 ^{c)}
7	NaH	2.0	Toluol	RT → Rückfl.	20 h ⁱ → 4 h ⁱⁱ	ⁱ 43:44:13 ⁱⁱ 21:64:15
8	LiH	7.8	THF	-35 °C → RT	1.5 h ⁱ → 1.5 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 71:4:25
9	LiH	2.8	THF	RT	11 d	80:0:20
10	LiH	2.2	DMF	RT	20 h	92:0:8
11	CaH ₂	1.7	Toluol	RT → Rückfl.	0.5 h → 4 h	77:23:0 ^{c)}
12	KOtBu + 18-Krone-6	1.0	Toluol	RT → Rückfl.	1.5 h ⁱ → 1.5 h ⁱⁱ	ⁱ 83:17:0 ⁱⁱ 69:31:0

^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt. ^{c)} Es konnten außerdem Oxidationsprodukte detektiert werden.

Vom Mineralöl befreites Kaliumhydrid zersetzte **75** bei allen untersuchten Temperaturen und Reaktionszeiten vollständig zum Diol (**Tab. 24**, Einträge 1 bis 3). Mit Natriumhydrid konnte tatsächlich etwas Umesterungsprodukt **77** detektiert werden (Eintrag 4). Daher wurde zunächst versucht, die Umesterung durch Erhitzen zu beschleunigen, was zur Verseifung führte (Eintrag 5), beziehungsweise leicht zu kühlen und ein nicht-

koordinierendes Lösungsmittel zu verwenden (Eintrag 6). In Toluol wurde bei Raumtemperatur 13% Umesterungsprodukt erhalten, nach Erhitzen nur unwesentlich mehr, wobei sich wiederum mehr Diol gebildet hatte (Eintrag 7). Dann wurde Lithiumhydrid als unreaktivstes der drei Hydride getestet, und hier bildete sich erstmalig kein oder kaum Verseifungsprodukt **79**. Unabhängig von Temperatur und Reaktionszeiten konnte jedoch nicht mehr als 25% Umesterungsprodukt detektiert werden (Einträge 8 bis 10). Als einziges Erdalkalimetall wurde Calciumhydrid untersucht, welches jedoch zu unreaktiv war und anteilig das Diol bildete (Eintrag 11).

Bei den untersuchten Metallhydriden ist also offensichtlich nicht die Reaktivität der wichtigste Faktor, da das reaktivste Hydrid die schlechtesten Ergebnisse erzielte. Es stellte sich nun also die Frage nach der Wirkung des Gegenions. Da mit Kalium-*t*-Butoxid und 18-Krone-6 schon verschiedene Umesterungen durchgeführt werden konnten,^[119,127] und das Kalium-Ion durch den Kronenether aus dem Reaktionsgeschehen abgefangen werden sollte, wurden Tests mit diesem System durchgeführt. Allerdings konnte auch hier wieder nur Diol detektiert werden (Eintrag 12).

Den Haupteinfluss auf die Umesterungsreaktion hat also offenbar nicht die Basizität des Reagenzes. Allerdings könnte das entsprechende Kation die Reaktion beeinflussen, da mit Lithium und Natrium als Kationen bisher die besten Ergebnisse erhalten worden waren. Wenn der Ionenradius des Kations der ausschlaggebende Faktor wäre, so würden mit Aminbasen vermutlich keine Umesterungen beobachtet werden können, da dann keine Komplexbildung mit den intermediär entstehenden Alkoholaten auftreten würde. Daher sollten zur Bestätigung dieser Hypothese verschiedene Aminbasen als Umesterungsreagenzien getestet werden.

8.3.4 Aminbasen

Es sind vielerlei Umesterungen mit verschiedensten Aminbasen bekannt, da als prominenteste aber wohl DBU und DMAP zu nennen sind, wurden diese zunächst getestet (**Tab. 25**). Die Reaktionen mit den Aminbasen zeigten, daß es nicht unbedingt eines Metall-Gegenions für die Umesterung bedurfte. Die erste Reaktion mit DBU erbrachte bei 0 °C keinen Umsatz, während nach einem knappen Tag bei Raumtemperatur zwar Diol **79**, aber auch Umesterungsprodukt **77** detektiert werden konnte (**Tab. 25**, Eintrag 1). Eine Wiederholung des Versuchs mit einer frisch destillierten Charge DBU ließ sich die Verseifung unterdrücken (Einträge 2 und 3).

Tab. 25: Tests mit Aminbasen **Tab. 22.**

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
1	DBU	2.0	THF	0 °C → RT	1.5 h ⁱ → 20 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 54:22:23
2	DBU	2.5	THF	RT	1 d	82:0:18
3	DBU	1.0	THF	RT → Rückfl.	4 h → 3 h	81:0:19 ^{c)}
4	DBU + LiBr	je 0.5	THF	RT → Rückfl.	1 h → 3 h	45:19:28 ^{c)}
6	DMAP	1.1	THF	RT	48 h	100:0:0 ^{c)}
5	P2-Base	1.0	THF	-78 °C → RT	2 h ⁱ → 48 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 100:0:0

^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt. ^{c)} Es konnten außerdem Oxidationsprodukte detektiert werden.

Durch Zugabe von Lithiumbromid, das in der Literatur Umesterungen mit DBU beschleunigt hatte,^[128] wurde zwar insgesamt ein besserer Umsatz erzielt, jedoch war wiederum das Diol entstanden (Eintrag 4). Sowohl mit DMAP als auch mit einer Phosphor-Base nach SCHWESINGER, welche auch bereits bekanntermaßen Umesterungsreaktionen katalysiert,^[129] erbrachten jedoch keinen Umsatz zum gewünschten Produkt (Einträge 4 und 5).

Die Umesterung scheint also von sehr subtilen Faktoren abzuhängen, welche nicht allein durch Basizität, Reaktivität oder Gegenionen reduziert werden können. Vielmehr scheint es ein feines Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren zu sein. Zusätzlich war aufgefallen, daß zu hohe Temperaturen eher die Zersetzung des Edukts förderten als die Umesterungsreaktion. Als nächstes sollten weniger starke Basen untersucht werden, daher wurde das Augenmerk auf Carbonate gelegt.

8.3.5 Carbonate

Der Einsatz von Carbonaten bei der Bildung von Macrolactonen durch Umesterung war bereits untersucht worden,^[130] und hatte bei diesen empfindlichen Substraten gute Ergebnisse erbracht. Da Carbonate außerdem mit Spuren von Wasser nicht sofort zu aggressiven Hydroxiden wie Hydride reagieren, ließe sich eventuell die Bildung des Diols verhindern. Da Cäsiumcarbonat als in organischen Medien noch am besten lösliches

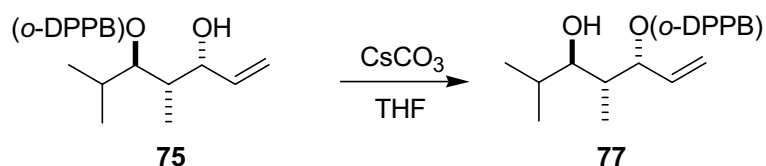
Carbonat schon erfolgreich in Veresterungen eingesetzt werden konnte,^[131] wurde dies zuerst untersucht (**Tab. 26**).

Tab. 26: Tests mit Carbonaten vgl. **Tab. 22**.

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
1	Cs ₂ CO ₃	1.2	DMF	50 °C → RT	5 h ⁱ → 20 h ⁱⁱ	ⁱ 58:12:30 ⁱⁱ 50:12:38 ^{c)}
2	Cs ₂ CO ₃	1.0	DMF	RT → 50 °C	48 h ⁱ → 3 h ⁱⁱ	ⁱ 64:0:36 ⁱⁱ 62:6:32
3	Cs ₂ CO ₃	2.0	THF	Rückfl. → RT	3.5 h ⁱ → 24 h ⁱⁱ	ⁱ 71:0:24 ^{c)} ⁱⁱ 62:6:32 ^{c)}
4	Cs ₂ CO ₃	2.0	THF	Rückfl.	1 d	37:34:29 ^{c)}
5	Cs ₂ CO ₃	1.0	THF	RT	3 d	76:0:24
6	Cs ₂ CO ₃	2.0	THF	RT	5 d	64:0:36
7	Cs ₂ CO ₃	1.1	THF	RT → 60 °C → RT	20 h ⁱ → 5 h → 1 h ⁱⁱ	ⁱ 91:0:9 ⁱⁱ 64:0:35
8	Cs ₂ CO ₃	1.1	THF	RT	1 d	50:0:50*
9	K ₂ CO ₃	1.0	THF	RT	4 d	100:0:0 ^{c)}

^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt. ^{c)} Es konnten außerdem Oxidationsprodukte detektiert werden. *Hier wurde das Diastereomer **76** eingesetzt.

In den ersten Versuchen wurde DMF als Lösungsmittel eingesetzt, um die Löslichkeit des Cäsiumcarbonats noch zu verbessern, (**Tab. 26**, Einträge 1 und 2). Das Umesterungsprodukt **77** konnte mit Umsätzen von bis zu 38% erhalten werden, jedoch mit einem kleinen Anteil des Diols **79**. Da ein Experiment in THF ähnliche Ergebnisse zeigte wie DMF (Eintrag 3), wurden weitere Experimente in THF durchgeführt, da es sich später leichter entfernen ließ. Durch Erhitzen am Rückfluß konnte der Umsatz nicht erhöht werden (Einträge 3 und 4). Längere Reaktionszeiten bei Raumtemperatur lieferten 24% bzw. 36% Umesterungsprodukt (Einträge 5 und 6). Durch vorsichtiges Erwärmen konnten 35% **77** detektiert werden (Eintrag 7). Wenn man das Mindermengendiastereomer der Addition **76** als Edukt in der Umesterung einsetzte, so erhielt man schon nach einem Tag bei Raumtemperatur 50% Umsatz, ein Wert, der sich bei längerer Rührzeit jedoch nicht

Tab. 27: Optimierung der Umesterung mit Cs₂CO₃.

Eintrag	Temperatur [°C]	Mikrowellen-Energie [W]	Zeit [min]	Ergebnis ^[a] (Edukt: Umesterungsprod.)
1	A) 40 B) 45	-	A) 60 B) 180	A) 85:15 B) 76:24 ^[b]
2	40	35-40	45	90:10 ^[b]
3	A) 32 B) 50	A) 45 B) 80	A) 10 B) 15	A) 61:29 B) oxidiert
4	A) 45 B) 50 C) 55 D) 65	A) 100 B) 150 C) 150 D) 165	A) 45 B) 45 C) 45 D) 45	A) 80:20 B) 74:26 C) 74:26 ^[b] D) 67:33 ^[b]
5	45-49	140	60	58:42
6	45-50	165	60	61:39

Allgemeine Bedingungen: 1.0 eq. Cs₂CO₃, abs. THF, unter Argon. ^{A) - D)} Läufe, die nacheinander mit der gleichen Probe durchgeführt wurden, ohne zwischenzeitliche Aufreinigung.

^[a] bestimmt durch ¹H-NMR. ^[b] beginnt zu oxidieren.

Eine weitere Mikrowellentestreihe konnte bei recht hohen Energien (100-165 W, Eintrag 4) und niedriger Temperatur (45-65 °C, wobei die Luftkühlung des Mikrowellenofens zum Einsatz kam) gute Ergebnisse mit einem Produktanteil von 33% liefern. Die beiden besten Ergebnisse wurden bei Temperaturen zwischen 45 und 50 °C und einer Reaktionszeit von 1 Stunde erhalten (Einträge 5 und 6). Das Experiment bei 140 W gelang etwas besser als jenes bei 165 W, allerdings liegen beide Ergebnisse innerhalb der normalen Schwankungsbreite des Experimentes und der Messung.

Mit Cs₂CO₃ ist also möglich, ohne unerwünschte Diol-Bildung eine Umesterungsreaktion in Gang zu setzen, und mithilfe moderner Mikrowellentechnik läßt sich die Reaktionszeit unter milden Bedingungen erheblich verkürzen. Da sich das Umesterungsprodukt **77** säulenchromatographisch vom Edukt **75** gut abtrennen ließ, konnte das Edukt zudem erneut einer Umesterungsreaktion zugeführt und so recycelt werden.

Im Zuge einer vereinfachten Reaktionsführung sollte auch untersucht werden, ob es möglich wäre, die Umesterung beinahe direkt an die Additionsreaktion anzuschließen (**Abb. 81**) und erst später eine chromatographische Trennung durchzuführen.

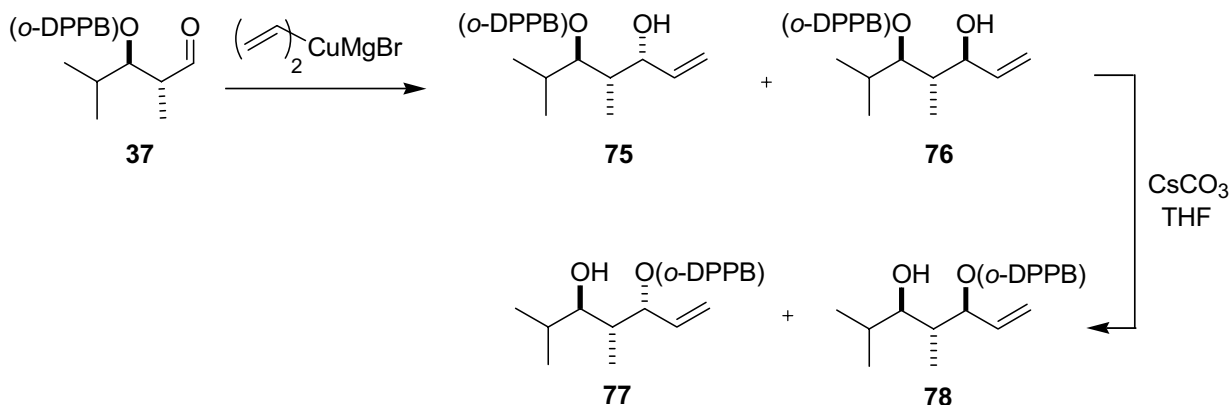


Abb. 81: Kombinierte Addition/Umesterung.

Da es nicht empfehlenswert ist, die Reaktionsmischung mit dem NORMANT-Cuprat zu erwärmen (vgl. **Tab. 21**) wurde nach der Addition wässrig aufgearbeitet um das Kupfer aus der Reaktionsmischung zu entfernen, das Rohprodukt in THF gelöst und mit Cs_2CO_3 versetzt (**Tab. 28**). Zur größeren Übersichtlichkeit sind in **Tab. 28** die *anti-syn*-Substrate **75/77** mit **A** und die all-*anti*-Substrate **76/78** mit **B** bezeichnet.

Tab. 28: Umesterung ohne zwischenzeitliche Aufreinigung vgl. **Abb. 81**.

Eintrag	Temperatur [°C]	Mikrowellen-Energie [W]	Zeit [min]	Ergebnis ^[a] [Edukt: Umesterungsprod.]	
1	RT	-	4d	A : 91:9	B : 74:26
2	A) 40 B) 55	A) 140 B) 200	A) 60 B) 60	A) A : 85:15 B) A : 69:31 ^[b]	B : 52:48 B : 51:49 ^[b]

Allgemeine Bedingungen: 1.0 eq. Cs_2CO_3 , abs. THF, unter Argon. ^{A)} - ^{B)} Läufe, die nacheinander mit der gleichen Probe durchgeführt wurden, ohne zwischenzeitliche Aufreinigung. ^[a] bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$. ^[b] beginnt zu oxidieren.

Bei einfachem Rühren bei Raumtemperatur erhielt man mit dem bekannten Substrat **75** nur einen Umsatz von 9%, während **76** zu 26% umesterte (**Tab. 28**, Eintrag 1). Bei Einsatz des Mikrowellenreaktors konnte in einem ersten Lauf mit den optimierten Bedingungen aus Eintrag 5, **Tab. 28** bei **A** nur 15% Umesterung, bei **B** aber schon 48% detektiert werden (**Tab. 28**, Eintrag 2). Eine leichte Temperaturerhöhung nutzte nur dem **A**-Substrat, nicht

jedoch **B**, welches den Gleichgewichtszustand der Reaktion schon erreicht hatte, wobei jedoch beide langsam zu oxidieren begannen. Generell ergab sich aber das Problem, dieses komplexe Isomerengemisch säulenchromatographisch zu reinigen. Da dieser Aufwand im Vergleich zu zwei getrennten Reinigungsschritten jeweils nach Addition und nach Umesterung eher größer wurde, wurde von einem solchen vereinfachten Verfahren Abstand genommen.

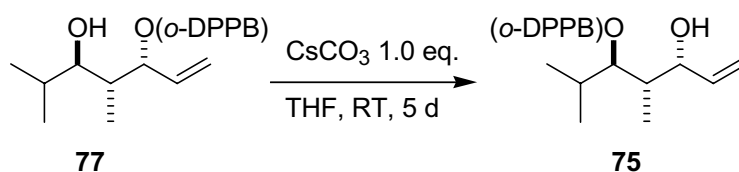
8.3.7 Fazit

Durch die Umesterung läßt sich die *o*-DPPB-Gruppe auf elegante Weise auf die Allylalkoholfunktion übertragen, was die Möglichkeit einer weiteren dirigierten Reaktion eröffnet. Cs₂CO₃ erwies sich hierbei als am besten geeignetes Reagenz, das zusammen mit moderner Mikrowellentechnik erfolgreich eingesetzt wurde.

8.4 Untersuchungen zum Gleichgewicht der Umesterungsreaktion

Da alle Variationen von Temperatur in Kombination mit den unterschiedlichen Basen für **75** nie mehr als 42% Umsatz für die Umesterung erbrachten, wurde angenommen, daß es sich hierbei um das thermodynamische Gleichgewicht der Reaktion handelt. Um dies bestätigen zu können wurde die Rückreaktion des umgeesterten Produkts **77** zu **75** untersucht. Dafür wurde eine Probe von **77** unter den gleichen Bedingungen wie in **Tab. 26** (Kap. 8.3.5) mit Cs₂CO₃ umgesetzt (**Tab. 29**).

Tab. 29: Untersuchung der Rückreaktion.



Nr.	Reaktionszeit	77:75 ^{a)}
1	1 d	86:14
2	2 d	69:31
3	5 d	70:30

^{a)} bestimmt durch ¹H-NMR. Es wurde 1.0 eq. Cs₂CO₃ eingesetzt.

Wie aus **Tab. 29** leicht ersichtlich ist, wird bereits nach 2 Tagen bei Raumtemperatur ein Gleichgewicht von etwa 2:1 **77/75** erreicht, das sich auch bei längerer Reaktionszeit nicht weiter zu Gunsten von **75** verschob. Es ist schwierig, diesen Befund einzuordnen, da er sich nicht mit den für die Umesterung von **75** zu **77** unter diesen Bedingungen erhaltenen Wert von 64:36 (**75:77**) deckt, möglicherweise hatte sich trotz der langen Reaktionszeit noch nicht das endgültige thermodynamische Gleichgewicht eingestellt.

Zusätzlich zu den Umesterungen wurde untersucht, ob sich die Umesterungsprodukte **77** und **78** nicht auch auf anderem Weg darstellbar wären.

8.5 Darstellung der Umesterungsprodukte auf anderem Weg

Da die Diole **63** bzw. **81** ein guter Startpunkt für eine alternative Synthese von **77** und **78** wären, sollte zunächst untersucht werden, ob es möglich wäre, die *o*-DPPB-Gruppe selektiv am Allylalkohol einzuführen (**Abb. 82**).

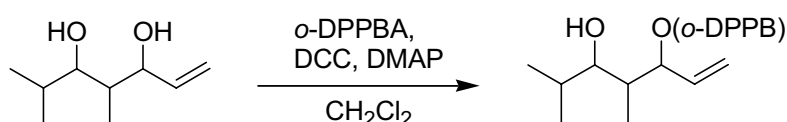


Abb. 82: Veresterung der Diole.

Daher wurden **79** bzw. **81** analog zu **Abb. 59** aus **75** bzw. **76** mit LiAlH_4 dargestellt und dann nach Standardbedingungen mit *o*-DPPBA umgesetzt (**Abb. 83**).

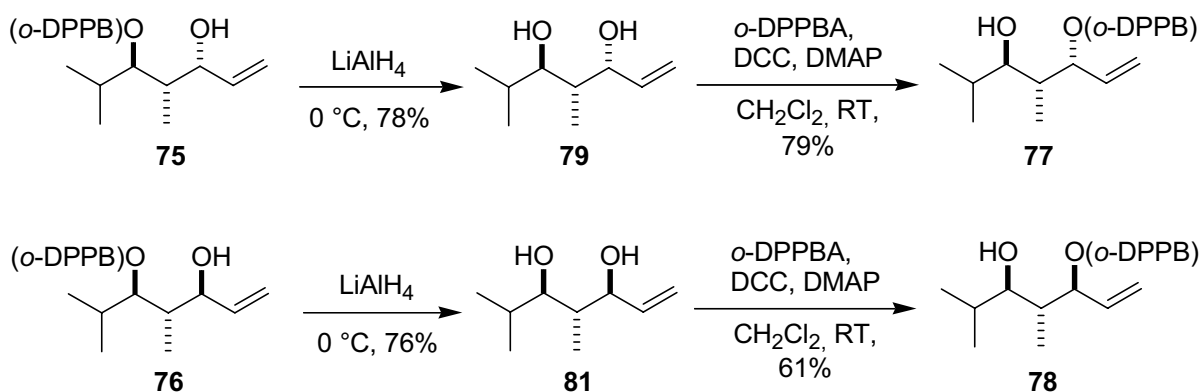


Abb. 83: Erhalt der Umesterungsprodukte auf anderem Weg.

Die entsprechenden Ester konnten auf diesem Weg in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten werden. In beiden Fällen wurde neben dem Produkt **77** bzw. **78** noch der

entsprechende zweifach *o*-DPPB-substituierte Ester in geringen Mengen (8-9%) erhalten. Jedoch konnte keinerlei „Startprodukt“ **75** bzw. **76** detektiert werden, so daß die Veresterung des Allylalkohols unter kinetisch kontrollierten Bedingungen vermutlich aus sterischen Gründen sehr selektiv ist. Mithilfe dieser Methode ließen sich nun auch die zuvor getätigten Zuordnungen der NMR-Daten zweifelsfrei bestätigen.

8.5.1 Fazit

Sowohl durch die Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe auf die Allylalkoholfunktion als auch durch die Reduktion zum Diol und die erneute Veresterung mit *o*-DPPBA ließen sich die gewünschten Umesterungsprodukte **77** und **78** erhalten. Dadurch ist es nun möglich, das Olefin erneut zu hydroformylieren und eine weitere Stereotriade aufzubauen.

9 Iterative Hydroformylierung

Mit dem aus der Umesterung erhaltenen *o*-DPPB-Ester sollte es nun möglich sein, die terminale Doppelbindung des Moleküls erneut zu hydroformylieren und damit ein neues Stereozentrum der Stereotriade zu generieren (**Abb. 84**).

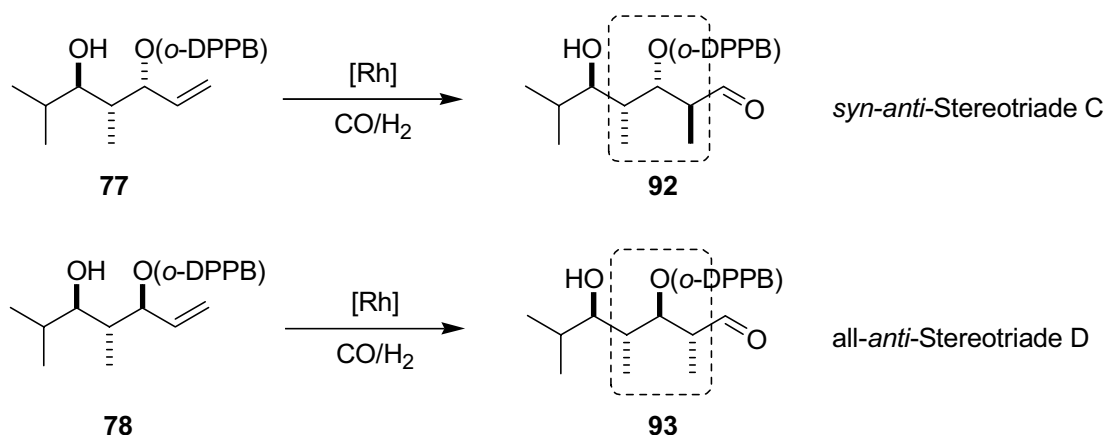


Abb. 84: Erneute Hydroformylierung führt zu einem neuen Stereozentrum.

Damit ließe sich ein iterativer Zugang zu Polypropionaten schaffen.

9.1 Erneute Hydroformylierung der Umesterungsprodukte

9.1.1 Hydroformylierung des Hauptdiastereomers 77

Die Hydroformylierung des Hauptdiastereomers sollte unter den bereits aus Kap. 6.3.1 bekannten, optimierten Bedingungen durchgeführt werden. Daher wurde Ester **77** in THF bei 30 °C und 40 bar Synthesegasdruck hydroformyliert.

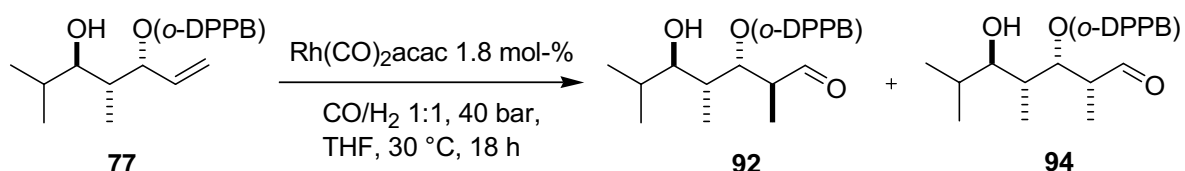


Abb. 85: Hydroformylierung unter Standardbedingungen.

Nach erfolgter Reaktion war im $^1\text{H-NMR}$ jedoch nicht der freie Aldehyd **92** bzw. **94** detektierbar, sondern das entsprechende Lactol, das sich durch Cyclisierung mit der Alkoholfunktion an C-6 gebildet hatte (**Abb. 86**). Daraus ergab sich das Problem, daß nun nicht nur ein, sondern zwei neue Stereozentren an C-2 und C-3 entstanden waren, was die Interpretation der NMR-Daten erschwerte.

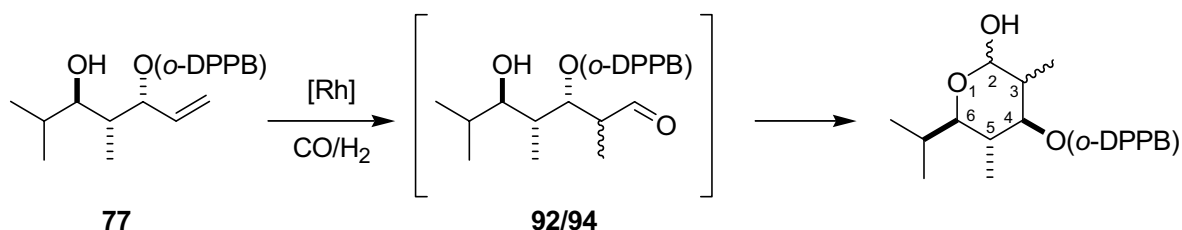


Abb. 86: Cyclisierung des Aldehyds.

Im $^1\text{H-NMR}$ der Hydroformylierungs-Rohmischung waren aber nur zwei Diastereomere von vier theoretisch möglichen erkennbar gewesen, mit einer Diastereoselektivität von 82:18. Dies bedeutete, daß eines der beiden neuen Stereozentren selektiv ($ds > 97\%$) gebildet worden war. Durch eine Oxidation der Lactolfunktion zum Lacton sollte nun geklärt werden, welches Stereozentrum gewissermaßen vorgegeben war.

9.1.2 Untersuchungen zur Stereoselektivität der Hydroformylierung.

Durch die Oxidation des Lactols zum Lacton würde das Stereozentrum an C-2 eliminiert. Wäre dann nur noch eine Verbindung in der Rohmischung detektierbar, so hätte sich die Methylgruppe an C-3 hochselektiv gebildet. Sollte sich das Diastereomerenverhältnis jedoch nicht ändern, so wäre das anomere Zentrum selektiv entstanden (**Abb. 87**).

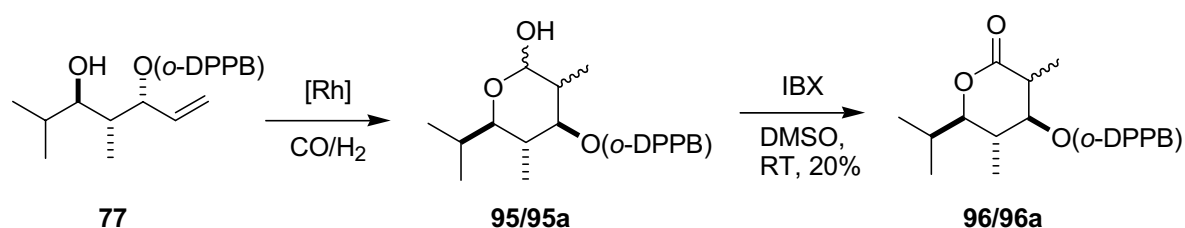


Abb. 87: Oxidation zum Lactol.

Durch Oxidation der Rohmischung mit Iodoxybenzoesäure konnten zwei Lactone erhalten werden, wobei sich das Diastereomerenverhältnis nur von 82:18 (**95/95a**) auf 79:21 (**96/96a**) änderte, was im Rahmen der möglichen Meßgenauigkeit liegt. Das Hauptisomer **96** konnte jedoch nur mit 20% Ausbeute erhalten werden. Mit der Oxidation zum Lactol kann die Vermutung untermauert werden, daß dies die Diastereomere der Methylgruppe an C-3 sind und damit Diastereoselektivität der Hydroformylierung wiedergibt.

Mithilfe des Lactons wurde außerdem die Konfigurationsaufklärung an C-3 möglich (**Abb. 88**). Wie im ROESY-NMR in **Abb. 88** gut erkennbar ist, ergibt sich wie erwartet ein Kontakt der Protonen an C-6 und C-4, da diese durch ihre axiale Lage in räumlicher Nähe stehen. Da es sowohl Kontakte zwischen C-3 und C-4 als auch zwischen C-3 und C-6 gibt, muß der Wasserstoff an C-3 ebenfalls in räumlicher Nähe zu C-4 und C-6 stehen und damit nach unten zeigen. Diese Annahmen werden durch einer Kopplungskonstante von 3.7 Hz zwischen den Protonen an C-3 und C-4 und ein Fehlen des Kontakts zwischen 3 und 5 noch unterstützt.

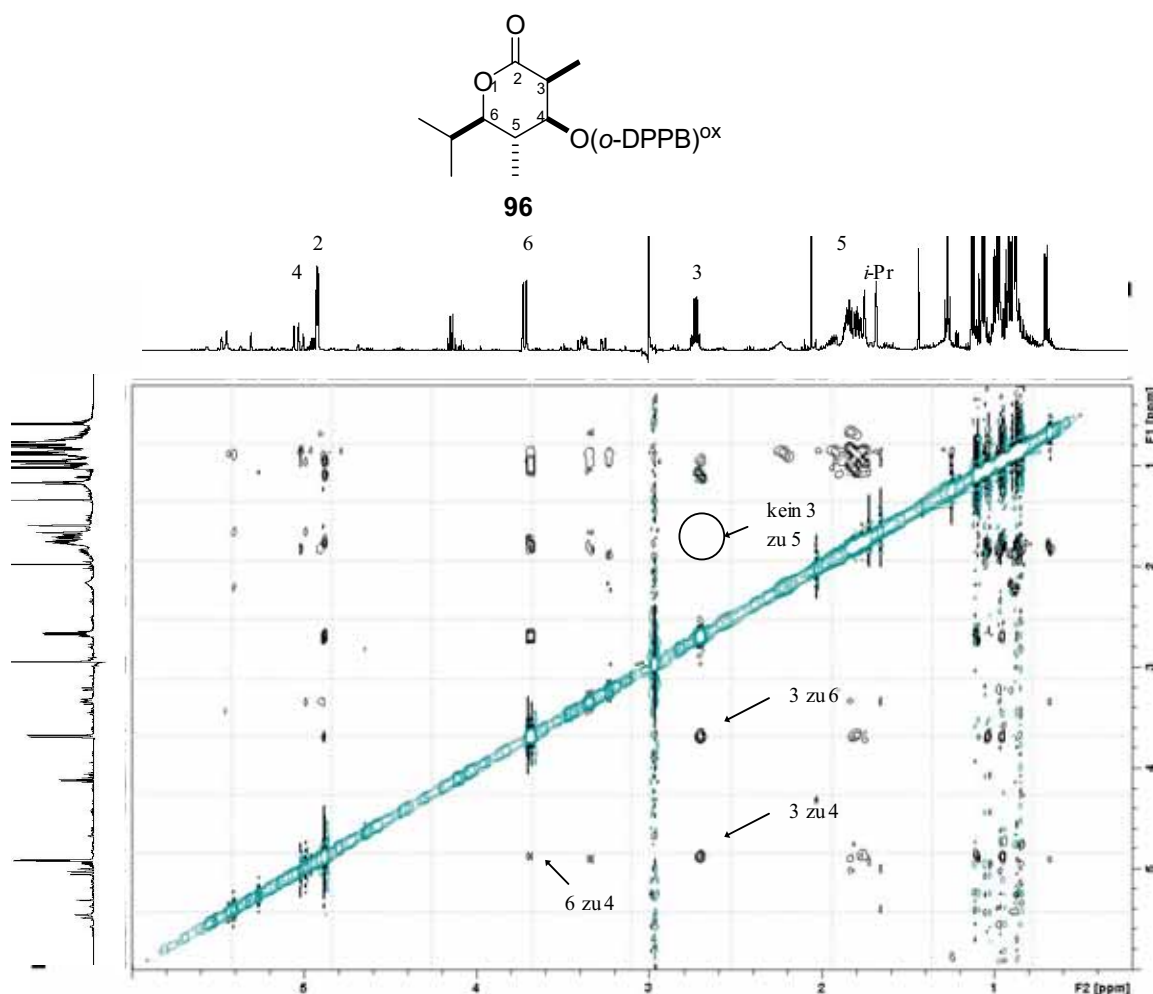


Abb. 88: ROESY des Lactons **96**.

Durch weitere TOCSY und COSY-NMR Messungen konnte dies bestätigt werden, so daß nun mit einiger Sicherheit angenommen werden kann, daß die iterative Hydroformylierung ebenfalls bevorzugt *anti*-selektiv verläuft (**Abb. 89**).

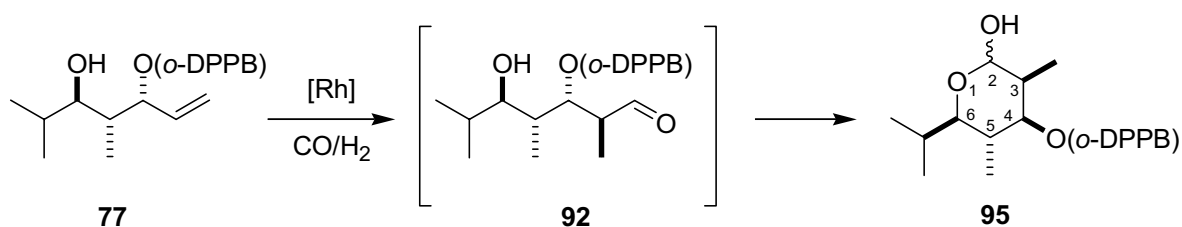


Abb. 89: Bestimmung der *anti*-Selektivität der Hydroformylierung.

Die mäßige Diastereoselektivität von nur 82:18 läßt sich mit der ungünstigen *syn*-Konfiguration der Methylgruppe an C-5 erklären, da bereits bekannt war, daß eine *syn* zur *o*-DPPB-Gruppe stehende Methylgruppe sich negativ auf die Diastereoselektivität der

Reaktion auswirken kann (Kap. 6.3.2 und Lit.^[13a]). Da die Konfiguration an der C-3-Methylgruppe des Hauptdiastereomers nun aufgeklärt war, war es möglich, die Stellung der Lactolfunktion zuzuordnen. Zuvor konnten durch eine Macromodel MM3*-Analyse bereits die relativen Energien der beiden möglichen Diastereomere berechnet werden.^[133] Hier zeigte sich, daß jenes Diastereomer mit axial stehender OH-Funktion **95ax** das energetisch günstigere sein sollte, und zwar um 5.4 kJ/mol.

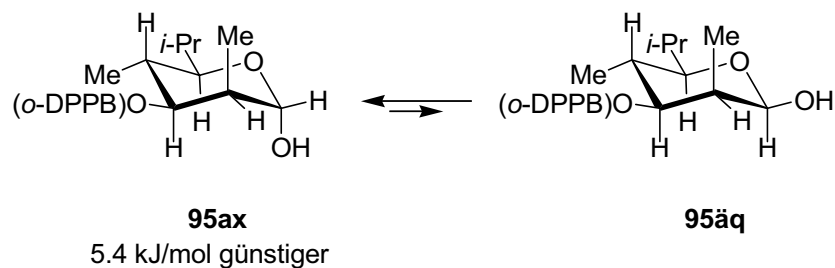


Abb. 90: Axiale vs. äquatoriale Anomere von **95**.

Diese Stabilisierung der axialen Form ist aus der Zuckerchemie als „anomerer Effekt“ bekannt.^[134] NMR-Vergleiche mit aus der Literatur bekannten Lactolen, die die gleiche Stereochemie aufweisen, deuteten ebenfalls auf eine axial stehende OH-Funktion hin.^[135] Die aus der Rechnung abgeleitete Vorhersage der Konfiguration konnte durch eine ROESY-Messung bestätigt werden, da ein deutlicher Kontakt zwischen den Protonen an C-4 und C-2 bei **95ax** fehlte, aber zwischen C-4 und C-6 sichtbar war (**Abb. 92**). Im gezeigten ROESY ist das Phosphanoxid der Verbindung **95** dargestellt, da durch die leichte Tieffelderschiebung des ¹H-NMR die Signale von 5 und 6 etwas deutlicher werden.

Auch hier sind wiederum die Crosspeaks der sich in räumlicher Nähe befindlichen Protonen an C-4 und C-6 gut erkennbar, während entsprechende Kontakte zum Wasserstoff am anomeren Zentrum (C-2) fehlen. Dies ist in **Abb. 91** nochmals dargestellt.

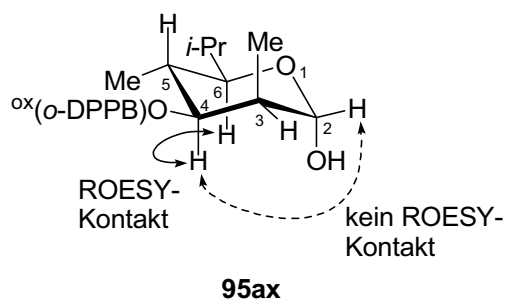


Abb. 91: ROESY-Messungen am Hauptdiastereomer.

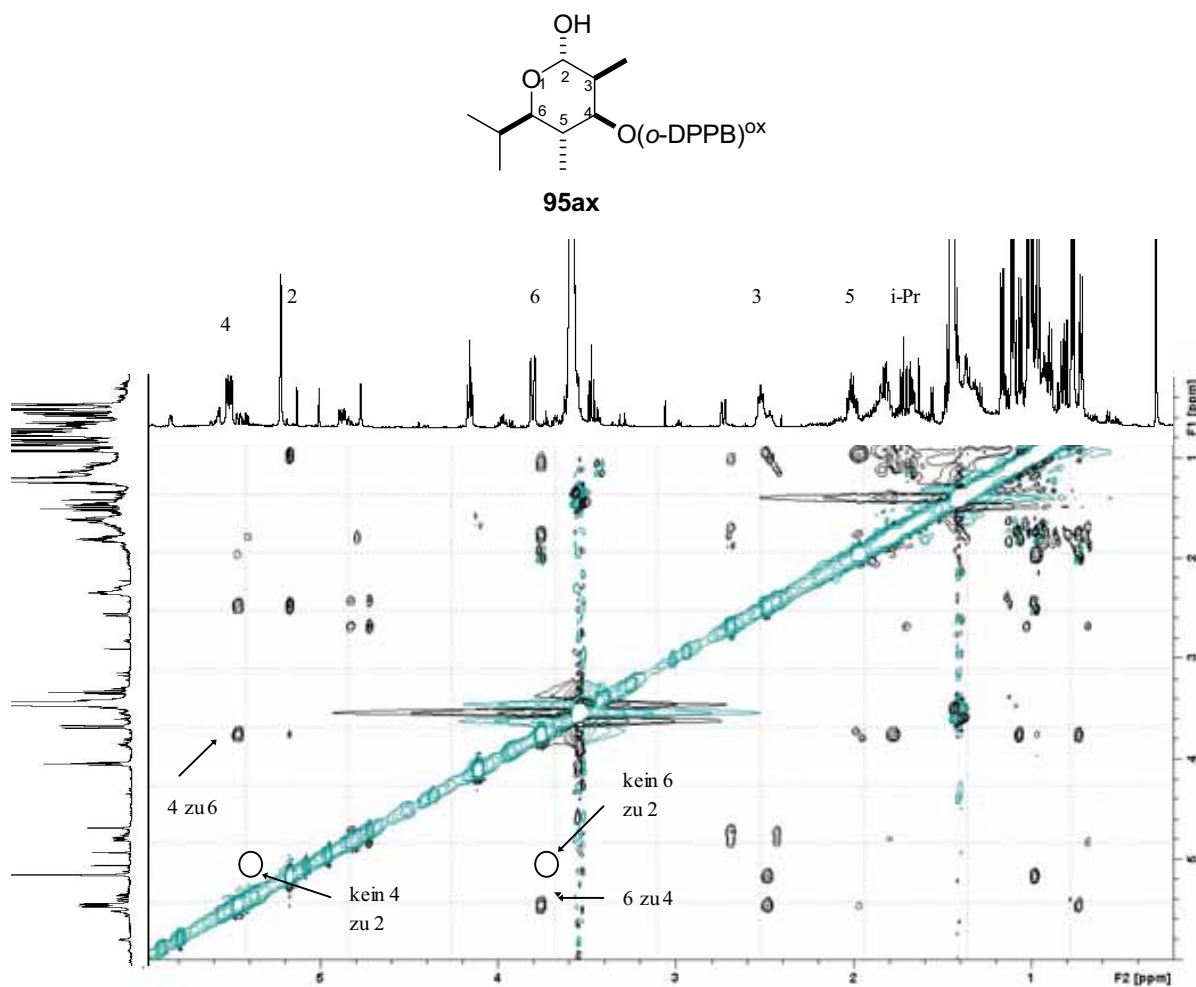


Abb. 92: ROESY von **95/95a** (Rohspektrum, oxidierte Form).

Damit war die Strukturaufklärung für die Hydroformylierung von **77** abgeschlossen.

Im Anschluß an die Hydroformylierung von **77** wurde versucht, eine Normant-Cuprat-Addition (analog zu Kap. 7.2.1) an das Lactol **95** durchzuführen. Jedoch konnte nach 24 h bei Raumtemperatur kein Umsatz detektiert werden. Offenbar ist das Lactol zu unreaktiv gegenüber dem vergleichsweise milden Cuprat-Reagenz. Dennoch sollte es durch Optimierung der Bedingungen möglich sein, eine Vinylereinheit in das Hydroformylierungsprodukt einzuführen und damit die Iteration weiterzuführen. Dies konnte aber aus Zeitgründen nicht weiter untersucht werden.

9.2 Hydroformylierung des Minderdiastereomers **78**

Zusätzlich zu den Untersuchungen am Hauptdiastereomer **77** sollte das Minderdiastereomer **78** in der Hydroformylierung getestet werden. Das aus der

Umesterung erhaltene Produkt **78** wurde hierfür den optimierten Hydroformylierungsbedingungen aus Kap. 6.3.1 unterworfen (**Abb. 93**).

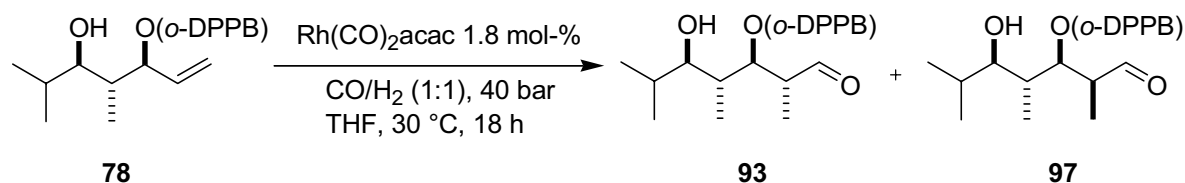


Abb. 93: Hydroformylierung des all-*anti* Diastereomers **78**.

Hier war wiederum die Cyclisierung des Aldehyds zum Lactol zu beobachten (**Abb. 94**).

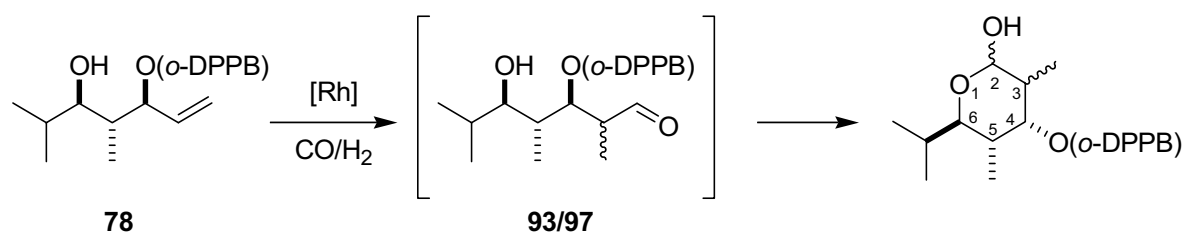


Abb. 94: Cyclisierung von **93/97** zum Lactol.

Analog zu der in Kap. 9.1.2 beschriebenen Rechnung wurde auch hier eine MM3*-Konformationsanalyse für das vermutete all-*anti*-Hauptdiastereomer durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass die axial stehende Lactolfunktion wiederum die energetisch günstigere sein müsste, allerdings in diesem Fall nur um den geringen Betrag von 1.7 kJ/mol (**Abb. 95**).

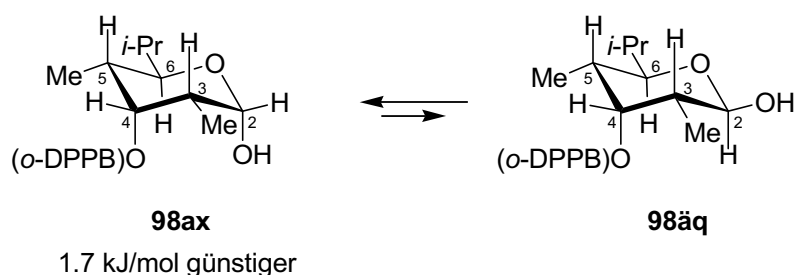


Abb. 95: Axiale vs. äquatoriale Anomere von **98**.

Wiederum konnte die Konformation durch verschiedene NMR-Experimente aufgeklärt werden. Die Methylgruppe an C-3 steht in **98** wie schon bei **95** *cis* zur o-DPPB-Gruppe an C-4, dies konnte durch ROESY-Kontakte bestätigt werden. Die Kopplungskonstante

zwischen den Protonen an C-4 und C-3 ist mit 2.8 Hz ebenfalls recht klein und untermauert diese Vermutung (**Abb. 96**). Damit konnte die Diastereoselektivität der Hydroformylierung ermittelt werden, sie betrug jedoch nur 83:17 mit Bevorzugung des *anti*-Diastereomers. Diese Selektivität ist schlechter als erwartet, da eine all-*anti*-Konfiguration analog zu jener des Ausgangssubstrats **78** zuvor bessere Diastereoselektivitäten gezeigt hatte (Kap. 6.3.2, **Tab. 8**). Es ist jedoch möglich, daß der schon recht lange Rest des Moleküls einen unerwarteten sterischen Effekt auf die Hydroformylierung ausgeübt hat. Aufgrund der geringen Substanzmenge ließ sich jedoch kein zweites Experiment zur Kontrolle der erhaltenen Daten durchführen. Ebenfalls unerwartet ist die Konfiguration des anomeren Zentrums an C-2. Hier konnten die NMR-Messungen zeigen, daß die äquatoriale Konfiguration der OH-Funktion vermutlich bevorzugt ist. Dies ergab sich neben verschiedenen ROESY-Crosspeaks auch aus der großen Kopplungskonstante zwischen C-2 und C-3 mit $J = 8.8$ Hz (**Abb. 96**).

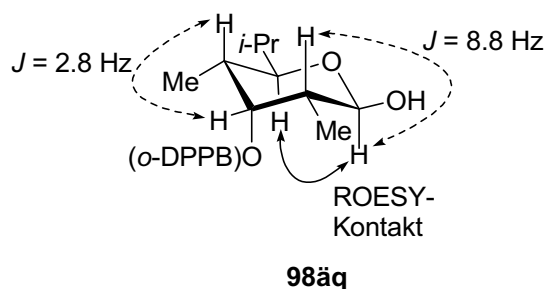


Abb. 96: NMR-Messungen an **98**.

Dieser Effekt kann eventuell auf die *o*-DPPB-Gruppe zurückgeführt werden, die in **98** axial steht. Dadurch würde sie mit einer ebenfalls axial stehenden OH-Funktion eine *syn*-Pentan-Spannung aufbauen, die durch das Ausweichen des Alkohols in äquatoriale Position vermieden wird. Es konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden, in welchem Maß sich das axiale Anomer **98ax** gebildet hatte, da mögliche Signale überlagert wurden. Durch diese Messungen konnte also analog zu **77** die Konfiguration des Lactols des Hauptdiastereomers zugeordnet werden.

9.2.1 Fazit

Die erneute Hydroformylierung der Umesterungsprodukte **77** und **78** öffnet den Zugang zu einer iterativen Polypropionatsynthese mit einer substratdirigierten Hydroformylierung als

Schlüsselschritt. Die Hydroformylierung von **77** liefert die *syn-anti* Stereotriade **C** in guter Selektivität. Da der freie Aldehyd **92** sofort zum Lactol **95** cyclisiert lassen sich auf diesem Weg auch hoch substituierte Lactone leicht erhalten. Auch der all-*anti-o*-DPPB-Ester **78** konnte hydroformyliert werden und erbrachte analog zu **77** die all-*anti* Stereotriade **A** in Lactol **98**. Die Konfiguration beider Produkte konnte durch NMR-Experimente aufgeklärt werden.

10 Zusammenfassung

Zu den wertvollsten Synthesen der organischen Chemie zählen jene, die zu einem hohen Maß aus gerüstaufbauenden, atomökonomischen und stereoselektiven Reaktionen bestehen.^[1] Die *o*-Diphenylphosphanylbenzoat (*o*-DPPB)-dirigierte Hydroformylierung ist eine solche Transformation, mit der sich eine Formyl-Funktion (CHO) hoch diastereoselektiv einführen läßt. Die sehr guten Selektivitäten waren zu Beginn dieser Arbeit auf Methallyl- und Homomethallylalkohole beschränkt, da hier die Kontrolle der Regioselektivität kein Problem darstellte (vgl. Kap 3.2.1, **Abb. 11**). Jedoch gerade die Hydroformylierung 1,2-disubstituierter und terminaler Olefine verschafft Zugang zum Aldol-Retron,^[2] einem wichtigen Synthesebaustein im Aufbau von Polypropionateneinheiten (**Abb. 97**), wie sie in zahlreichen Naturstoffen zu finden sind.^[58,59]

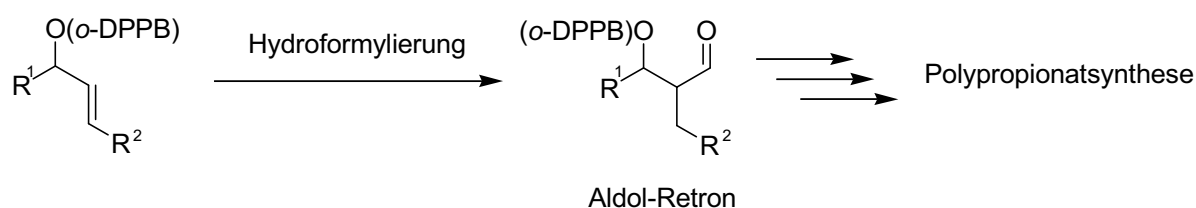
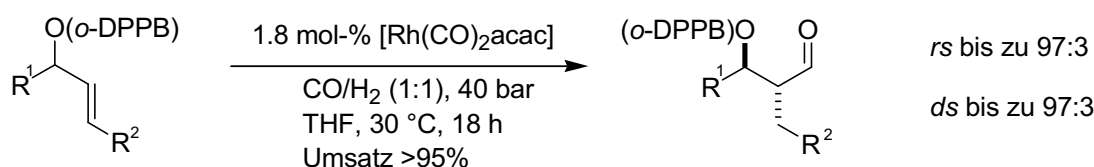


Abb. 97: Hydroformylierung als Schlüsselschritt in der Polypropionatsynthese.

10.1 Hydroformylierung von terminalen und 1,2-disubstituierten Olefinen

Durch Standardtransformationen war es möglich, eine große Anzahl verschiedenster Allylalkohole mit terminaler und 1,2-disubstituierter Doppelbindung zu synthetisieren. Diese wurden dann durch das STEGLICH-Protokoll^[79] mit der *o*-DPPBA als *Reagenz-dirigierender Gruppe (RDG)* verestert. Die Hydroformylierung dieser *o*-DPPB-Ester führte zu den jeweiligen *anti*-verzweigten Aldehyden als Hauptdiastereomeren. Durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die Regioselektivitäten der Hydroformylierung stark verbessert (Kap. 6.3.2) und die Reaktionszeiten verkürzt und vereinheitlicht werden (**Abb. 98**).



$\text{R}^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Cy, Bn, MeO}_2\text{CCH}_2, \text{MeO}_2\text{CCH}(\text{Me}), \text{TBSOCH}_2\text{CH}(\text{Me}), \text{Oxazolidinon}$

$\text{R}^2 = \text{H, Me}$

Abb. 98: Hydroformylierung unsubstituierter und 1,2-disubstituierter Olefine

Diese Methode ist sehr breit anwendbar und liefert sowohl für sehr kleine ($\text{R}^1 = \text{Me}$) oder sterisch sehr aufwändige ($\text{R}^1 = t\text{-Bu}$) Substrate Selektivitäten von *ds* >85:15 und *rs* >94:6. Durch die *o*-DPPB-dirigierte, *anti*-selektive Hydroformylierung war es nun auch möglich, die durch Hydroformylierung von Methallylalkoholen bisher unzugängliche *syn-anti* Stereotriade **C** mit guter Diastereoselektivität von *ds* 87:13 zu erhalten (**Abb. 99**).

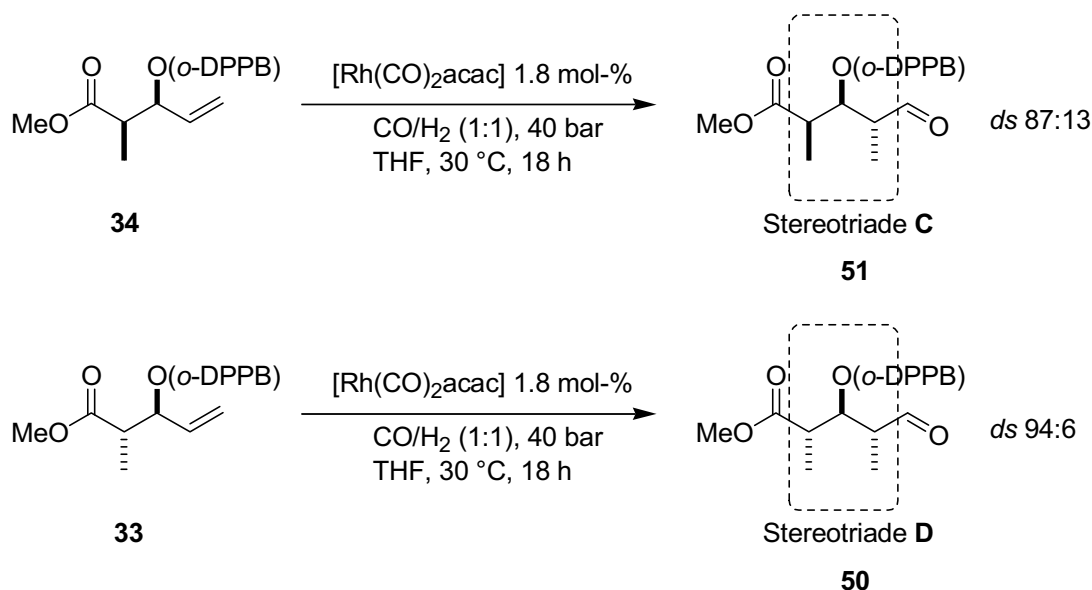


Abb. 99: Hydroformylierung von **34** und **33** zur Stereotriade **C** und **D**.

Auch die zuvor durch *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung nicht zugängliche all-*anti* Stereotriade **D** wurde in sehr guter Selektivität von *ds* 94:6 erhalten. Außerdem lieferte die Verwendung des enantiomerenreinen Substrats **45** den entsprechenden Aldehyd (**46**) ebenfalls in enantiomerenreiner Form, so daß auf diesem Weg der Zugang zur Synthese von Naturstoffen ohne zusätzliche chirale Auxiliare offensteht.

Da die α -verzweigten Aldehyde recht empfindlich sind und beim Erhitzen, Kontakt mit Basen oder Silicagel schnell eine Eliminierung der *o*-DPPB-Gruppe eingehen, war es nötig, sie zur Charakterisierung in ein stabiles Derivat zu überführen (**Abb. 100**).

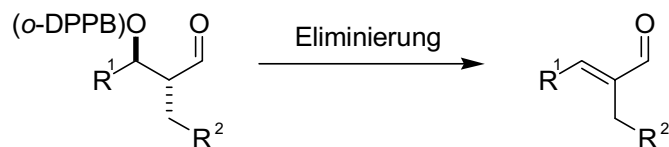


Abb. 100: Eliminierung der *o*-DPPB-Gruppe.

Daher wurden die Hydroformylierungsprodukte mit DIBAL oder RedAl[®] zu den entsprechenden Diolen reduziert, die in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden konnten (**Abb. 101**).

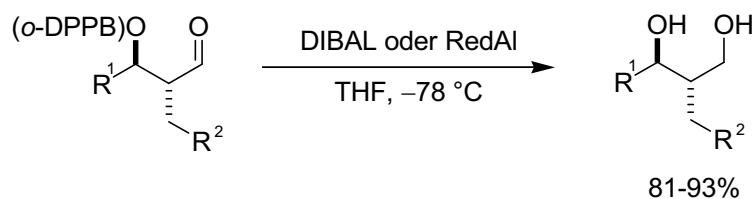


Abb. 101: Reduktion der Aldehyde zu den Diolen.

Aldehyde, die bei der Reduktion ein Triol bildeten (vgl. **Abb. 101**), konnten auf diese Weise nicht oder nur in schlechten Ausbeuten synthetisiert werden. Daher wurden diese mit einem stabilen WITTIG-Ylid zum Olefin umgesetzt. Diese Olefinierungsprodukte waren weniger empfindlich gegenüber Eliminierung und konnten, zwar nur in moderaten Ausbeuten, aber hervorragenden *E*-Selektivitäten erhalten werden (**Abb. 102**).

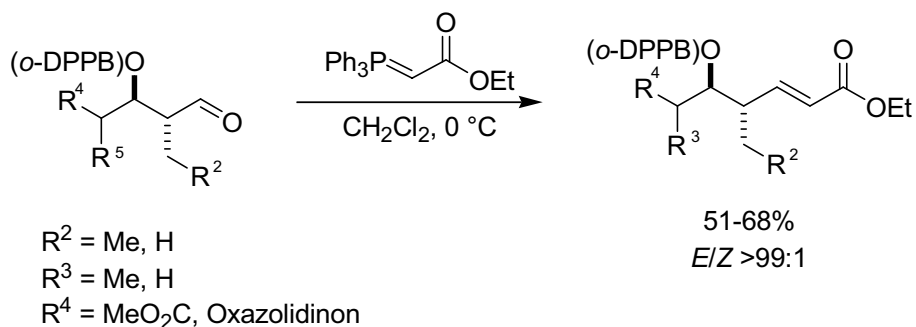
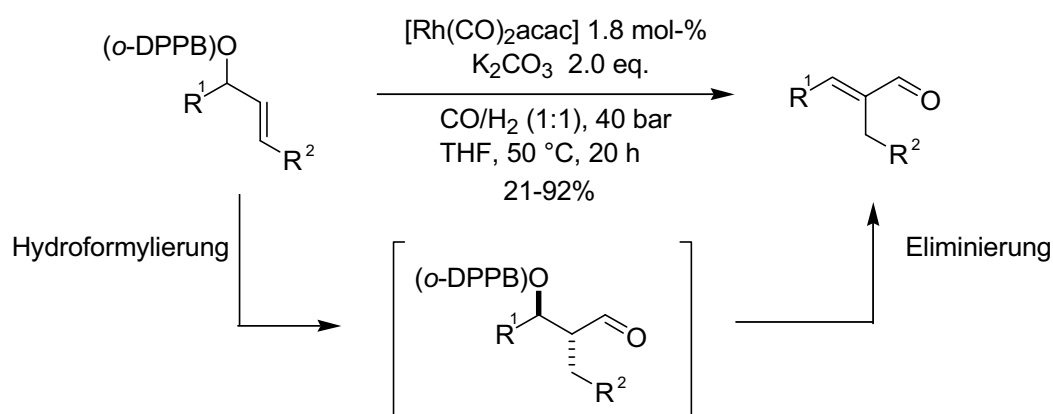


Abb. 102: Olefinierung der Aldehyde mit einem stabilen WITTIG-Ylid.

Auch die Eliminierungsreaktion führt zu synthetisch interessanten Produkten. In vielen Naturstoffen sind derartige *E*-substituierte, α -verzweigte, ungesättigte Aldehyde ein wichtiger Baustein.^[91] Daher wurde eine Domino-Hydroformylierung-Eliminierungs-Reaktion untersucht, durch die sich diese Aldehyde leicht aufbauen lassen sollten. Die α,β -ungesättigten Aldehyde konnten direkt durch Zusatz von Kaliumcarbonat in den Autoklaven in moderaten bis sehr guten Ausbeuten und hervorragenden *E*-Selektivitäten dargestellt werden (**Abb. 103**).



$\text{R}^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Cy, Bn, MeO}_2\text{CCH}_2$

$\text{R}^2 = \text{H, Me}$

Abb. 103: Domino-Hydroformylierung-Eliminierungs-Reaktion.

10.2 Addition an die Aldehydfunktion

Um eine selektive Addition an den sehr empfindlichen Aldehyd durchführen zu können, wurden unterschiedliche Vinylmetallspezies untersucht. Als am besten geeignetes Reagenz stellte sich dabei das Divinyl-Normant-Cuprat heraus, das an den als Testsubstrat gewählten Aldehyd **37** mit guten Diastereoselektivitäten von 90:10 mit Bevorzugung des *anti-syn*-Produkts **75** addierte (**Abb. 104**). Die Diastereomere ließen sich anschließend säulenchromatographisch trennen. Die Konfiguration der erhaltenen Diastereomere **75** und **76** konnte nach Reduktion durch Derivatisierung zum cyclischen Acetal eindeutig zugeordnet werden. Zusätzlich wurde untersucht, ob die erhaltene Diastereoselektivität in passiver oder aktiver Substratkontrolle begründet ist.

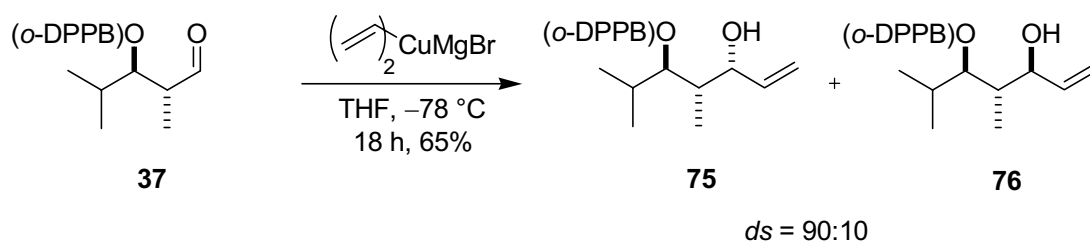


Abb. 104: Addition eines Normant-Cuprats an den Testaldehyd **37**.

Hierfür wurde das Phosphor-freie Analogon der *o*-DPPB-Gruppe, die *o*-BHB-Gruppe, eingesetzt. Durch eine Synthese aus Standard-Transformationen wurde **89**, das Analogon zu **37**, erhalten und anschließend einer Cuprat-Addition unter den zuvor angewendeten Bedingungen unterworfen. Die Reaktion lieferte eine Diastereoselektivität von 87:13 für das *anti-syn* Isomer **90A**, was der Selektivität der Addition an **37** entspricht (**Abb. 105**).

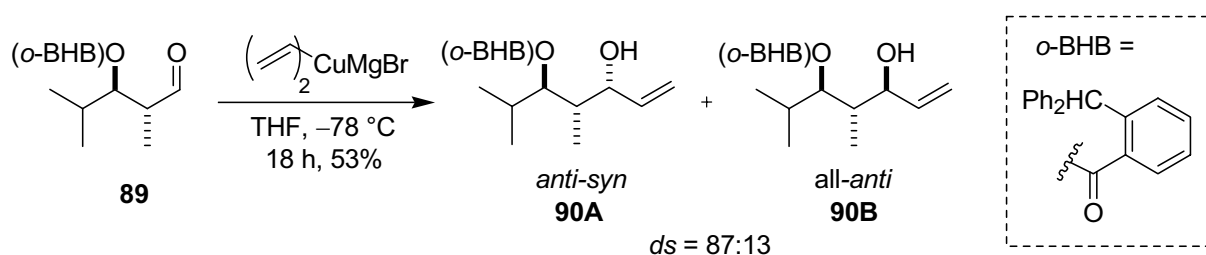


Abb. 105: Addition an das Testsubstrat **89**.

Durch dieses Experiment konnte gezeigt werden, daß die Selektivität der Addition an **37** aller Wahrscheinlichkeit nach über passive Substratkontrolle entsteht.

10.3 Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe und erneute Hydroformylierung

Da es möglich schien, die *o*-DPPB-Gruppe durch eine Umesterung über einen 6-gliedrigen Übergangszustand auf die allylische Alkoholfunktion zu übertragen, wurden unterschiedliche Basen als Umesterungspromotoren untersucht. Die meisten dieser Basen führten trotz großer Unterschiede in Basenstärke, Löslichkeit und Gegenion zu dem Diol **79** als Haupt-Nebenprodukt, vermutlich durch eingeschleppte Spuren von Wasser (**Abb. 106**).

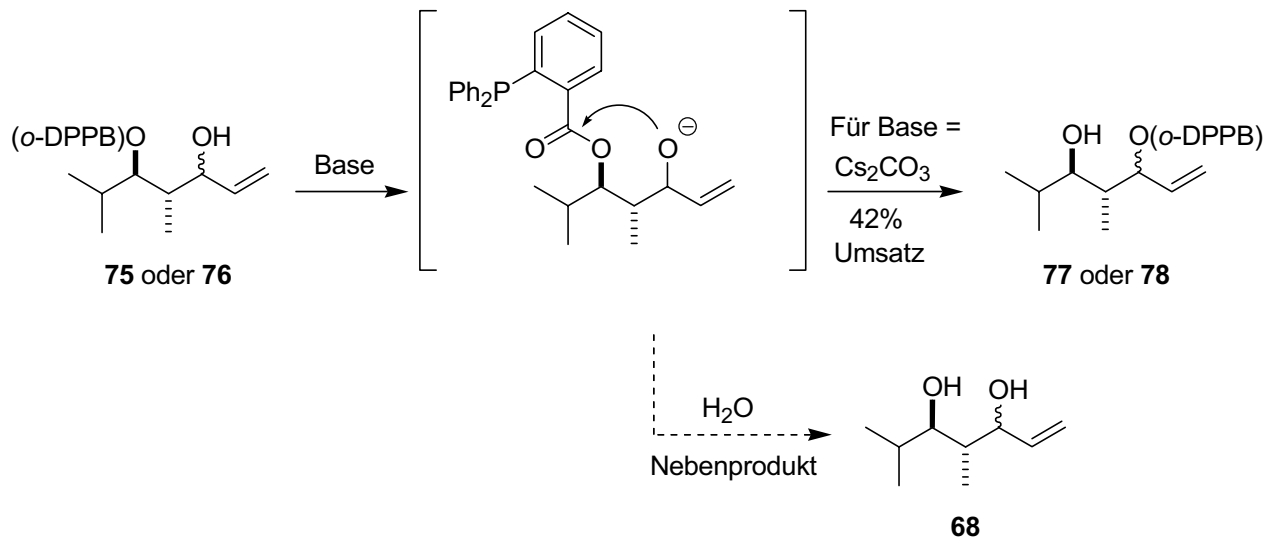


Abb. 106: Umesterung der *o*-DPPB-Gruppe.

Einzig Cs_2CO_3 zeigte keine Verseifung des Esters und führte mit 42% Umsatz zum gewünschten Umesterungsprodukt. Durch Einsatz eines Mikrowellenreaktors war es darüber hinaus möglich, die Reaktionszeit von mehreren Tagen auf eine Stunde zu verkürzen. Zudem ließ sich das Edukt vom Umesterungsprodukt chromatographisch abtrennen und konnte danach erneut in der Umesterung eingesetzt werden.

Das Umesterungsprodukt **77** wurde nun erneut mit den zuvor optimierten Bedingungen hydroformyliert. Das Hauptdiastereomer **92** wurde mit einer Regioselektivität von 95:5 und einer Diastereoselektivität von 82:18 erhalten. Da es sofort zum Lactol **95** cyclisierte, mußte nun die Stereochemie an zwei neuen Stereozentren aufgeklärt werden (**Abb. 107**).

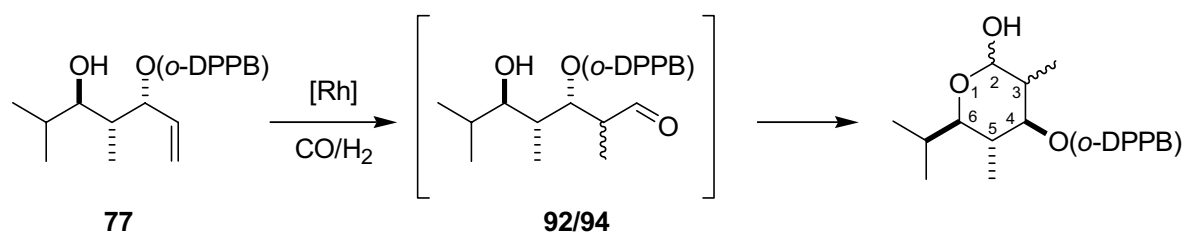


Abb. 107: Hydroformylierung von **77**.

Dies geschah zunächst für C-2 durch Oxidation des Lactols zum Lacton und anschließender Strukturbestimmung durch NMR-Experimente (**Abb. 108**). Damit wurde **96** zugeordnet und es konnte gezeigt werden, daß die Hydroformylierung wiederum *anti*-selektiv verlaufen war.

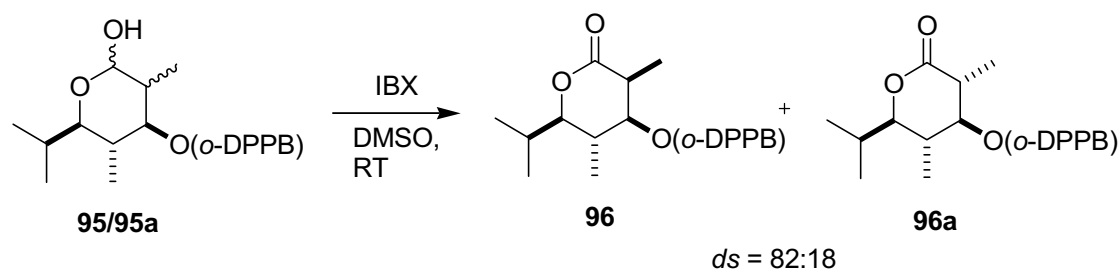


Abb. 108: Lactonisierung von **95**.

Durch weitere NMR-Untersuchungen des Lactols **95** gelang es, auch die Stereochemie des anomeren Zentrums zuzuordnen. Die OH-Funktion steht axial, wie es bereits durch eine Macromodel MM3*-Rechnung und die Berücksichtigung des anomeren Effekts vermutet worden war (**Abb. 109**).

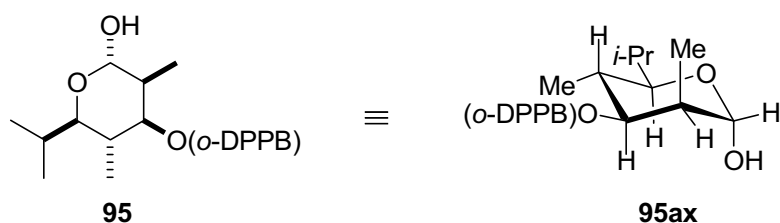


Abb. 109: Konfiguration von **95**.

Auch das all-*anti*-Minderdiastereomer **78** wurde den optimierten Hydroformylierungsbedingungen unterworfen und cyclisierte dann analog zum Lactol **97**. Auch hier konnte wie schon zuvor durch ROESY, TOCSY, COSY und HMBC-NMR-Experimente eine Strukturaufklärung durchgeführt werden. Es zeigte sich, daß die Hydroformylierung wiederum *anti*-selektiv verlaufen war, mit einer Diastereoselektivität von 83:17 (**Abb. 110**).

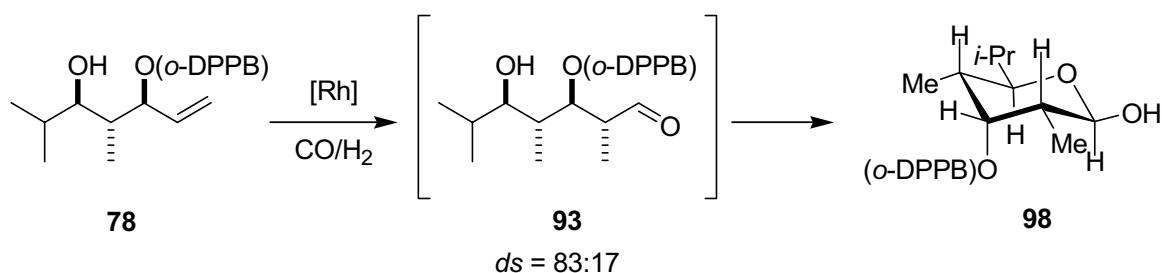


Abb. 110: Hydroformylierung von **78** und Cyclisierung zum Lactol.

Die OH-Gruppe am anomeren Zentrum kam in diesem Fall jedoch nicht hauptsächlich axial zu stehen, sondern, vermutlich aufgrund der sonst auftretenden *syn*-Pentan-Wechselwirkung mit der *o*-DPPB-Gruppe, äquatorial.

11 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung einen alternativen Weg zum *anti*-Aldol-Retron darstellt und damit den Zugang zu einer iterativen Polypropionatsynthese eröffnet. Die hier vorgestellten Methoden könnten nun in der Totalsynthese eines Naturstoffs eingesetzt werden.

Das Macrolid-Antibiotikum Bafilomycin A₁^[58] wäre beispielsweise ein gutes Zielsubstrat, da es mithilfe verschiedener, in dieser Arbeit beschriebener Methoden synthetisiert werden könnte (**Abb. 111**).

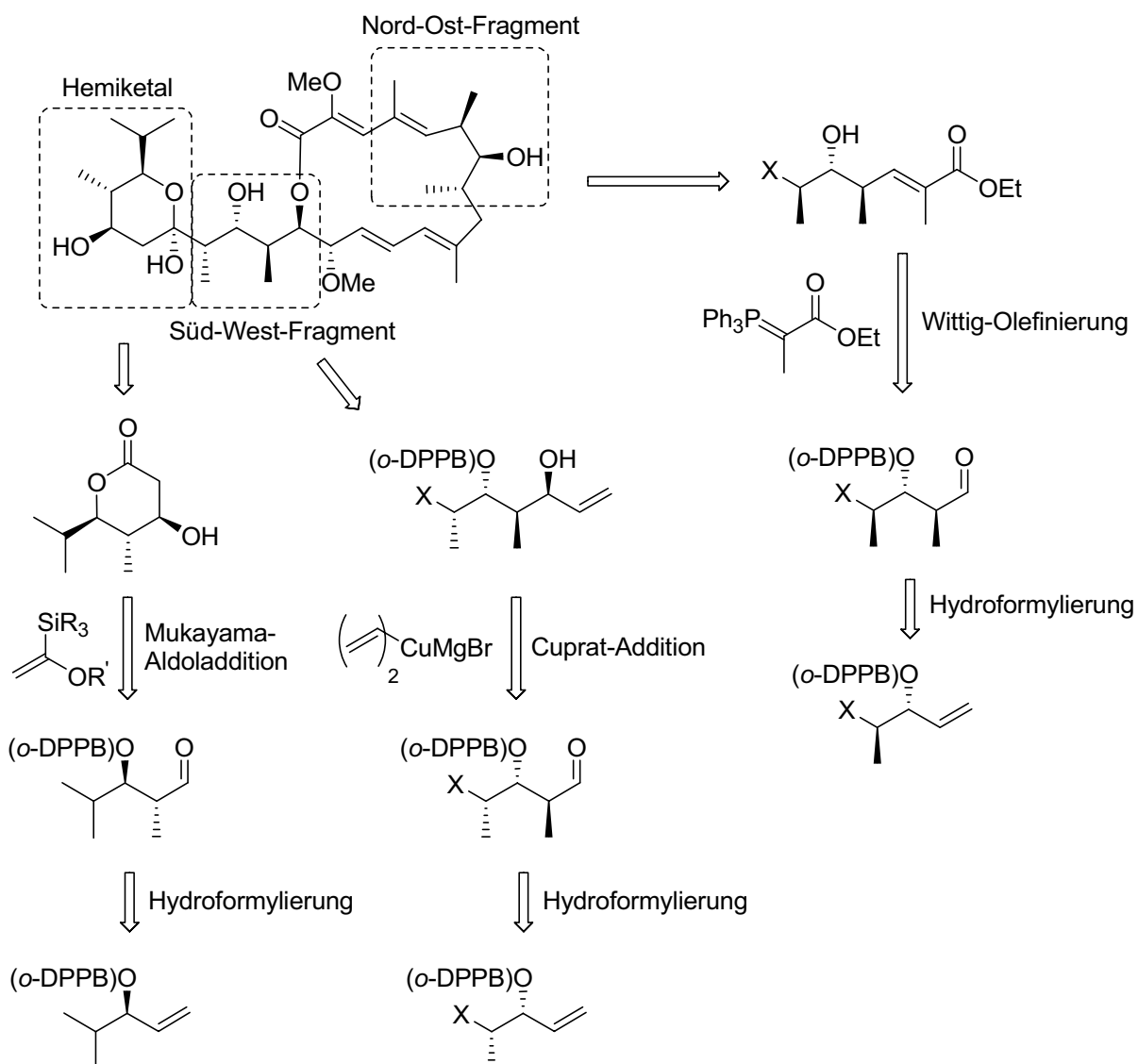


Abb. 111: Retrosynthese von Bafilomycin mithilfe von *o*-DPPB-dirigierten Hydroformylierungen als Schlüsselschritten.

Der Nord-Ost-Teil könnte durch eine Hydroformylierung-WITTIG-Reaktion erhalten werden, der Süd-West-Teil durch eine NORMANT-Cuprat-Addition an den entsprechenden Aldehyd und das Hemiketal durch Addition an das Prelacton, welches durch eine Mukayama-Aldoladdition an den enantiomerenreinen Aldehyd **37** erhalten werden könnte. Studien zur Synthese dieses Prelactons werden zur Zeit in diesem Arbeitskreis unternommen.

III. Experimenteller Teil

12 Allgemeines

12.1 Allgemeine Arbeitsweise

Alle Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden in zuvor am Ölpumpenvakuum ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Für die Zugabe von Reagenzien und Lösungsmitteln durch Septen wurden mehrfach mit Argon gespülte Einwegspritzen und -kanülen bzw. bei 75 °C gelagerte Glasspritzen und Edelstahlkanülen verwendet.

12.1.1 Lösungsmittel

THF wurde von KOH abdestilliert, anschließend unter Argon-Atmosphäre über Kalium mit Benzophenon am Rückfluss erhitzt und bei Blaufärbung des Indikators abdestilliert.

Diethylether wurde über KOH vorgetrocknet und anschließend über Kalium-Natrium-Legierung abdestilliert.

Dichlormethan wurde über CaH₂ am Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Toluol wurde über Natrium am Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Diisopropylamin wurde mehrere Stunden über CaH₂ am Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Cyclohexan, Dichlormethan, *tert*-Butylmethylether, Methanol, Petrolether und Essigsäureethylester für Flash-Chromatographie und Extraktion wurden vor Verwendung am Rotationsverdampfer abdestilliert.

12.1.2 Chromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie wurde auf Aluminiumplatten mit Kieselgel 60F₂₅₄ Beschichtung der Firma Merck durchgeführt. Die Indikation der Analyte erfolgte nach verschiedenen Methoden:

- Bestrahlung der DC-Platte mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) bei UV-Absorption durch die Analyten.

- Eintauchen der DC-Platte in eine Lösung von 6.25 g Molybdätophosphorsäure, 2.50 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 15 ml H_2SO_4 (97%) in 270 ml dest. Wasser und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.
- Eintauchen der DC-Platte in eine Lösung von 3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 5 ml 5-%ige NaOH-Lösung und 300 ml Wasser.

Als stationäre Phase für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Firma Macherey-Nagel, Korngröße 40-63 μm , 230-400 mesh, ASTM bzw. der Firma Merck, gleiche Körnung, verwendet.

Stationäre Phase der MPLC war Kieselgel LiChrosphere[®] Si60 15 μm , die Säule hatte 22.5 cm Füllhöhe und 2 cm Durchmesser. Der Druck wurde mithilfe einer *Büchi Chromatography Pump B688* (Drucklimit 15 bar) und der Gradient mittels eines *Büchi Gradient Former B687* erzeugt.

Chirale HPLC wurde an einem Hochdruckflüssigkeitschromatographen der Firma Merck-Hitachi LaChrom, Pumpe *L-7100*, UV-Detektor *L-7000*, Säulenofen *L-7360* durchgeführt.

12.1.3 NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an den Geräten *AC250* (nur ^1H -NMR), *AM 400* und *DRX 500* der Fa. Bruker und dem Gerät *Mercury 300 HFCP* der Fa. Varian gemessen, wobei CDCl_3 bzw. C_6D_6 als Lösungsmittel dienten. Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind im ^1H -NMR auf TMS ($\delta = 0.00$ ppm) als internem Standard bzw. im ^{13}C -NMR auf den mittleren Peak des deuteriumgekoppelten ^{13}C -Triplets des CDCl_3 bzw. auf C_6D_6 bezogen. Folgende Abkürzungen wurden zur Angabe der Spinmultiplizitäten verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), sept (Septett, als symmetrisches dq), m (Multipllett), m_c (zentrosymmetrisches Multipllett), br (verbreitertes Signal) wobei diese auch sinngemäß kombiniert wurden. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt, bei Multiplletts der Resonanzbereich angegeben. Die NMR-chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm (^1H , ^{31}P , ^{13}C), die entsprechenden Aufnahme­frequenzen sind gesondert angegeben.

12.1.4 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät des Typs *MAT 8200* der Fa. Finnigan MAT mittels Elektronenstoß-Ionisation durchgeführt. CI-, ESI- und APCI-Massenspektren wurden an Geräten des Typs *TSQ7000* bzw. *LCQ Advantage* der Fa. Finnigan MAT aufgenommen. EI-Massenspektren wurden mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen.

12.1.5 Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Gerät vom Typ *PE 241* der Firma Elmer gemessen und für eine bestimmte Temperatur nach der folgenden Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$$

α = gemessener, nicht korrigierter Drehwert

d = Länge der Küvette in dm

c = Konzentration in g/100 ml

T = Temperatur in °C

12.1.6 Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von Herrn E. Hickl an dem Gerät *VarioEl* der Fa. Elementaranalysensysteme GmbH am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg angefertigt.

12.1.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte fester Substanzen wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi ermittelt und sind nicht korrigiert.

12.1.8 Physikalische Daten

Siedepunkte wurden als Innentemperatur der Destillationsapparatur gemessen und sind nicht korrigiert. Bei Angabe eines Drucks wurde dieser direkt über das angeschlossene Manometer bzw. durch vorherige Druckmessung mit einem *VAP5 PiraniManometer* der Fa. Vacuubrand bestimmt. Das Ölpumpenvakuum mit angeschlossener Destille beträgt 2 mbar.

12.1.9 Hydroformylierungen

Die Hydroformylierungen wurden im Edelstahlautoklaven der Fa. Premex Reaktor AG, der mit einem wassergekühlten Thermostat (*polystat cc3*) der Fa. Huber ausgestattet war durchgeführt. Der Autoklavenbecher hatte ein Volumen von 40 ml, war mit einem Wellenbrecher ausgestattet und wurde vor dem Beschicken im Trockenschrank auf 75 °C erhitzt, am Ölpumpenvakuum ausgeheizt und mit Argon gespült. Es wurde ein CO/H₂-Gasmischung (Verhältnis CO/H₂ = 1:1, Reinheit Kohlenmonoxid 3.1, Wasserstoff 4.3) der Fa. Messer-Griesheim verwendet. Der Autoklavenbecher wurde in einen durch ein Ölbad

temperierten Kupferblock versenkt und die Reaktionslösung durch einen integrierten Begasungsrührer bei durchschnittlich 400 Umdrehungen/min mit einem Rührmotor *eurostar power* der Fa. IKA Labortechnik gerührt.

12.1.10 Mikrowellentechnik

Alle Mikrowellenreaktionen wurden in einem Gerät der Firma CEM, Modell *Discover LabMate* durchgeführt. Das Reaktionsgefäß hatte ein Maximalvolumen von 7 ml, wurde mit einem Magnetrührstäbchen ausgestattet und mithilfe einer Bördelkappe druckdicht verschlossen. Die Temperaturmessung erfolgte durch berührungslose faseroptische Messung.

12.1.11 Korrekturen

Ausbeuten der Theorie (d. Th.) berechnen sich im Allgemeinen nach dem Umsatz der Reaktion, und in jenen Fällen, in welchen ein Hydroformylierungsprodukt das Zwischenprodukt war, nach folgender Formel:

$$A_k = \frac{A_i}{A_t} = \frac{0 \cdot x}{0 \cdot u \cdot 0 \cdot rs \cdot 0 \cdot ds}$$

A_k = erhaltene Ausbeute d. Th. [%]

A_i = isolierte Ausbeute [%]

A_t = Ausbeute d. Th. [%]

x = Prozentwert der A_i

u = Prozentwert des Umsatzes

rs = Prozentwert der Regioselektivität

ds = Prozentwert der Diastereoselektivität

Es ist einleuchtend, daß die theoretisch mögliche Ausbeute des Hauptdiastereomers sowohl vom Umsatz, als auch von der Regioselektivität und der Diastereoselektivität der Reaktion abhängig ist.

12.1.12 Metallorganische Reagentien

Alle Grignard-Lösungen und Butyllithium-Verbindungen wurden zur quantitativen Gehaltsbestimmung vor dem Gebrauch mit Salicylaldehydphenylhydrazon nach Love titriert.^[136]

- Etherische Zinkborhydrid-Lösung wurde gemäß einer Vorschrift von Nakata^[137] in einer Konzentration von ca. 0.14 mol/l hergestellt, eine genaue Gehaltsbestimmung wurde nicht vorgenommen.

- *n*-Butyllithium: 1.6 M Lösung in Hexanfraktion (Fa. Aldrich)
- Red-Al[®]: 70 gew.-% in Toluol (Fa. Aldrich)
- Diisobutylaluminiumhydrid (Fa. Crompton GmbH): *purum*, zum gebrauch als 1.0 M Lösung im jeweils angegebenen Lösungsmittel hergestellt
- Vinylmagnesiumbromid: 1.0 M in THF (Fa. Acros)

12.1.13 Ausgangsverbindungen

Folgende Verbindungen wurden nach literaturbeschriebenen Methoden synthetisiert:

a) *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure (*o*-DPPBA);^[138]

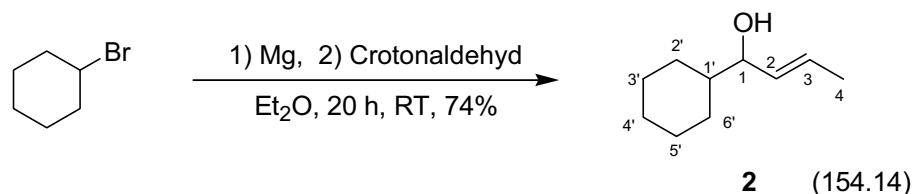
b) Allylalkohole: **1**,^[63] **9**,^[72] **10**,^[73] **11**,^[74] **12**,^[139] **14** und **15**^[75]

c) Für selbst synthetisierte Proben von **45**^[140] danke ich K. Geyer und für Benzhydrylbenzoesäure (*o*-BHBA)^[141] A. Litvinov.

13 Experimente

13.1 Darstellung der Ausgangssubstanzen und *o*-DPPB-Ester

13.1.1 Darstellung von (*E*)-Cyclohexyl-but-2-en-1-ol (**2**)



656 mg Magnesiumspäne (27.0 mmol, 1.1.eq.) wurden zusammen mit der Apparatur im Vakuum ausgeheizt. Dann wurde 5 ml trockener Diethylether zugegeben und eine Lösung von 4.00 g Cyclohexylbromid (24.5 mmol, 1.0 eq.) in 8 ml Ether unter leichter Kühlung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 h bei RT gerührt und anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von 1.72 g frisch destilliertem Crotonaldehyd (24.5 mmol, 1.0 eq.) in 12 ml Ether wurden dann langsam zu der Grignard-Lösung zugetropft und nach beendeter Zugabe über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 8 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, die wäßr. Phase wurde abgetrennt, mit verd. HCl auf pH 5 eingestellt und mit (3 x 30 ml) Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am unter reduziertem Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Destillation (2 mbar, 85°C) und ergab 2.79 g des Allylkohols **2** (18.1 mmol, 74%)^[1] als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

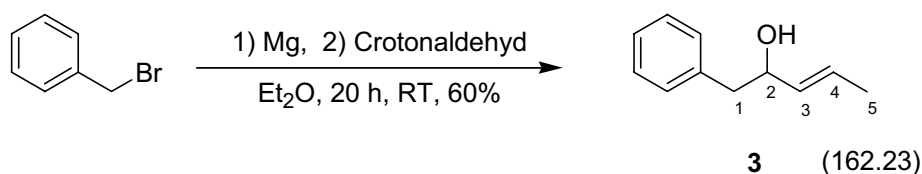
δ = 0.88-1.05 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 1.09-1.28 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 1.29-1.41 (m, 3H, 1'-H, 4'-H), 1.70 (ddd, 6.3, 1.5, 0.6 Hz, 3H, 4-H₃), 1.73-1.86 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.76 (m_c, 1H, 1-H), 5.48 (ddq, *J* = 15.2, 7.5, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 5.63 (dq, *J* = 15.2, 6.3, 0.7 Hz, 1H, 2-H).

^[1] Substanz bekannt (kein NMR), Sdp. stimmt überein. vgl. O. Grummitt, J. Splitter, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(15), 3924-3929.

^{13}C -NMR (125.725 MHz, CDCl_3)

$\delta = 17.8$ (C-4), 26.2 (C-3')*, 26.2 (C-5')*, 26.6 (C-4'), 28.8 (C-2')**, 28.9 (C-6')**, 43.8 (C-1'), 76.9 (C-1), 127.7 (C-3), 132.9 (C-2).

* bzw. ** Zuordnung ggf. vertauschbar

13.1.2 Darstellung von (*E*)-1-Phenyl-pent-3-en-2-ol (3**)**

474 mg Magnesiumspäne (19.5 mmol, 0.97 eq.) wurden zusammen mit der Apparatur im Vakuum ausgeheizt. Dann wurden 10 ml trockener Diethylether zugegeben und eine Lösung von 2.38 ml Benzylbromid (3.42 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml Ether unter leichter Kühlung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 min bei 35 °C gerührt und anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von 1.63 ml frisch destilliertem Crotonaldehyd (1.40 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml Ether wurden dann innerhalb von 20 min zu der Grignard-Lösung zugetropft und nach beendeter Zugabe noch 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 6 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequencht, die wäßr. Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am unter reduziertem Druck eingengt. Die Reinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation (2 mbar, 82°C) und anschließender Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 9:1) und ergab 1.95 g des Allylalkohols **3** (12.0 mmol, 60%) als schwach gelbliches Öl.

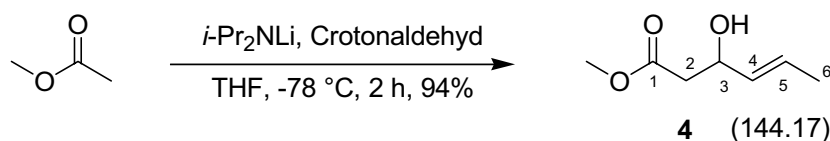
 ^1H -NMR (300.064 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.72$ (td, $J = 6.2$, 1.2 Hz, 3H, 5-H), 2.79 (dd, $J = 13.6$, 7.8 Hz, 1H, 1- H_a), 2.87 (dd, $J = 13.6$, 5.2 Hz, 1H, 1- H_b), 4.30 (m_c , 1H, 2-H), 5.58 (ddq, $J = 15.2$, 6.4, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 5.70 (m_c , 1H, 4-H), 7.22-7.38 (m, 5H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100.625 MHz, CDCl_3)

$\delta = 17.7$ (C-5), 44.2 (C-1), 73.6 (C-2), 126.5 (C-4), 127.07 (Ar-C), 128.5 (2C, Ar-C), 129.6 (2C, Ar-C), 133.3 (C-3), 138.1 (Ar-C).

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Fässlers überein.^[65]

13.1.3 Darstellung von (*E*)-3-Hydroxy-hex-4-ensäuremethylester (4**)**

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von destilliertem 7.5 ml Diisopropylamin (55 mmol, 1.1 eq.) in 30 ml trockenem THF tropfte man 37 ml *n*-Butyllithium (1.5M, 55 mmol, 1.1 eq.) und rührte 5 min. Dann gab man über 15 min 4.0 ml Methylacetat (50 mmol, 1.0 eq.) in 30 ml THF zu und rührte noch 30 min bei -78 °C . Anschließend wurde 4.2 ml Crotonaldehyd (3.6 g, 55 mmol, 1.1 eq.) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben und weitere 30 min gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung auf 0 °C aufwärmen und quenchte mit ges. NH_4Cl -Lösung. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäbr. Phase mit Diethylether (2 x 50 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend am Vakuum eingedunstet. Die erhaltene farblose Flüssigkeit 6.8 g des Esters **4** (47 mmol, 94%) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

 ^1H -NMR (300.064 MHz, CDCl_3)

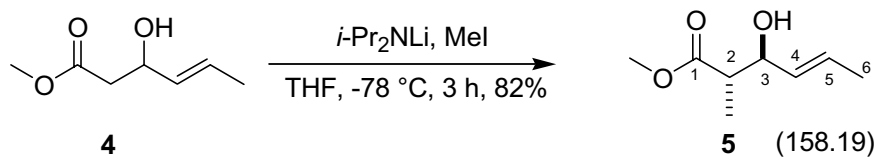
$\delta = 1.48$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- H_3), 2.48 (dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.57 (dd, $J = 16.3, 4.5$ Hz, 1H, 2- H_b), 3.56 (s, 3H, OMe), 4.46 (m, 1H, 3-H), 5.51 (qdd, $J = 15.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.30 (dq, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H).

 ^{13}C -NMR (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 17.6$ (C-6), 41.7 (C-2), 51.8 (OMe), 68.8 (C-3), 126.1 (C-5), 132.0 (C-4), 173.0 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Nonnemans überein.^[66]

13.1.4 Darstellung von (*E*)-(2*S**,3*R**)-3-Hydroxy-2-methyl-hex-4-ensäuremethylester (**5**)



Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von 4.8 ml destilliertem Diisopropylamin (50 mmol, 2.3 eq.) in 40 ml trockenem THF tropfte man 40 ml *n*-Butyllithium (1.5M, 60 mmol, 2.8 eq.) und rührte 5 min. Dann gab man über 15 min 3.1 g des Methylesters **4** (21.5 mmol, 1.0 eq.) in 30 ml THF zu und rührte noch 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Anschließend tropfte man 2.8 ml Methyljodid (6.5 g, 45 mmol, 2.1 eq.) in 30 ml THF über einen Zeitraum von 10 min zu und rührte weitere 30 min. Man ließ die Reaktionsmischung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ aufwärmen und quenchte mit ges. NH_4Cl -Lösung. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßr. Phase mit Diethylether (3 x 50 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und anschließend am Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Kugelrohr-Destillation (20 mbar, $95\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$) erhielt man 2.8 g des Esters **5** (18 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit.

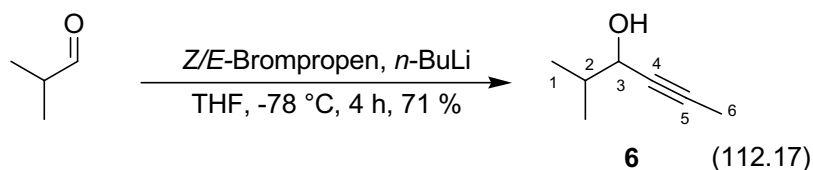
$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.11$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), 1.69 (dd, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 3H, 6- H_3), 2.52 (qd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.12 (brt, $J = 7.0$ Hz, 1H, 3-H), 5.43 (ddq, $J = 15.2, 7.5, 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.72 (dq, $J = 15.0, 6.7, 0.6$ Hz, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 14.0$ (2-Me), 17.7 (C-6), 45.7 (C-2), 51.8 (OMe), 74.7 (C-3), 128.9 (C-5), 131.3 (C-4), 175.7 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Séquins überein.^[68]

13.1.5 Darstellung von 2-Methyl-hex-4-yn-3-ol (**6**)

Eine Lösung von 2.00 g *E/Z*-Brompropen (16.5 mmol, 1.0 eq.) in 8 ml trockenem THF, wurde auf -78 °C gekühlt und langsam 17.4 ml *n*-Buthyllithium (1.38M, 23.9 mmol, 1.45 eq.) zugetropft. Anschließend rührte man noch 2.5 h und gab dann langsam eine Lösung von 787 mg Isobutyraldehyd (10.9 mmol, 0.66 eq.) in 1 ml THF zu. Man rührte noch 1 h bei -78 °C , ließ dann auf 0 °C auftauen und quenchte mit 4 ml ges. NH_4Cl -Lösung. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßr. Phase mit TBME (2 x 20 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Kugelrohr-Destillation (Normaldruck, 170 °C) erhielt man 866 mg des Alkins **6** (7.72 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit.

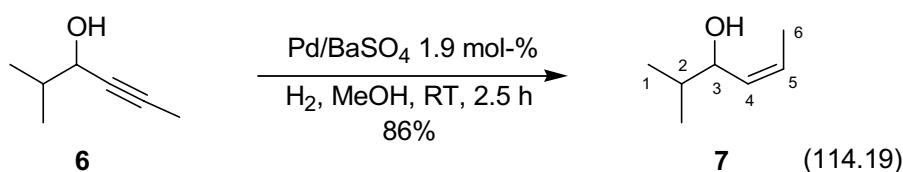
 $^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.96$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.77-1.88 (m, 1H, 2-H), 1.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, 6-H), 3.74 (m, 1H, OH), 4.12 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H, 3-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 3.6$ (C-6), 17.5 (*i*-Pr-Me), 18.1 (*i*-Pr-Me), 34.7 (C-2), 68.2 (C-3), 79.1 (C-5), 81.6 (C-4).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Midlands überein.^[69]

13.1.6 Darstellung von (*Z*)-2-Methyl-hex-4-en-3-ol (**7**)

110 mg Pd/BaSO_4 (0.189 mmol, 1.9 mol-%) wurden in 15 ml trockenem Methanol suspendiert und unter H_2 -Atmosphäre 30 min bei RT gerührt. Danach gab man 1.12 g des

Alkins **6** (9.94 mmol, 1.0 eq.) und 330 mg Chinolin (2.55 mmol, 0.26 eq.) zu und rührte noch 20 h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde durch mit CH₂Cl₂ angefeuchtetes Kieselgur filtriert und mit reichlich CH₂Cl₂ nachgewaschen. Nach Einengen im Vakuum und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1) erhielt man 560 mg des Alkohols **7** (4.90 mmol, 57% Umsatz, 86% d. Th.) als farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit (*E/Z* = 96:4).

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

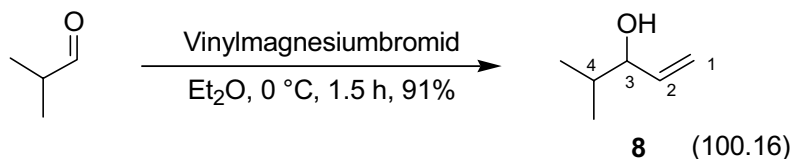
δ = 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.65-1.75 (m, 1H, 2-H), 1.68 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 3H, 6-H₃), 4.17 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 5.43 (ddq, *J* = 10.8, 8.9, 1.8 Hz, 1H, 4-H), 5.62 (m_c, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 13.5 (C-6), 18.0 (*i*-Pr-Me), 18.2 (*i*-Pr-Me), 34.3 (C-2), 72.3 (C-3), 127.0 (C-5), 131.9 (C-4).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Oares überein.^[70]

13.1.7 Darstellung von 4-Methyl-pent-1-en-3-ol (**8**)



20.0 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 20.0 mmol, 1.0 eq.) wurde auf -78 °C gekühlt und innerhalb von 30 min wurden 1.82 ml Isobutyraldehyd (1.44 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml abs. Diethylether zugetropft.^[11] Anschließend wurde 1 h bei -78 °C gerührt, mit 12 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und nochmals 15 min gerührt, wobei sich ein starker Niederschlag bildete, der dann abfiltriert wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wäßr. Phase mit 1 M Salzsäure neutralisiert. Dann extrahierte man die wäßr. Phase mit Diethylether (3 x 20 ml), wusch die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung und

^[11] Es ist absolut notwendig darauf zu achten, dass die Innentemperatur der Lösung nicht über -50 °C steigt und dass die Aldehydlösung möglichst verdünnt zugetropft wird, sonst bildet sich ein später schwer zu entfernendes Oligo- bzw. Polymer, welches auch die Extraktion erschwert.

trocknete über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Reinigung mittels Kugelrohr-Destillation^[III] (113-117 °C, Normaldruck) ergab 1.82 g des Alkohols **8** (18.2 mmol, 91%) als farblose, ölige Flüssigkeit.^[IV]

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl_3)

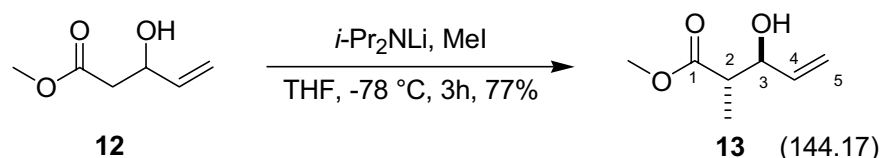
$\delta = 0.90$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.48-1.59 (br s, 1H, O-H), 1.74 (qdd, $J = 6.7, 6.7, 5.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.86 (m_c, 1H, 3-H), 5.15 (ddd, $J = 10.4, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, 1-H_a), 5.23 (ddd, $J = 17.3, 1.6, 1.3$ Hz, 1H, 1-H_b), 5.87 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.5$ Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 17.8$ (*i*-Pr-Me), 18.2 (*i*-Pr-Me), 33.6 (C-4), 78.3 (C-3), 115.6 (C-1), 139.6 (C-2).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Taddeis überein.^[71]

13.1.8 Darstellung von (2*S**,3*R**)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-ensäuremethylester (13)



Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 4.8 ml destilliertem Diisopropylamin (3.42 g, 33.80 mmol, 2.2 eq.) in 70 ml trockenem THF tropfte man 24 ml *n*-Butyllithium (1.4M in Hexan, 33.80 mmol, 2.2 eq.) und rührte 5 min. Dann gab man über 15 min 2.00 g des Methylesters **12** (15.40 mmol, 1.0 eq.) in 2 ml THF zu und rührte noch 30 min bei -78 °C. Anschließend tropfte man Methyljodid (4.79 g, 33.8 mmol, 2.2 eq.) über einen Zeitraum von 10 min zu und rührte weitere 30 min. Man ließ die Reaktionsmischung auf 0 °C

^[III] Es wurde beobachtet, dass das Produkt häufig ein Azeotrop mit THF bildet, welches bei 71-73 °C siedet. Ist kein THF mehr vorhanden, siedet das reine Produkt bei der angegebenen Temperatur. THF stört die nachfolgende Veresterung nicht.

^[IV] Sollte sich in der Reaktion Isobutanol (Sdp. 108 °C) gebildet haben, ist es nur bei sehr geringen Mengen möglich, es durch Destillation oder Chromatographie zu entfernen. Dies ist unbedingt notwendig, da es im nachfolgenden Veresterungsschritt die Kristallisation verhindert und sich auch chromatographisch nicht entfernen läßt. Reaktionen mit mehr als 10% Isobutanol müssen verworfen werden.

aufwärmen und quenchte mit ges. NH_4Cl -Lösung. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßr. Phase mit TBME (3 x 50 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und anschließend am Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Kugelrohr-Destillation (2 mbar, 66-68 °C) erhielt man 1.70 g **13** (11.8 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

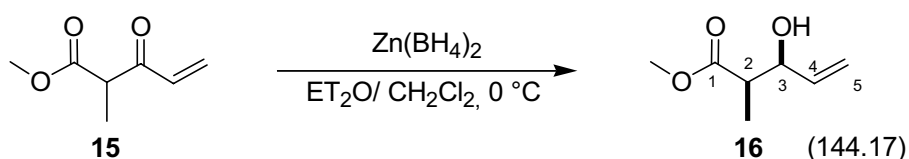
$\delta = 1.18$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), 2.58 (qd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.19 (m_c, 1H, 3-H), 5.20 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, 5-H_a), 5.31 (dt, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H, 5-H_b), 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 13.9$ (2-Me), 45.3 (C-2), 51.8 (OMe), 74.8 (C-3), 116.9 (C-5), 138.2 (C-4), 175.9 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Crimmins überein.^[142]

13.1.9 Darstellung von (2*R**,3*S**)-3-Hydroxy-2-methyl-pent-4-en-säuremethylester (**16**)



Optimierung der Reduktion mit $\text{Zn(BH}_4)_2$ vgl. Tab.1

Variante 1

Zu einer Lösung von 284 mg des Ketons **15** (2.00 mmol, 1.0 eq.) in 2 ml abs. Diethylether wurde bei 0 °C innerhalb von 5 min 30.0 ml einer etherischen $\text{Zn(BH}_4)_2$ -Lösung (0.1M, 30.0 mmol 1.5 eq.) getropft und anschließend bei dieser Temperatur noch 45 min gerührt. Danach wurde mit wenig verdünnter Salzsäure-Lösung gequencht und die Phasen getrennt. Die wäßr. Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 15 ml), die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach

Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 29 mg des Alkohols **16** (0.2 mmol, 10%) als hellgelbes Öl.

Variante 2

Zu einer Lösung von 1.00 g des Ketons **15** (7.03 mmol, 1.0 eq.) in 2 ml abs. Diethylether wurde bei 0 °C innerhalb von 15 min 106 ml einer etherischen $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung (0.1M, 10.6 mmol 1.5 eq.) getropft und anschließend bei dieser Temperatur noch 1 h gerührt. Danach wurde mit 9 ml verdünnter Salzsäure-Lösung gequenchet und die Phasen getrennt. Die wäßr. Phase wurde mit TBME extrahiert (3 x 25 ml), die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 71 mg des Alkohols **16** (0.49 mmol, 7%) als hellgelbes Öl.

Variante 3

Zu einer Lösung von 146 mg des Ketons **15** (1.00 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 ml abs. Diethylether wurde bei 0 °C innerhalb von 20 min 4.5 ml einer etherischen $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung (0.14M, 0.63 mmol 0.63 eq.) getropft und anschließend bei dieser Temperatur noch 1 h gerührt. Danach wurde mit 0.5 ml Wasser gequenchet, 10 min gerührt und MgSO_4 zugegeben. Nach weiteren 10 min rühren wurde die Suspension abfiltriert, der Rückstand mit reichlich Dichlormethan gewaschen und eingeeengt.

Das Roh- ^1H -NMR zeigte nur Spuren des Produkts **16** und hauptsächlich Polymerisate. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 4

Zu einer Lösung von 81 mg des Ketons **15** (0.6 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 ml abs. Dichlormethan wurde bei 0 °C zuerst 45 mg Cyclohexen (0.55 mmol, 1.0 eq.) und innerhalb von 20 min 4.0 ml einer etherischen $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung (0.14M, 0.55 mmol 1.0 eq.) getropft und anschließend bei dieser Temperatur noch 1 h gerührt. Nach rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde mit 0.5 ml Wasser gequenchet, 10 min gerührt und MgSO_4 zugegeben. Nach weiteren 10 min rühren wurde die Suspension abfiltriert, der Rückstand mit reichlich Dichlormethan gewaschen und eingeeengt.

Das Roh- ^1H -NMR zeigte nur Spuren des Produkts **16** und hauptsächlich Polymerisate. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 5

Zu einer Lösung von 53 ml einer etherischen $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ -Lösung (0.1M, 5.3 mmol 1.5 eq.) wurden bei 0 °C 0.5 g des Ketons **15** (3.5 mmol, 1.0 eq.) in 2 ml abs. THF getropft und anschließend bei dieser Temperatur noch 1 h gerührt. Danach wurde mit wenig Wasser gequenchet, und die Phasen getrennt. Die wäbr. Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 25 ml), die vereinigten org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

Das Roh- ^1H -NMR zeigte keinerlei Produkt **16**. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 6

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.00 g des Allylketons **15** (7.03 mmol, 1.0 eq.) in 2 ml trockenem Et_2O und 7 ml trockenem CH_2Cl_2 zur besseren Löslichkeit wurde tropfenweise 105 ml einer etherischen Lösung von $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (0.14M, 10.6 mmol, 1.5 eq.) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch 1 h bei 0 °C gerührt und dann mit 5 ml 2N HCl gequenchet. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäbr. Phase mit TBME (3 x 50 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 0.25 g des Alkohols **16** (1.71 mmol, 24%) als farbloses Öl.

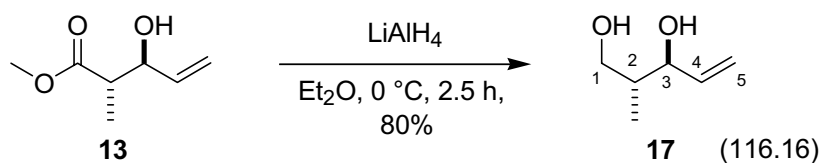
^1H -NMR (300.064 MHz, CDCl_3)

δ = 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 2-Me), 2.65 (qd, J = 7.3, 4.7 Hz, 1H, 2-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.41 (m_c, 1H, 3-H), 5.21 (dt, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H, 5-H_a), 5.32 (dt, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, 5-H_b), 5.84 (ddd, J = 17.3, 10.4, 5.6 Hz, 1H, 4-H).

^{13}C -NMR (100.614 MHz, CDCl_3)

δ = 11.3 (2-Me), 44.7 (C-2), 51.8 (OMe), 73.2 (C-3), 116.3 (C-5), 135.5 (C-4), 175.7 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Heathcocks überein.^[143]

13.1.10 Darstellung von (2*R,3*S**)-2 -Methyl-pent-4-en-1,3-diol (**17**)**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 342 mg Lithiumaluminiumhydrid (9.02 mmol, 1.3 eq.) in 20 ml trockenem Diethylether tropfte man innerhalb von 20 min 810 g des in 5 ml Diethylether gelösten Esters **13** (6.94 mmol, 1.0 eq.) und rührte noch 2 h bei 0 °C. Anschließend gab man vorsichtig 0.34 ml Wasser zu, rührte bis die Gasbildung nachließ, gab dann 0.34 ml wäbr. NaOH-Lösung (15%-ig) und 1.05 ml Wasser zu und rührte noch 30 min bei RT. Man löste den Rückstand in wenig 2N HCl-Lösung, trennte die Phasen und extrahierte die wäbr. Phase mit Ethylacetat (2 x 20 ml). Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Man erhielt 646 mg **17** (5.56 mmol, 80%) ohne weitere Reinigung.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

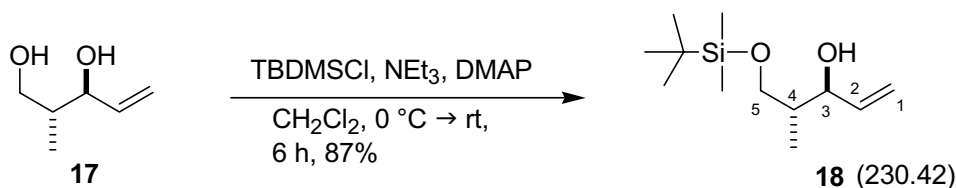
δ = 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-Me), 1.79 (m_c, 1H, 2-H), 3.64 (dd, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, 1-H_a), 3.76 (dd, *J* = 10.8, 3.8 Hz, 1H, 1-H_b), 4.02 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H, 3-H), 5.18 (ddd, *J* = 10.4, 1.6, 1.0 Hz 1H, 5-H_a), 5.27 (ddd, *J* = 17.1, 1.6, 1.0 Hz, 1H, 5-H_b), 5.88 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.9 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 13.4 (2-Me), 40.0 (C-2), 67.1 (C-1), 78.5 (C-3), 116.0 (C-5), 139.7 (C-4).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Heathcocks überein.^[78]

13.1.11 Darstellung von (2*S**,3*R**)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-pent-1-en-3-ol (**18**)



Zu einer Lösung 300 mg des Diols **17** (2.58 mmol, 1.0 eq.) in 4 ml trockenem CH_2Cl_2 gab man 126 mg DMAP (1.03 mmol, 0.4 eq.) und kühlte auf 0 °C. Anschließend gab man 428 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.84 mmol, 1.1 eq.) hinzu, rührte 5 min und tropfte dann 399 μl Triethylamin (287 mg, 2.84 mmol, 1.1 eq.) zu. Man rührte weitere 3 h bei 0 °C und 3 h bei RT. Es wurde mit Diethylether (30 ml) verdünnt, die Lösung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit eiskalter, 5%iger HCl-Lösung (2 x 5 ml) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 527 mg des Alkohols **18** (2.29 mmol, 87%) ohne weitere Reinigung.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

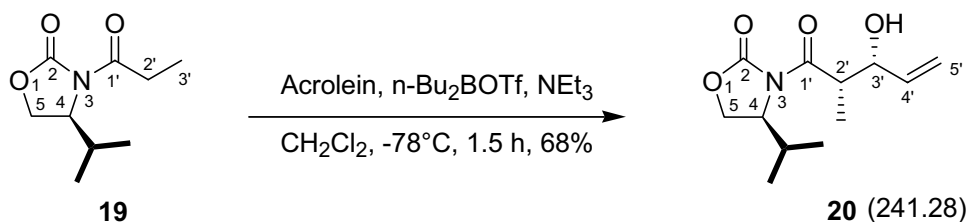
$\delta = 0.08$ (s, 6H, SiMe_2), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), 0.90 (s, 9H, SiCMe_3), 1.75 (m, 1H, 2-H), 3.58 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.81 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H, 1- H_b), 3.73 (br s, 1H, OH), 4.02 (br t, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.14 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.2$ Hz 1H, 5- H_a) 5.28 (ddd, $J = 17.1, 1.8, 1.3$ Hz, 1H, 5- H_b), 5.85 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.4$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.69 MHz, CDCl_3)

$\delta = -5.6$ (SiMe), -5.5 (SiMe), 13.5 (2-Me), 18.2 (3C, SiCMe_3), 25.9 (SiCMe_3), 39.8 (C-2), 67.9 (C-1), 78.1 (C-3), 115.6 (C-5), 139.8 (C-4).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Heathcocks überein.^[78]

13.1.12 Darstellung von (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(3'-Hydroxy-2'-methyl-1'-oxo-pent-4'-en-yl)-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (**20**)



Zu einer Lösung von 0.93 g Oxazolidinon **19** (5.00 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml abs. CH_2Cl_2 bei 0 °C wurden 0.84 ml Triethylamin (0.61 g, 6.00 mmol, 1.2 eq.) und 1.51 g Di-*n*-Butylbortriflat (5.5 mmol, 1.1 eq.) getropft. Anschließend wurde die Lösung bei 0 °C für 45 min. gerührt, danach wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und 0.45 ml Acrolein (0.392 g, 7.00 mmol, 1.4 eq.) wurde innerhalb von 25 min zugetropft. Es wurde weitere 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend auf RT aufgetaut. Anschließend wurde mit 6 ml Puffer (NaHPO_4 , pH7) gequench, die Phasen wurden getrennt und die wäbr. Phase mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das verbleibende Harz wurde anschließend in 12 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Sodann wurde innerhalb von 40 min 3 ml H_2O_2 (30%ig) zugetropft und weitere 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 12 ml Wasser gequench, die wäbr. Phase abgetrennt und mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. $\text{Fe}^{\text{II}}\text{SO}_4$ -Lösung gewaschen, bis alle Peroxid-Reste entfernt waren und eingeeengt. Man erhielt 0.816 g des Produkts **20** (3.38 mmol, 88% Umsatz, 98% d. Th.) als einziges Diastereomer nach Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) als klares, farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.92$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, *i*-Pr-*Me*), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, *i*-Pr-*Me*), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H), 1.60 (br s, 1H, 3'-OH), 2.34 (dsept, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H, *i*-Pr-H), 3.89 (qd, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 1H, 2'-H), 4.20-4.35 (m, 2H, 5-H), 5.45 (m, 2H, 4-H, 3'-H), 5.2 (dt, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H, 5'-H_a), 5.37 (dt, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, 5'-H_b), 5.83 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.3$ Hz, 1H, 4'-H).

^{13}C -NMR (100.625 MHz, CDCl_3)

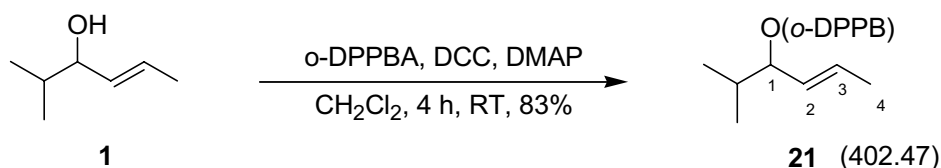
$\delta = 11.3$ ($1'$ -Me), 14.8 (*i*-Pr-Me), 18.0 (*i*-Pr-Me), 28.5 (*i*-Pr-C), 42.5 (C-3'), 58.4 (C-5), 63.5 (C-4), 72.3 (C-1'), 116.3 (C-5'), 137.4 (C-4') 153.6 (C-2), 177.1 (C-1').

$[\alpha]_D^{20} = +72.2^\circ$ ($c = 1.59$ in CHCl_3); [Lit^[78]]: $[\alpha]_D^{20} = +88.0^\circ$ ($c = 1.02$ in CHCl_3)

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Midlands überein.^[69]

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung nach Steglich (AAV1):^[79]

Zu einer Lösung des Allylalkohols in trockenem CH_2Cl_2 gab man *o*-DPPBA (1.1-1.2 eq.) und DMAP (0.7-1.0 eq.) und rührte ca. 15 min, wobei eine weiße Suspension entstand. Dann wurde DCC (1.1-1.2 eq.) zugegeben, wobei sich die Suspension gelb verfärbte und rührte die angegebene Zeit bei RT. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch mit CH_2Cl_2 angefeuchteten Kieselgur filtriert, mit reichlich CH_2Cl_2 nachgewaschen, am Vakuum eingengt und mittels Flash-Chromatographie oder durch Rekrystallisation gereinigt.

13.1.13 Darstellung von (*E*)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (21**)**

Nach AAV1 wurden 569 mg Isopropyl-but-2-en-1-ol **1** (5.00 mmol, 1.0 eq.), 1.86 g *o*-DPPBA (6.01 mmol, 1.2 eq.), 1.37 g DCC (6.51 mmol, 1.2 eq.) und 428 mg DMAP (3.50 mmol, 0.7 eq.) in 10 ml CH_2Cl_2 innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/TBME 5:1) erhielt man 1.67 g des Esters **21** (4.17 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.61 (dd, J = 6.7, 0.8 Hz, 3H, 4-H), 1.82 (dsept, J = 6.7, 6.7 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 5.11 (m_c, 1H, 1-H), 5.30 (m_c, 1H, 2-H), 5.62 (qd, J = 15.3, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.20-7.39 (m, 12H, Ar-H), 8.08 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 17.8 (C-4), 18.1 (*i*-Pr-Me), 18.4 (*i*-Pr-Me), 32.1 (*i*-Pr-CH), 80.6 (C-1), 127.4 (C-3), 128.1 (Ar-C), 128.4 (d, 4C, $J_{C,P}$ = 7.0 Hz), 128.6 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 2.4 Hz, Ar-C), 130.1 (C-2), 130.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.6 Hz, Ar-C), 131.7 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.6 Hz, Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.6 Hz, Ar-C), 134.3 (Ar-C), 135.0 (d, $J_{C,P}$ = 18.5 Hz, Ar-C), 138.3 (d, $J_{C,P}$ = 12.0 Hz, Ar-C), 138.4 (d, $J_{C,P}$ = 12.0 Hz, Ar-C), 144.5 (d, $J_{C,P}$ = 27.1 Hz, Ar-C), 165.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.4 Hz, (Ar)COOR).

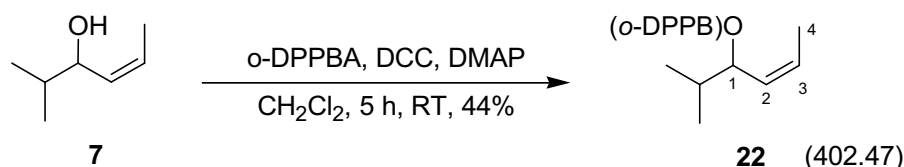
³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

δ = (s) - 4.31.

CH-Analyse von 21 (C₂₆H₂₇O₂P, M = 450.17 g/mol)

Ber. C 77.19 H 6.76

Gef. C 76.95 H 6.47

13.1.14 Darstellung von (Z)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropyl-but-2-enylester (22)

Nach **AAV1** wurden 92.0 mg Allylalkohol **7** (0.82 mmol, 1.0 eq.), 276 mg *o*-DPPBA (0.90 mmol, 1.1 eq.), 186 mg DCC (0.90 mmol, 1.1 eq.) und 80 mg DMAP (0.66 mmol, 0.8 eq.) in 4 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/TBME 9:1) erhielt man 105 mg des Esters **22** (0.26 mmol, 72% Umsatz, 44% d. Th.) als gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 2 x *i*-Pr-Me), 1.63 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H, 4-H₃), 1.81 (septd, J = 6.8, 6.7 Hz 1H, *i*-Pr-H), 5.25 (ddq, J = 11.1, 9.3, 1.8 Hz, 1H, 2-H), 5.49 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H, 1-H), 5.58 (dq, J = 10.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.18-7.42 (m, 12H, Ar-H), 8.07 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.612 MHz, CDCl₃)

δ = 13.7 (C-4), 17.8 (*i*-Pr-Me), 18.4 (*i*-Pr-Me), 32.3 (*i*-Pr-C), 75.6 (C-1), 127.1 (C-3), 128.1 (Ar-C), 128.37 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 7.0 Hz, Ar-C), 128.41 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 7.0 Hz, Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 2.7 Hz, Ar-C), 129.1 (C-2), 130.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.7 Hz, Ar-C), 131.7 (Ar-C), 134.0 (d, 4C, $J_{C,P}$ = 20.5 Hz, Ar-C), 134.2 (Ar-C), 135.1 (d, $J_{C,P}$ = 18.8 Hz, Ar-C), 138.2 (d, $J_{C,P}$ = 11.6 Hz, Ar-C), 138.3 (d, $J_{C,P}$ = 12.3 Hz, Ar-C), 140.2 (d, $J_{C,P}$ = 27.0 Hz, Ar-C), 166.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.4 Hz, (Ar)COOR).

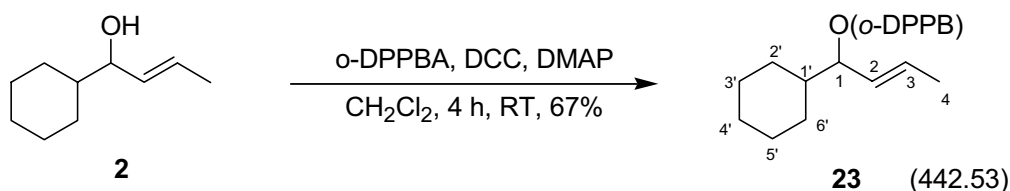
³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

δ = (s) -4.53.

CH-Analyse von 22 (C₂₆H₂₇O₂P, M = 450.17 g/mol)

Ber. C 77.19 H 6.76

Gef. C 77.59 H 6.52

13.1.15 Darstellung von (*E*)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-but-2-enylester (23)

Nach AAV1 wurden 602 mg Cyclohexyl-but-2-en-1-ol **2** (3.89 mmol, 1.0 eq.), 1.43 g *o*-DPPBA (4.67 mmol, 1.2 eq.), 883 mg DCC (4.28 mmol, 1.1 eq.) und 380 mg DMAP (3.11 mmol, 0.8 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 1.13 g des Esters **23** (2.56 mmol, 67%) als gelbliches Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.72-0.96 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 1.03-1.27 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 1.55-1.75 (m, 5H, 1'-H, 4'-H, 6'-H), 1.61 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 3H, 4-H₃), 5.13 (brdd, J = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 5.30 (ddq, J = 15.1, 7.5, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 5.60 (dq, J = 15.1, 6.4, 0.7 Hz, 1H, 3-H), 6.89 (m_c, 1H, Ar-H), 7.20-7.40 (m, 12H, Ar-H), 8.08 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 17.9 (C-4), 26.0 (C-3')*, 26.02 (C-5')*, 26.4 (C-4'), 28.6 (C-6')**, 28.7 (C-2')**, 41.7 (C-1'), 80.2 (C-1), 128.0 (C-3), 128.2 (Ar-C), 128.4 (d, 4C, $J_{C,P}$ = 7.0 Hz), 128.5 (2C, Ar-C), 130.0 (C-2), 131.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.6 Hz, Ar-C), 131.7 (Ar-C), 134.0 (d, $J_{C,P}$ = 20.4 Hz, Ar-C) 134.1 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.4 Hz, Ar-C), 134.3 (Ar-C), 135.1 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 18.5 Hz, Ar-C), 138.3 (d, $J_{C,P}$ = 12.0 Hz, Ar-C), 138.4 (d, $J_{C,P}$ = 11.8 Hz, Ar-C), 140.4 (d, $J_{C,P}$ = 7.1 Hz, Ar-C), 166.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.4 Hz, (Ar)COOR).

* bzw. ** Zuordnung ggf. vertauschbar

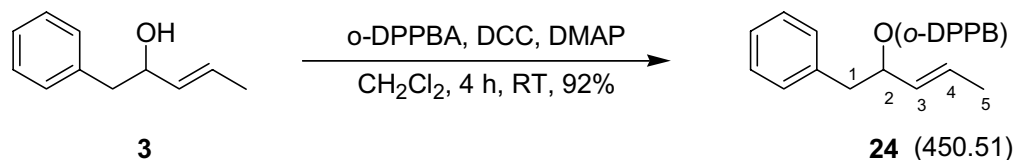
³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.03.

CH-Analyse von 23 (C₂₉H₃₁O₂P, M = 442.53 g/mol)

Ber. C 78.71 H 7.06

Gef. C 78.56 H 6.95

13.1.16 Darstellung von (*E*)-2-(*o*-Diphenylphosphanyl)benzoyloxy)-1-phenyl-3-penten (24)

Nach **AAV1** wurden 813 mg Allylalkohol **3** (5.01 mmol, 1.0 eq.), 1.84 g *o*-DPPBA (6.01 mmol, 1.2 eq.), 1.24 g DCC (6.01 mmol, 1.2 eq.) und 428 mg DMAP (3.51 mmol, 0.7 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung durch eine Filtrationssäule (Ø 5 cm, Füllhöhe (SiO₂) 8 cm, Eluens Petrolether/TBME 20:1) und

Rekristallisation aus Methanol^[V] erhielt man 2.07 g des Esters **24** (4.61 mmol, 92%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 1.58 (td, J = 6.5, 1.1 Hz, 3H, 5-H₃), 2.79 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H, 1-H_a), 2.82 (dd, 13.7, 6.5 Hz, 1H, 1-H_b), 5.32 (ddq, J = 15.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 3-H), 5.52 (m_c, 1H, 2-H), 5.58 (dq, J = 15.4, 6.5, 0.8 Hz, 1H, 4-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.15-7.39 (m, 12H, Ar-H), 7.98 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 17.8 (C-5), 41.0 (C-1), 76.4 (C-2), 126.4 (Ar-C), 128.19 (2C, Ar-C), 128.23 (Ar-C), 128.46 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, $J_{C,P}$ = 7.2 Hz), 128.53 (C-2), 128.6 (2C, Ar-C), 129.7 (C-3), 129.7 (Ar-C), 130.6 (d, $J_{C,P}$ = 0.9 Hz, Ar-C), 131.8 (Ar-C), 134.0 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.6 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.5 Hz, Ar-C), 134.3 (Ar-C), 134.9 (d, $J_{C,P}$ = 18.7 Hz, Ar-C), 137.2 (Ar-C), 138.23 (d, $J_{C,P}$ = 11.7 Hz, Ar-C), 138.26 (d, $J_{C,P}$ = 11.5 Hz, Ar-C), 140.3 (d, $J_{C,P}$ = 26.9 Hz, Ar-C), 166.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.4 Hz, (Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.51.

Schmelzpunkt: 91-92 °C (Aus Methanol)

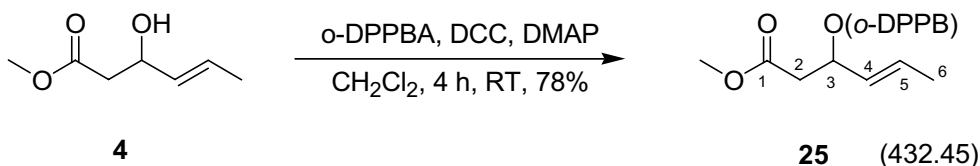
CH-Analyse von **24 (C₃₀H₂₇O₂P, M = 450.17 g/mol)**

Ber. C 79.98 H 6.04

Gef. C 79.65 H 6.05

^[V] Hinweis zum für diese *o*-DPPB-Ester optimalen Kristallisationsverfahren:
Das gelbliche Harz wird zur Trockene eingengt und mit einem Kristallisationskeim bei Raumtemperatur einige Stunden oder Tage stehen gelassen, wobei sich schwach gelbliche Kristalle bilden. Diese werden mit einem Glasstab in sehr wenig Methanol fein zerstoßen und abfiltriert. Der Rückstand wird nochmals mit wenig Methanol diggert, erneut abfiltriert und dann am Vakuum getrocknet. Das Filtrat kann eingengt und erneut zur Kristallisation gebracht werden. *o*-DPPB-Ester sollten in Methanol nicht am Rückfluß erhitzt werden.

13.1.17 Darstellung von (*E*)-(2*S,3*S**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (**25**)**



Nach **AAV1** erhielt man aus 1.50 g Allylalkohol **4** (10.4 mmol, 1.0 eq.), 3.88 g *o*-DPPBA (12.7 mmol, 1.2 eq.), 2.64 g DCC (12.8 mmol, 1.2 eq.) und 1.24 g DMAP (10.1 mmol, 1.0 eq.) in 46 ml CH₂Cl₂ nach 4 h Reaktionszeit und Reinigung mittels Filtrationssäule (PE/TBME 20:1) und anschließender Rekrystallisation aus Methanol 3.51 g des Esters **25** (8.09 mmol, 78%) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-H₃), 2.44 (dd, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H, 2-H_a), 2.57 (dd, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H, 2-H_b), 3.54 (s, 3H, OMe), 5.27 (ddq, *J* = 15.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H, 4-H), 5.58-5.70 (m, 2H, 2-H, 5-H), 6.81 (m_c, 1H, Ar-H), 7.14-7.33 (m, 12H, Ar-H), 7.97 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 17.8 (C-6), 39.5 (C-2), 51.8 (OMe), 72.0 (C-3), 127.8 (C-4), 126.1 (C-4), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.0 Hz Ar-C), 128.6 (d, 2C, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 130.4 (C-5), 130.9 (d, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 132.0 (Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.5 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 134.6 (Ar-C), 138.2 (d, 2C, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 140.2 (d, *J*_{C,P} = 27.3 Hz, Ar-C), 165.8 (d, *J*_{C,P} = 2.3 Hz, (Ar)COOR), 170.4 (C-1).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.52.

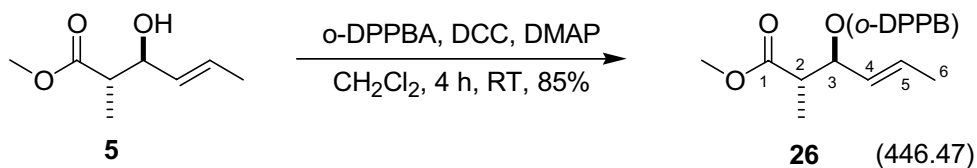
Schmelzpunkt: 85-86°C (Aus Methanol)

CH-Analyse von 25 (C₂₆H₂₅O₄P, M = 432.45 g/mol)

Ber. C 72.21 H 5.83

Gef. C 72.06 H 5.65

13.1.18 Darstellung von (*E*)-(2*S**,3*S**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-hex-4-enylester (**26**)



Nach **AAV1** erhielt man aus 1.50 g Allylalkohol **5** (10.4 mmol, 1.0 eq.), 3.62 g *o*-DPPBA (11.8 mmol, 1.1 eq.), 2.50 g DCC (12.1 mmol, 1.2 eq.) und 1.15 g DMAP (9.41 mmol, 0.9 eq.) in 42 ml CH₂Cl₂ nach 4 h Reaktionszeit und Reinigung mittels Filtrationssäule (PE/TBME 20:1) und anschließender Rekristallisation aus Methanol 3.96 g des Esters **26** (8.87 mmol, 85 %) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2-Me), 1.62 (ddd, *J* = 6.6, 1.6, 0.5 Hz, 3H, 6-H₃), 2.74 (dq, *J* = 7.8, 7.1 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, OMe), 5.25 (ddq, *J* = 15.3, 8.0, 1.8 Hz, 1H, 4-H), 5.55 (dd, *J* = 8.0, 7.8, 1H, 3-H), 5.72 (dq, *J* = 15.3, 6.6, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.22-7.41 (m, 17H, Ar-H), 8.04 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 12.9 (2-Me), 17.9 (C-6), 44.0 (C-2), 51.8 (OMe), 76.5 (C-3), 119.4 (C-4), 128.3 (Ar-C), 128.5-128.6 (m, 6C, Ar-C), 130.8 (d, *J*_{C,P} = 2.7 Hz, Ar-C), 132.0 (2C, Ar-C und C-5), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.5 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 134.5 (Ar-C), 138.2 (d, 2C, *J*_{C,P} = 10.6 Hz, Ar-C), 140.5 (d, *J*_{C,P} = 27.1 Hz, Ar-C), 165.6 (d, *J*_{C,P} = 2.6 Hz, (Ar)COOR), 173.9 (C-1).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

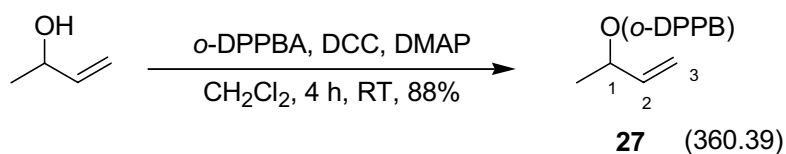
δ = (s) -4.71.

Schmelzpunkt: 78-80 °C (Aus Methanol)

CH-Analyse von **26** (C₂₇H₂₇O₄P, M = 446.47 g/mol)

Ber. C 72.63 H 6.10

Gef. C 72.56 H 6.11

13.1.19 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-methylallylester (27)

Nach **AAV1** wurden 0.25 g But-3-en-2-ol (4.55 mmol, 1.0 eq.), 1.53 g *o*-DPPBA (5.00 mmol, 1.1 eq.), 1.03 g DCC (5.00 mmol, 1.1 eq.) und 0.44 g DMAP (3.64 mmol, 0.8 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung durch eine Filtrationssäule (Ø 5 cm, Füllhöhe (SiO₂) 8 cm, Eluens Petrolether/TBME 20:1) und anschließender Rekristallisation aus Methanol erhielt man 1.44 g des Esters **27** (4.00 mmol, 88%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 1-Me), 5.07 (dq, *J* = 10.6, 1.2 Hz, 1H, 3-H_a), 5.31 (dq, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H, 3-H_b), 5.48 (m_c, 1H, 1-H), 5.78 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 5.9 Hz, 1H, 2-H), 6.91 (m_c, 1H, Ar-H), 7.22-7.42 (m, 12H, Ar-H), 8.05 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 19.8 (1-Me), 72.2 (C-1), 115.9 (C-3), 128.2 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.3 Hz, Ar-C), 128.6 (2C, Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 135.0 (d, *J*_{C,P} = 18.9 Hz, Ar-C), 137.6 (C-2), 138.06 (d, *J*_{C,P} = 10.2 Hz, Ar-C), 138.11 (d, *J*_{C,P} = 11.6 Hz, Ar-C), 140.1 (d, *J*_{C,P} = 26.2 Hz, Ar-C), 166.1 ((Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.468 MHz, MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.52.

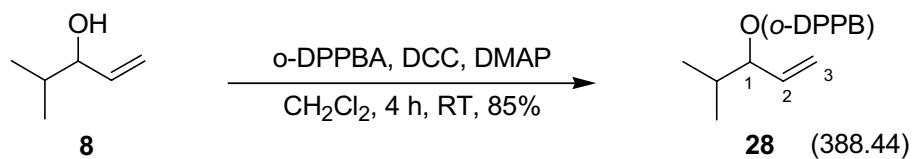
Schmelzpunkt: 63 °C (Aus Methanol)

CH-Analyse von 27 (C₂₃H₂₁O₂P, M = 360.39 g/mol)

Ber. C 76.65 H 5.87

Gef. C 76.37 H 6.00

13.1.20 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-isopropylallylester (**28**)



Nach **AAV1** wurden 1.00 g des Allylalkohols **8** (10.00 mmol, 1.0 eq.), 3.68 g *o*-DPPBA (12.00 mmol, 1.2 eq.), 2.27 g DCC (11.00 mmol, 1.1 eq.) und 0.98 g DMAP (8.00 mmol, 0.8 eq.) in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung durch eine Filtrationssäule (Ø 5 cm, Füllhöhe (SiO₂) 8 cm, Eluens Petrolether/TBME 20:1) und anschließender Rekrystallisation aus Methanol erhielt man 3.30 g des Esters **28** (8.50 mmol, 85%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.86 (septd, *J* = 6.7, 6.3 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 5.09-5.22 (m, 3H, 1-H, 3-H₂), 5.69 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.7 Hz, 1H, 2-H),
6.92 (m_c, 1H, Ar-H), 7.21-7.45 (m, 12H, Ar-H), 8.09 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 18.1 (*i*-Pr-Me), 18.2 (*i*-Pr-Me), 31.9 (*i*-Pr-C), 80.4 (C-1), 117.8 (C-3), 128.2 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.3 Hz, Ar-C), 128.6 (2C, Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.9 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 8.9 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 8.9 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 134.5 (C-2), 134.9 (d, *J*_{C,P} = 18.9 Hz, Ar-C), 138.2 (d, *J*_{C,P} = 10.8 Hz, Ar-C), 138.3 (d, *J*_{C,P} = 11.6 Hz, Ar-C), 140.7 (d, *J*_{C,P} = 27.6 Hz, Ar-C), 166.0 ((Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.468 MHz, MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.52.

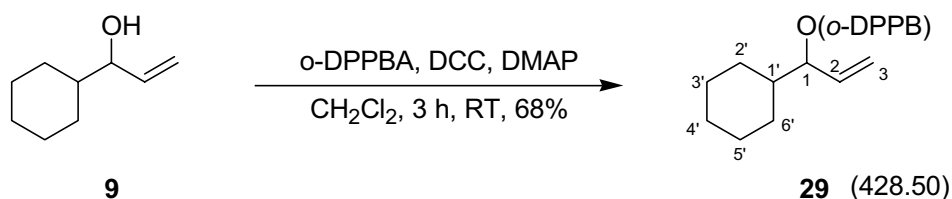
Schmelzpunkt: 60-62 °C (Aus Methanol)

CH-Analyse von **28** (C₂₅H₂₅O₂P, M = 388.44 g/mol)

Ber. C 77.30 H 6.67

Gef. C 76.98 H 6.49

13.1.21 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-cyclohexyl-allylester (29)



Nach **AAV1** wurden 0.84 g 1-Cyclohexyl-allylalkohol **9** (6.00 mmol, 1.0 eq.), 2.02 g *o*-DPPBA (6.60 mmol, 1.1 eq.), 1.49 g DCC (7.20 mmol, 1.2 eq.) und 0.59 g DMAP (4.80 mmol, 0.8 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 3 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 97:3) und anschließender Rekrystallisation aus Methanol erhielt man 1.74 g des Esters **29** (4.10 mmol, 68%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.92-1.09 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 1.10-1.31 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 1.32-1.48 (m, 1H, 1'-H), 1.60-1.81 (m, 4H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 5.08-5.22 (m, 3H, 1-H, 3-H₂), 5.70 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 6.7 Hz, 1H, 2-H), 6.91 (m_c, 1H, Ar-H), 7.21-7.44 (m, 12H, Ar-H), 8.08 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.725 MHz, CDCl₃)

δ = 26.0 (C-3')*, 26.0 (C-5')*, 26.4 (C-4'), 28.5 (C-2')**, 28.5 (C-6')**, 41.5 (C-1'), 80.0 (C-1), 117.8 (3-C), 128.2 (Ar-C), 128.45 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.3 Hz, Ar-C), 128.51 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.0 Hz, Ar-C), 128.6 (2C, Ar-C), 130.6 (d, *J*_{C,P} = 2.7 Hz, Ar-C), 131.9 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 5.7 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 5.0 Hz, Ar-C), 134.5 (Ar-C), 134.9 (C-2), 134.9 (d, *J*_{C,P} = 19.1 Hz, Ar-C), 138.2 (d, *J*_{C,P} = 16.1 Hz, Ar-C), 138.3 (d, *J*_{C,P} = 16.1 Hz, Ar-C), 140.6 (d, *J*_{C,P} = 27.3 Hz, Ar-C), 166.0 ((Ar)COOR).

* Zuordnung ggf. vertauschbar, ** Zuordnung ggf. vertauschbar

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

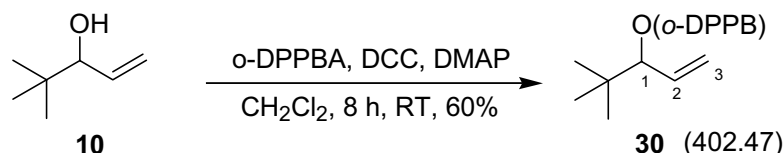
δ = (s) -4.61.

Schmelzpunkt: 80-81°C (Aus Methanol)

CH-Analyse von 29 (C₂₈H₂₁O₂P, M = 428.50 g/mol)

Ber. C 78.48 H 6.82

Gef. C 78.09 H 6.80

13.1.22 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-*tert*-butylallylester (30)

Nach **AAV1** erhielt man aus 0.95 g **10** (8.32 mmol, 1.0 eq.), 2.80 g *o*-DPPBA (9.15 mmol, 1.1 eq.), 1.89 g DCC (9.15 mmol, 1.1 eq.) und 0.81 g DMAP (6.66 mmol, 0.8 eq.) in 15 ml CH₂Cl₂ nach 8 h Reaktionszeit und Rekrystallisation aus Methanol 2.00 g des Esters **30** (4.97 mmol, 60%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (400.066 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 5.09-5.19 (m, 3H, 1-H₂, 3-H), 5.76 (ddd, *J* = 16.9, 10.6, 7.1 Hz, 1H, 2-H), 6.92 (m_c, 1H, Ar-H), 7.21-7.45 (m, 12H, Ar-H), 8.01 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 25.9 (CMe₃), 34.5 (3C, CMe₃), 82.5 (C-1), 118.4 (C-3), 128.2 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.1 Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, *J*_{C,P} = 3.9 Hz, Ar-C), 130.4 (d, *J*_{C,P} = 2.4 Hz, Ar-C), 131.9 (Ar-C), 133.2 (C-2), 133.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.5 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.5 Hz, Ar-C), 134.3 (Ar-C), 134.5 (d, *J*_{C,P} = 18.9 Hz, Ar-C), 138.2 (d, *J*_{C,P} = 12.3 Hz, Ar-C), 138.3 (d, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 141.1 (d, *J*_{C,P} = 27.7 Hz, Ar-C), 165.7 ((Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.474 MHz, CDCl₃)

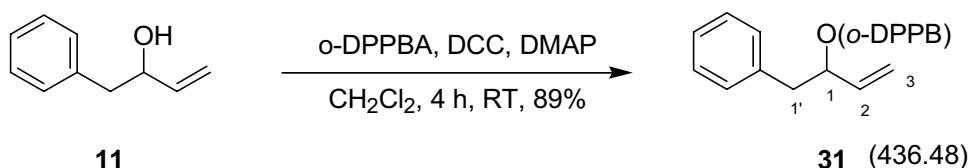
δ = (s) - 4.18.

Smp.: 82-83°C (Aus Methanol)

CH-Analyse von 30 (C₂₆H₂₇O₂P, M = 402.47 g/mol)

Ber.: C 77.59 H 6.76

Gef.: C 77.31 H 6.64

13.1.23 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-benzyl-allylester (**31**)

Nach **AAV1** erhielt man aus 1.20 g 1-Phenyl-but-3-en-2-ol **11** (6.00 mmol, 1.0 eq.), 3.00 g *o*-DPPBA (9.80 mmol, 1.2 eq.), 2.02 g DCC (9.80 mmol, 1.2 eq.) und 0.80 mg DMAP (6.50 mmol, 0.8 eq.) in 5 ml CH₂Cl₂ nach 4 h Reaktionszeit und anschließender Rekrystallisation aus Methanol 3.17 g des Esters **31** (4.97 mmol, 89%) als weißes Pulver.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

$\delta = 2.81$ (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 2.94 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H, 1'-H_b), 5.06 (dt, $J = 10.6, 1.0$ Hz, 1H, 3-H_a), 5.12 (dt, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H, 3-H_b), 5.56 (brdd, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 1H, 1-H), 6.91 (m_c, 1H, Ar-H), 7.10 - 7.41 (m, 17H, Ar-H), 8.05 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

$\delta = 40.7$ (C-1'), 76.2 (C-1), 117.4 (C-3), 126.5 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.3 (2C, Ar-C), 128.5 (d, 4C, $J_{C,P} = 7.3$ Hz, Ar-C), 128.6 (2C, Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 129.7 (C-2), 130.6 (Ar-C), 131.9 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.6$ Hz, Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.3$ Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 134.8 (d, $J_{C,P} = 7.3$ Hz, Ar-C), 136.9 (Ar-C), 138.1 (d, 2C, $J_{C,P} = 11.6$ Hz, Ar-C), 140.5 (d, $J_{C,P} = 27.6$ Hz, Ar-C), 165.9 ((Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

$\delta =$ (s) -4.64 .

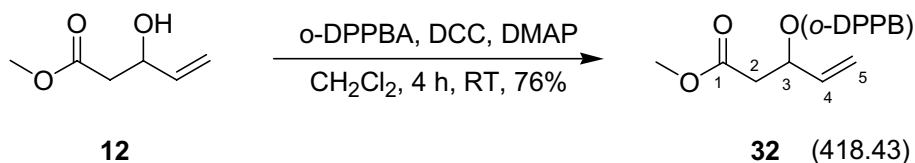
Schmelzpunkt: 150-151 °C (Aus Methanol)

CH-Analyse von 31 (C₂₉H₂₅O₂P, M = 436.48 g/mol)

Ber. C 79.80 H 5.77

Gef. C 79.60 H 5.79

13.1.24 Darstellung von *o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxycarbonyl)-allylester (**32**)



Nach **AAV1** erhielt man aus 0.26 g Allylalkohol **12** (2.00 mmol, 1.0 eq.), 0.74 g *o*-DPPBA (2.40 mmol, 1.2 eq.), 0.50 g DCC (2.40 mmol, 1.2 eq.) und 0.20 g DMAP (1.60 mmol, 0.8 eq.) in 4 ml CH₂Cl₂ nach 4 h Reaktionszeit und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/TBME 9:1) und anschließender Rekrystallisation aus Methanol 0.64 g **32** (1.52 mmol, 76%) als gelblichen Feststoff.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 2.55 (dd, *J* = 15.2, 6.0 Hz, 1H, 2-H_a), 2.66 (dd, *J* = 15.4, 7.2 Hz, 1H, 2-H_b), 3.62 (s, 3H, OMe), 5.14 (dd, *J* = 9.5, 1.2 Hz, 1H, 5-H_a), 5.27 (dd, *J* = 15.9, 1.1 Hz, 1H, 5-H_b), 5.77 (ddd, *J* = 16.0, 9.8, 6.3 Hz, 1H, 4-H), 5.78 (m_c, 1H, 3-H), 6.92 (m_c, 1H, Ar-H), 7.23-7.42 (m, 12H, Ar-H), 8.07 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 41.4 (C-2), 51.8 (OMe), 71.8 (C-3), 117.9 (C-5), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.2 Hz), 128.7 (2C, Ar-C), 130.9 (d, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 132.1 (2C, C-4 und Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.4 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 134.8 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 138.0 (d, *J*_{C,P} = 11.6 Hz, Ar-C), 138.1 (d, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 138.5 (d, *J*_{C,P} = 28.3 Hz, Ar-C), 165.7 (d, *J*_{C,P} = 2.2 Hz, (Ar)COOR), 170.2 (C-1).

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.81

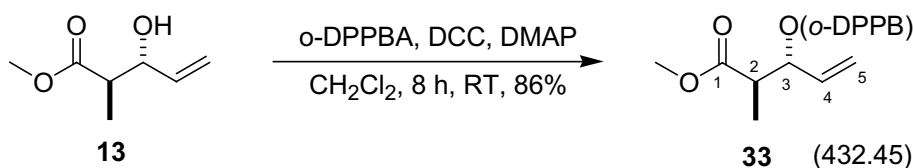
Schmelzpunkt: 98-99 °C (Aus Methanol)

CH-Analyse von **32** (C₂₅H₂₃O₄P, M = 418.42 g/mol)

Ber. C 71.76 H 5.54

Gef. C 71.57 H 5.62

13.1.25 Darstellung von (2*S**,3*S**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-allylester (**33**)



Nach **AAV1** erhielt man aus 0.45 g Allylalkohol **13** (3.12 mmol, 1.0 eq.), 1.15 g *o*-DPPBA (3.74 mmol, 1.2 eq.), 0.71 g DCC (3.43 mmol, 1.1 eq.) und 0.38 g DMAP (3.12 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ nach 8 h Reaktionszeit und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) 1.20 g des Esters **33** (2.70 mmol, 86%) als schwach gelbes Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2-Me), 2.78 (qd, *J* = 7.8, 7.2 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, OMe), 5.19 (dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, 5-H_a), 5.23 (dt, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, 5-H_b), 5.60 (ddt, *J* = 6.3, 6.3, 1.2 Hz, 1H, 3-H), 5.63 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.4 Hz, 1H, 4-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.20-7.39 (m, 12H, Ar-H), 8.05 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 12.6 (2-Me), 43.6 (C-2), 51.9 (OMe), 76.2 (C-3), 119.4 (C-5), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.0 Hz), 128.6 (2C, Ar-C), 130.7 (d, *J*_{C,P} = 2.6 Hz, Ar-C), 132.1 (C-4) 132.9 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 17.5 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 16.1 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 135.0 (d, *J*_{C,P} = 19.2 Hz, Ar-C), 138.05 (d, *J*_{C,P} = 11.5 Hz, Ar-C), 138.06 (d, *J*_{C,P} = 11.5 Hz, Ar-C), 140.8 (d, *J*_{C,P} = 27.4 Hz, Ar-C), 165.3 ((Ar)COOR), 173.6 (C-1).

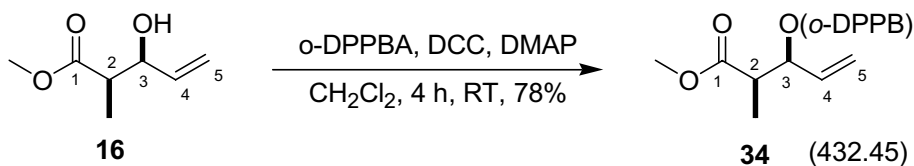
³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.01

CH-Analyse von **33** (C₂₆H₂₅O₄P, M = 432.45 g/mol)

Ber.	C 72.21	H 5.83
Gef.	C 71.99	H 5.70

13.1.26 Darstellung von (2R*,3R*)-o-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-(2-methoxy-carbonyl-2-methyl)-allylester (**34**)



Nach **AAV1** erhielt man aus 275 mg Allylalkohol **16** (1.91 mmol, 1.0 eq.), 701 mg *o*-DPPBA (2.29 mmol, 1.2 eq.), 433 mg DCC (2.10 mmol, 1.1 eq.) und 233 mg DMAP (1.91 mmol, 1.0 eq.) in 4 ml CH₂Cl₂ nach 4 h Reaktionszeit und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) 644 mg des Esters **34** (1.49 mmol, 78%) als schwach gelbes Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-Me), 2.65 (dq, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.50 (s, 3H, OMe), 5.06 (ddd, *J* = 10.5, 1.1, 1.1 Hz, 1H, 5-H_a), 5.13 (ddd, *J* = 17.1, 1.2, 1.1 Hz, 1H, 5-H_b), 5.54 (m_c, 1H, 3-H), 5.66 (ddd, *J* = 17.4, 10.3, 6.5 Hz, 1H, 4-H), 6.91 (m_c, 1H, Ar-H), 7.12-7.34 (m, 12H, Ar-H), 7.98 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 12.4 (2-Me), 43.7 (C-2), 51.8 (OMe), 75.9 (C-3), 118.5 (C-5), 128.3 (Ar-C), 128.4 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.3 Hz, Ar-C), 128.5 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.0 Hz, Ar-C), 128.6 (2C, Ar-C), 130.7 (d, *J*_{C,P} = 2.7 Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 133.5 (C-4), 133.8 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.5 Hz, Ar-C), 134.2 (Ar-C), 134.4 (Ar-C), 137.9 (d, *J*_{C,P} = 11.4 Hz, Ar-C), 138.0 (d, *J*_{C,P} = 12.1 Hz, Ar-C), 140.8 (d, *J*_{C,P} = 27.8 Hz, Ar-C), 165.4 ((Ar)COOR), 173.6 (C-1).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

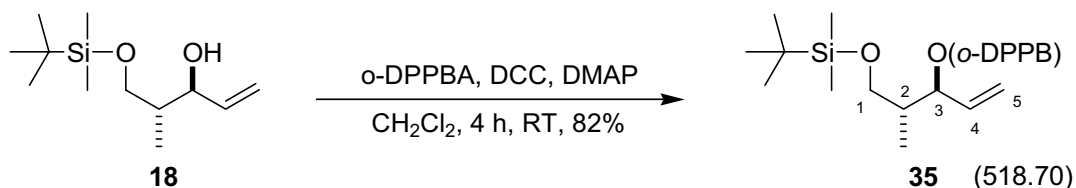
δ = (s) -4.74.

CH-Analyse von **34** (C₂₆H₂₅O₄P, M = 432.45 g/mol)

Ber. C 72.21 H 5.83

Gef. C 71.77 H 5.71

13.1.27 Darstellung von (2*S**,3*S**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pent-4-enylester (**35**)



Nach **AAV1** wurden 1.00 g des Allylalkohols **18** (4.34 mmol, 1.0 eq.), 1.60 g *o*-DPPBA (5.21 mmol, 1.2 eq.), 1.08 g DCC (5.21 mmol, 1.2 eq.) und 530 mg DMAP (4.34 mmol, 1.0 eq.) in 9 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/TBME 40:1) erhielt man 1.86 g des Esters **35** (3.38 mmol, 82%) als gelbliches Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.01 (s, 6H, SiMe₂), 0.86 (s, 9H, SiCMe₃), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-Me), 1.90 (m_c, 1H, 2-H), 3.41 (dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 1H, 1-H_a), 3.52 (dd, *J* = 10.0, 5.3 Hz, 1H, 1-H_b), 5.12 (dt, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H, 5-H_a), 5.20 (dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, 5-H_b), 5.39 (br t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 3-H), 6.95 (m_c, 1H, Ar-H), 7.26-7.48 (m, 12H, Ar-H), 8.02 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.69 MHz, CDCl₃)

δ = -5.4 (2C, SiMe₂), 12.7 (2-Me), 18.3 (3C, SiCMe₃), 26.0 (SiCMe₃), 39.4 (C-2), 64.5 (C-1), 77.3 (C-3), 118.0 (C-5), 128.1 (Ar-C), 128.6 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.0 Hz, Ar-C), 128.8 (d, 2C, *J*_{C,P} = 3.9 Hz, Ar-C), 130.7 (d, *J*_{C,P} = 2.8 Hz, Ar-C), 131.8 (Ar-C), 133.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.7 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.6 Hz, Ar-C), 134.5 (Ar-C), 135.0 (d, *J*_{C,P} = 12.6 Hz, Ar-C), 138.2 (d, *J*_{C,P} = 12.1 Hz, Ar-C), 138.3 (d, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 138.9 (C-4), 140.4 (d, *J*_{C,P} = 27.3 Hz, Ar-C), 165.8 ((Ar)COOR).

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

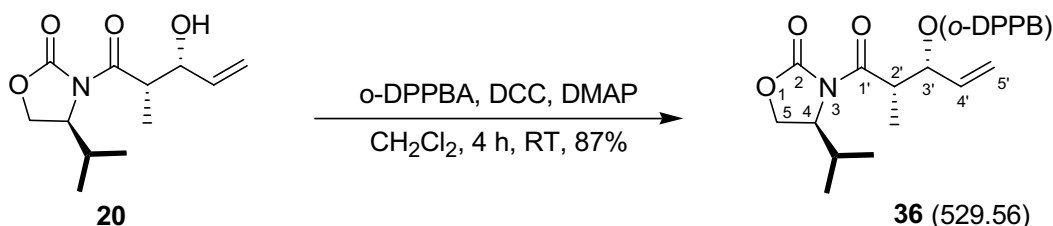
δ = (s) -4.83.

CH-Analyse von **35** (C₃₁H₃₉O₃PSi, M = 518.70 g/mol)

Ber. C 71.78 H 7.58

Gef. C 71.39 H 7.93

13.1.28 Darstellung von (2'S,3'R,4S)-o-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1'-[(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1"-methyl-2"-oxo-ethyl]-allylester (36)



Nach **AAV1** wurden 0.60 g Allylkohol **20** (2.49 mmol, 1.0 eq.), 0.92 g *o*-DPPBA (2.99 mmol, 1.2 eq.), 0.57 g DCC (2.75 mmol, 1.1 eq.) und 0.31 g DMAP (2.49 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml CH₂Cl₂ innerhalb von 4 h umgesetzt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/TBME 2:1) erhielt man 1.15 g des Esters **36** (2.18 mmol, 87%) als schwach gelbes Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2'-Me), 2.15 (septd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 3.79 (m_c, 1H, 4-H), 3.85-3.90 (m, 2H, 5-H), 4.12 (qd, *J* = 7.0, 3.7 Hz, 1H, 2'-H), 5.20 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H, 5'-H_a), 5.32 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H, 5'-H_b), 5.78-5.93 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 6.90 (m_c, 1H, Ar-H), 7.17-7.48 (m, 12H, Ar-H), 8.17 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = 10.4 (2'-Me), 15.3 (*i*-Pr-Me), 18.0 (*i*-Pr-Me), 29.0 (*i*-Pr-C), 42.2 (C-2'), 59.2 (C-5), 64.0 (C-4), 74.4 (C-3'), 117.4 (C-5'), 128.3 (Ar-C), 128.4 (d, 4C, *J*_{C,P} = 7.3 Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.1 Hz, Ar-C), 128.8 (C-4'), 130.9 (d, *J*_{C,P} = 2.6 Hz, Ar-C), 132.4 (Ar-C), 133.5 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.0 (Ar-C), 134.4 (d, 2C, *J*_{C,P} = 21.2 Hz, Ar C), 134.6 (Ar-C), 138.2 (d, *J*_{C,P} = 12.2 Hz, Ar-C), 138.6 (d, *J*_{C,P} = 9.4 Hz, Ar-C), 141.8 (d, *J*_{C,P} = 27.0 Hz, Ar-C), 154.6 (C-2), 165.5 ((Ar)COOR), 173.6 (C-1').

³¹P-NMR (121.468 MHz, MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.05.

$[\alpha]_D^{20} = +69.7^\circ$ (*c* = 1.59 in CHCl₃)

CHN-Analyse von 36 (C₃₁H₃₂NO₅P, M = 529.20 g/mol)

Ber.	C 76.65	H 5.87	N 2.64
Gef.	C 76.37	H 6.00	N 2.44

14 Hydroformylierung der *o*-DPPB-Ester**14.1 Tests zur Hydroformylierung mit und ohne P(OPh₃)****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroformylierung mit P(OPh₃) (AAV2)**

Zu einer Lösung des *o*-DPPB-Esters (0.5-0.7 mmol) in trockenem Toluol (5.0-7.0 ml; 0.1M Lösung) wurde bei Raumtemperatur Triphenylphosphit (3.0 mol-%) gegeben und 5 min gerührt. Dann wurde Rh(CO)₂acac (1.8 mol-%) zugegeben, weitere 10 min gerührt und anschließend die Reaktionslösung unter Argon in den Autoklaven überführt. Diese wurde bei 30 °C und 40 bar Synthesegasdruck (CO/H₂ 1:1) für die in **Tab. Ex-1** angegebene Zeit umgesetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ¹H-NMR.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroformylierung ohne P(OPh₃) (AAV3)

Zu einer Lösung des *o*-DPPB-Esters (0.5-0.7 mmol) in trockenem Toluol (5.0-7.0 ml; 0.1M Lösung) wurde bei Raumtemperatur Rh(CO)₂acac (1.8 mol-%) gegeben 5 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter Argon in den Autoklaven überführt und bei 30 °C und 40 bar Synthesegasdruck (CO/H₂ 1:1) für die in **Tab. Ex-1** angegebene Zeit umgesetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ¹H-NMR.

Tab. Ex-1:

Nr.	Ester	R ¹	R ²	Aldehyd	Mit P(OPh) ₃ ^{a)}		Zeit (h) ^{d)}	Ohne P(OPh) ₃		Zeit (h) ^{c)}
					<i>ds</i> ^{b)}	<i>rs</i> ^{c)}		<i>ds</i> ^{b)}	<i>rs</i> ^{c)}	
1	27	Me	H	38	91:9	80:20	23	94:6	96:4	48
2	28	<i>i</i> -Pr	H	37	95:5	86:14	27	96:4	97:3	65
3	29	Cyclohexyl	H	39	89:11	81:19	46	93:7	85:15	71
4	35	TBSO- CH ₂ C(Me)H	H	40	89:11	86:14	40	96:4	95:5	52
5	24	Bn	Me	41	98:2	90:10	44	91:9	91:9	68

^{a)} 3 mol% ^{b)} Verzweigt:linear ^{c)} *anti:syn*; bestimmt aus dem ¹H-NMR ^{d)} bis zum Umsatz >95%. Die Konzentration der Lösungen betrug 0.10 mol/l.

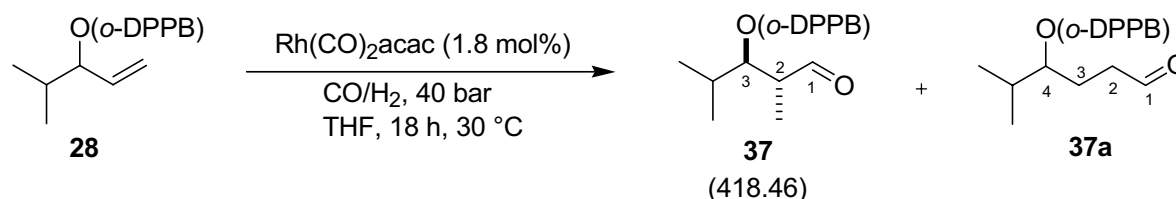
Die erhaltenen NMR-Daten stimmen mit jenen der Hydroformylierungen in THF überein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroformylierung in THF (AAV4):

Zu einer Lösung des *o*-DPPB-Esters in THF (frisch destilliert, Lösung i. A. 0.1 M) wurde Rh(CO)₂acac gegeben und bei RT ca. 10 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einer Spritze in den zuvor ausgeheizten Autoklaven im Argon-Gegenstrom überführt. Danach wurden 40 bar Synthesegas (CO/H₂ 1:1) aufgepresst und 18 h bei 30 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ¹H-NMR.

Alle angegebenen NMR-Daten wurden aufgrund der Instabilität der Produkte aus den nicht aufgearbeiteten Reaktionslösungen erhalten.

14.1.1 Darstellung von (2*R**,3*R**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-2-formyl-1-isopropyl-butylester (**37**)



Nach AAV4 erhielt man durch Hydroformylierung von 388 mg des Esters **28** (1.00 mmol, 1.0 eq.) mit 4.6 mg Rh(CO)₂acac (1.8 x 10⁻³ mmol, 1.8 mol-%) in 10 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **37** mit *ds* 97:3 und *rs* 96:4. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (300.064 MHz, C₆D₆)

δ = 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 2-Me), 1.90 (septd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 2.42 (dq, *J* = 7.0, 6.6, 2.5 Hz, 1H, 2-H), 5.16 (dd, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 1H, 3-H), [5.46 (dd, *J* = 6.7, 6.2 Hz, 1H, 1-H)], 7.13-7.39 (m, 9H, Ar-H), 7.49-7.62 (m, 4H, Ar-H), 8.29 (m_c, 1H, Ar-H), {9.36 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, 1-H), [9.45 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, 1-H)], 9.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 1-H).

[] = Diastereomer von **37** { } = Regioisomer **37a**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

δ = 10.7 (2-Me), 17.7 (*i*-Pr-Me), 21.6 (*i*-Pr-Me), 30.0 (C-4), 48.3 (C-2), 79.4 (C-3), 128.5 (Ar-C), 128.6-128.8 (6C, Ar-C)*, 130.9 (d, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 134.3 (d,

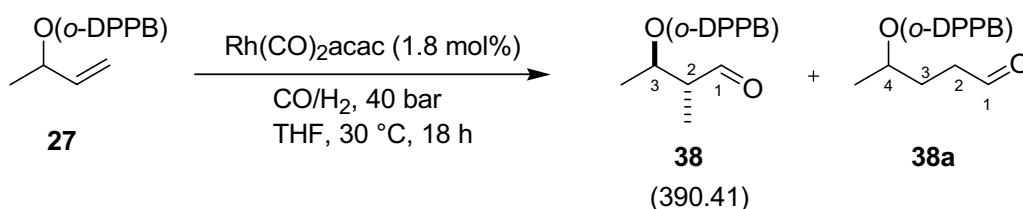
2C, $J_{C,P} = 21.5$ Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.5$ Hz, Ar-C), 134.9 (2C, Ar-C), 138.8 (d, $J_{C,P} = 10.1$ Hz, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 10.4$ Hz, Ar-C), 141.5 (d, $J_{C,P} = 28.9$ Hz, Ar-C), 166.2 (d, $J_{C,P} = 2.4$ Hz, (Ar)COOR), 201.5 (C-1).

* = Signal wird überlagert

^{31}P -NMR (121.468 MHz, C_6D_6)

$\delta = (\text{s}) -4.04$.

14.1.2 Darstellung von (2*R**,3*R**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-2,3-dimethyl-1-oxo-propylester (**38**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 180 mg des Esters **27** (0.5 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-4} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **38** mit *ds* 85:15 und *rs* 95:5. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt. Sofern die NMR-Daten der isomeren Aldehyde eindeutig zuordenbar waren, wurden diese in Klammern angegeben.

^1H -NMR (300.064 MHz, C_6D_6)

$\delta = 0.66$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), [0.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2-Me)], 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4-H), [1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4-H)], 2.12 (dq, $J = 6.8, 6.8, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), [2.25 (dq, $J = 6.8, 6.8, 1.5$ Hz, 1H, 2-H)], 5.18 (qd, $J = 6.4, 6.2$ Hz, 1H, 3-H), [5.30 (qd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H, 1-H)], 6.75-7.19 (m, 9H, Ar-H), 7.60-7.74 (m, 4H, Ar-H), 8.05 (m, 1H, Ar-H)*, 9.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1-H), [9.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1-H)]*.

[] = *syn*-Diastereomer von **38** * = Signal wird überlagert

^{13}C -NMR (75.451 MHz, C_6D_6)

$\delta = 9.4$ (2-Me), [9.5 (2-Me)], 16.9 (C-4), 50.7 (2-C), 71.5 (C-3), 128.5 (Ar-C)*, 128.7-128.9 (m, 6C, Ar-C)*, 130.9 (d, $J_{C,P} = 2,4$ Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} =$

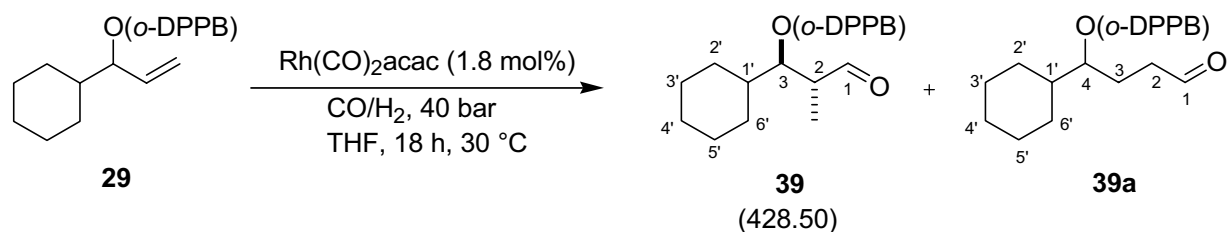
20.7 Hz, Ar-C), 134.5 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.7$ Hz, Ar-C), 134.9 (2C, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 12.4$ Hz, Ar-C), 139.0 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 141.0 (d, $J_{C,P} = 28.8$ Hz, Ar-C), 166.1 ((Ar)COOR), 201.1 (C-1), [201.4 (C-1)].

[] = *syn*-Diastereomer von **38** * = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (121.468 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -3.9.

14.1.3 Darstellung von (2*R**,3*R**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-cyclohexyl – 2-methyl 1-oxo-propylester (**39**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 214 mg des Esters **29** (0.5 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 x 10⁻⁴ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **39** mit *ds* 97:3 und *rs* 96:4. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.130 MHz, C₆D₆)

δ = 0.61-1.01 (m, 4H, Cyclohexyl-H), 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-Me), 1.41-1.57 (m, 7H, Cyclohexyl-H), 2.38 (qdd, $J = 7.0, 4.9, 2.2$ Hz 1H, 2-H), 5.13 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H, 1-H), [5.30 (d, $J = 8.15, 4.0$ Hz, 1H, 3-H)], 6.93-7.11 (m, 9H, Ar-H), 7.29-7.35 (m, 4H, Ar-H), 8.11, (m, 1H, Ar-H), {9.28, (m_c, 1H, 1-H)}, 9.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3-H), [9.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = Diastereomer von **39** { } = Regioisomer **39a**

¹³C-NMR (100.612 MHz, C₆D₆)

δ = 10.8 (2-Me), 26.0 (C-3')*, 26.1 (C-5')*, 26.3 (C-4'), 28.3 (C-2')*, 29.3 (C-6')*, 39.5 (C-1'), 47.8 (2-C), 78.9 (C-3), 128.5 (Ar-C)***, 128.7-128.9 (m, 6C, Ar-C)***, 131.0 (d, $J_{C,P} = 2,4$ Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} =$

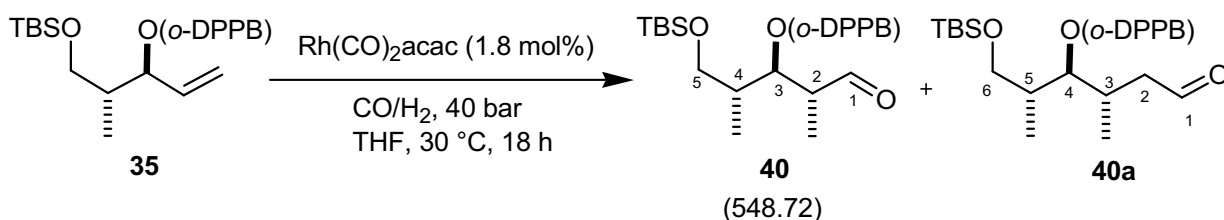
20.8 Hz, Ar-C), 134.7 (Ar-C), 134.9 (Ar-C), 138.8 (d, $J_{C,P} = 11.3$ Hz, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 12.8$ Hz, Ar-C), 141.5 ($J_{C,P} = 29.2$ Hz, Ar-C), 166.2 ($J_{C,P} = 2.6$ Hz, (Ar)COOR), 201.6 (C-1).

* und ** = Signale u. U. vertauschbar. *** = Signal wird überlagert

^{31}P -NMR (161.976 MHz, C_6D_6)

$\delta = (\text{s}) -4.24$.

14.1.4 Darstellung von (2*R**,3*R**,4*R**)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (**40**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 259 mg des Esters **35** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-4} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **40** mit *ds* 89:11 und *rs* 91:9. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

^1H -NMR (400.130 MHz, C_6D_6):

$\delta = 0.05$ (s, 6H, SiMe_2), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 4-Me), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), 0.94 (s, 9H, SiCMe_3), 1.91 (m_c , 2H, 2-H, 4-H), 3.41 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H, 5- H_a), 3.52 (dd, $J = 10.0$ Hz, 4.4 Hz, 1H, 5- H_b), 5.38 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.87-7.18 (m, 8H, Ar-H), 7.34 (m_c , 5H, Ar-H), 8.10 (m_c , 1H, Ar-H), {9.31 (m_c , 1H, 1-H)}, 9.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 1-H), [9.51 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = *syn*-Diastereomer von **40** { } = Regioisomer **40a**

^{13}C -NMR (125.69 MHz, C_6D_6)

$\delta = -5.3$ (2C, SiMe_2), 10.7 (2-Me), 12.6 (4-Me), 18.4 (3C, SiCMe_3), 25.9 (SiCMe_3), 39.3 (C-4), 48.3 (C-2), 64.8 (C-5), 77.3 (C-3), 128.5 128.9 (m, 7C, Ar-C)*, 131.2 (d, $J_{C,P} =$

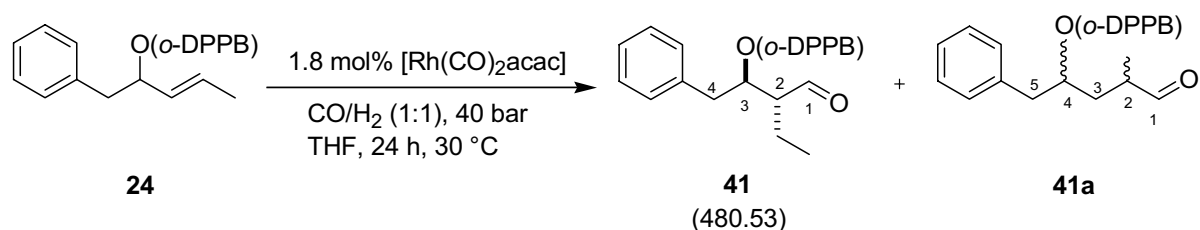
2.7 Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.5$ Hz, Ar-C), 135.0 (2C, Ar-C), 165.6 ((Ar)COOR), 201.4 (C-1).

* = Signal wird überlagert. Es fehlen die Signale bei 138.9, 139.0 und 141.9, welche durch das Untergrundrauschen überdeckt wurden.

^{31}P -NMR (121.468 MHz, C_6D_6):

$\delta = (\text{s}) -4.65$.

14.1.5 Darstellung von ($2R^*,3R^*$)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-phenyl-butyraldehyd (**41**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 225 mg des Esters **24** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-5} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **41** mit *ds* 94:6 und *rs* 95:5. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

^1H -NMR (400.130 MHz, C_6D_6)

$\delta = 0.55$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.18-1.41 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.17 (ddt, $J = 8.8, 5.4, 3.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.72 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H, 1-H_a), 2.80 (dd, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H, 1-H_b), 5.51 (ddd, $J = 7.7, 6.4, 3.8$ Hz 1H, 3-H), 6.91-7.18 (m, 9 H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.98 (m_c, 1H, Ar-H), {9.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1-H)} [9.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 1-H)], 9.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 1-H).

[] = *syn*-Diastereomer von **41** { } = Regioisomer **41a**

^{13}C -NMR (100.613 MHz, C_6D_6)

$\delta = 11.5$ (CH_2CH_3), 19.6 (CH_2CH_3), 38.5 (C-4), 55.1 (C-2), 75.5 (C-3), 127.0 (2C, Ar-C), 128.6-128.9 (m, 6C, Ar-C*), 129.8 (2C, Ar-C), 130.8 (d, $J_{C,P} = 2.6$ Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P} = 19.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, $J_{C,P} = 20.5$ Hz, Ar-C), 134.8 (2C,

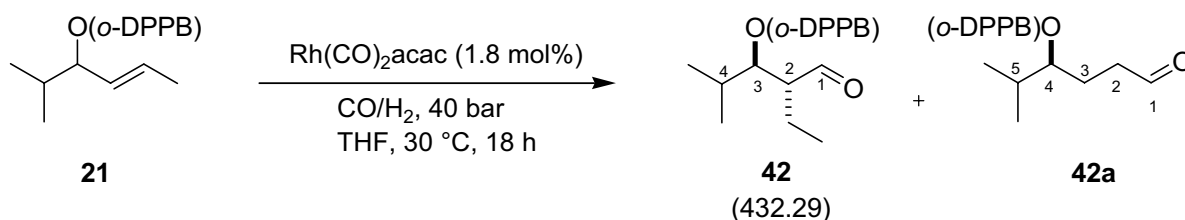
Ar-C), 136.9 (Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 138.8 (d, $J_{C,P} = 12.3$ Hz, Ar-C), 141.4 (d, $J_{C,P} = 29.0$ Hz, Ar-C), 166.0 ((Ar)COOR), 202.1 (C-1).

* = Signal wird überlagert

^{31}P -NMR (121.468 MHz, CDCl_3)

$\delta = (\text{s}) -4.00$

14.1.6 Darstellung von (2*R**,3*R**)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentylaldehyd (**42**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 201 mg des Esters **21** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-5} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **42** mit *ds* 95:5 und *rs* 94:6 bei einem Umsatz von 83%. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

^1H -NMR (400.130 MHz, C_6D_6)

$\delta = 0.66$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2 x *i*-Pr-*Me*), 1.19-1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.73 (septd, $J = 6.8, 5.5$ Hz, 1H, *i*-Pr-H), 2.23 (m_c , 1H, 2-H), 5.12 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 1H, 1-H), 6.95-7.20 (m, 9H, Ar-H), 7.30-7.39 (m, 4H, Ar-H), 8.09 (m_c , 1H, Ar-H), {9.27 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 1-H); 9.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 1-H)}, 9.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), [9.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = Diastereomer von **42**, { } = Regioisomere **42a**

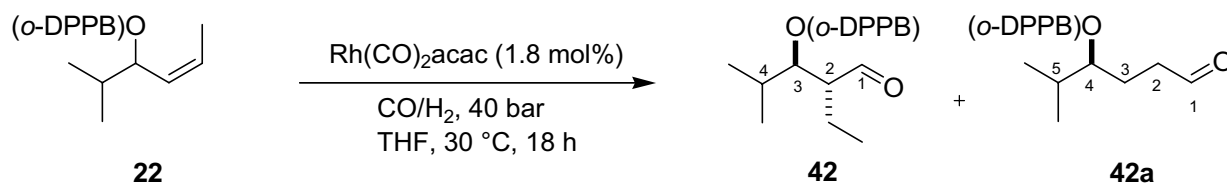
^{13}C -NMR (100.613 MHz, C_6D_6)

$\delta = 11.6$ (CH_2CH_3), 18.3 (*i*-Pr-*Me*), 19.0 (*i*-Pr-*Me*), 19.8 (CH_2CH_3), 30.7 (C-4), 55.4 (C-2), 78.7 (C-3), 128.5 (Ar-C), 128.7-128.8 (m, 6C, Ar-C)*, 131.0 (d, $J_{C,P} = 2.4$ Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.0$ Hz, Ar-C), 134.9 (2C, Ar-C), 138.90 (d, $J_{C,P} = 12.6$ Hz, Ar-C), 138.94 (d, $J_{C,P} = 13.5$ Hz, Ar-C), 141.8 (d, $J_{C,P} = 29.2$ Hz, Ar-C), 166.1 (d, $J_{C,P} = 2.6$ Hz, O-C=O), 202.2 (C-1).

* = Signal wird überlagert

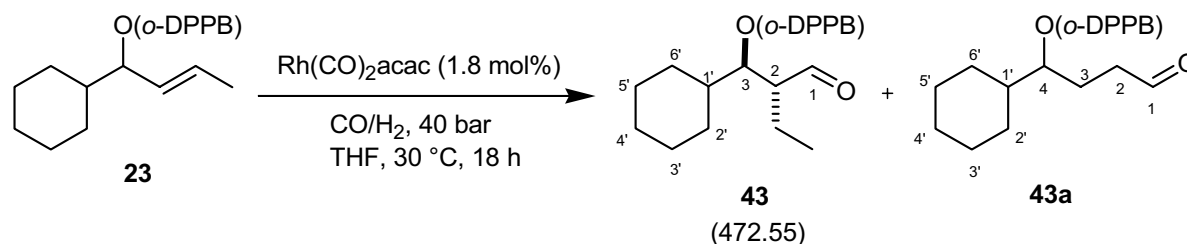
³¹P-NMR (121.468 MHz, C₆D₆)

$\delta = (s) -4.07$.

14.1.7 Darstellung von (2*R,3*R**)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-4-methyl-pentyl-aldehyd (42) aus (22)**


Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 105 mg des Esters **22** (0.26 mmol, 1.0 eq.) mit 1.2 mg Rh(CO)₂acac (4.7 x 10⁻⁵ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **42** mit *ds* 86:14 und *rs* 95:5 bei einem Umsatz von 88%. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

Die NMR-Daten entsprechen jenen für die Aldehyde **42** und **42a** aus dem *E*-Isomer.

14.1.8 Darstellung von (2*R,3*R**)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-3-cyclohexyl-propyl-aldehyd (43)**


Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von des Esters 221 mg **23** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 x 10⁻⁵ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **43** mit *ds* 92:8 und *rs* 97:3. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.130 MHz, C₆D₆):

$\delta = 0.69$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.74-1.08 (m, 2H, Cyclohexyl-H), 1.25 (m_c, 1H, 1'-H), 1.39-1.60 (m, 10H, Cyclohexyl-H, CH₂CH₃), 2.25 (m_c, 1H, 2-H), 5.19 (dd, $J = 8.1$,

4.0 Hz, 1H, 3-H), 6.90-7.19 (m, 9H, Ar-H), 7.21-7.42 (m, 4 h, Ar-H), 8.13 (m_c, 1H, Ar-H), {9.30 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 1-H)}, 9.58 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), [9.61 (d, $J = 347$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = *syn*-Diastereomer von **43** {} = Regioisomer **43a**

¹³C-NMR (100.624 MHz, C₆D₆)

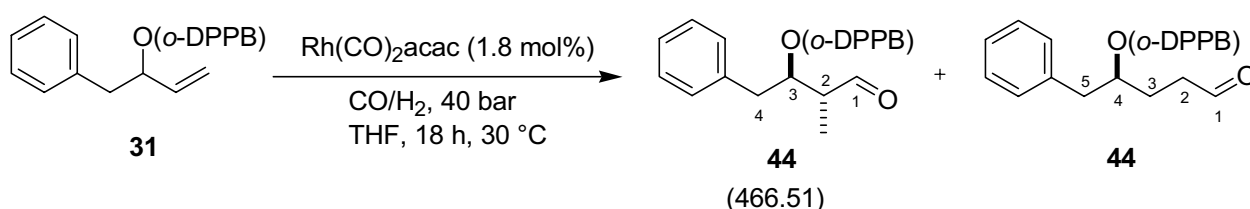
$\delta = 11.7$ (CH₂CH₃), 19.8 (CH₂CH₃), 25.9 (C-3')*, 26.0 (C-5')*, 26.3 (C-4'), 29.2 (2C, C-2', C-6'), 40.0 (C-1'), 54.8 (C-2), 78.0 (C-3), 128.4 (Ar-C), 128.7-128.9 (m, 6C, Ar-C)**, 131.1 (d, $J_{C,P} = 2.6$ Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, $J_{C,P} = 20.7$ Hz, Ar-C), 134.9 (2C, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 12.5$ Hz, Ar-C), 139.0 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 141.9 (d, $J_{C,P} = 19.4$ Hz, Ar-C), 166.6 ((Ar)COOR), 202.2 (C-1).

* Zuordnung ggf. vertauschbar ** = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

$\delta =$ (s) -3.56.

14.1.9 Darstellung von (2*R**,3*R**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-4-phenyl-2-methyl-1-oxo-propylester (**44**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 218 mg des Esters **31** (0.5 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 × 10⁻⁴ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **44** mit *ds* 97:3 und *rs* 96:4. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.130 MHz, C₆D₆):

$\delta = 0.81$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-Me), [0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me)], 2.37 (m_c, 1H, 2-H), [2.53 (m_c, 1H, 2-H)], 2.74 (dd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, 2H, 4-H₂), 5.47 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 1H, 3-H), [5.59 (m_c, 1H, 3-H)], 6.94-7.13 (m, 9H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 4 H, Ar-H), 7.96 (m_c,

1H, Ar-H), {9.21 (m_c, 1H, 1-H)}, 9.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1-H), [9.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = *syn*-Diastereomer von **44** {} = Regioisomer **44a**

¹³C-NMR (100.624 MHz, C₆D₆)

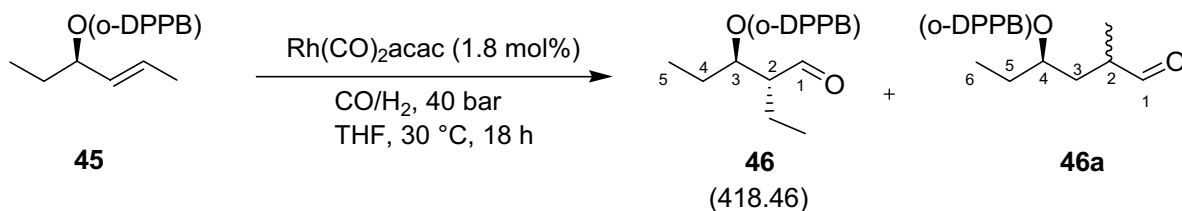
$\delta = 10.3$ (2-Me), 37.8 (C-4), 48.5 (C-2), 76.1 (C-3), 127.0 (2C, Ar-C) 128.4-128.9 (m, 7C, Ar-C)*, 129.8 (2C, Ar-C), 130.8 (d, $J_{C,P} = 2.7$ Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.2$ Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.0$ Hz, Ar-C), 134.8 (2C, Ar-C), 137.0 (Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 138.8 (d, $J_{C,P} = 12.6$ Hz, Ar-C), 141.2 (d, $J_{C,P} = 28.5$ Hz, Ar-C), 166.0 (d, $J_{C,P} = 2.1$ Hz, (Ar)COOR), 201.6 (C-1).

* = Signal wird überlagert.

³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

$\delta =$ (s) -4.61.

14.1.10 Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-2-ethyl-pentylaldehyd (**46**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 194 mg des Esters **45** (ee >99%, *E/Z* >99:1, 0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-5} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **46** mit *ds* 96:4 und *rs* 92:8. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.130 MHz, C₆D₆):

$\delta = 0.64$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3)*, 0.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5-H₃)*, 1.28-1.46 (m, 4H, 4-H₂, CH_2CH_3), 2.07 (dtd, $J = 8.7, 5.2, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.22 (dt, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.78-7.13 (m, 9H, Ar-H), 7.25-7.42 (m, 4 h, Ar-H), 8.08 (m_c, 1H, Ar-H), {9.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 1-H), 9.29 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 1-H)}, 9.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 1-H), [9.46 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 1-H)].

* Zuordnung u. U. vertauschbar, [] = *syn*-Diastereomer von **46**, {} = Regioisomere **46a**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

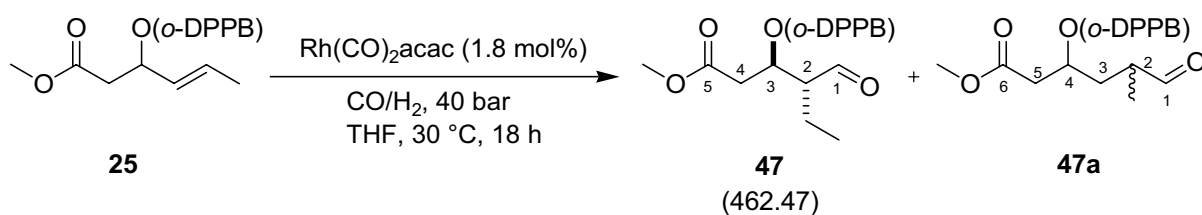
$\delta = 9.9$ (C-5), 11.6 (CH₂CH₃), 19.2 (CH₂CH₃), 25.5 (C-4), 56.6 (C-2), 75.4 (C-3), 128.4 (Ar-C), 128.8 (m, 6C, Ar-C)*, 130.9 (d, $J_{C,P} = 2.9$ Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, $J_{C,P} = 21.0$ Hz, Ar-C), 134.9 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P} = 12.3$ Hz, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 141.4 (d, $J_{C,P} = 28.9$ Hz, Ar-C), 166.2 (O-C=O), 201.7 (C-1).

* = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

$\delta =$ (s) -4.11.

14.1.11 Darstellung (3*R**,4*R**)-3-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-1-formyl-methyl-hexanoat (**47**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 217 mg des Esters **25** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 x 10⁻⁵ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **47** mit *ds* 89:11 und *rs* 95:5. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.130 MHz, C₆D₆)

$\delta = 0.63$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.18-1.48 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.25 (m_c, 1H, 2-H), 2.42 (dd, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 1H, 4-H₂), 3.26 (s, OMe), 5.70 (ddd, $J = 7.3, 5.8, 4.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.90-7.16 (m, 9H, Ar-H), 7.35-7.44 (m, 4H, Ar-H), 8.13 (m_c, 1H, Ar-H), {9.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 1-H)}, 9.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 1-H), [9.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = Diastereomer von **47**, { } = Regioisomere **47a**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

$\delta = 11.6$ (CH₂CH₃), 19.1 (CH₂CH₃), 36.6 (C-4), 51.4 (MeO), 56.3 (C-2), 70.6 (C-3), 128.5 (Ar-C), 129.7-129.8 (m, 6C, Ar-C)*, 131.1 (d, $J_{C,P} = 2.9$ Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 134.2

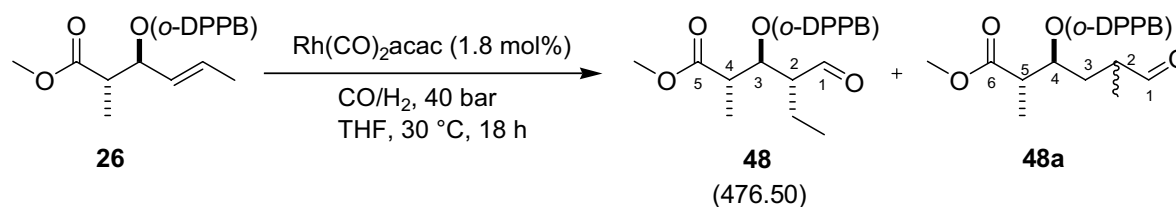
(d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.8 (Ar-C), 134.9 (Ar-C), 138.6 (d, $J_{C,P} = 12.2$ Hz, Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P} = 12.0$ Hz, Ar-C), 141.1 (d, $J_{C,P} = 29.7$ Hz, Ar-C), 165.8 (O-C=O(Ar)), 169.9 (C-5), 201.4 (C-1).

* = Signal wird überlagert.

^{31}P -NMR (161.976 MHz, C_6D_6)

$\delta = (\text{s}) -4.43$.

14.1.12 Darstellung von (2*S**,3*S**,4*R**)-3-(*o*-Diphenylphosphanyl-benzoyl)-1-formyl-4-methyl-methylhexanoat (**48**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 223 mg des Esters **26** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-5} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **48** mit *ds* 95: und *rs* 93:7. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

^1H -NMR (400.130 MHz, C_6D_6)

$\delta = 0.63$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 4-Me), 1.20-1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.25 (m_c, 1H, 2-H), 2.78 (dq, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.24 (s, OMe), 5.59 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.89-7.10 (m, 9H, Ar-H), 7.31-7.49 (m, 4H, Ar-H), 8.14 (m_c, 1H, Ar-H), 9.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 1-H), [9.45 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 1-H)], {9.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 1-H)}.

[] = *syn*-Diastereomer von **48**, { } = Regioisomer **48a**

^{13}C -NMR (100.613 MHz, C_6D_6)

$\delta = 11.6$ (CH_2CH_3), 13.5 (4-Me), 19.6 (CH_2CH_3), 42.6 (C-4), 51.4 (MeO), 54.9 (C-2), 74.8 (C-3), 128.4 (Ar-C), 129.8-129.9 (m, 6C, Ar-C)*, 131.1 (d, $J_{C,P} = 2.7$ Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.7$ Hz, Ar-C), 134.8 (2C,

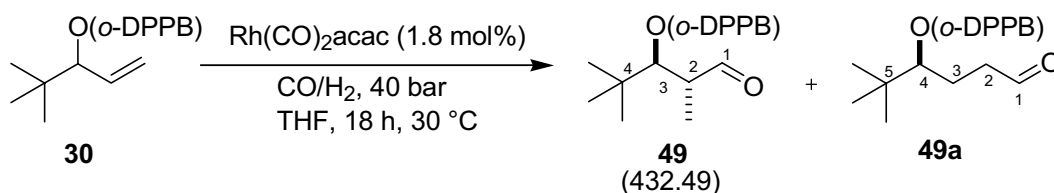
Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P} = 13.5$ Hz, Ar-C), 138.8 (d, $J_{C,P} = 13.0$ Hz, Ar-C), 141.8 (d, $J_{C,P} = 19.5$ Hz, Ar-C), 165.5 ((Ar)COOR), 172.9 (C-5), 201.5 (C-1).

* = Signal wird überlagert.

^{31}P -NMR (121.468 MHz, C_6D_6)

$\delta = (\text{s}) -4.24$.

14.1.13 Darstellung von (2*R**,3*R**)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-3-*tert*-butyl-2-methyl-1-oxo-propylester (49)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 214 mg des Esters **30** (0.5 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (9.0×10^{-4} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H_2 nach 18 h den Aldehyd **49** mit *ds* 97:3 und *rs* 96:4. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

^1H -NMR (400.066 MHz, C_6D_6):

$\delta = 0.72$ (s, 9H, CMe_3), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2-Me), 2.42 (qdd, $J = 7.1, 3.7, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.91-7.18 (m, 9H, Ar-H), 7.34-7.46 (m, 4H, Ar-H), 8.09 (m_c , 1H, Ar-H), { 9.25 (m_c , 1H, 1-H)}, 9.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), [9.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, 1-H)].

[] = Diastereomer von **49** { } = Regioisomer **49a**

^{13}C -NMR (100.624 MHz, C_6D_6)

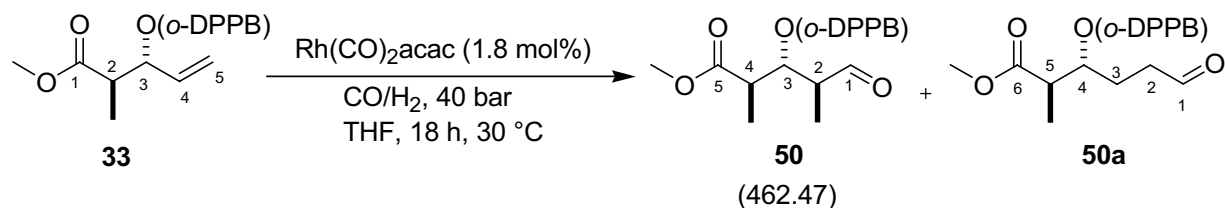
$\delta = 13.9$ (2-Me), 26.5 (3C, CMe_3), 35.6 (C-4), 47.3 (C-2), 83.2 (C-3), 127.9 (Ar-C), 128.5 (m, 6C, Ar-C)*, 130.6 (d, $J_{C,P} = 2.4$ Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.0$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, 2C, $J_{C,P} = 21.0$ Hz, Ar-C), 134.8 (d, $J_{C,P} = 15.9$ Hz, Ar-C), 134.9 (Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P} = 12.8$ Hz, Ar-C), 139.0 (d, $J_{C,P} = 12.6$ Hz, Ar-C), 142.4 (d, $J_{C,P} = 29.7$ Hz, Ar-C), 162.7 ((Ar)COOR), 201.8 (C-1).

* = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

δ = (s) -3.74.

14.1.14 Darstellung von (2R*,3S*,4S*)-3-o-Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (50)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 216 mg des Esters **33** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 x 10⁻⁴ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **50** mit *ds* 97:3 und *rs* 96:4. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.132 MHz, C₆D₆)

δ = 0.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-Me), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 4-Me), 2.39 (dq, *J* = 7.2, 7.2, 2.2 Hz, 1H, 2-H), 2.75 (qd, *J* = 7.2, 7.1 Hz, 1H, 4-H), 3.24 (s, 3H, MeO), 5.55 (dd, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 1H, 3-H), 6.87-7.09 (m, 9H, Ar-H), 7.21-7.39 (m, 4H, Ar-H), 8.14 (m_c, 1H, Ar-H), {9.20 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, 1-H), [9.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 1-H)], 9.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H).

[] = *syn*-Diastereomer von **50** { } = Regioisomer von **50a**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

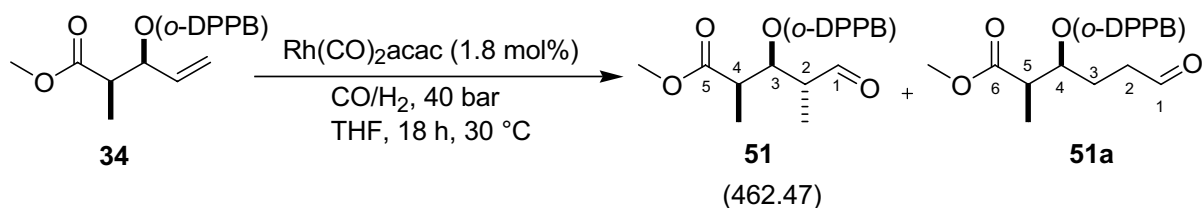
δ = 10.4 (2-Me), 13.3 (4-Me), 41.9 (C-4), 48.1 (C-2), 51.4 (MeO), 75.6 (C-3), 128.6-128.8 (m, 7C, Ar-C)*, 131.1 (d, *J*_{C,P} = 2.7 Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.4 (2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 134.4 (2C, *J*_{C,P} = 20.7 Hz, Ar-C), 134.9 (2C, Ar-C), 138.8 (d, *J*_{C,P} = 12.8 Hz, Ar-C), 138.9 (d, *J*_{C,P} = 12.8 Hz, Ar-C), 141.8 (d, *J*_{C,P} = 29.2 Hz, Ar-C), 165.7 (d, *J*_{C,P} = 2.2 Hz, (Ar)COOR), 172.9 (C-5), 200.6 (C-1).

* = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (161.976 MHz, MHz, C₆D₆)

δ = (s) -4.47.

14.1.15 Darstellung von (2*R**,3*S**,4*R**)-3-*o*-Diphenylphosphanylbenzoyloxy-2,4-dimethyl-5-oxo-pentanylsäure-methylester (**51**)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 180 mg des Esters **34** (0.42 mmol, 1.0 eq.) mit 1.9 mg Rh(CO)₂acac (7.5 × 10⁻⁴ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **51** mit *ds* 87:13 und *rs* 92:8. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.132 MHz, C₆D₆)

δ = 0.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-Me), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-Me), 2.37 (m_c, 1H, 2-H), 2.61 (qd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, 4-H), 3.27 (s, 3H, MeO), 5.73 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 6.89-7.12 (m, 9H, Ar-H), 7.31-7.37 (m, 4H, Ar-H), 8.08 (m_c, 1H, Ar-H), {9.17 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, 1-H), [9.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H)], 9.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H).

[] = *syn*-Diastereomer von **51** { } = Regioisomer **51a**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

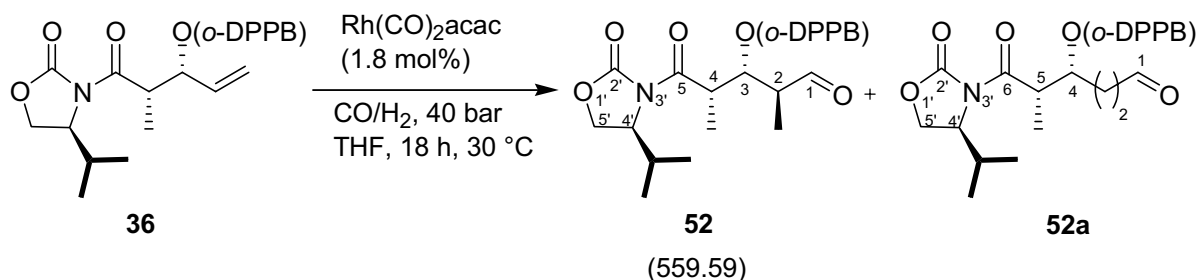
δ = 10.3 (2-Me), 12.5 (4-Me), 41.3 (C-4), 48.7 (C-2), 51.6 (MeO), 75.0 (C-3), 128.5-128.9 (m, 7C, Ar-C)*, 131.1 (d, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 134.3 (2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 134.4 (2C, *J*_{C,P} = 20.8 Hz, Ar-C), 135.0 (2C, Ar-C), 138.7 (d, 2C, *J*_{C,P} = 12.6 Hz, Ar-C), 141.6 (d, *J*_{C,P} = 29.3 Hz, Ar-C), 165.8 (d, *J*_{C,P} = 2.2 Hz, (Ar)COOR), 173.2 (C-5), 200.2 (C-1).

* = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (161.976 MHz, MHz, C₆D₆)

δ = (s) -4.59.

14.1.16 Darstellung von (2*S*, 3*R*, 4*S*)-*o*-Diphenylphosphanylbenzoesäure-1-oxo-2-methyl-4-methyl-5-oxo-[(*S*)-4'-isopropyl-2'-oxo-oxazolidin-3'-yl]-pentyl-ester (52)



Nach **AAV4** erhielt man durch Hydroformylierung von 265 mg des Esters **36** (0.50 mmol, 1.0 eq.) mit 2.3 mg Rh(CO)₂acac (9.0 × 10⁻⁴ mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml THF bei 30 °C und 40 bar CO/H₂ nach 18 h den Aldehyd **52** mit *ds* 93:7 und *rs* 94:6 bei einem Umsatz von 85%. Die Reaktionslösung wurde sofort weiter umgesetzt.

¹H-NMR (400.132 MHz, C₆D₆)

δ = 0.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-Me), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 2.06 (m_c, 1H, *i*-Pr-H), 2.45 (qdd, *J* = 7.7, 6.6, 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.46 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H, 5-H_a), 3.69 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H, 5-H_b), 3.91 (m_c, 1H, 4'-H), 4.27 (qd, *J* = 7.0, 3.8 Hz, 1H, 4-H), [5.86 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H, 3-H)], 5.93 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H, 3-H), 6.80-7.17 (m, 9H, Ar-H), 7.20-7.32 (m, 4H, Ar-H), 8.12 (m_c, 1H, Ar-H), 9.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 1-H), [9.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 1-H)].
 [] = *syn*-Diastereomer von **52**

¹³C-NMR (100.613 MHz, C₆D₆)

δ = 10.0 (2-Me), 10.1 (4-Me), 15.2 (*i*-Pr-Me), 17.8 (*i*-Pr-Me), 29.4 ((*i*-Pr-C), 49.3 (C-4), 48.1 (C-2), 59.4 (C-4'), 64.0 (C-5'), 73.8 (C-3), 128.5 (Ar-C), 128.6-128.9 (m, 6C, Ar-C)*, 131.2 (d, *J*_{C,P} = 2.9 Hz, Ar-C), 132.4 (Ar-C), 134.1 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.7 Hz, Ar-C), 135.1 (2C, Ar-C), 138.8 (d, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 139.2 (d, *J*_{C,P} = 11.8 Hz, Ar-C), 141.4 (d, *J*_{C,P} = 18.5 Hz, Ar-C), 154.8 (C-2'), 166.0 ((Ar)COOR), 173.1 (C-5), 200.3 (C-1).

* = Signal wird überlagert

³¹P-NMR (121.468 MHz, C₆D₆)

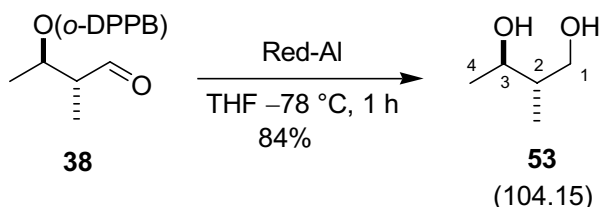
δ = (s) -5.04.

15 Derivatisierung der Aldehyde

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion AAV5:

Eine Lösung von Red-Al in Toluol (2.2 eq.-3.0 eq.) wurde mit absolutem THF (2 ml) verdünnt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und die Reaktionslösung der Hydroformylierung in THF über 30 min. zugetropft. Anschließend wurde auf aufgetaut und mit einer gesättigten Lösung von NH_4Cl /Seignette-Salz gequench (2 ml bei 0.5 mmol Ansatz). Die Phasen wurden getrennt und die wäbr. Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingengt, das Produkt wurde durch Reinigung mittels Flash-Chromatographie erhalten.

15.1.1 Darstellung von (2*S**,3*R**)-2-Methylbutan-1,3-diol (**53**)



Nach **AAV5** wurden 0.30 ml Red-Al in Toluol (3.5M, 1.1 mmol, 2.2 eq.) und 5 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **38** in THF (0.5 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 35 mg des Diols **53** als einziges Isomer (0.34 mmol, 84% d. Th.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3):

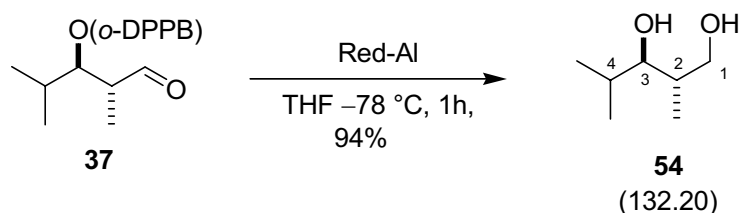
$\delta = 0.85$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 2-Me), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 4- H_3) 1.66 (m_c , 1H, 2-H), 2.82 (brs, 2H, 2 x OH), 3.61 (dd, $J = 10.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H, 1- H_a), 3.68-3.78 (m, 2H, 1- H_b , 3- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8$ (2-Me), 22.2 (C-4), 41.9 (C-2), 68.2 (C-3), 73.8 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Roushs überein.^[144]

15.1.2 Darstellung von (2*R**,3*R**)-2,4-Dimethyl-pentan-1,3-diol (**54**)



Nach **AAV5** wurden 0.90 ml Red-Al in Toluol (3.0M, 2.70 mmol, 2.1 eq.) und 7 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **37** in THF (1.26 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 108 mg des Diols **54** als einziges Isomer (0.82 mmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

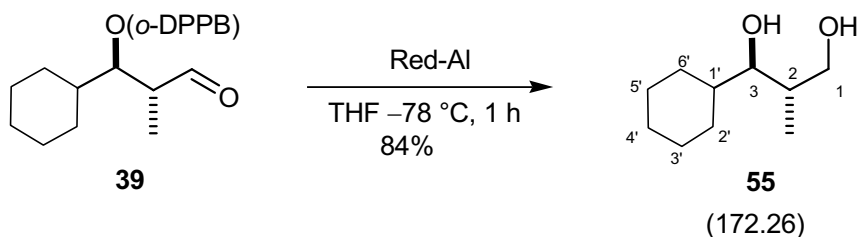
δ = 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2-Me), 1.78-1.89 (m, 2H, 2-H, 4-H), 2.40-3.00 (br s, 2H, 2 x OH), 3.34 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H, 3-H), 3.64 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H, 1-H_a), 3.75 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H, 1-H_b).

¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃)

δ = 14.0 (*i*-Pr-Me), 15.1 (*i*-Pr-Me), 19.9 (2-Me), 30.4 (C-4), 37.3 (C-2), 68.1 (C-1), 82.0 (C-3).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Duthalers überein.^[145]

15.1.3 Darstellung von (2*S**,3*R**)-3-Cyclohexyl-2-methylpropan-1,3-diol (**55**)



Nach **AAV5** wurden 0.3 ml Red-Al in Toluol (3.5M, 1.1 mmol, 2.2 eq.) und 5 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **39** in THF (0.5 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt.

Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 65 mg des Diols **55** als einziges Isomer (0.4 mmol, 87% d. Th.) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 2-Me), 1.06-1.32 (m, 6H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.41-1.58 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 1.62-1.82 (m, 3H, 1'-H, 2'-H, 6'-H), 1.86 (m_c, 1H, 2-H), 2.59 (brs, 2H, 2 x OH), 3.32 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H, 3-H), 3.62 (dd, J = 10.7, 6.9 Hz, 1H, 1-H_a), 3.76 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 1H, 1-H_b).

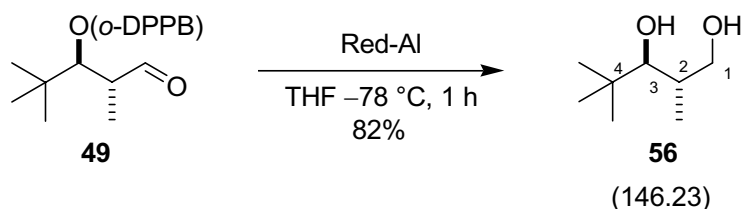
¹³C-NMR (100.624 MHz, CDCl₃):

δ = 14.1 (2-Me), 26.3 (C-4'), 26.6 (C-3')*, 26.6 (C-5')*, 30.2 (C-1'), 36.4 (3C, C-2, C-2', C-6'), 40.7 (C-2), 68.0 (C-3), 81.7 (C-1).

*Zuordnung ggf. vertauschbar.

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Roushs überein.^[146]

15.1.4 Darstellung von (2*S,3*R**)-2,4,4-Trimethylpentan-1,3-diol (**56**)**



Nach **AAV5** wurden 0.3 ml Red-Al in Toluol (3.5M, 1.1 mmol, 2.2 eq.) und 5 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **49** in THF (0.5 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 53 mg **56** als einziges Isomer (0.36 mmol, 82% d. Th.) als farbloses Öl.

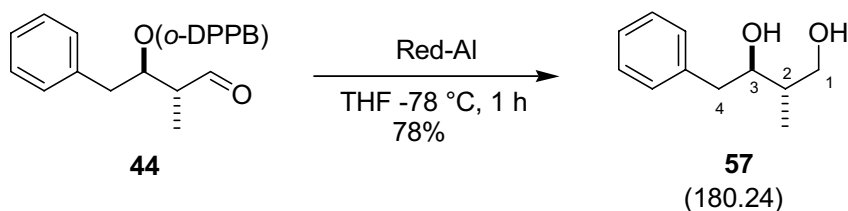
¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃):

δ = 0.95 (s, 9H, CMe_3), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2-Me), 1.88-1.96 (m, 1H, 2-H), 3.24 (d, J = 4.5, 1H, 3-H), 3.64 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H, 1-H_a), 3.80 (dd, J = 10.7, 3.5 Hz, 1H, 1-H_b).

^{13}C -NMR (100.613 MHz, CDCl_3) :

$\delta = 18.4$ (2-Me), 26.1 (3C, CMe_3), 35.3 (C-4), 36.0 (C-2), 66.1 (C-3), 84.9 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Roushs überein^[146]

15.1.5 Darstellung von (2*S,3*R**)-2-Methyl-4-phenyl-butan-1,3-diol (57)**

Nach **AAV5** wurden 0.4 ml Red-Al in Toluol (3.0M 1.1 mmol, 2.7 eq.) und 4 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **44** in THF (0.4 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 54 mg des Diols **57** als einziges Isomer (0.30 mmol, 86% d. Th.) als farbloses Harz.

 ^1H -NMR (400.130 MHz, CDCl_3):

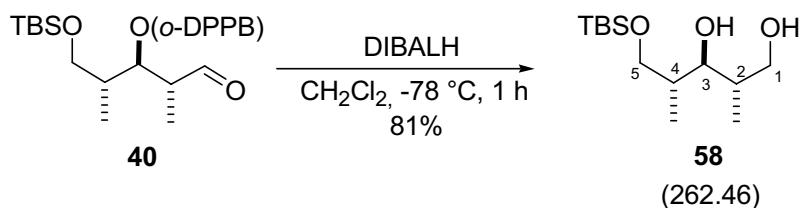
$\delta = 0.97$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-Me), 1.46 (dq, $J = 10.7, 7.1, 3.8$ Hz, 1H, 2-H), 2.64 (dd, $J = 13.7, 9.3$ Hz, 1H, 4- H_a), 2.96 (dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H, 4- H_b), 3.61 (dd, $J = 13.8, 7.9$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.73 (m, 1H, 3-H), 3.74 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H, 1- H_b), 7.16-7.33 (m, 5H, Ar-H).

 ^{13}C -NMR (100.613MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (2-Me), 39.8 (C-2), 42.0 (C-4), 67.2 (C-1), 77.9 (C-3), 126.5 (p-Ar-C), 128.6 (2C, o-Ar-C), 129.5 (2C, m-Ar-C), 138.4 (Ar-C).

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Kobayashis überein.^[147]

15.1.6 Darstellung von (2*S**,3*S**,4*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol (**58**)



Eine Lösung von 2.1 ml DIBALH in Dichlormethan (2.1 mmol, 1.0M, 3.0 eq.) wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 6.8 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **40** (0.68 mmol, 1.0 eq.) in THF langsam zugetropft. Anschließend wurde bei dieser Temperatur noch 1 h gerührt und anschließend mit 0.5 ml Methanol und 2 ml 5-%iger K/Na-Tartrat-Lösung gequench, was zu einer Gelbildung führte. Man rührte noch 4 h, dann wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit einer Mischung aus Ethylacetat und CH_2Cl_2 (3:1, 3 x 6 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 114 mg des Diols **58** als einziges Isomer (0.44 mmol, 81% d. Th.) als hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

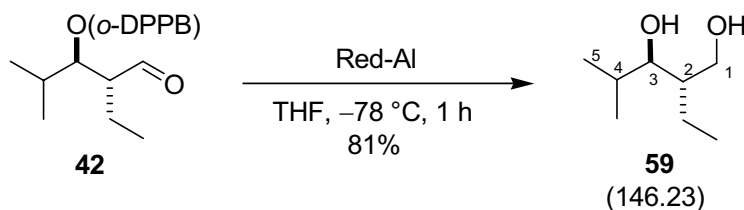
$\delta = 0.08$ (s, 6H, SiMe_2), 0.90 (s, 9H, SiCMe_3), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2-Me, 4-Me), 1.89 (m_c , 2H, 2-H, 4-H), 3.51 (pseudo-t, 6.0 Hz, 1H, 3-H), 3.61 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.63 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H, 5- H_a), 3.82 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H, 5- H_b), 3.94 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, 1- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.692 MHz, CDCl_3)

$\delta = -5.7$ (2C, SiMe_2), 13.3 (2-Me), 14.4 (4-Me), 18.0 (SiCCH_3), 29.8 (SiCCH_3), 36.2 (C-4), 38.8 (C-2), 68.0 (C-5), 69.2 (C-3), 83.4 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Pillis überein.^[148]

15.1.7 Darstellung von (2*S**,3*R**)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (**59**)



Nach **AAV5** wurden 0.4 ml Red-Al in Toluol (3.0 M, 1.2 mmol, 2.0 eq.) und 4.0 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **42** in THF (0.40 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) erhielt man **59** (als einziges Isomer) als farbloses Öl (34 mg, 0.230 mmol, 81% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (400.130 MHz, CDCl_3):

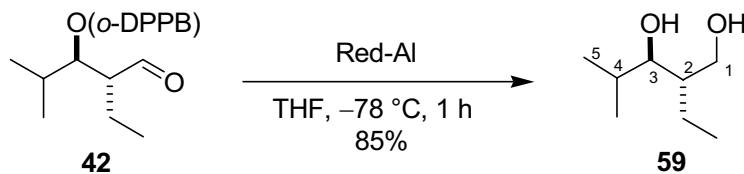
$\delta = 0.93$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2 x *i*-Pr-Me), 1.50-1.59 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.88 (septd, $J = 6.7, 6.3$ Hz, 1H, 4-H), 2.25 (dtdd, $J = 7.2, 7.2, 3.8, 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.39 (pseudo-t, $J = 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.71 (dd, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.91 (dd, $J = 10.9, 2.7$ Hz, 1H, 1- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.163 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.6$ (CH_2CH_3), 17.1 (*i*-Pr-Me), 19.6 (*i*-Pr-Me), 21.5 (CH_2CH_3), 30.9 (C-4), 43.0 (C-2), 64.0 (C-1), 80.8 (C-3).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Kurosus überein.^[149]

15.1.8 Darstellung von (2*S**,3*R**)-2-Ethyl-4-methylpentan-1,3-diol (**59**) aus der Hydroformylierung von (**22**)

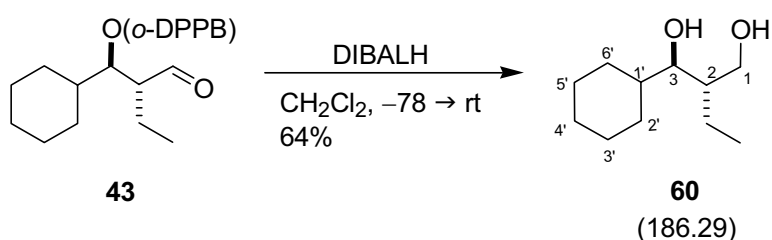


Nach **AAV5** wurden 0.26 ml Red-Al in Toluol (2.5 M, 0.65 mmol, 2.0 eq.) und 5.0 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **42** in THF (0.26 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h

umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) erhielt man 23 mg des Diols **59** als einziges Isomer (0.16 mmol, 85% d. Th.) als farbloses Öl.

Die NMR-Daten entsprechen jenen für die Reduktion der Aldehyde des *E*-Esters **21** zum Diol **59**.

15.1.9 Darstellung von (2*R**,3*S**)-3-Cyclohexyl-2-ethylpropan-1,3-diol (**60**)



Zu 1.2 ml einer Lösung von DIBALH in CH_2Cl_2 (1.2 mmol, 1.0M, 3.0 eq.) wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 4.0 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **43** (0.4 mmol, 1.0 eq.) zügig zugetropft. Bei dieser Temperatur wurde noch 30 min gerührt, danach noch 45 min bei RT und anschließend wurde mit 67 μl 5-%iger K/Na-Tartrat-Lösung gequencht, was zu einer Gelbfärbung führte. Man rührte noch 4 h, dann wurde mit etwas NH_4Cl -Lösung verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 4 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/TBME 2:1) erhielt man 42 mg des Diols **60** als einziges Isomer (0.22 mmol, 64% d. Th.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3):

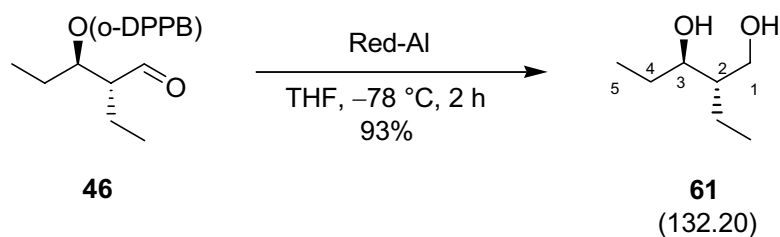
$\delta = 0.99$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.06-1.32 (m, 6H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2), 1.42-1.82 (m, 8H, 2-H, CH_2CH_3 , 1'-H, 2'- H_2 , 6'- H_2), 2.72 (brs, 2H, 2 x OH), 3.46 (dd, $J = 7.3$, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 3.72 (dd, $J = 10.8$, 5.7 Hz, 1H, 1- H_a), 3.89 (ddd, $J = 10.7$ Hz, 3.1 Hz, 1- H_b).

^{13}C -NMR (100.163 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.6$ (CH_2CH_3), 21.7 (CH_2CH_3), 25.9 (C-4'), 26.3 (C-3')*, 26.6 (C-5')*, 30.2 (C-1'), 36.4 (m, 3C, C-2, C-2', C-6'), 42.8 (C-2), 64.0 (C-1), 80.8 (C-3).

*Zuordnung ggf. vertauschbar.

Die NMR-Daten stimmen mit jenen Hoveydas überein.^[150]

15.1.10 Darstellung von (2*S*, 3*R*)-2-Ethyl-pentan-1,3-diol (61)

Nach **AAV5** wurden 0.4 ml Red-Al in Toluol (3.0M, 1.2 mmol, 3.0 eq.) und 4.0 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **46** in THF (0.4 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1 h umgesetzt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) erhielt man 49 mg des Diols **61** als einziges Isomer (0.3 mmol, 93% d. Th.) als farbloses Öl.

 ^1H -NMR (300.064 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5- H_3), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.37 - 1.52 (m, 3H, 2-H, CH_2CH_3), 1.59 - 1.65 (m, 2H, 4-H), 3.61 (dt, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.68 (dd, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.92 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H, 1- H_b).

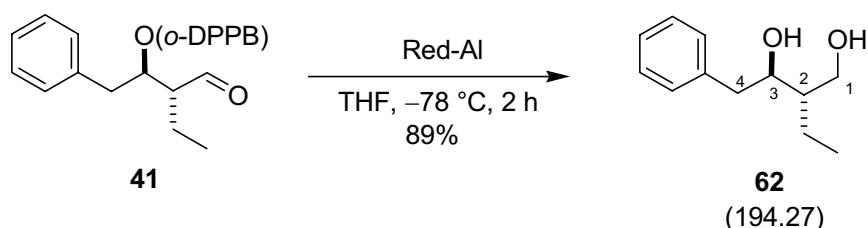
 ^{13}C -NMR (75.451 MHz, CDCl_3):

$\delta = 10.1$ (C-5), 11.8 (CH_2CH_3), 21.5 (CH_2CH_3), 28.4 (C-4), 45.5 (C-2), 63.8 (C-1), 77.0 (C-3).

$[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$ ($c = 1.10$ in CHCl_3).

Da in der Literatur kein Drehwert angegeben war, wurde der *ee* des Benzylidenacetals **99** mittels chiraler HPLC bestimmt.

15.1.12 Darstellung von (2*S**,3*R**)-2-Ethyl-4-phenylbutan-1,3-diol (**62**)



Nach **AAV5** wurden 0.61 ml Red-Al in Toluol (3.0M, 1.84 mmol, 2.0 eq.) und 9.2 ml der Reaktionslösung mit Aldehyd **41** in THF (0.92 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 2 h umgesetzt und danach zu 18 h bei RT gerührt, um den Umsatz zu vervollständigen. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 123 mg des Diols **62** als einziges Isomer (0.636 mmol, 89% d. Th.) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃):

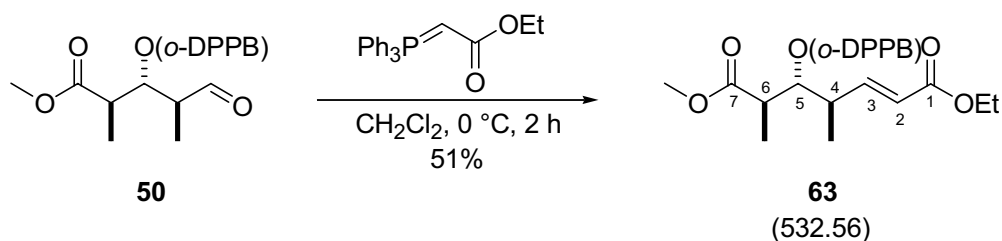
$\delta = 0.99$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.44-1.61 (m, 3H, 2-H, CH₂CH₃), 2.72 (brs, 2H, 2 x OH), 2.78 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.97 (dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz, 1H, 4-H_b), 3.72 (dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, 1H, 1-H_a), 3.91 (ddd, $J = 9.2, 9.1, 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.72 (dd, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H, 1-H_b), 7.22-7.39 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (75.451 MHz, CDCl₃):

$\delta = 11.9$ (CH₂CH₃), 21.8 (CH₂CH₃), 42.5 (C-4), 45.9 (C-2), 63.6 (C-1), 76.5 (C-3), 126.7 (Ar-C), 128.8 (2C, Ar-C), 129.6 (2C, Ar-C), 138.9 (Ar-C).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Hoveydas überein.^[150]

15.1.13 Darstellung von (4*R**,5*R**,6*R**)-(*E*)-1-Ethyl-5-(*o*-Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (**63**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 181 mg Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (0.40 mmol, 1.3 eq.) in 2 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde unter Argon über 30 min 4.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **50** (0.40 mmol, 1.0 eq.) langsam zugetropft und bei dieser Temperatur noch 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch etwas Silicagel filtriert und am Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 99 mg des Esters **63** (0.19 mmol, 51 % d. Th.) als schwach gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-Me), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.53 (m_c, 1H, 4-H), 3.63 (dq, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 1H, 6-H), 3.47 (s, 3H, MeO), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.05 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H, 5-H), 5.74 (dd, *J* = 15.7, 0.9 Hz, 1H, 2-H), 6.74 (dd, *J* = 15.7, 8.8 Hz, 1H, 3-H), 7.31-7.44 (m, 9H, Ar-H), 7.52-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.91 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 13.2 (6-Me), 14.3 (CH₂CH₃) 16.3 (4-Me), 38.2 (C-4), 42.4 (C-6), 51.9 (MeO), 60.5 (CH₂CH₃), 77.6 (C-5), 122.7 (C-2), 128.3 (brd, 7C, *J*_{C,P} = 12.8 Hz, Ar-C), 130.8 (d, *J*_{C,P} = 8.2 Hz, Ar-C), 131.5 (d, *J*_{C,P} = 14.0 Hz, Ar-C), 131.9 (d, 2C, *J*_{C,P} = 18.6 Hz, Ar-C), 132.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 18.6 Hz, Ar-C), 132.1 (Ar-C), 133.9 (d, *J*_{C,P} = 15.3 Hz, Ar-C), 134.1 (d, *J*_{C,P} = 12.8 Hz, Ar-C), 135.7 (d, *J*_{C,P} = 19.2 Hz, Ar-C), 148.1 (C-3), 164.8 (d, *J*_{C,P} = 2.3 Hz, (Ar)COOR), 166.2 (C-1), 173.7 (C-7).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

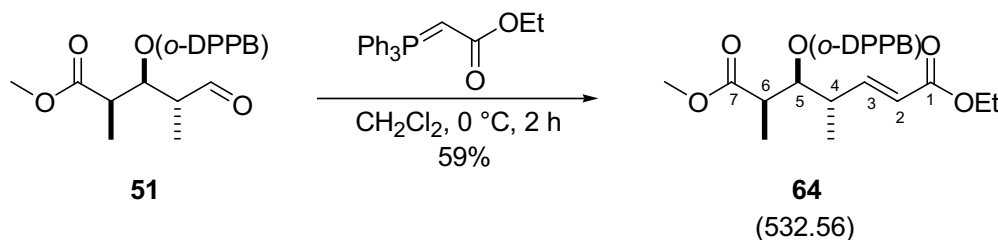
δ = (s) -4.78.

CHN-Analyse von **63 (C₃₁H₃₃O₆P, M = 532.56 g/mol)**

Ber. C 69.91 H 6.25

Gef. C 69.67 H 5.98

15.1.14 Darstellung von (4*S**,5*S**,6*R**)-(*E*)-1-Ethyl-5-(*o*-Diphenylphosphanyloxy)-7-methyl-4,6-dimethyl-2-endoat (**64**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 181 mg Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (0.40 mmol, 1.3 eq.) in 2 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde unter Argon über 30 min 4.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **51** (0.40 mmol, 1.0 eq.) langsam zuge tropft und bei dieser Temperatur noch 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch etwas Silicagel filtriert und am Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 126 mg des Esters **64** (0.24 mmol, 59% d. Th.) als schwach gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-Me), 0.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 6-Me), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.56 (m_c, 1H, 4-H), 2.60 (qd, J = 7.5, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 3.52 (s, 3H, MeO), 4.11 (qd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H, CH₂CH₃), 5.30 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H, 5-H), 5.74 (dd, J = 15.8, 1.0 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (m_c, 1H, Ar-H), 6.90 (dd, J = 15.8, 1.0 Hz, 1H, 3-H), 7.15-7.37 (m, 12H, Ar-H), 8.01 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 13.6 (6-Me), 14.3 (CH₂CH₃), 16.7 (6-Me), 39.5 (C-4), 42.3 (C-6), 51.9 (MeO), 60.4 (CH₂CH₃), 76.8 (C-5), 123.1 (C-2), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{\text{C,P}}$ = 7.3 Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, $J_{\text{C,P}}$ = 7.3 Hz, Ar-C), 128.7 (d, 2C, $J_{\text{C,P}}$ = 2.2 Hz, Ar-C), 130.8 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 2.4 Hz, Ar-C), 132.3 (Ar-C), 133.2 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 17.9 Hz, Ar-C), 134.1 (d, 4C, $J_{\text{C,P}}$ = 20.8 Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 137.9 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 11.6 Hz, Ar-C), 138.0 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 11.8 Hz, Ar-C), 141.5 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 28.5 Hz, Ar-C), 148.2 (C-3), 165.7 (d, $J_{\text{C,P}}$ = 2.8 Hz, (Ar)COOR), 166.4 (C-1), 173.9 (C-7).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

δ = (s) -3.97.

MS von 64 (C₃₁H₃₃O₆P, M = 532.56 g/mol)

(EI, 70 eV)

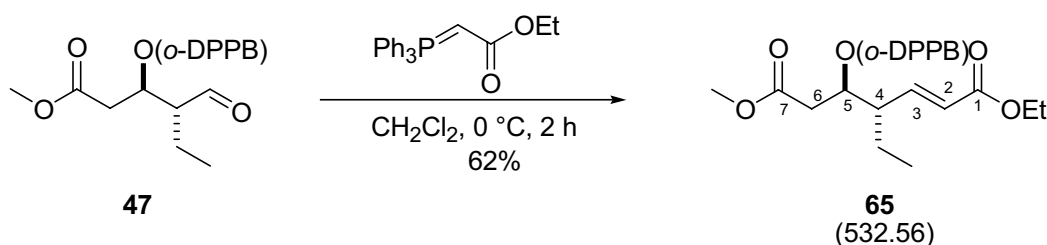
486 (M⁺-(C₂H₆O), 5%), 445 (10), 399 (5), 305 (100), 289 (11), 270 (32), 227 (6), 183 (7), 165 (5), 121 (3), 77 (3), 77 (4), 44 (4).

HRMS

Ber.: 486.1591 (M-(C₂H₆O))

Gef.: 486.1596 (M-(C₂H₆O))

15.1.15 Darstellung von (4*S,5*R**)-(*E*)-1-ethyl-7-methyl-5-(*o*-Diphenylphosphanylbenzoyl)-4-ethylhept-2-en-dioat (**65**)**



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 181 mg Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (0.40 mmol, 1.3 eq.) in trockenem 2 ml CH₂Cl₂ wurde unter Argon über 30 min 4.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **47** (0.40 mmol, 1.0 eq.) langsam zutropft und bei dieser Temperatur noch 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch etwas Silicagel filtriert und am Vakuum eingengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 132 mg des Esters **65** (0.25 mmol, 62% d. Th.) als schwach gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 4-CH₂CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂CH₃), 1.22 (m_c, 1H, 4-CH₂CH₃ (a)), 1.22 (dq_d, *J* = 14.0, 7.1, 4.6 Hz, 1H, 4-CH₂CH₃ (b)), 2.29 (m_c, 1H, 4-H), 2.32 (dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H, 6-H_a), 2.41 (dd, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H, 6-H_b), 3.49 (s, 3H, MeO), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-CH₂CH₃), 5.41 (td, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H, 5-H), 5.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 6.79 (dd, *J* = 15.9, 9.9 Hz, 1H, 3-H), 6.84 (m_c, 1H, Ar-H), 7.15-7.39 (m, 12H, Ar-H), 7.96 (m_c, 1H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100.613 MHz, CDCl_3)

$\delta = 11.9$ (4- CH_2CH_3), 14.3 (O- CH_2CH_3) 23.6 (4- CH_2CH_3), 37.0 (C-6), 47.9 (C-4), 51.9 (MeO), 60.5 (O- CH_2CH_3), 72.3 (C-5), 124.8 (C-2), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 7.0$ Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 7.2$ Hz, Ar-C), 128.7 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 4.1$ Hz, Ar-C), 130.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.4$ Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 133.8 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.8$ Hz, Ar-C), 133.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 18.6$ Hz, Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 137.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 12.3$ Hz, Ar-C), 138.1 (d, $J_{\text{C,P}} = 11.9$ Hz, Ar-C), 140.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 27.5$ Hz, Ar-C), 146.9 (C-3), 165.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.6$ Hz, (Ar)COOR), 166.1 (C-1), 170.5 (C-7).

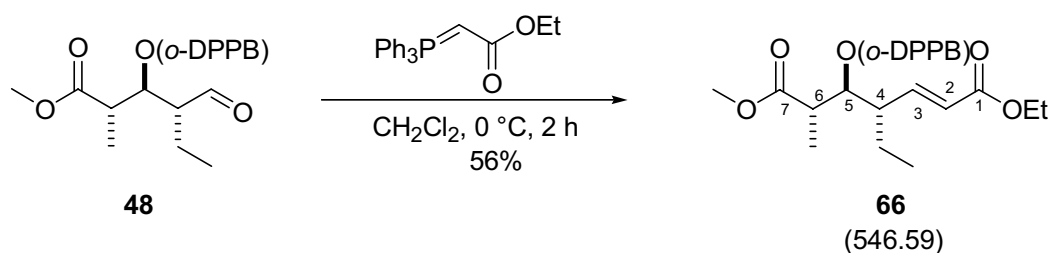
 ^{31}P -NMR (161.976 MHz, MHz, CDCl_3)

$\delta = (\text{s}) -4.54$.

CHN-Analyse von **65 ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{P}$, $M = 532.56$ g/mol)**

Ber. C 69.91 H 6.25

Gef. C 69.83 H 6.11

15.1.16 Darstellung von (4*S,5*S**,6*S**)-(*E*)-1-ethyl-7-methyl-5-(*o*-Diphenylphosphanyl-benzoyl)-4-ethyl-6-methylhept-2-endioat (**66**)**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 181 mg Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (0.40 mmol, 1.3 eq.) in trockenem 2 ml CH_2Cl_2 wurde unter Argon über 30 min 4.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **48** (0.40 mmol, 1.0 eq.) langsam zutropft und bei dieser Temperatur noch 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch etwas Silicagel filtriert und am Vakuum eingengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 122 mg des Esters **66** (0.224 mmol, 56% d. Th.) als schwach gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 4-CH₂CH₃), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 6-Me), 1.17-1.30 (m, 2H, 4-CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂CH₃), 2.27 (tdd, J = 9.7, 4.9, 3.0 Hz, 1H, 4-H), 2.64 (dq, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H, 6-H), 3.38 (s, 3H, MeO), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-CH₂CH₃), 5.28 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H, 5-H), 5.77 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 2-H), 6.77 (dd, J = 5.5, 10.0 Hz, 1H, 3-H), 6.84 (m_c, 1H, Ar-H), 7.15-7.37 (m, 12H, Ar-H), 7.98 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 11.9 (4-CH₂CH₃), 13.6 (6-Me), 14.3 (O-CH₂CH₃) 24.0 (4-CH₂CH₃), 43.0 (C-6), 46.2 (C-4), 51.9 (MeO), 60.5 (O-CH₂CH₃), 76.2 (C-5), 124.4 (C-2), 128.3 (Ar-C), 128.4 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 7.3 Hz, Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 7.2 Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 4.6 Hz, Ar-C), 130.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.2 Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 133.3 (d, $J_{C,P}$ = 17.6 Hz, Ar-C), 134.0 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.8 Hz, Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 21.0 Hz, Ar-C), 134.3 (Ar-C), 137.9 (d, $J_{C,P}$ = 12.3 Hz, Ar-C), 138.1 (d, $J_{C,P}$ = 11.6 Hz, Ar-C), 141.5 (d, $J_{C,P}$ = 28.3 Hz, Ar-C), 146.6 (C-3), 165.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.8 Hz, (Ar)COOR), 166.0 (C-1), 173.8 (C-7).

³¹P-NMR (161.976 MHz, MHz, CDCl₃)

δ = (s) -4.54.

MS von 66 (C₃₂H₃₅O₆P, M = 546.59 g/mol)

(EI, 70 eV)

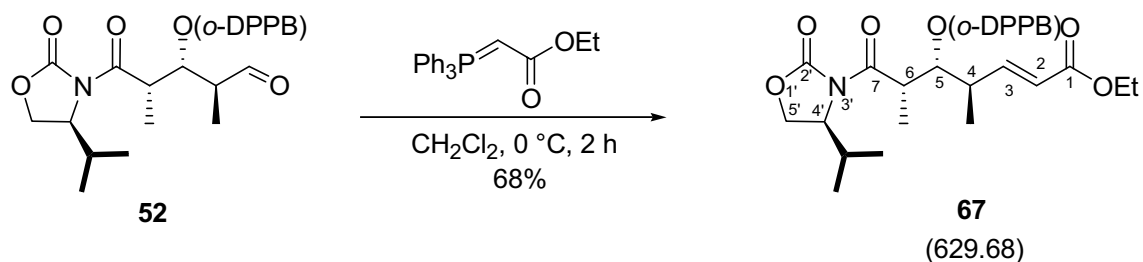
500 (M⁺-(C₂H₆O), 5%), 441 (2), 459 (11), 413 (8), 345 (3), 305 (100), 289 (12), 241 (3), 227 (12), 183 (10), 152 (5), 135 (3), 107 (6), 77 (4), 44 (4) .

HRMS

Ber.: 500.1752 (M-(C₂H₆O))

Gef.: 500.1753 (M-(C₂H₆O))

15.1.17 Darstellung von (4*R*,5*R*,6*S*)-(*E*)-Ethyl-5-(*o*-Diphenylphosphanyloxy)-7-((*S*)-4'-isopropyl-2'-oxooxazolidin-3'-yl)-4,6-dimethyl-7-oxohept-2-enoat (67**)**



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 181 mg Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (0.40 mmol, 1.3 eq.) in 2 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde unter Argon über 30 min 4.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **52** (0.40 mmol, 1.0 eq.) langsam zugetropft und bei dieser Temperatur noch 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch etwas Silicagel filtriert und am Vakuum eingengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 171 mg des Esters **67** (0.27 mmol, 68% d. Th.) als schwach gelbliches Harz.

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4-Me), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-Me), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.13 (septd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 2.76 (m_c, 1H, 4-H), 3.83 (m_c, 1H, 4'-H), 3.93 (dd, *J* = 15.7, 8.7 Hz, 2H, 5'-H_a), 3.95 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H, 5'-H_b), 4.12 (m_c, 1H, 4-H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.37 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H, 5-H), 5.80 (dd, *J* = 15.7, 0.9 Hz, 1H, 2-H), 6.86 (dd, *J* = 15.7, 8.5 Hz, 1H, 3-H), 6.89 (m_c, 1H, Ar-H), 7.15-7.44 (m, 12H, Ar-H), 8.11 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 10.4 (6-Me), 14.3 (CH₂CH₃), 15.4 (*i*-Pr-Me), 15.9 (4-Me), 18.1 (*i*-Pr-Me), 29.1 (*i*-Pr-C), 38.8 (C-4), 39.9 (C-6), 59.2 (C-4'), 60.4 (CH₂CH₃), 64.1 (C-5'), 76.1 (C-5), 122.6 (C-2), 128.4 (Ar-C), 128.5 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.5 Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, *J*_{C,P} = 7.8 Hz, Ar-C), 128.7 (2C, Ar-C), 130.9 (d, *J*_{C,P} = 2.4 Hz, Ar-C), 132.5 (Ar-C), 133.3 (d, *J*_{C,P} = 18.6 Hz, Ar-C), 133.8 (d, 2C, *J*_{C,P} = 20.3 Hz, Ar-C), 134.0 (d, 2C, *J*_{C,P} = 21.0 Hz, Ar-C), 134.7 (Ar-C), 138.3 (d, *J*_{C,P} = 12.8 Hz, Ar-C), 138.7 (d, *J*_{C,P} = 10.4 Hz, Ar-C), 141.1 (d, *J*_{C,P} = 27.8 Hz, Ar-C), 149.2 (C-3), 154.5 (C-2'), 165.7 (d, *J*_{C,P} = 2.1 Hz, (Ar)COOR), 166.2 (C-1), 173.4 (C-7).

^{31}P -NMR (121.468 MHz, MHz, CDCl_3)

$\delta = (\text{s}) -3.97$.

MS von 67 ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_7\text{P}$, $M = 629.86 \text{ g/mol}$)

(EI, 70 eV)

584 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 2%), 445 (20), 399 (7), 305 (100), 227 (5), 152 (3), 77 (1).

(CI, NH_4Cl , 80 eV)

630 ($\text{M}^+ + 1$, 100%), 583 (3), 479 (2), 445 (25), 399 (4), 305 (100), 277 (10), 203 (14), 147 (14).

HRMS

Ber.: 584.2194 ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$)

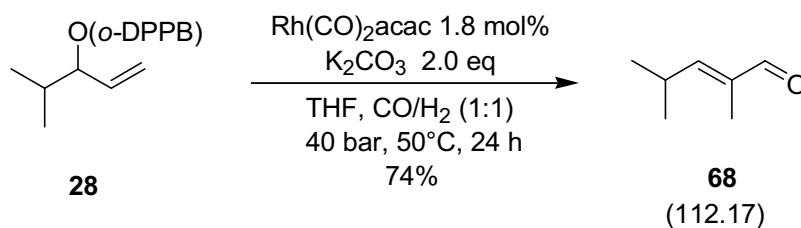
Gef.: 584.2202 ($\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$)

16 Eliminierungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Eliminierung (AAV6):

Zu einer Lösung des *o*-DPPB-Esters (0.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. 5 ml THF wurde $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (2.3 mg, 9.0×10^{-3} mmol, 1.8 mol%) gegeben und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung in den Autoklaven überführt, in dem bereits K_2CO_3 (138 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq.) vorgelegt worden war und wurde bei einem Synthesegasdruck von 40 bar bei 50 °C für 24 h umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über ein wenig Silicagel filtriert, mit reichlich TBME nachgewaschen und unter reduziertem Druck eingeeengt

16.1.1 Darstellung von 2,4-Dimethyl-pent-2-enal (68)



Nach **AAV6** erhielt man aus 194 mg des Esters **28** (0.50 mmol, 1.0 eq.) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/TBME 6:1) 44 mg des α,β -ungesättigten Aldehyds **68** (0.35 mmol, Umsatz 95%, 74% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (400.130 MHz, CDCl_3)

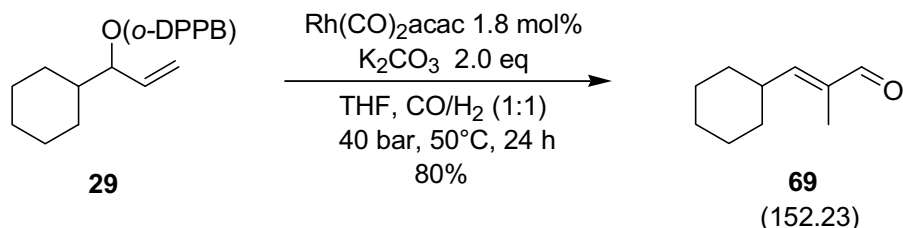
$\delta = 1.09$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2 x *i*-Pr-Me), 1.75 (s, 3H, 2-Me), 2.83 (dsept, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.28 (dd, $J = 9.6, 1.4$ Hz, 1H, 3-H), 9.38 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 9.2$ (2-Me), 21.8 (2C, 2 x *i*-Pr-Me), 28.2 (C-4), 137.1 (C-2), 161.2 (C-3), 195.7 (C-1).

Die Struktur konnte über NOE-Messungen eindeutig als *Z*-Olefin zugeordnet werden und die NMR-Daten stimmen zudem mit denen Varelis' überein.^[94]

16.1.2 Darstellung von 3-Cyclohexyl-2-methyl-propenal (69**)**



Nach **AAV6** erhielt man aus 214 mg des Esters **29** (0.50 mmol, 1.0 eq.) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/TBME 6:1) 55 mg des α,β -ungesättigten Aldehyds **69** (0.36 mmol, 95% Umsatz, 80% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (400.130 MHz, CDCl_3)

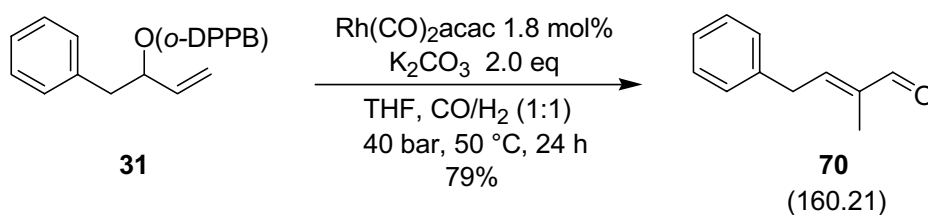
$\delta = 1.20$ -1.40 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.66-1.82 (m, 5H, Cyclohexyl), 1.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 2-Me), 2.56 (m_c, 1H, 4-H), 6.29 (dq, $J = 9.5, 1.4$ Hz, 1H, 3-H), 9.37 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.613 MHz, CDCl_3)

$\delta = 9.3$ (2-Me), 25.5 (2C, C-1'), 25.9 (C-3'), 31.8 (2C, C-2'), 38.0 (C-4), 137.5 (C-2), 159.7 (C-3), 195.8 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Breitmaiers überein.^[95]

16.1.3 Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal (**70**)



Nach **AAV6** erhielt man aus 218 mg des Esters **31** (0.50 mmol, 1.0 eq.) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/TBME 6:1) 65 mg des α,β -ungesättigten Aldehyds **70** (0.37 mmol, 95% Umsatz, 79% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (400.130 MHz, CDCl_3)

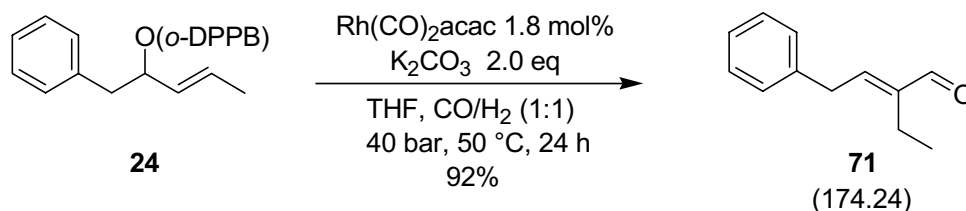
1.87 (dd, $J = 1.3, 0.9$ Hz, 3H, 2-Me), 3.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 4- H_2), 6.63 (tq, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.18-7.35 (m, 5H, Ar-H), 9.43 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.613 MHz, CDCl_3)

$\delta = 9.4$ (2-Me), 35.2 (C-4), 126.8 (Ar-C), 128.5 (2C, Ar-C), 128.9 (2C, Ar-C), 138.2 (Ar-C) 139.6 (C-2), 152.2 (C-3), 195.1 (C-1).

Die Struktur konnte über NOE-Messungen eindeutig als *Z*-Olefin zugeordnet werden und die NMR-Daten stimmen zudem mit denen Breitmaiers überein.^[95]

16.1.4 Darstellung von 2-Ethyl-4-phenyl-but-2-enal (**71**)



Nach **AAV6** erhielt man aus 198 mg des Esters **24** (0.44 mmol, 1.0 eq.), 2.0 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (7.5×10^{-3} mmol, 1.8 mol%) und 67 mg K_2CO_3 (0.5 mmol, 1.1 eq.) nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EE 9:1) 65 mg des α,β -ungesättigten Aldehyds **71** (0.4 mmol, 83% Umsatz, 92% d. Th.) als gelbliches Harz.

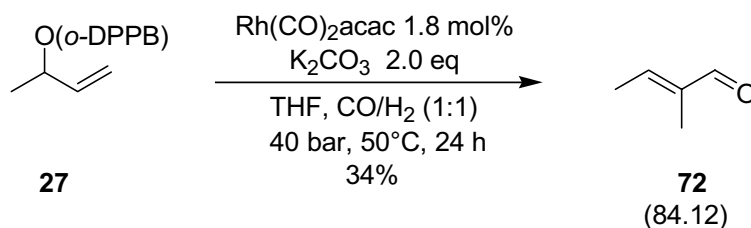
¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 4-H₂), 6.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.18-7.36 (m, 5H, Ar-H), 9.39 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 13.4 (CH₂CH₃), 17.4 (CH₂CH₃), 34.9 (C-4), 126.8 (Ar-C), 128.5 (2C, Ar-C), 128.9 (2C, Ar-C), 138.3 (Ar-C) 145.4 (C-2), 151.9 (C-3), 194.9 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Breitmaiers überein.^[95]

16.1.5 Darstellung von 2-Methyl-but-2-enal (Tiglinaledehyd) (72)

Nach **AAV6** erhielt man aus 195 mg des Esters **27** (0.50 mmol, 1.0 eq.) nach Kugelrohr-Destillation (Normaldruck, 120 °C) 14.5 mg des leicht flüchtigen Tiglinaledehyds **72** (0.17 mmol, 34% d. Th.).

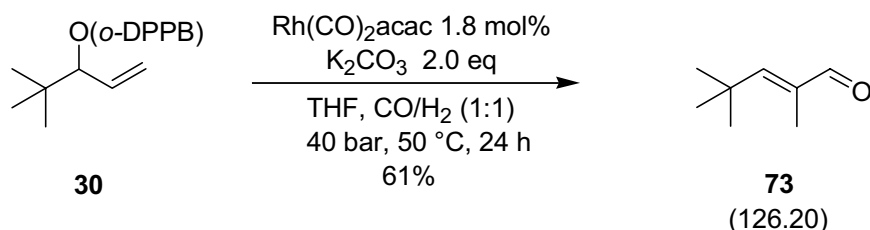
¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 1.75 (dd, J = 1.4, 1.1 Hz, 3H, 2-Me), 1.97 (dq, J = 6.9, 1.1 Hz, 3H, 4-H₃), 6.60 (qq, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H, 3-H), 9.39 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 8.7 (2-Me), 14.7 (C-4), 140.4 (C-2), 149.3 (C-3), 195.0 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Tamms überein.^[152]

16.1.6 Darstellung von 2,4,4-Trimethyl-pent-2-enal (**73**)

Nach **AAV6** erhielt man aus 129 mg des Esters **30** (0.32 mmol, 1.0 eq.), 1.5 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (5.7×10^{-3} mmol, 1.8 mol%) und 88.5 mg K_2CO_3 (0.64 mmol, 2.0 eq.) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/TBME 6:1) das Rohprodukt. Da das Ergebnis jedoch unbefriedigend war wurde ein erneuter Trennversuch unternommen (PE/TBME 9:1) und man erhielt 12 mg des flüchtigen, α,β -ungesättigten Aldehyds **73** (0.10 mmol, 49% Umsatz, 61% d. Th.), der sich bei RT langsam zersetzt.

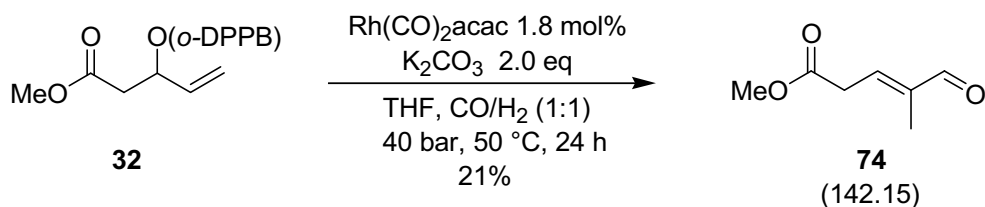
 $^1\text{H-NMR}$ (400.130 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.24$ (s, 9H, 3 x CMe_3), 1.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 2-Me), 6.40 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 9.31 (s, 1H, 1-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 9.9$ (2-Me), 29.9 (3C, 3 x CMe_3), 34.3 (C-4), 137.5 (C-2), 164.8 (C-3), 196.8 (C-1).

Die Daten stimmen mit jenen Yokokawas überein.^[153]

16.1.7 Darstellung von 4-Methoxycabonyl-2-methyl-pent-2-enal (**74**)

Nach **AAV6** erhielt man aus 170 mg des Esters **32** (0.41 mmol, 1.0 eq.), 1.9 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (7.3×10^{-3} mmol, 1.8 mol%) und 112 mg K_2CO_3 (0.81 mmol, 2.0 eq.) nach Kugelrohr-Destillation (2 mbar, 80 °C) 12 mg des leicht polymerisierenden Aldehyds **74** (0.08 mmol, 21%).

¹H-NMR (400.130 MHz, CDCl₃)

δ = 1.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H, 2-Me), 3.34 (dq, J = 7.1, 1.1 Hz, 2H, 4-H₂), 3.9 (s, 3H, MeO), 6.63 (tq, J = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 9.41 (s, 1H, 1-H).

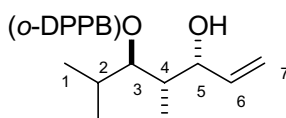
¹³C-NMR (100.613 MHz, CDCl₃)

δ = 9.6 (2-Me), 34.1 (C-4), 52.4 (MeO), 141.4 (C-2), 144.1 (C-3), 170.4 (C-5), 194.6 (C-1).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Coreys überein.^[154]

17 Addition an den Aldehyd

Daten von **75**



75
(446.52)

¹H-NMR (300.065 Hz, CDCl₃):

δ = 0.78 (d, 7.0 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.87 (d, 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (d, 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 1.85-2.04 (m, 2H, 2-H, 4-H), 3.84 (m_c, 1H, 5-H), 4.98 (dd, 10.0, 2.9 Hz, 1H, 3-H), 5.09 (dt, 10.6, 2.1 Hz, 1H, 7-H_a), 5.19 (dt, 17.3, 1.9 Hz, 1H, 7-H_b), 5.65 (ddd, 17.3, 10.7, 4.1 Hz, 1H, 6-H), 6.93 (m_c, 1H, Ar-H), 7.20-7.44 (m, 12H, Ar-H), 8.11 (m_c, 1H, Ar-H).

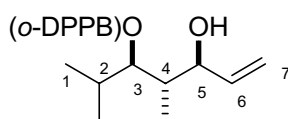
¹³C-NMR (125.692 Hz, CDCl₃):

δ = 9.2 (*i*-Pr-Me), 15.0 (4-Me), 20.2 (*i*-Pr-Me), 29.0 (C-2), 40.2 (C-4), 70.0 (C-5), 80.6 (C-3), 127.8 (C-7), 127.8 (Ar-C), 128.0 (2C, Ar-C), 128.2 (2C, Ar-C), 128.8 (2C, Ar-C), 130.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.7 Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.9 Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.9 Hz, Ar-C), 134.7 (d, $J_{C,P}$ = 19.1 Hz, Ar-C), 134.9 (Ar-C), 138.6 (d, $J_{C,P}$ = 12.1 Hz, Ar-C), 138.7 (d, $J_{C,P}$ = 11.8 Hz, Ar-C), 140.1 (C-6), 141.9 (d, $J_{C,P}$ = 28.8 Hz, Ar-C), 167.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.7 Hz, (Ar)COOR).

^{31}P -NMR (121.468 Hz, CDCl_3): $\delta = (\text{s}) -3.48.$ **CH-Analyse von 75 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{P}$, $M = 446.52$ g/mol):**

Ber.: C 75.32 H 7.00

Gef.: C 75.59 H 7.15

Daten von 76:

76
(446.52)

 ^1H -NMR (300.065 Hz, CDCl_3):

$\delta = 0.83$ (d, 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.84 (d, 7.0 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.88 (d, 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 1.92 - 2.08 (m, 2H, 2-H, 4-H), 4.03 (m_c , 1H, 5-H), 4.89 (dd, 9.4, 3.5 Hz, 1H, 3-H), 4.98 (dt, 10.5, 1.5 Hz, 1H, 7- H_a), 5.01 (dt, 17.3, 1.5 Hz, 1H, 7- H_b), 5.76 (ddd, 17.4, 10.6, 5.9 Hz, 1H, 6-H), 6.93 (m_c , 1H, Ar-H), 7.21 - 7.47 (m, 12H, Ar-H), 8.12 (m_c , 1H, Ar-H).

 ^{13}C -NMR (100.614 Hz, CDCl_3):

$\delta = 11.4$ (*i*-Pr-Me), 15.7 (4-Me), 20.0 (*i*-Pr-Me), 29.6 (C-2), 41.2 (C-4), 73.1 (C-5), 79.9 (C-3), 115.5 (C-7), 127.8 (Ar-C), 128.0 (2C, Ar-C), 128.2 (2C, Ar-C), 128.8 (2C, Ar-C), 130.9 (d, $J_{C,P} = 2.7$ Hz, Ar-C), 131.9 (Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.9$ Hz, Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{C,P} = 20.9$ Hz, Ar-C), 134.7 (d, $J_{C,P} = 19.1$ Hz, Ar-C), 135.0 (Ar-C), 138.4 (Ar-C), 139.1 (Ar-C), 138.4 (C-6), 140.2 (d, $J_{C,P} = 28.8$ Hz, Ar-C), 165.3 ((Ar)COOR).

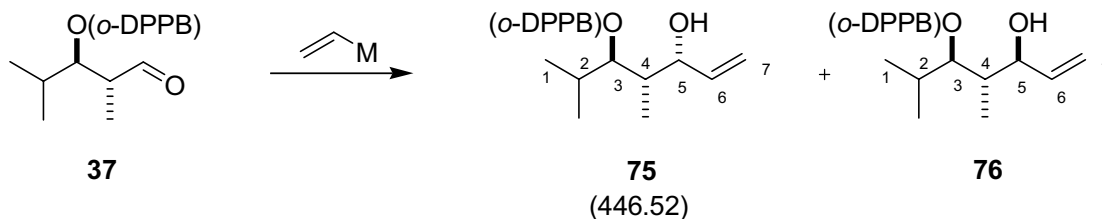
 ^{31}P -NMR (121.468 Hz, CDCl_3): $\delta = (\text{s}) -4.20.$ **CH-Analyse von 76 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{P}$, $M = 446.52$ g/mol):**

Ber.: C 75.32 H 7.00

Gef.: C 74.96 H 7.34

17.1 Tests zu Additionsreaktionen

Tab. Ex-2:



Nr.	Organometall ^{a)}	(eq.)	Ansatzgröße (mmol)	Temperatur	<i>ds</i> ^{b)}	Eliminierung zu 68 ^{c)}	
1	MgBr	c)	1.0	5.4	-100 °C	7:3	5%
2	MgBr 0.5 eq CuBr•SMe ₂	c)	1.0	0.7	-78 °C → RT	1:1	24%
3	MgBr 0.5 eq CuBr•SMe ₂	c)	1.0	0.7	-78 °C → -40 °C	7:3	60%
4	Li	^[i] c)	1.1	0.5	-78 °C → -40 °C	-	ununterscheidbares Produktgemisch
5	Li	d)	4.0	0.3	0 °C → RT	1:1	45%
6	CeCl ₂	^[ii] d)	3.0	0.2	-78 °C → RT	-	ununterscheidbares Produktgemisch
7	MnI	^[iii] d)	1.0	1.4	-45 °C → -30 °C → -10 °C → 0 °C	-	90%
8	CuLi	^[iv] d)	1.1	0.5	-78 °C → RT	-	ununterscheidbares Produktgemisch
9	CuCN•MgBr	^[v] d)	4.0	0.5	-78 °C → RT	1:1	40%
10	CuMgBr	^[vi] d)	1.0	diverse	-35 °C → -78 °C → RT	9:1	-

^{a)} Darstellung des Reagenzes analog zu [¹⁵⁵i-vi] ^{b)} per ¹H- und ³¹P-NMR bestimmt. ^{c)} Nach Arbeitsvorschrift A. ^{d)} Nach Arbeitsvorschrift B

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Tab. Ex-2 (AAV7A)

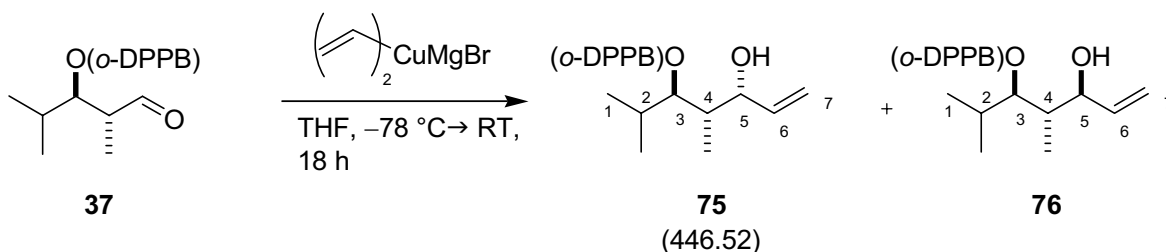
Zu der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (vgl. Ansatzgröße in **Tab. Ex-2**) wurde bei der angegebenen Temperatur eine Lösung des jeweiligen Vinylmetalls (Darstellung vgl. Lit.) gegeben und etwa 1 – 1.5 h gerührt. Anschließend wurde auf die angegebene Temperatur aufgetaut und mit wenig ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die wäbr.

Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Das Verhältnis von **75/76** ist in **Tab. Ex-2** gezeigt und wurde aus dem Roh- $^1\text{H-NMR}$ erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu **Tab. Ex-2 (AAV7B)**

Zu einer Lösung des jeweiligen Vinylmetalls (Darstellung vgl. Lit.) wurde bei der angegebenen Temperatur die Reaktionslösung des Aldehyds **37** (vgl. Ansatzgröße in **Tab. Ex-2**) gegeben und etwa 1 – 1.5 h gerührt. Anschließend wurde auf die angegebene Temperatur aufgetaut und mit wenig ges. NH_4Cl -Lösung gequencht, die Phasen getrennt und die wäbr. Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Das Verhältnis von **75/76** ist in **Tab. Ex-2** gezeigt und wurde aus dem Roh- $^1\text{H-NMR}$ erhalten.

17.1.1 Darstellung von **(3*R**,4*S**)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenyl-phosphino)benzoat 75 + 76** mittels Normant-Cuprat

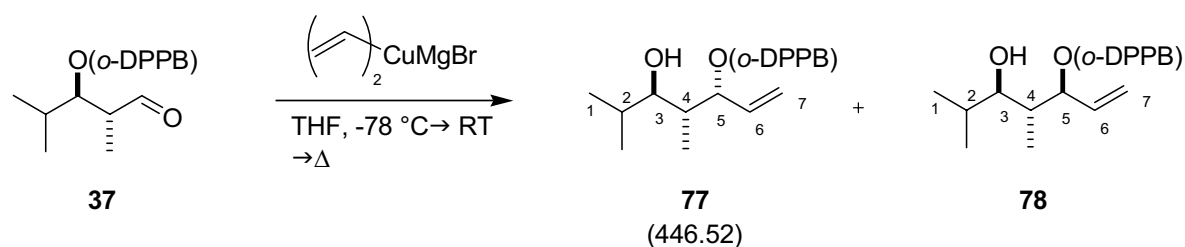


Zu 286 mg Kupfer(I)iodid (1.50 mmol, 1.0 eq.) tropfte man bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ langsam 3.00 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0M, 3.00 mmol, 2.0 eq.) und rührte noch 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend wurde die tiefschwarze Suspension auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 15 min 15.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** in THF (1.50 mmol, 0.1M, 1.0 eq.) zugetropft. Es wurde noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann über Nacht auf RT aufgetaut. Anschließend wurde mit einem 1:1 Gemisch von ges. NH_4Cl -Lösung und konz. NH_3 -Lösung gequencht, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. KCN- und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat

6:1) erhielt man 401 mg **75** (0.92 mmol, 61% (68% d. Th.)^[VII]) bzw. 77 mg **76** (0.17 mmol, 11% (12% d. Th.)) als gelbliche Harze,^[VIII] zusätzlich wurden 31 mg des Diols (0.20 mmol, 13% (14% d. Th.)) erhalten.

Die NMR-Daten entsprechen den oben angegebenen.

17.2 Untersuchungen zur *in situ*-Umesterung



Variante 1

Eine Reaktionslösung von 286 mg Kupfer(I)iodid (1.50 mmol, 1.0 eq.), 3.0 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0M, 3.00 mmol, 2.0 eq.) und 10 ml des Aldehyds **37** (0.15 M, 1.5 mmol, 1.0 eq.) wurde nach beendeter Addition (vgl. 17.1.1) für 5 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit einem 1:1 Gemisch von ges. NH₄Cl-Lösung und konz. NH₃-Lösung gequenchet, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EE (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. KCN- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt.

Per ¹H- und ³¹P-NMR konnte fast nur verschiedene nicht identifizierte Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Variante 2

Eine Reaktionslösung von 286 mg Kupfer(I)iodid (1.50 mmol, 1.0 eq.), 3.0 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0M, 3.00 mmol, 2.0 eq.) und 15 ml des Aldehyds **37** (0.1 M, 1.5 mmol, 1.0 eq.) wurde nach beendeter Addition (vgl. 17.1.1) für 6 h bei 50 °C erhitzt. Anschließend wurde mit einem 1:1 Gemisch von ges. NH₄Cl-Lösung und konz. NH₃-Lösung gequenchet, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EE (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. KCN- und ges. NaCl-

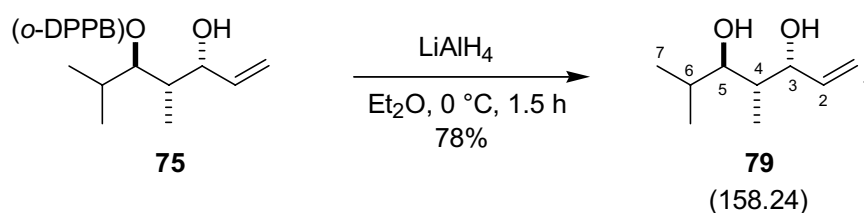
^[VII] Der Theoriewert ergibt sich analog zu den vorangehenden Reaktionen mit der Reaktionslösung des Aldehyds aus der in Kap.12.1.11 angegebenen Formel, da kein Additionsprodukt des Diastereomers von **37** bzw. des Regioisomers erhalten wurde.

^[VIII] Es scheint, dass das Produkt langsam auf der Säule oxidiert.

Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Per ^1H - und ^{31}P -NMR konnte fast nur verschiedene nicht identifizierte Zersetzungsprodukte detektiert werden.

17.3 Untersuchungen zur Konformation der Additionsprodukte

17.3.1 Darstellung von (3*R**,4*R**,5*R**)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (79)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 100 mg des *o*-DPPB-Esters **75** (0.22 mmol) in 2 ml abs. Diethylether gab man 21.0 mg LiAlH_4 (0.55 mmol, 2.5 eq.) und rührte noch 1.5 h. Dann wurde bei dieser Temperatur mit 0.2 ml Wasser, 0.2 ml einer 15%-igen wäbr. NaOH-Lösung und nochmals 0.6 ml Wasser gequencht. Anschließend wurde mit etwas MgSO_4 versetzt, 15 min gerührt und filtriert. Der Rückstand wurde mit reichlich Dichlormethan und Ethylacetat gewaschen und eingengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) erhielt man 27 mg des Diols **79** (0.17 mmol, 78%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (499.870 MHz, CDCl_3):

δ = 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4-Me), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.82 (qdd, J = 6.8, 6.8, 4.8 Hz, 1H, 6-H), 1.89 (qdd, J = 7.2, 7.2, 2.6 Hz, 1H, 4-H), 3.38 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H, 5-H), 4.42 (m_c, 1H, 3-H), 5.19 (dpt, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H, 5-H_a), 5.29 (dpseudot, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, 5-H_b), 5.93 (ddd, J = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H, 4-H).

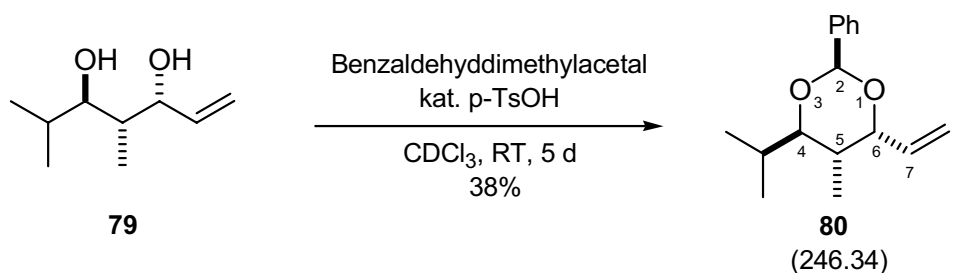
^{13}C -NMR (125.694 MHz, CDCl_3):

δ = 12.0 (*i*-Pr-Me), 15.7 (4-Me), 19.8 (*i*-Pr-Me), 30.5 (C-6), 39.4 (C-4), 74.9 (C-3), 79.7 (C-5), 115.2 (C-1), 138.7 (C-2).

CH-Analyse von 79 (C₉H₁₈O₂, M = 158.24 g/mol):

Ber.: C 68.31 H 11.47

Gef.: C 68.18 H 11.28

17.3.2 Darstellung von (2*S, 4*R**, 5*R**)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (80)**

Eine Lösung von 26 mg des Diols **79** (0.2 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml CDCl₃ wurde mit Benzaldehyddimethylacetal (142 mg, 0.9 mmol, 5.5 eq.) und einigen Kristallen *p*-TsOH versetzt und 5 d gerührt. Anschließend wurde mit 4 ml ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die organische Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 4 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingedunstet. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 15:1) erhielt man 16 mg des Acetals **80** (0.07 mmol, 38%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (499.870 MHz, CDCl₃):

δ = 0.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 5-Me), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.91 (septd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H, *i*-Pr-H), 2.32 (m_c, 1H, 5-H), 3.55 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H, 4-H), 4.64 (dd, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 1H, 6-H), 5.42 (dt, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H, 8H_a), 5.48 (dt, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, 8H_b), 6.29 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 6.9 Hz, 1H, 7H), 7.28-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.49-7.55 (m, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.725 MHz, CDCl₃):

δ = 12.8 (5-Me), 13.9 (*i*-Pr-Me), 14.7 (*i*-Pr-Me), 28.8 (*i*-Pr-C), 32.4 (C-5), 78.6 (C-6), 85.9 (C-4), 95.2 (C-2), 115.4 (C-8), 126.2 (3C, Ar-C), 128.2 (2C, Ar-C), 128.5 (Ar-C), 137.1 (C-7).

Die Zuordnung der Konformation konnte durch NOESY-Experimente bestätigt werden.

MS von 80 (C₁₆H₂₂O₂, M = 246.34 g/mol)

(EI, 70 eV)

246 (M⁺, 17%), 203 (15), 163 (11), 107 (100), 84 (47), 69 (47).

(CI, NH₄Cl, 80 eV)

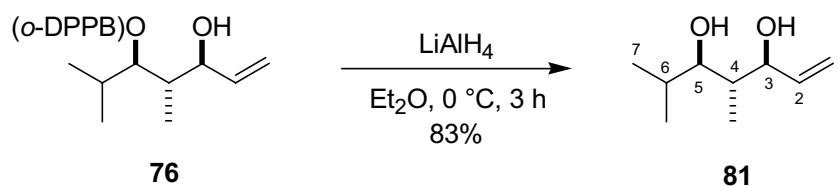
247 (M⁺+1, 100%), 197 (8), 123 (19).

HRMS

Ber.: 246.1620

Gef.: 246.1613

17.3.3 Darstellung von (3*S**, 4*R**, 5*R**)-4,6-Dimethylhept-1-en-3,5-diol (**81**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 486 mg des *o*-DPPB-Esters **76** (1.09 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml abs. Diethylether gab man 82.0 mg LiAlH₄ (2.18 mmol, 2.0 eq.) in drei Portionen und rührte noch 1 h bei dieser Temperatur und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde mit 83 µl Wasser, 83 µl einer 15%-igen wässr. NaOH-Lösung und nochmals 2.5 ml Wasser gequenchet. Die Suspension wurde noch 1h gerührt und der Niederschlag über MgSO₄ abfiltriert. Der Rückstand wurde mit reichlich Dichlormethan gewaschen und eingengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhielt man 144 mg des Diols **81** (0.910 mmol, 83%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300.066 MHz, CDCl₃):

δ = 0.78 (d, *J* = 76.9 Hz, 3H, 4-Me), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.58-1.79 (m, 1H, 4-H), 1.88 (septd, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 1H, 6-H), 3.43 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H, 5-H), 4.11 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1H, 3-H), 5.17 (ddd, *J* = 10.3, 1.8, 1.0 Hz, 1H, 5-H_a), 5.24 (ddd, *J* = 17.1, 1.8, 1.0 Hz, 1H, 5-H_b), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.5 Hz, 1H, 4-H).

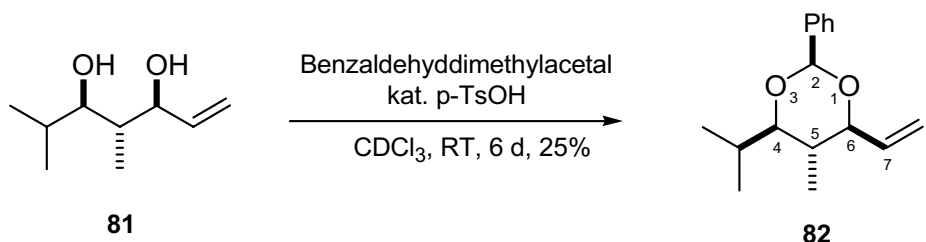
^{13}C -NMR (75.451 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.3$ (*i*-Pr-Me), 14.1 (4-Me), 20.3 (*i*-Pr-Me), 30.1 (C-6), 41.3 (C-4), 79.1 (C-3), 81.0 (C-5), 116.8 (C-1), 140.0 (C-2).

CH-Analyse von **81 ($\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 158.24$ g/mol):**

Ber.: C 68.31 H 11.47

Gef.: C 68.15 H 11.34

17.3.4 Darstellung von (2*S,4*R**,5*R**,6*S**)-4-Isopropyl-5-methyl-2-phenyl-6-vinyl-1,3-dioxan (**82**)**

Eine Lösung von 18 mg des Diols **81** (0.1 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml CDCl_3 wurde mit 94 mg Benzaldehyddimethylacetal (0.6 mmol, 5.5 eq.) und einigen Kristallen *p*-TsOH versetzt und 6 d gerührt. Anschließend wurde mit 1 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 2 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 15:1) erhielt man 7 mg des Acetals **82** (0.03 mmol, 25%) als farbloses Öl.

 ^1H -NMR (499.870 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.80$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-Me), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 2.01 (dq, $J = 13.8, 6.9, 2.2$ Hz, 1H, *i*-Pr-H), 1.65-1.75 (m, 1H, 5-H), 3.36 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H, 4-H), 3.80 (dd, $J = 10.2, 7.4$ Hz, 1H, 6-H), 5.26 (dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H, 8- H_a), 5.35 (ddd, $J = 17.2, 1.7, 1.1$ Hz, 1H, 8- H_b), 5.59 (s, 1H, 2-H), 5.88 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.2$ Hz, 1H, 7H), 7.28-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.50-7.56 (m, 2H, Ar-H).

^{13}C -NMR (125.708 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.9$ (5-Me), 14.9 (*i*-Pr-Me), 20.3 (*i*-Pr-Me), 28.7 (*i*-Pr-C), 35.6 (C-5), 84.3 (C-6), 86.1 (C-4), 100.3 (C-2), 118.3 (C-8), 126.3 (3C, Ar-C), 128.1 (2C, Ar-C), 128.5 (Ar-C), 136.7 (C-7).

Die Zuordnung der Konformation konnte durch NOESY-Experimente bestätigt werden.

MS von 82 ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$, $M = 246.34$ g/mol)

(EI, 70 eV)

246 (M^+ , 17%), 203 (13), 163 (12), 121 (40) 107 (100), 84 (50), 69 (41).

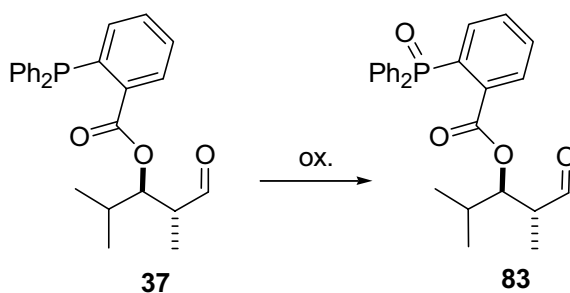
(CI, NH_4Cl , 80 eV)

247 (M^++1 , 100%), 197 (7), 123 (15).

HRMS

Ber.: 246.1620

Gef.: 246.1617

17.4 Überprüfung der Selektivität der Additionsreaktion**17.4.1 Oxidationsversuche der *o*-DPPB-Gruppe**Variante 1

2 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.1M, 0.2 mmol) wurde am Vakuum eingengt und für 12 h bei Raumtemperatur an Luft stehen gelassen. Per ^1H - und ^{31}P -NMR konnte nur das Eliminierungsprodukt **83** detektiert werden.

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 2

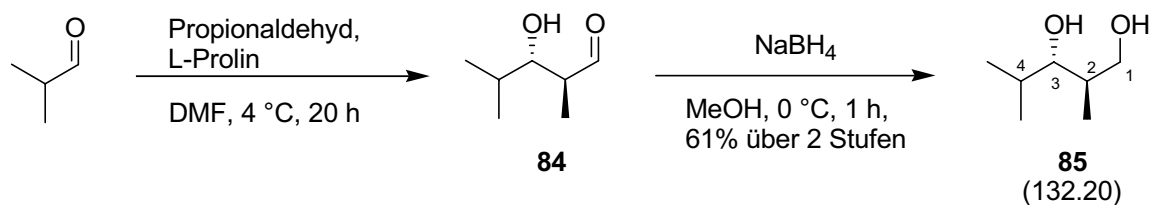
2 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.1M, 0.2 mmol) für 48 h bei Raumtemperatur an Luft stehen gelassen. Per ^1H - und ^{31}P -NMR konnten weniger als 10% des Oxids und das Eliminierungsprodukt **83** als Hauptprodukt detektiert werden.

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 3

Zu 5.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.5 mmol, 1.0 eq.) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 50 μl H_2O_2 (30%-ig, 0.5 mmol, 1.0 eq) gegeben und noch 5 min. gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 1 ml ges. $\text{Fe}^{\text{II}}\text{SO}_4$ -Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die wäßr. Phase mit Ethylacetat (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Per ^1H - und ^{31}P -NMR konnten weniger als 20% des Oxids und das Eliminierungsprodukt **83** als Hauptprodukt detektiert werden.

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

17.4.2 Darstellung von (2R,3S)-2,4-dimethylpentan-1,3-diol (85**)** ^[156]

Zu einer Lösung von 5.5 ml Isobutyraldehyd (60 mmol, 4.0 eq.) in 10 ml abs. DMF gab man 173 mg L-Prolin (1.5 mmol, 0.1 eq.) und tropfte dann bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ über 20 h (Spritzenpumpe) eine Lösung von 1.1 ml Propionaldehyd (15 mmol, 1.0 eq.) in 5 ml abs. DMF. Die Reaktionskontrolle erfolgte per GC-Messung.^[IX] Üblicherweise betrug das Verhältnis Homodimer: Heterodimer 1:6. Da das Produkt **84** sehr instabil ist, wurde es sofort weiter umgesetzt.

Zu der auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Reaktionslösung in 150 ml Methanol wurde portionsweise 5.67 g NaBH_4 (150 mmol, 2 eq. bzgl. aller Aldehyde) gegeben und anschließend noch

^{IX} Analytische GC-Messung an einem 6890N der Fa. Agilent Technologies, Säule 24079, Supelcowax 10, 30.0 m x 0.25 mm x 0.25 μm der Fa. Supelco, $50\text{ }^\circ\text{C}$ auf $200\text{ }^\circ\text{C}$ in 15 min, isotherm $200\text{ }^\circ\text{C}$ 5 min. 12 psi H_2 , konst. Fluß, Homodimer: 11.8 min, Heterodimer **84**: 12.0 min.

30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet. Die Mischung wurde mit 400 ml Ethylacetat versetzt, die Phasen getrennt (schwierig) und die wäbr. Phase mit Ethylacetat (2 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit sehr wenig (20 ml) halbkonz. NH_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Durch Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan: Ethylacetat 2:1) erhielt man 1.23 g des Diols **85** als farblose Flüssigkeit (9.07 mmol, 61% bzgl. Propionaldehyd über 2 Stufen).

$^1\text{H-NMR}$ (300.066 MHz, CDCl_3):

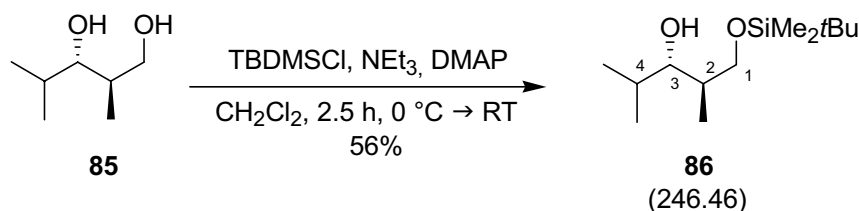
$\delta = 0.81$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2-Me), 1.84 (m_c , 2H, 2-H, 4-H), 3.46 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H, 1- H_a), 3.56 (dd, $J = 10.7, 10.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H, 1- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.624 MHz, CDCl_3)

$\delta = 14.0$ (*i*-Pr-Me), 15.1 (*i*-Pr-Me), 19.9 (2-Me), 30.4 (C-4), 37.3 (C-2), 68.1 (C-1), 82.0 (C-3).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Duthalers überein.^[145]

17.4.3 Darstellung von (2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-ol (86**)**



Zu einer Lösung von 714 mg des Diols **85** (5.40 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml trockenem Dichlormethan gab man 266 mg DMAP (2.20 mmol, 0.4 eq.) und kühlte auf 0 °C. Anschließend gab man 820 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.40 mmol, 1.0 eq.) hinzu, rührte 5 min und tropfte dann 0.76 ml Triethylamin (550 mg, 5.40 mmol, 1.0 eq.) zu. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Man rührte weitere 2.5 h bei RT, verdünnte anschließend mit 30 ml TBME und quenchte die Reaktion mit 10 ml Eiswasser. Die

Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit eiskalter, 10 ml 5%iger HCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) erhielt man 622 mg des Silylethers **86** (2.52 mmol, 83% Umsatz, 56% d. Th.) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

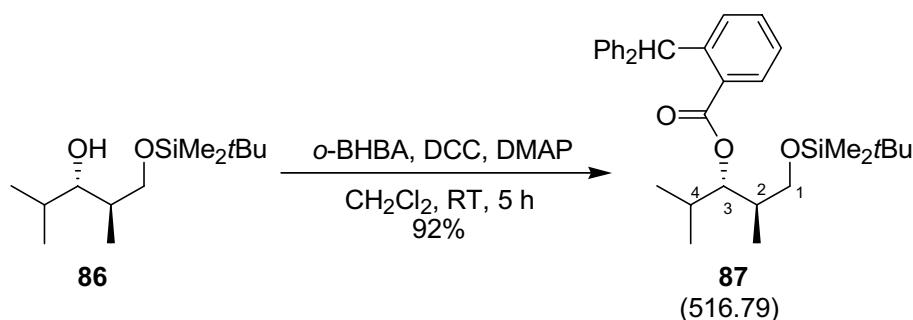
δ = 0.08 (s, 6H, SiMe₂), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (s, 9H, SiCMe₃), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 2-Me), 1.77 (m_c, 2H, 2-H, 4-H), 3.27 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H, 3-H), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 1H, 1-H_a) 3.79 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, 1-H_b).

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃)

δ = -5.53 (SiMe), -5.51 (SiMe), 13.9 (*i*-Pr-Me), 15.6 (*i*-Pr-Me), 18.2 (SiCMe₃), 19.9 (2-Me), 25.8 (SiCMe₃), 30.8 (C-4), 37.1 (C-2), 68.7 (C-1), 81.4 (C-3).

Die NMR-Daten stimmen mit denen Marshalls überein.^[157]

17.4.4 Darstellung von (2*R*,3*S*)-1-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-pentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (**87**)



Zu einer Lösung von 195 mg des Allylalkohols **86** (0.79 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 ml trockenem CH₂Cl₂ gab man 251 mg 2-Benzhydrylbenzoesäure (0.87 mmol, 1.1 eq.) und 77.0 mg DMAP (0.63 mmol, 0.8 eq.) und rührte bis sich die Feststoffe gelöst hatten. Dann gab man nach und nach 180 mg DCC (0.87 mmol, 1.1 eq.) zu und rührte 4 h bei RT; da bei DC-Kontrolle noch viel Edukt festgestellt werden konnte, wurde über Nacht weitergerührt, was keine Verbesserung brachte. Also wurde die Reaktionsmischung durch mit CH₂Cl₂

angefeuchteten Kieselgur filtriert, mit reichlich CH_2Cl_2 nachgewaschen, am Vakuum eingengt und mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 15:1) gereinigt. Man erhielt 247 mg des Esters **87** (0.48 mmol, 66% Umsatz, 92% d. Th.) als farbloses Harz.

$^1\text{H-NMR}$ (300.064 MHz, CDCl_3)

δ = 0.05 (s, 6H, SiMe_2), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.85 (d, wird überlagert von SiCMe_3 , 3H, 2-Me), 0.87 (s, 9H, SiCMe_3), 1.96 (m_c , 2H, 2-H, 4-H), 3.31 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H, 1- H_a), 3.62 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H, 1- H_b), 4.84 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 6.76 (s, 1H, Ar_3CH), 7.05 (m_c , 5H, Ar-H), 7.14-7.33 (m, 7H, Ar-H), 7.39 (m_c , 1H, Ar-H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar-H).

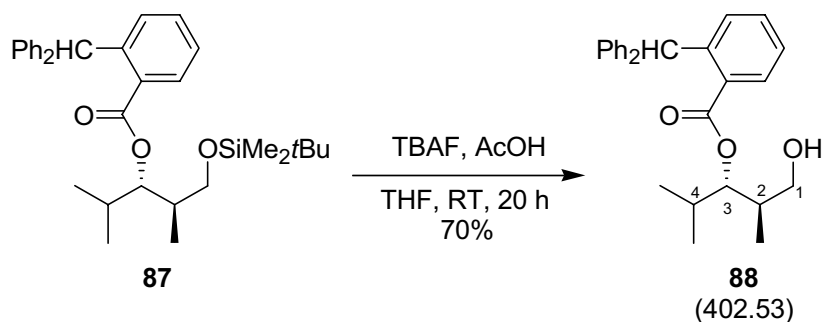
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.69 MHz, CDCl_3)

δ = -5.3 (2C, SiMe_2), 14.4 (*i*-Pr-Me), 17.1 (2-Me), 18.4 (SiCMe_3), 19.6 (*i*-Pr-Me), 25.8 (SiCMe_3), 29.5 (C-4), 37.7 (C-2), 51.8 (HCAr_3), 64.5 (C-1), 80.4 (C-3), 126.3 (Ar-C), 126.4 (2C, Ar-C), 128.3 (5C, Ar-C), 129.8 (5C, Ar-C), 130.4 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 144.03 (Ar-C), 144.06 (Ar-C), 145.1 (Ar-C), 167.3 ((Ar)COOR).

CH-Analyse von **87 ($\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$, $M = 516.79$ g/mol):**

Ber.: C 76.70 H 8.58
Gef.: C 77.00 H 8.57

17.4.5 Darstellung von (2*R*,3*S*)-1-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl 2-benzhydrylbenzoat (88**)**



Zu einer Lösung von 0.12 g des Esters **87** (0.25 mmol, 1.0 eq.) 2.0 ml in THF tropfte man bei 10 °C eine Lösung von 0.37 ml Tetra-n-butylammoniumfluorid (1.0M in THF, 0.37 mmol, 1.5 eq.) und 22 mg Essigsäure (0.37 mmol, 1.5 eq.) und rührte 1 h. Anschließend wurde bei RT über Nacht gerührt, dann die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Dies wurde in eine Lösung von ges. NH₄Cl/NaHCO₃ gegossen, die Phasen getrennt und die org. Phase mit dieser Lösung gewaschen (3 x 15 ml). Die org Phase wurde anschließend über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1) erhielt man 54 mg **88** (0.14 mmol, 81% Umsatz, 70% d. Th.) als farbloses Harz.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, *i*-Pr-*Me*), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-*Me*), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-Me), 1.58 (m_c, 2H, 2-H, OH), 1.96 (d sept, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H, 4-H), 2.99 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H, 1-H_a), 3.14 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H, 1-H_b), 4.84 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 6.78 (s, 1H, Ar₃CH), 7.06 (m_c, 5H, Ar-H), 7.13-7.32 (m, 7H, Ar-H), 7.40 (m_c, 1H, Ar-H), 7.89 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.69 MHz, CDCl₃)

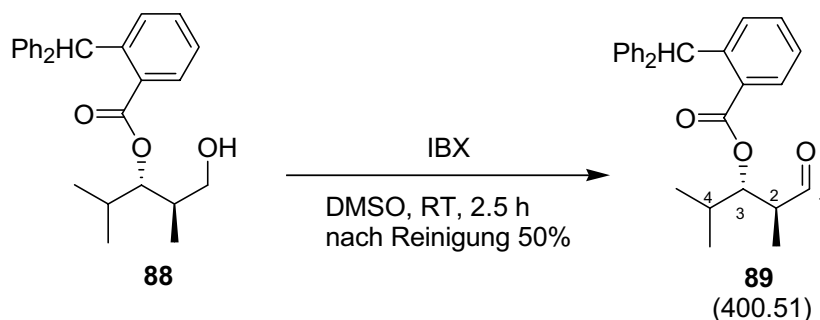
δ = 14.0 (*i*-Pr-*Me*), 15.4 (*i*-Pr-*Me*), 20.8 (2-Me), 28.8 (C-4), 37.1 (C-2), 52.0 (HCAr₃), 63.8 (C-1), 79.2 (C-3), 126.4 (3C, Ar-C), 128.4 (5C, Ar-C), 129.7 (5C, Ar-C), 130.4 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 143.75 (Ar-C), 143.99 (Ar-C), 145.4 (Ar-C), 168.5 ((Ar)COOR).

CH-Analyse von **88 (C₂₇H₃₀O₃, M = 402.53 g/mol):**

Ber.: C 80.56 H 7.51

Gef.: C 80.26 H 7.77

17.4.6 Darstellung von (2*R*,3*S*)-2,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl 2-benz-hydrylbenzoat (89)



Zu einer Lösung von 153 mg *o*-Iodoxybenzoesäure (0.55 mmol, 1.1 eq.) in 2.5 ml abs. DMSO wurde eine Lösung von 197 mg des Alkohols **88** (0.50 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 ml abs. DMSO gegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Ether (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt.

Das Roh-NMR zeigte vollständigen Umsatz und sehr wenig (<10%) Nebenprodukte. Dennoch wurde mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1) weiter gereinigt, und man erhielt 100 mg des Aldehyds **89** (0.290 mmol, 50%) als farbloses Öl, das sich als nicht stabil (Eliminierungen) erwies.

¹H-NMR (300.064 MHz, CDCl₃)

δ = 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2-Me), 1.96 (m_c, 1H, 4-H), 2.56 (dq, *J* = 7.0, 5.7, 2.6 Hz, 1H, 2-H), 5.08 (dd, *J* = 6.6, 5.7 Hz, 1H, 3-H), 6.65 (s, 1H, Ar₃CH), 7.01 (m_c, 5H, Ar-H), 7.14-7.31 (m, 7H, Ar-H), 7.38 (m_c, 1H, Ar-H), 7.80 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 9.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.69 MHz, CDCl₃)

δ = 10.9 (*i*-Pr-Me), 17.5 (*i*-Pr-Me), 19.1 (2-Me), 29.9 (C-4), 48.3 (C-2), 52.1 (HCAr₃), 78.6 (C-3), 126.33 (Ar-C), 126.36 (2C, Ar-C), 128.3 (5C, Ar-C), 129.8 (5C, Ar-C), 130.3 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 143.7 (Ar-C), 143.9 (Ar-C), 145.1 (Ar-C), 167.2 ((Ar)COOR), 202.7 (C-1).

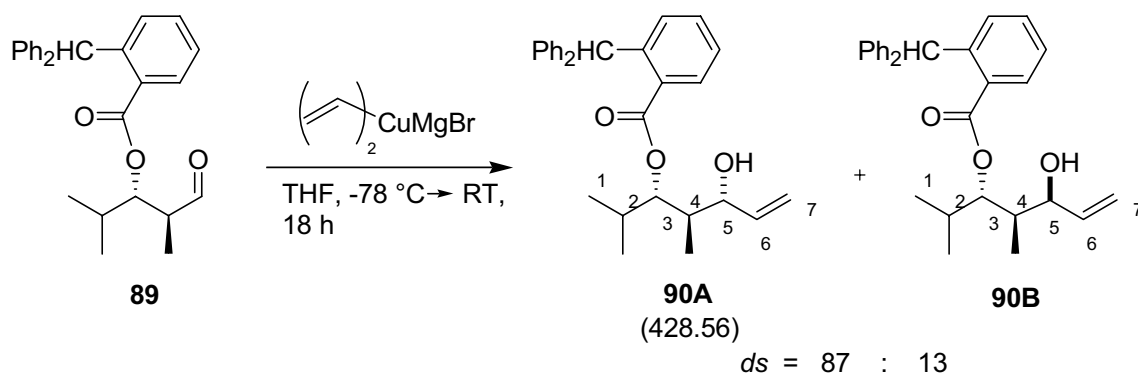
MS für 89 (C₂₇H₂₈O₃, M = 400.20 g/mol):

(CI (NH₄Cl, 80 eV)

418 (M+NH₄⁺) (12), 401.2 [M⁺] (31), 306 (100), 289 [o-BHBA⁺] (8), 270 [Ph₂CHC₆H₄CO⁺] (42), 112 [(CH₃)₂CHCH=C(CH₃)CHO] (22).

Da das Produkt **89** instabil war wurde keine Elementaranalyse angefertigt. Es war nicht möglich, die exakte Masse zu bestimmen, da per ESI-MS kein eindeutiger M⁺-Peak erhalten wurde.

17.4.7 Darstellung von (3*S*,4*R*,5*R*)-5-hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-benzhydrylbenzoat (**90**)



Zu 38 mg CuI (0.20 mmol, 1.0 eq.) tropfte man bei -35 °C langsam 0.40 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0M, 0.40 mmol, 2.0 eq.) und rührte noch 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend wurde die tiefschwarze Suspension auf -78 °C gekühlt und innerhalb von 1.5 h 80 mg der Lösung des Aldehyds **89** (0.20 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml abs. THF zugetropft. Es wurde noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann über Nacht auf RT aufgetaut. Anschließend wurde mit einem 1:1 Gemisch von ges. NH₄Cl-Lösung und konz. NH₃-Lösung gequenchet, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1) erhielt man 40 mg des Esters **90A** (0.09 mmol, 45%) bzw. 8 mg des Esters **90B** (0.02 mmol, 9%) als gelbliche Harze.

Die Konfigurationszuordnung erfolgte per H,H-COSY, C,H-COSY und ROESY Messungen und über den Vergleich mit den bekannten Spektren der Phosphor-Analoga.

¹H-NMR (499.730 Hz, CDCl₃) von 90A:

δ = 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.67 (dq, J = 10.1, 6.9, 1.9 Hz, 1H, 4-H), 2.01 (dsept, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H, 2-H), 3.56 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H, 5-H), 4.97 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 5.08 (dt, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H, 7-H_a), 5.14 (dt, J = 17.3, 1.9 Hz, 1H, 7-H_b), 5.60 (ddd, J = 17.0, 10.7, 4.1 Hz, 1H, 6-H), 6.83 (s, 1H, Ar₃CH), 7.02 (m_c, 5H, Ar-H), 7.14-7.31 (m, 7H, Ar-H), 7.41 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.692 Hz, CDCl₃) von 90A:

δ = 9.0 (4-Me), 15.0 (*i*-Pr-Me), 20.2 (*i*-Pr-Me), 28.9 (C-2), 39.7 (C-4), 52.0 (HCAr₃), 70.1 (C-5), 79.5 (C-3), 114.3 (C-1), 126.4 (Ar-C), 126.5 (2C, Ar-C), 128.4 (4C, Ar-C), 129.8 (2C, Ar-C), 129.9 (2C, Ar-C), 130.2 (Ar-C), 130.7 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 131.9 (Ar-C), 139.5 (C-2), 143.7 (Ar-C), 144.0 (Ar-C), 145.6 (Ar-C), 168.4 ((Ar)COOR).

MS von 90A (C₂₉H₃₂O₃, M = 428.56 g/mol)

(EI, 70 eV)

410 (M⁺-H₂O, 2%), 270 (100), 241 (8), 193 (8), 165 (10), 123 (6), 57 (4).

(CI, NH₄Cl, 80 eV)

411 (M⁺+1-H₂O, 100%), 270 (70), 252 (6), 193 (6), 165 (9), 123 (15).

HRMS

Ber.: 410.2246 (M-H₂O)

Gef.: 410.2237 (M-H₂O)

¹H-NMR (499.730 Hz, CDCl₃) von 90B:

δ = 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 4-Me), 1.97 (dq, J = 7.0, 6.9, 3.5 Hz, 1H, 4-H), 2.01 (m_c, 1H, 2-H), 3.78 (m_c, 1H, 5-H), 4.86 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H, 3-H), 5.01 (ddt, J = 10.4, 3.2, 1.6 Hz, 1H, 7-H_a), 5.04 (ddt, J = 17.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H, 7-H_b), 5.77 (ddd, J = 17.7, 10.4, 5.7 Hz, 1H, 6-H), 6.72 (s, 1H, Ar₃CH), 7.05 (m_c, 5H, Ar-H), 7.16-7.32 (m, 7H, Ar-H), 7.41 (m_c, 1H, Ar-H), 7.92 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.692 Hz, CDCl₃) von 90B:

δ = 11.5 (*i*-Pr-Me), 14.2 (4-Me), 19.9 (*i*-Pr-Me), 29.8 (C-2), 32.0 (C-4), 51.8 (HCAr₃), 73.3 (C-5), 79.2 (C-3), 115.1 (C-1), 126.2 (Ar-C), 126.3 (2C, Ar-C), 128.3 (2C, Ar-C), 128.4

(2C, Ar-C), 129.5 (2C, Ar-C), 129.9 (2C, Ar-C), 130.6 (Ar-C), 130.7 (Ar-C), 131.3 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 138.0 (C-2), 143.7 (Ar-C), 144.0 (Ar-C), 145.6 (Ar-C), 166.4 ((Ar)COOR).

MS von 90B (C₂₉H₃₂O₃, M = 428.56 g/mol)

(EI, 70 eV)

410 (M⁺-H₂O, 2%), 287 (75), 270 (100), 241 (8), 209 (7), 193 (9), 165 (10), 152 (2), 123 (6), 57 (4).

(CI, NH₄Cl, 80 eV)

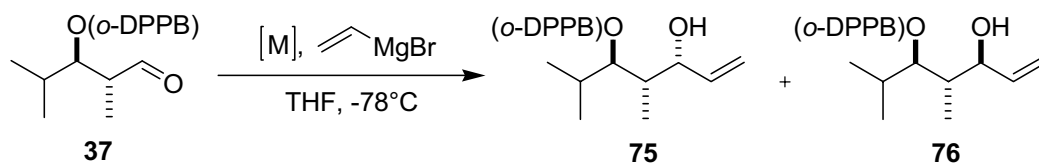
411 (M⁺+1-H₂O, 100%), 270 (70), 241 (6), 193 (6), 165 (9), 123 (15).

HRMS

Ber.: 410.2246 (M-H₂O)

Gef.: 410.2233 (M-H₂O)

17.5 Untersuchungen zur Chelatbildung am Aldehyd



Allgemeine Arbeitsvorschrift zu den Untersuchungen zur Chelatbildung (AAV8)

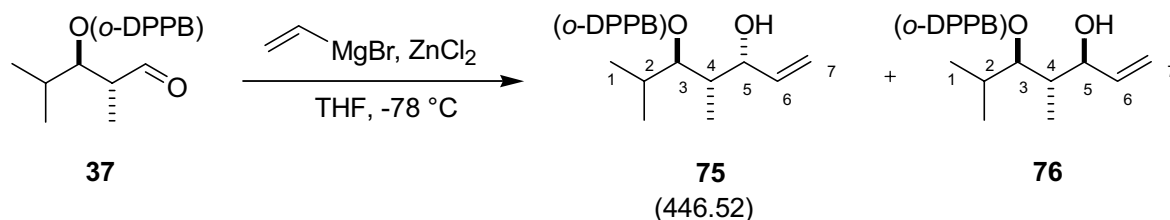
Zu der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (Ansatzgröße bezogen auf den Aldehyd, siehe **Tab Ex-3**) wurde bei -78°C die jeweilige Metallquelle gegeben und noch 10 min. gerührt. Anschließend wurde langsam Vinylmagnesiumbromid (1.0M in THF, 1.0 eq.) zugetropft und noch 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde mit wenig ges NH₄Cl-Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Das Verhältnis von **75/76** ist in **Tab. Ex-3** gezeigt und wurde aus dem Roh-¹H-NMR erhalten. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde jeweils verzichtet.

Tab. Ex-3

Nr.	Metallquelle	eq.	Ansatzgröße	<i>ds</i> 75:76 ^{a)}	Eliminierung
1	MgBr ₂ · Et ₂ O ^{b)}	3.0	0.30 mmol	84:16	73%
2	LiBr	1.0	0.40 mmol	75:25	
3	Cs ₂ CO ₃	1.3	0.15 mmol	86:14	73%
4	Ti(OMe) ₄	1.0	0.40 mmol	60:40	
5	Ti(Oi-Pr) ₄	1.3	0.15 mmol	78:22	4%
6	Fe ^{II} (acac)	1.0	0.40 mmol	NMR nicht auswertbar ^{c)}	
7	Fe ^{III} (acac)	1.0	0.22 mmol	NMR nicht auswertbar ^{c)}	
8	SnCl ₂	1.3	0.15 mmol	82:18	35%
9	ZnCl ₂	1.3	0.15 mmol	91:9	36%
10	SnCl ₄	1.0	0.22 mmol	Eliminiert + zersetzt	
11	ZrCl ₄	1.0	0.22 mmol	80:20	>20%
12	CeCl ₃	1.0	0.15 mmol	81:19	11%
13	Sm(OAc) ₃	1.0	0.22 mmol	76:24	>20%
14	Sm(NO ₃) ₃	1.0	0.22 mmol	Eliminiert + zersetzt	
15	Cr ^{III} (acac) ₃	1.0	0.22 mmol	69:31	>20%
16	Cr ^{III} K(SO ₄) ₃	1.0	0.22 mmol	78:22	
17	LaCl ₃ · 2LiCl	1.1	0.27 mmol	74:26	8%
18	Me ₂ AlCl	1.0	0.30 mmol	67:33	
19	Me ₂ AlCl ^{d)}	1.5	0.30 mmol	haupts. zersetzt	20%
20	Et ₂ AlCl	1.5	0.30 mmol	76:24	19%
21	1) CuBr · SMe ₂	1) 1.0	0.30 mmol	81:19	58%
	2) Et ₂ AlCl	2) 1.5			

^{a)} per ¹H-NMR bestimmt. ^{b)} frisch hergestellt. ^{c)} Lösung wurde nach dem Quenchen mehrfach mit ges. KCN-Lsg gewaschen, auch waschen mit wäbr. EDTA war nicht erfolgreich. ^{d)} Inverse Zugabe.

17.5.1 Darstellung von (3*R**,4*S**)-5-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-en-3-yl-2-(diphenyl-phosphino)benzoat **75** + **76** mittels Zinkchlorid/Vinylgrignard-Addition



Variante 1

Zu einer Lösung von 1.0 ml Vinylmagnesiumbromid (1.0M, 1.0 mmol, 1.0 eq.) wurden 136 mg frisch getrocknetes Zinkdichlorid (1.0 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml abs. THF gegeben und bei Raumtemperatur für 10 min gerührt. Anschließend wurde diese Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam 2.9 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.34 M, 1.0 mmol, 1.0 eq.) zugetropft. Es wurde noch 30 min bei dieser Temperatur und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 1 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequencht, die Phasen getrennt und die wäßr. Phase mit Ethylacetat (3 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Das Roh- ^1H -NMR zeigte mehr als 80% des Eliminierungsprodukts **68**, restliches Edukt **37** und einige unidentifizierte Nebenprodukte.

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Variante 2

Zu einer Lösung von 0.35 ml Vinylmagnesiumbromid (0.95M, 0.34 mmol, 1.0 eq.) wurden 47 mg frisch getrocknetes Zinkdichlorid (0.34 mmol, 1.0 eq.) gegeben und bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Diese Suspension wurde mit 1 ml abs. THF verdünnt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von 1.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.34 mmol, 1.0 eq.) getropft. Anschließend wurde noch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde mit wenig ges. NH_4Cl -Lösung gequencht, die Phasen getrennt und die wäßr. Phase mit Ethylacetat (3 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingengt. Das Roh- ^1H -NMR zeigte eine vollständige Eliminierung zu **68** und einige unidentifizierte Nebenprodukte

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

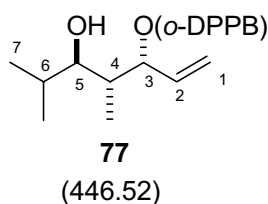
Variante 3

Zu 1.0 ml der Reaktionslösung des Aldehyds **37** (0.34 mmol, 1.0 eq.) wurde 47 mg frisch getrocknetes Zinkdichlorid (0.34 mmol, 1.0 eq.) gegeben und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 10 min gerührt. Anschließend wurde langsam 0.35 ml Vinylmagnesiumbromid (0.95M, 0.34 mmol, 1.0 eq.) zugetropft und noch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde mit wenig ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die wäßr. Phase mit Ethylacetat (3 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Das Roh- $^1\text{H-NMR}$ zeigte ein Verhältnis von **75:76** mit 87:13 und weniger als 5% Eliminierungsprodukt **68**.

Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

18 Umesterungen

Daten von **77**

 **$^1\text{H-NMR}$ (499.870 Hz, CDCl_3):**

$\delta = 0.81$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4-Me), 1.68 - 1.79 (m, 2H, 4-H, 6-H), 2.96 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.15 (brd, $J = 10.7$ Hz, 1H, 1-H_a), 5.22 (dd, $J = 17.1, 0.9$ Hz, 1H, 1-H_b), 5.81 (ddd, $J = 17.2, 10.8, 4.9$ Hz, 1H, 2-H), 5.90 (m_c, 1H, 3-H), 6.96 (m_c, 1H, Ar-H), 7.23 - 7.68 (m, 12H, Ar-H), 8.09 (m_c, 1H, Ar-H).

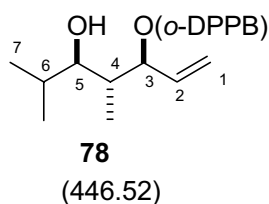
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125.692 Hz, CDCl_3):

$\delta = 10.0$ (*i*-Pr-Me), 13.9 (*i*-Pr-Me), 20.8 (4-Me), 29.1 (C-6), 41.3 (C-4), 75.5 (2C, C-3, C-5), 116.0 (C-1), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 7.0$ Hz, Ar-C), 128.6 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz, Ar-C), 128.8 (2C, Ar-C), 130.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.7$ Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 133.8 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.6$ Hz, Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 23.0$ Hz, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 135.8 (C-2), 137.7 (d, $J_{\text{C,P}} = 12.1$ Hz, Ar-C), 138.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 10.0$ Hz, Ar-C), 141.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 27.6$ Hz, Ar-C), 166.7 ((Ar)COOR).

^{31}P -NMR (121.468 Hz, CDCl_3): $\delta = (\text{s}) -3.81.$ **CH-Analyse von 77 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{P}$, $M = 446.52 \text{ g/mol}$)**

Ber. C 75.32 H 7.00

Gef. C 75.56 H 7.18

Daten von 78: **^1H -NMR (499.870 Hz, CDCl_3):**

$\delta = 0.74$ (d, 6.7 Hz, 3H, 4-Me), 0.76 (d, 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.90 (d, 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.60 (br s, 1H, OH) 1.70 (dsept, 6.7, 3.2 Hz, 1H, 6-H), 1.86 (m_c , 1H, 4-H), 3.13 (dd, 9.1, 3.2 Hz, 1H, 5-H), 5.11 (m_c , 2H, 1-H), 5.66 - 5.81 (m, 2H, 2-H, 3-H), 6.89 (m_c , 1H, Ar-H), 7.18 - 7.41 (m, 12H, Ar-H), 8.03 (m_c , 1H, Ar-H).

 ^{13}C -NMR (125.692 Hz, CDCl_3):

$\delta = 11.5$ (*i*-Pr-Me), 14.5 (4-Me), 20.3 (*i*-Pr-Me), 29.6 (C-6), 40.4 (C-4), 77.2 (C-5), 77.6 (C-3), 118.3 (C-1), 128.3 (Ar-C), 128.5 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 7.0 \text{ Hz}$, Ar-C), 128.6 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 7.3 \text{ Hz}$, Ar-C), 128.7 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 8.2 \text{ Hz}$, Ar-C), 130.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.7 \text{ Hz}$, Ar-C), 131.9 (Ar-C), 133.4 (C-2), 133.9 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.6 \text{ Hz}$, Ar-C), 134.0 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.6 \text{ Hz}$, Ar-C), 134.4 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 137.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 11.8 \text{ Hz}$, Ar-C), 138.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 11.2 \text{ Hz}$, Ar-C), 140.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 26.6 \text{ Hz}$, Ar-C), 166.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.3 \text{ Hz}$, (Ar)COOR).

 ^{31}P -NMR (121.468 Hz, CDCl_3): $\delta = (\text{s}) -4.66.$ **CH-Analyse von 78 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{P}$, $M = 446.52 \text{ g/mol}$)**

Ber. C 75.32 H 7.00

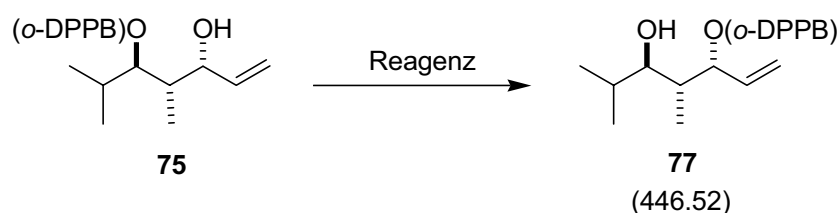
Gef. C 75.52 H 7.17

18.1 Tests mit verschiedenen Umesterungsreagenzien

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu den Umesterungsversuchen (AAV9)

Zu einer Lösung des Esters **76** (0.1-0.3 mmol, 1.0 eq.) in dem in **Tab. Ex-4** gezeigten Lösungsmittel (0.1-0.3M) wurde bei der angegebenen Temperatur das jeweilige Reagenz zugegeben und für die angegebene Zeit pro Temperaturstufe gerührt. Bei den Einträgen 4-21 in **Tab. Ex-4** erfolgte ein Quench mit ges. NH₄Cl-Lösung und anschließender Extraktion der wäbr. Phase mit Ethylacetat. Bei den Einträgen 28-35 wurde vor der NMR-Messung das Carbonat mit einem Spritzenfilter abfiltriert.

Tab. Ex-4



Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
1	<i>p</i> TsOH	1.0	Toluol	RT – refl.	0.5 h – 4 h	100:0:0
2	Sc(OTf) ₃ DMAP	0.6 2.9	CH ₂ Cl ₂	0 °C – RT – 40 °C	0.5 h – 2 h – 2 h	100:0:0
3	Sc(OTf) ₃	1.0	Toluol	100 °C (Druckschlenk)	1.5 d	Zerstört
4	nBuLi	1.1	THF	–100°C – RT	1 d	57:29:15
5	nBuLi	1.0	THF	–78°C – RT	4 h – 20 h	55:20:25
6	nBuLi	1.0	THF	–78°C – RT – refl.	1.5 h – 20 h – 3.5 h	29:74:6
7	tBuLi	1.0	Toluol	–78°C – RT	1 h ⁱ – 20 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 60:28:12
8	MeLi + CuI	je 1.0	THF	0 °C	30 min	67:33:0
9	MeLi + CuBr ·SMe ₂	je 1.0	THF	0 °C – RT	3 d	100:0:0
10	KH	1.7	THF	refl.	24 h	0:100:0

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
11	KH	1.6	THF	RT	20 h	0:100:0
12	KH	1.6	THF	0 °C – RT	0.5 h – 18 h	9:91:0
13	NaH	1.0	THF	0 °C – RT	2 h – 17 h	13(+24):35:24(+5)
14	NaH	1.0	THF	0°C – RT – refl.	2 h – 19 h – 3 h	0:100:0
15	NaH	1.0	CH ₂ Cl ₂	0 °C – RT	4 h – 6 h	11(+59):20:0(+10)
16	NaH	2.0	Toluol	0°C – RT – refl.	1 h – 20 h ⁱ – 4 h ⁱⁱ	ⁱ 43:44:13 ⁱⁱ 21:64:15
17	LiH	7.8	THF	–100°C – –35°C – RT	0.5 h -1.5 h ⁱ – 1.5 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 71:4:25
18	LiH	2.8	THF	RT	11 d	80:0:20
19	LiH	2.2	DMF	RT	20 h	92:0:8
20	CaH ₂	1.7	Toluol	RT – refl.	0.5 h – 4 h	38(+39):23:0
21	KOtBu + 18-Krone-6	1.0	Toluol	RT – refl.	1.5 h ⁱ – 1.5 h ⁱⁱ	ⁱ 83:17:0 ⁱⁱ 69:31:0
22	DBU	2.0	THF	0°C – RT	1.5 h ⁱ – 20 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 54:22:23
23	DBU	2.5	THF	RT	1 d	82:0:18
24	DBU	1.0	THF	RT – refl.	4 h – 3 h	41(+39):0:19
25	DBU + LiBr	je 0.5	THF	RT – refl.	1 h – 3 h	45:19:3(+25)
26	DMAP	1.1	THF	RT	48h	86(+14):0:0
27	P2-Base	1.0	THF	–78°C – RT	2 h ⁱ – 48 h ⁱⁱ	ⁱ 100:0:0 ⁱⁱ 100:0:0
28	Cs ₂ CO ₃	1.2	DMF	50°C - RT	5 h ⁱ – 20 h ⁱⁱ	ⁱ 58:12:30 ⁱⁱ 50:12:30(+8)

Nr.	Base	eq.	Lsgm.	Temperatur	Zeit ^{a)}	Ed.:Diol:Prod. ^{b)} [%]
29	CS ₂ CO ₃	1.0	DMF	RT – 50°C	48 h ⁱ – 3 h ⁱⁱ	ⁱ 64:0:36 ⁱⁱ 62:6:32
30	CS ₂ CO ₃	2.0	THF	refl. – RT	3.5 h ⁱ – 24 h ⁱⁱ	ⁱ 71:0:4(+20) ⁱⁱ 62:6:5(+27)
31	CS ₂ CO ₃	2.0	THF	RT	5d	64:0:36
32	CS ₂ CO ₃	1.0	THF	RT	3d	76:0:24
33	CS ₂ CO ₃	1.1	THF	RT – 60°C – RT	20 h ⁱ – 5 h – 1 h ⁱⁱ	ⁱ 91:0:9 ⁱⁱ 64:0:35
34	CS ₂ CO ₃	1.1	THF	RT	1 d	50:0:50*
35	K ₂ CO ₃	1.0	THF	RT	4 d	75(+25):0:0

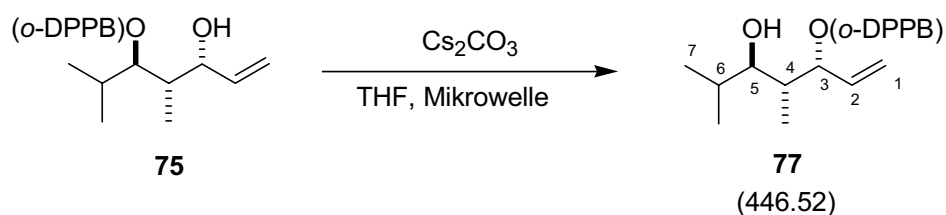
^{a)} Zeit pro Temperaturstufe. ^{b)} Aus ¹H-NMR-Integration bestimmt. In Klammern angegebene Werte beziehen sich auf entstandenes Oxid. * Hier wurde das andere Diastereomer **76** eingesetzt.

18.2 Optimierung der Umesterung

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu den Umesterungsversuchen (AAV10)

Zu CS₂CO₃ (0.1-0.3 mmol, 1.0 eq.) wurde unter Schutzgas eine Lösung des Esters **75** (0.1-0.3 mmol, 1.0 eq.) in absolutem THF (0.1-0.4M) gegeben. Das Mikrowellen-Gefäß wurde mit einer Bördelkappe verschlossen und für die angegebene Zeit pro Temperatur- und Energiestufe gerührt. Vor der NMR-Messung das Carbonat mit einem Spritzenfilter abfiltriert.

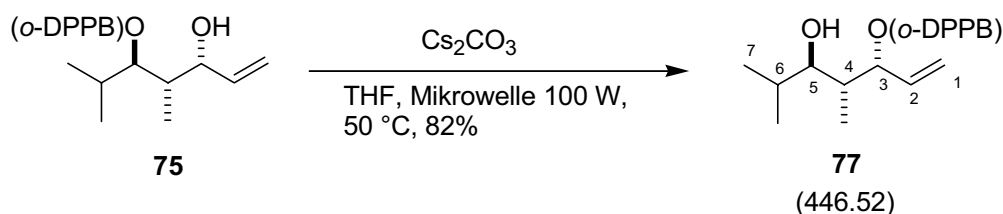
Tab. Ex-5



Eintrag	Temperatur [°C]	Mikrowellen-Energie [W]	Zeit [min]	Ergebnis ^[a] (Edukt: Umesterungsprod.)
1	A) 40 B) 45	-	A) 60 B) 180	A) 85:15 B) 76:24 ^[b]
2	40	35-40	45	90:10 ^[b]
3	A) 32 B) 50	A) 45 B) 80	A) 10 B) 15	A) 61:29 B) oxidiert
4	A) 45 B) 50 C) 55 D) 65	A) 100 B) 150 C) 150 D) 165	A) 45 B) 45 C) 45 D) 45	A) 80:20 B) 74:26 C) 74:26 ^[b] D) 67:33 ^[b]
5	45-49	140	60	58:42
6	45-50	165	60	61:39

Allgemeine Bedingungen: 1.0 eq. Cs₂CO₃, abs. THF, unter Argon. ^{A) - D)} Läufe, die nacheinander mit der gleichen Probe durchgeführt wurden, ohne zwischenzeitliche Aufreinigung.
^[a] bestimmt durch ¹H-NMR. ^[b] beginnt zu oxidieren.

18.2.1 Darstellung von (3*R**,4*R**,5*R**)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat **77** durch Umesterung mit Cs₂CO₃



Zu 146 mg Cs₂CO₃ (0.45 mmol, 1.0 eq.) wurde unter Schutzgas eine Lösung von 200 mg des Esters **75** (0.45 mmol, 1.0 eq.) in 2.0 ml absolutem THF gegeben und in der Mikrowelle mit folgendem Temperaturprogramm erhitzt:

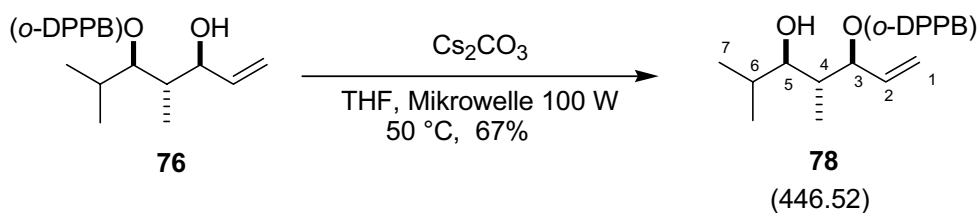
- Phase 1 (Aufheizzeit): 10 min mit langsamer Rampe von 5 min, max. 200 W, max. 50 °C

- Phase 2 (Reaktionszeit) 60 min mit langsamer Rampe von 5 min, max. 220 W, max. 70 °C

Die nach 15 min erreichte durchschnittliche Temperatur betrug 50 °C bei 100 W. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert, mit reichlich Dichlormethan nachgewaschen und eingengt. Nach der Reinigung mittels MPLC (Petrolether/TBME 90:10 mit einem Gradienten bis zu 87:13 über 35 min) konnten 75 mg des Produktesters **77** (0.17 mmol (37% isolierte Ausbeute, 82% d. Th.) und 110 mg des Edukts **75** (0.25 mmol, 55% reisoliert) erhalten werden.

Die NMR-Daten entsprechen den oben angegebenen.

18.2.2 Darstellung von (3*S**,4*R**,5*R**)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)-benzoat **78** durch Umesterung mit Cs₂CO₃



Zu 204 mg Cs₂CO₃ (0.63 mmol, 1.0 eq.) wurde unter Schutzgas eine Lösung von 280 mg des Esters **76** (0.63 mmol, 1.0 eq.) in 2.5 ml absolutem THF gegeben und in der Mikrowelle mit folgendem Temperaturprogramm erhitzt:

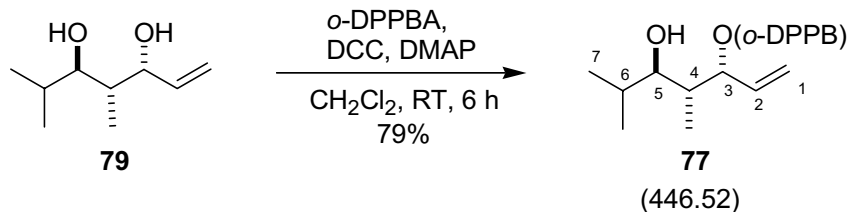
- Phase 1 (Aufheizzeit): 10 min mit langsamer Rampe von 5 min, max. 200 W, max. 50 °C
- Phase 2 (Reaktionszeit) 60 min mit langsamer Rampe von 5 min, max. 220 W, max. 70 °C

Die nach 15 min erreichte durchschnittliche Temperatur betrug 50 °C bei 100 W. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert, mit reichlich Dichlormethan nachgewaschen und eingengt. Nach der Reinigung mittels MPLC (Petrolether/TBME 90:10 mit einem Gradienten bis zu 85:15 über 35 min) konnten 104 mg des Produktesters **78** (0.22 mmol (36% isolierte Ausbeute, 67% d. Th.) und 130 mg des Edukts **76** (0.29 mmol, 46% reisoliert) erhalten werden.

Die NMR-Daten entsprechen den oben angegebenen.

18.3 Darstellung der Umesterungsprodukte auf anderem Weg

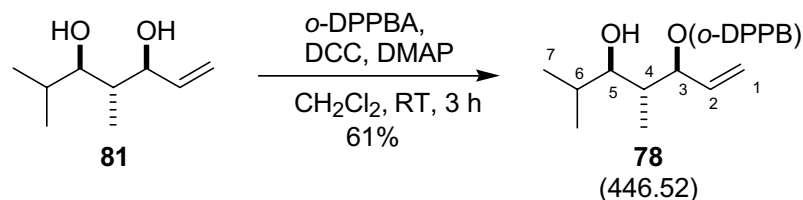
18.3.1 Darstellung von (3*R**,4*R**,5*R**)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (**77**)



Zu einer Lösung von 30.0 mg des Diols **79** (0.19 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml trockenem CH_2Cl_2 gab man 24.0 mg DMAP (0.20 mmol, 1.0 eq.) und 72.0 mg *o*-DPPBA (0.24 mmol, 1.2 eq.), rührte 5 min und gab dann 49 mg DCC (0.24 mmol, 1.2 eq.) zu. Es wurde 6 h gerührt, die Reaktionsmischung anschließend über Kieselgur filtriert und der Filterkuchen gut mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf Kieselgel bis zur Rieselfähigkeit im Vakuum getrocknet und anschließend säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Man erhielt 43 mg des Esters **77** (0.10 mmol, 63% Umsatz, Ausbeute 79% d. Th.) als hochviskoses, schwach gelbliches Harz und zusätzlich 8 mg des Di-Esters (0.02 mmol, 9%).

Die NMR-Daten entsprechen den oben angegebenen.

18.3.2 Darstellung von (3*S**,4*R**,5*R**)-5-Hydroxy-4,6-dimethylhept-1-en-3-yl-2-(diphenylphosphino)benzoat (**78**)



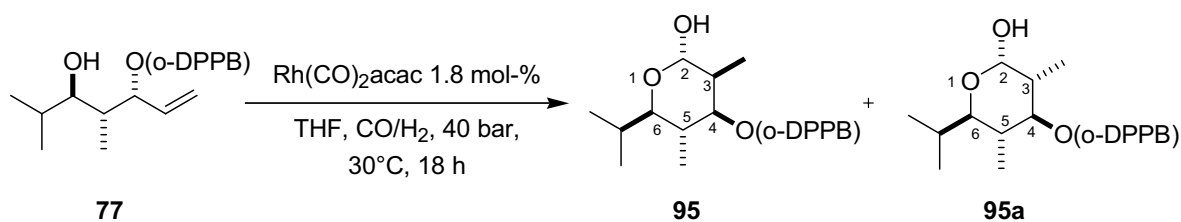
Zu einer Lösung von 85.0 mg des Diols **81** (0.54 mmol, 1.0 eq.) in 1.5 ml trockenem CH_2Cl_2 gab man 66 mg DMAP (0.57 mmol, 1.0 eq.) und 197 mg *o*-DPPBA (0.65 mmol, 1.2 eq.), rührte 5 min und gab dann 122 mg DCC (0.59 mmol, 1.1 eq.) zu. Es wurde 3 h gerührt und die Reaktionsmischung anschließend über Kieselgur filtriert und der Filterkuchen gut mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf Kieselgel bis zur

Rieselfähigkeit im Vakuum getrocknet und anschließend säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. Man erhielt 136 mg des Esters **78** (0.31 mmol, 93% Umsatz, Ausbeute 61% d. Th.) als hochviskoses, schwach gelbliches Harz und zusätzlich 30 mg des Di-Esters (0.039 mmol, 8%).

Die NMR-Daten entsprechen den oben angegebenen.

19 Erneute Hydroformylierung

19.1.1 Darstellung von (2*S**,3*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-*o*-(diphenylphosphino)benzoat (**95**)



Analog zu **AAV4** wurden 100 mg des Esters **77** (0.224 mmol, 1.0 eq.) mit 1.0 mg $\text{Rh(CO)}_2\text{acac}$ (4.03×10^{-3} mmol, 1.8 mol-%) in 5 ml abs. THF nach 18 h Reaktionszeit das Lactol **95** mit einer *ds* von 82:18 und einer *rs* von 95:5 erhalten (Umsatz 100%), das ohne weitere Aufarbeitung sofort weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (499.730 MHz, C₆D₆):

δ = [0.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 5-Me)], 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 5-Me), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 3-Me), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.63-1.82 (m, 1H, *i*-Pr-H), 1.85-1.94 (m, 1H, 5-H), 2.35 (m_c, 1H, 3-H), 3.53 (m_c, 1H, 6-H)*, [4.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2-H)], 4.84 (brs, 1H, 2-H), [5.39 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H, 4-H)], 5.53 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H, 4-H), 6.89-7.16 (m, 9H, Ar-H), 7.33-7.46 (m, 4 H, Ar-H), 8.12 (m_c, 1H, Ar-H).

* = zum Teil überlagert von THF-Signal [] = Diastereomer **95a**

^{13}C -NMR (125.657 MHz, C_6D_6)

$\delta = 11.6$ (*i*-Pr-Me), [12.7 (5-Me)], 13.1 (5-Me), 14.5 (*i*-Pr-Me), 20.9 (3-Me), 28.4 (*i*-Pr-C), 32.5 (C-5), 37.0 (C-3), [38.3 (C-3)], 76.4 (C-4), [76.4 (C-6)], 81.2 (C-6), [95.9 (C-2)], 96.9 (C-2), 126.5-126.8 (7C, Ar-C)*, 130.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, Ar-C), 131.8 (Ar-C), 134.4 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.8$ Hz, Ar-C), 134.5 (d, 2C, $J_{\text{C,P}} = 20.8$ Hz, Ar-C), 135.0 (Ar-C), 135.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 10.1$ Hz, Ar-C), 139.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 12.6$ Hz, Ar-C), 139.1 (d, $J_{\text{C,P}} = 9.9$ Hz, Ar-C), 141.1 (Ar-C), 166.1 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.0$ Hz, (Ar)COOR).

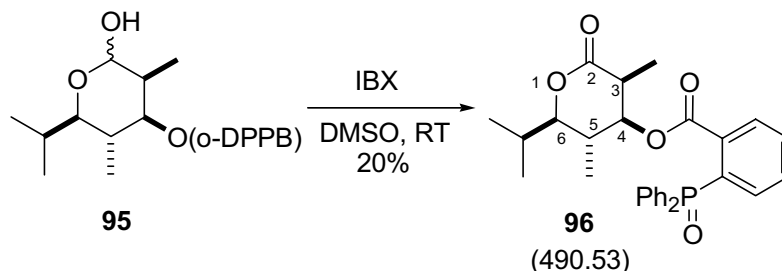
* = wird überlagert. [] = Diastereomer **95a**

 ^{31}P -NMR (161.976 MHz, C_6D_6)

$\delta =$ (s) -5.16, [(s) -4.59].

[] = Diastereomer **95a**

19.1.2 Darstellung von (2*R**,3*R**,4*S**,5*S**)-6-Isopropyl-3,5-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl 2-(diphenylphosphoryl)benzoat (**96**)



Zu der Reaktionslösung des Lactols **95** (aus der Hydroformylierung) in THF (4.5 ml, 0.22 mmol, 1.0 eq.) wurde bei RT eine Lösung von IBX (123 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq.) in DMSO (2 ml) über 15 min zugetropft und noch 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 ml ges. NaCl-Lösung gequenchet, die Niederschlag wurde abfiltriert und die wäbr. Phase mit TBME (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (CH/EE 1:1) erhielt man **96** als gelblich zähes Harz (22 mg, 0.04 mmol, 20% des Hauptisomers).

 ^1H -NMR (499.730 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.86$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-Me), 1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3-Me), 1.73-1.87 (m, 2H, 5-H, *i*-Pr-H), 2.71 (dq, $J =$

6.9, 3.7 Hz, 1H, 3-H), 3.69 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 4.89 (dd, 3.7, 2.4 Hz, 1H, 4-H), 7.10 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.71 (m, 12 h, Ar-H), 7.86 (m_c, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (125.657 MHz, CDCl₃)

$\delta = 11.5$ (3-Me), 14.9 (*i*-Pr-Me), 15.9 (5-Me), 20.0 (*i*-Pr-Me), 29.4 (*i*-Pr-C), 36.7 (C-3), 37.2 (C-5), 78.2 (C-4), 85.3 (C-6), 128.2 (Ar-C), 128.3 (d, $J_{C,P} = 8.2$ Hz, 2C, Ar-C), 128.4 (d, $J_{C,P} = 8.2$ Hz, 2C, Ar-C), 130.6 (Ar-C), 131.0 (Ar-C), 133.4 (d, $J_{C,P} = 22.9$ Hz, 2C, Ar-C), 133.6 (d, $J_{C,P} = 23.0$ Hz, 2C, Ar-C), 134.1 (Ar-C), 134.2 (d, $J_{C,P} = 8.9$ Hz, Ar-C), 137.8 (d, $J_{C,P} = 6.3$ Hz, 2C, Ar-C), 165.5 (d, $J_{C,P} = 2.9$ Hz, O-C=O), 173.6 (C-1).

³¹P-NMR (161.976 MHz, CDCl₃)

$\delta =$ (s) 31.06.

MS von 96 (C₂₉H₃₁O₅P, M = 490.53 g/mol)

(EI, 70 eV)

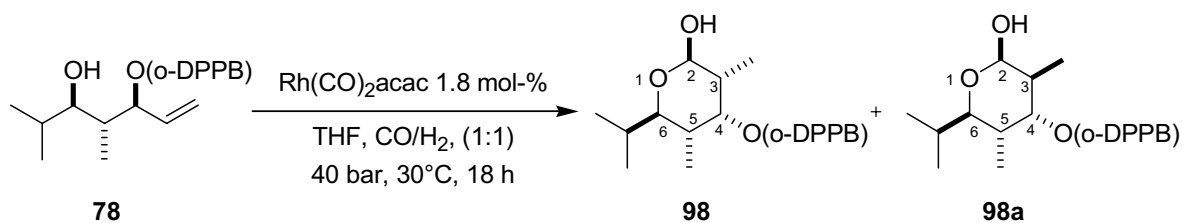
413 (M⁺-(C₆H₅), 2%), 323 (61), 305 (100), 277 (98), 245 (59), 227 (19), 199 (34), 152 (21), 125 (30), 96 (68), 67 (14), 41 (18).

HRMS

Ber.: 413.1518 (M-(C₆H₅))

Gef.: 413.1513 (M-(C₆H₅))

19.1.3 Darstellung von (2*R**,3*R**,4*R**,5*R**,6*R**)-2-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-*o*-(diphenylphosphino)benzoat (**98**)



Analog zu **AAV4** wurden 31 mg des Esters **77** (0.07 mmol, 1.0 eq.) mit 0.31 mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ (1.21×10^{-3} mmol, als Maßlösung in THF, 1.8 mol-%) in 4 ml abs. THF nach 18 h Reaktionszeit das Lactol **98** mit einer *ds* von 83:17 erhalten (Umsatz 97%).

¹H-NMR (499.730 MHz, C₆D₆):

δ = [0.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5-Me)], 0.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5-Me), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-Me), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *i*-Pr-Me), [1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H, *i*-Pr-Me)], 1.47-1.54 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.60-1.69 (m, 1H, *i*-Pr-H), 3.42 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz 1H, 6-H), [3.47 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H, 6-H)], 4.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 2-H), [5.27 (brt, J = 2.9 Hz, 1H, 4-H)], 5.35 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 6.81-7.13 (m, 9H, Ar-H), 7.35-7.44 (m, 4 H, Ar-H), 8.11 (m_c, 1H, Ar-H).

[] = Diastereomer **98a**

¹³C-NMR (125.657 MHz, C₆D₆)

δ = 12.4 (5-Me)*, 12.5 (3-Me)*, 13.4 (*i*-Pr-Me), 20.6 (*i*-Pr-Me), 28.4 (*i*-Pr-C), 37.2 (C-5), 42.5 (C-3), 77.8 (C-4), [76.4 (C-6)], 79.1 (C-6), 97.6 (C-2), 128.3-128.8 (7C, Ar-C)*, 131.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.2 Hz, Ar-C), 132.2 (Ar-C), 134.2 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 20.4 Hz, Ar-C), 134.3 (d, 2C, $J_{C,P}$ = 21.5 Hz, Ar-C), 134.6 (2C, Ar-C), 138.9 (d, $J_{C,P}$ = 11.8 Hz, Ar-C), 139.1 (d, $J_{C,P}$ = 12.3 Hz, Ar-C), 141.7 (Ar-C), 165.8 ((Ar)COOR).

* = ggf. vertauschbar. ** = wird überlagert.

³¹P-NMR (161.976 MHz, C₆D₆)

δ = (s) -4.24, [(s) -29.82].

[] = Oxid von **98**

MS von 98 (C₂₉H₃₃O₄P, M = 476.21 g/mol)

(EI, 70 eV)

433 (M⁺-C₃H₇, 1%), 323 (20), 305 (100), 183 (5), 152 (3), 77 (1), 43 (3).

(CI, NH₄Cl, 80 eV)

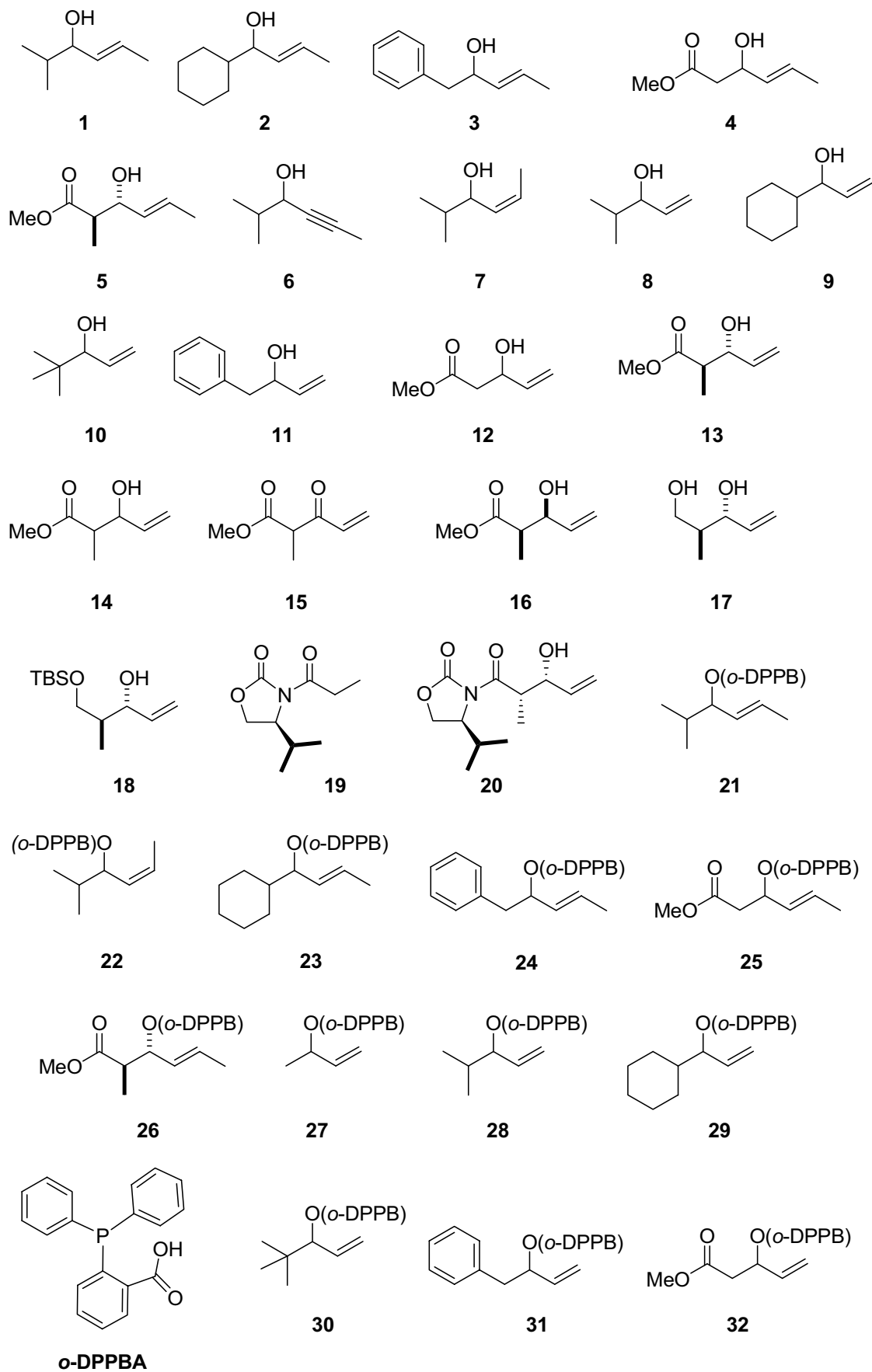
477 (M⁺+1, 100%), 447 (15), 393 (1), 363 (1), 305 (100), 277 (3), 229 (4), 183 (5), 153 (5).

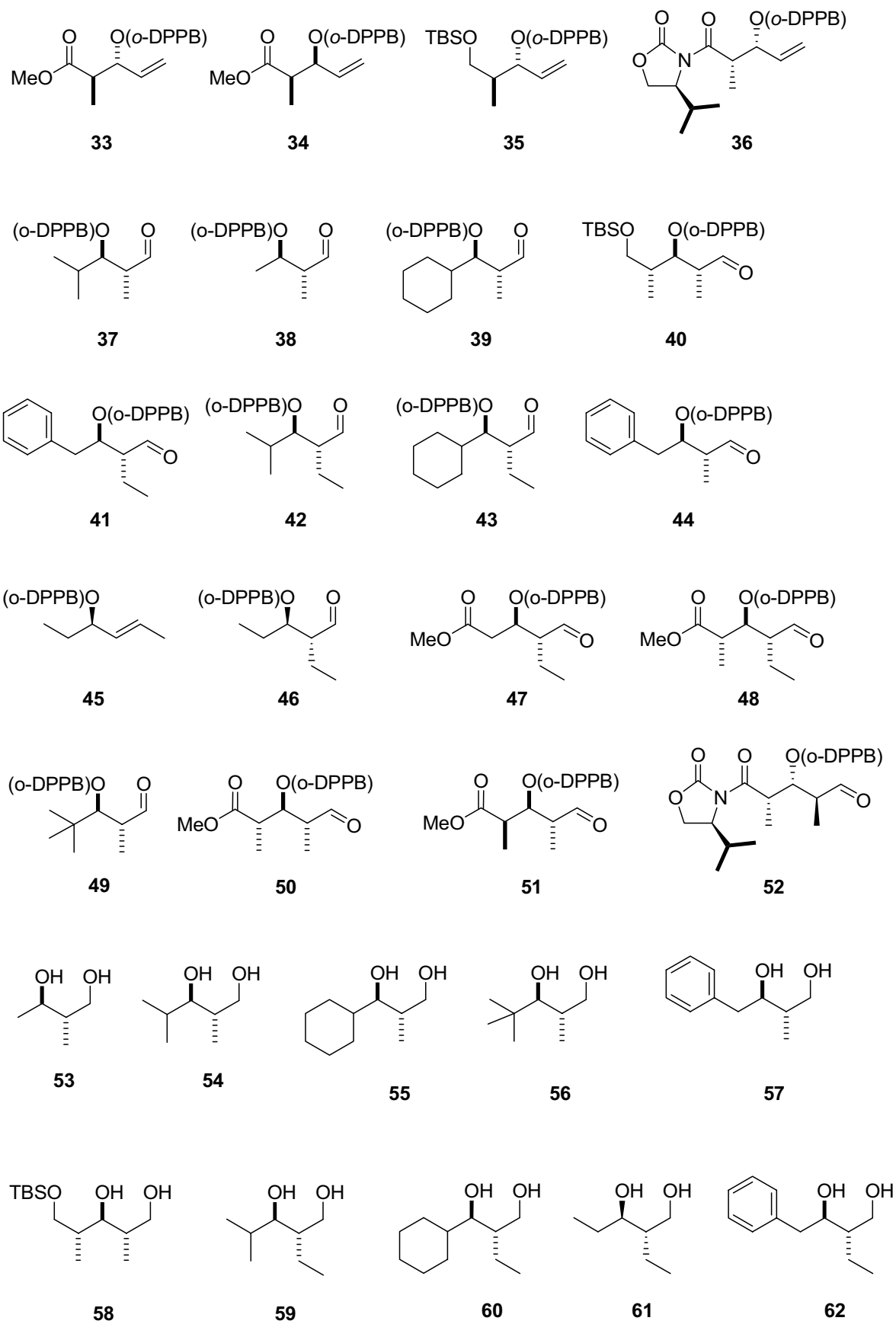
HRMS

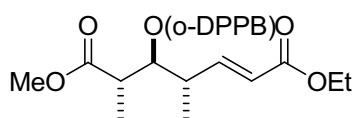
Ber.: 433.1569 (M-C₃H₇)

Gef.: 433.1569 (M-C₃H₇)

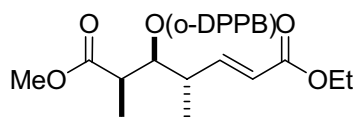
20 Formelverzeichnis



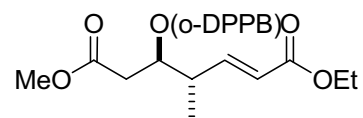




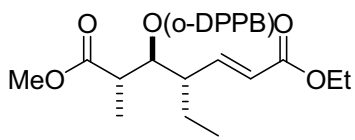
63



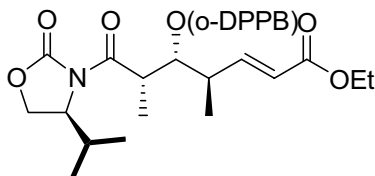
64



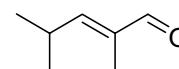
65



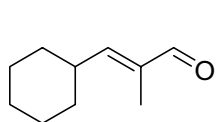
66



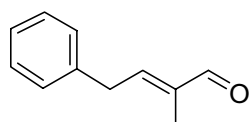
67



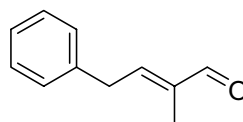
68



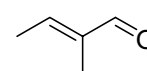
69



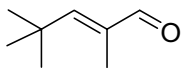
70



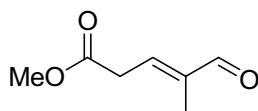
71



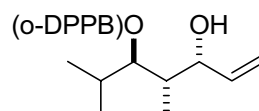
72



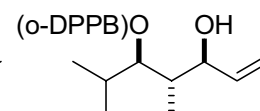
73



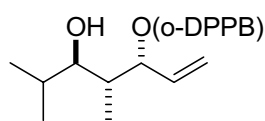
74



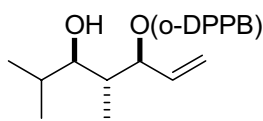
75



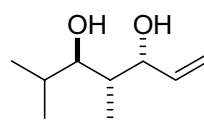
76



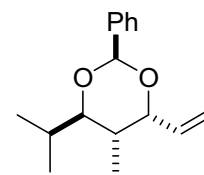
77



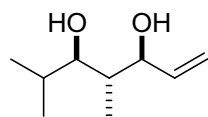
78



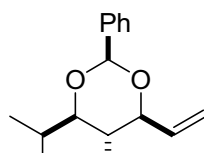
79



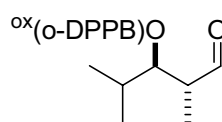
80



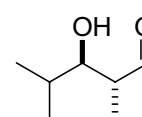
81



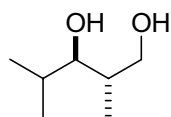
82



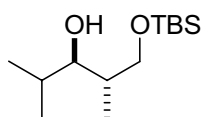
83



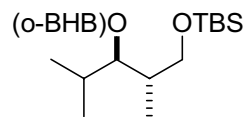
84



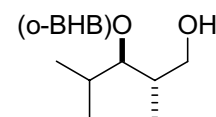
85



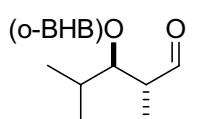
86



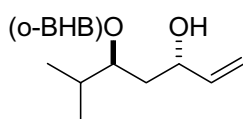
87



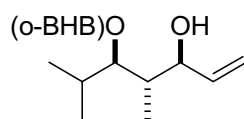
88



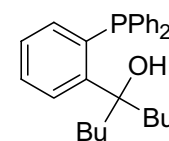
89



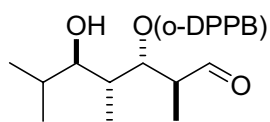
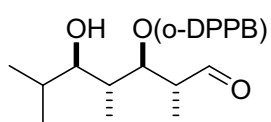
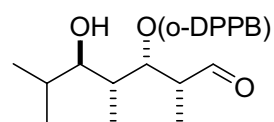
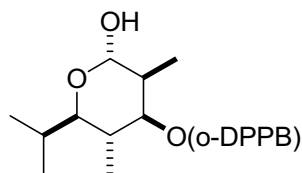
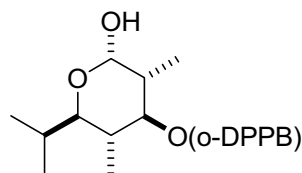
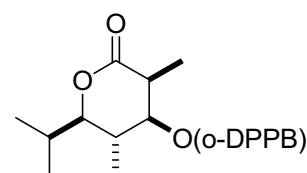
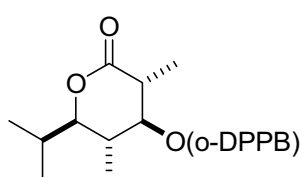
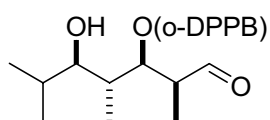
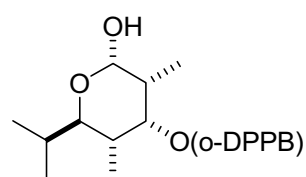
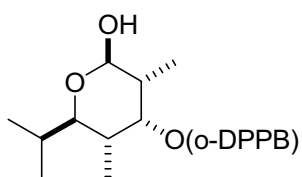
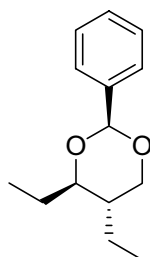
90A



90B



91

**92****93****94****95(ax)****95a(ax)****96****96a****97****98(ax)****98(eq)****99**

21 Literatur

- [1] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* 1995, 107, 285-307; b) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.
- [2] E. J. Corey, X.-M. Cheng, "The logic of Chemical Synthesis", John Wiley & sons, New York 1995.
- [3] a) J. B. Hendrickson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784-5800; b) J. B. Hendrickson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5439-5450; c) J. B. Hendrickson, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1328-1338.
- [4] I. Ojima (Ed.), „*Catalytic Asymmetric Synthesis*“, Wiley-VCH, Weinheim, 2. Ed., **2000**.
- [5] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3841-3864.
- [6] a) D. Y. Curtin, *Rec. Chem. Prog.* **1954**, 15, 111; b) E. L. Eliel, „*Stereochemistry of Carbon Compounds*“, McGraw Hill, New York, **1962**.
- [7] G. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334-338.
- [8] R. W. Hoffman, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.
- [9] R. W. Hoffman, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1123-1146.
- [10] R. W. Hoffman, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3841-3864.
- [11] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.
- [12] Eine allgemeine Übersicht gibt: B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519-1524.
- [13] Hydroformylierung von Methallyl-*o*-DPPB-Estern: a) B. Breit, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3021-2023; b) B. Breit, M. Dauber, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2819-2827; c) B. Breit, S. K. Zahn, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4870-4877; d) B. Breit, G. Heckmann, S. K. Zahn, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 425-434.
- [14] Hydroformylierung von Homomethallyl-*o*-DPPB-Estern: a) B. Breit, *Chem. Commun.* **1997**, 591-592; b) B. Breit, *Eur J. Org. Chem.* **1998**, 1123-1134.
- [15] B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Cat.* **2001**, 343, 429-432.
- [16] C. Rein, Diplomarbeit, Universität Freiburg, **2004**; C. Rein, unveröffentlichte Ergebnisse **2006**.
- [17] Roelen, O. (Chemische Verwertungsgesellschaft mbH Oberhausen), DE 849.548 (1938/1952); O. Roelen, *Angew. Chem.* **1948**, A60, 62.

- [18] K. Weissermehl, H.-J. Arpe, „*Industrielle organische Chemie*“, VCH Weinheim, **1988**, S.133f.
- [19] R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4023.
- [20] F. H. Jardine, *Polyhedron*, **1982**, *1*, 569.
- [21] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, *1*, 1-36.
- [22] Eine Übersicht geben: a) C. D. Frohning, C. W. Kohlpainter in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH Weinheim, **1996**, Kap. 2.1.1, 29-104; b) P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer Acad. Publ. Dordrecht, **2000**; c) J. K. Stille in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Oxford, **1991**, 913-950; d) J. A. Moulijn, P. W. N. M. van Leeuwen, R. A. van Santen, *Catalysis – An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, **1995**, 199-248.
- [23] M. Kranen-Burg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-3089.
- [24] E. Billig, A. G. Abatjoglou, D. R. Bryant (UCC), US Patent 4769498 (**1988**); *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 287.
- [25] a) I. Ojima, D. M. Iula, M. Tzamarioudaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4599-4602; b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078-7079.
- [26] a) B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608-6609; b) B. Breit, W. Seiche, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1666-1669; c) W. Seiche, A. Schuschkowski, B. Breit, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 1488-1494; d) M. Weis, C. Waloch, W. Seiche, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188-4189.
- [27] A. I. M. Keulemans, A. Kwantes, T. van Bavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1948**, *67*, 298.
- [28] B. Breit, S. K. Zahn, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870-4877.
- [29] a) B. Breit, *Chem. Commun.* **1997** 591-592; b) B. Breit, *Liebigs Ann.* **1997**, 1841-1851; c) B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123-1134.
- [30] I. Paterson, *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*(12), 1821-1830.
- [31] F. E. Ziegler, A. Kneisley, J. K. Thottathil, R. T. Wester, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434-5442.

- [32] (a) J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751-2754; (b) J. L. Wood, B. D. Thompson, N. Yusuff, D. A. Pflum, M. S. P. Matthaues, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2097-2098. (c) J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747-2756.
- [33] J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501-1510.
- [34] R. Kane, *J. Prakt. Chem* **1838**, *15*, 129.
- [35] Eine gute Übersicht über moderne Aldolchemie gibt: R. Mahrwald (Ed.) „*Modern Aldol Reactions*“ Wiley VCH Weinheim, **2004**.
- [36] T. Yan, A. Hung, H. Lee, C. Chang, W. Liu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3301-3306.
- [37] R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angw. Chem.* **1989**, *101*(4), 490-491.
- [38] Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *Chem. Commun.* **1981**, 162-163.
- [39] N. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1983**, 297.
- [40] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449.
- [41] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- [42] Siehe (unter anderem) G. W. Kramer, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(13), 2292-2299; H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(2), 499-504; H. C. Brown, K. Ganesan, R. K. Dhar, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(14), 3767-3772; H. C. Brown, K. Ganesan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336-2340; H. C. Brown, K. Ganesan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7346-7352.
- [43] H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7162-7169.
- [44] R. Brückner, „*Reaktionsmechanismen*“, 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, **2004**, S.556ff.
- [45] a) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23; b) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3; c) D. A. Evans, J. T. Shaw, *L'actualité chimique* **2003**, *4-5*, 35-38.
- [46] D.A. Evans, J.S. Tedrow, J.T. Shaw, C.W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.
- [47] Für einen Übersichtsartikel siehe: K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961-998.
- [48] G. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.
- [49] Einen Überblick gibt B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
- [50] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

- [51] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [52] C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *Chem. Commun.* **1985**, 441.
- [53] D. Rajagopal, M. S. Moni, S. Subramanian, S. Swaminathan, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1631.
- [54] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- [55] H. Brinkmann, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2395.
- [56] W. R. Roush, M. A. Adams, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.
- [57] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348.
- [58] K. A. Scheidt, A. Tasaka, T. D. Bannister, M. D. Wendt, W. R. Roush, *Angew. Chem.* **1999**, *111*(11), 1760-1762.
- [59] R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*(1), 112-114.
- [60] S. Zahn, Dissertation, Heidelberg, Cuvillier Verlag Göttingen **2001**.
- [61] B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.*, **2004**, 114-115.
- [62] Vergleiche u. A. E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 111-133.
- [63] J. L. Belelie, J. M. Chong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5552-5555.
- [64] O. Grummitt, J. Splitter, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**; *74*(15), 3924-3929.
- [65] J. Fässler, A. Linden, S. Bienz, *Tetrahedron* **1999**, *55*(6), 1717-1730.
- [66] J. A. M. van den Goorberg, L. E. Y. Nonneman, A. van der Gen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1985**, *104*(11), 277-281.
- [67] G. Fráter, U. Müller, W. Gunther, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1269-1272.
- [68] M. Ceroni, U. Sequin, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*(31), 302-317.
- [69] D. J.-S. Tsai, M. M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3915-3918.
- [70] D. A. Oare, M. A. Henderson, M. A. Sanner, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132-157.
- [71] C. Nativi, N. Ravida, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1951-1955.
- [72] S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4449-4456.
- [73] D. Craig, M. W. Pennington, P. Warner, *Tetrahedron* **1999**, *55*(47), 13495-13512.
- [74] A. Mordini, D. Peruzzi, F. Russo, M. Valacchi, G. Reginato, A. Brandi, *Tetrahedron* **2005**, *61*(13), 3349-3360.

-
- [75] D. S. Dodd, A. C. Oehlschlager, N. H. Georgopapadakou, A.-M. Polak, P. G. Hartman, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(28), 7226-7234.
- [76] I. Umezawa, M. Nozawa, S. Nagumo, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1111-1118.
- [77] T. Nakata, Y. Tani, M. Hatozaki, T. Oshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1411.
- [78] C. H. Heathcock, B. L. Finkelstein, E. T. Jarvi, P. A. Radel, C. R. Hadley, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1922-1942.
- [79] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chemie*, **1978**, 90, 602-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 30, 569-583.
- [80] MMFF-Kraftfeld, Programm Spartan, Monte-Carlo-Rechnungen, 1000 Strukturen, max. 9999 Schritte; vgl. Lit.81.
- [81] A. Gebert, Diplomarbeit Universität Freiburg, **2003**.
- [82] Nicht publizierte Ergebnisse aus diesem Arbeitskreis.
- [83] B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1123-1134.
- [84] P. W. N. M. van Leeuwen, „*Homogeneous catalysis*“, Kluwer Academic Publishers Dordrecht, **2004**, 139-168.
- [85] D. Breuninger, Dissertation Universität Freiburg, **2004**.
- [86] Die Annahme gründete sich auf ein Experiment mit dem 1,2-disubstituierten Analogon (in Toluol, A. Gebert, Diplomarbeit).
- [87] Unter anderen beobachteten diese Nebenreaktion auch: W. Picoul, O. Bedel, A. Haudrechy, Y. Langlois, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 235-249; M. T. Crimmins, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5473-5476, S. R. Chemler, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1319-1333.
- [88] *Organikum*, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**.
- [89] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- [90] K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1999-2001. Review: D. J. Faulkner, *Synthesis* **1971**, 175.
- [91] Beispiele liefern unter anderem: a) T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(7), 1372-1375 mit Khafrefungin; b) G. Dahmann, R. W. Hoffmann, *Liebigs Annalen der Chemie* **1994**, 8, 837-845 mit Muamvatin
- [92] D. J. Ager, „The Peterson Olefination Reaction“, *Org. React.* **1990**, 38, 1-223.

- [93] B. J. Adger, C. Berrett, J. Brennen, P. McGuigan, M. A. McKervey, B. Tarbit, *Chem. Commun.* **1993**, 15, 1220-1222.
- [94] P. Varelis, B. L. Johnson, *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 43-51.
- [95] F.-W. Ullrich, K. Rotscheidt, E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1737-1744.
- [96] D. E. McGreer, N. W. K. Chiu, *Can. J. Chem.* **1968**, 46(13) 2225-2232.
- [97] P. Demel, Dissertation Universität Freiburg, **2003**.
- [98] Siehe unter anderem: E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3189; D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748-2755; G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1367-1371; M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Letters* **1968**, 9(18), 2199-2204; N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1, 61; Bürgi, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956-1957; H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, 30(12), 1563-1572; H. B. Bürgi, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956-1957; E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3353-3361.
- [99] D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3583-3586.
- [100] A. G. H. Wee, F. Tang, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1070-1081.
- [101] G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesis*, **1977**, 130-133.
- [102] B. H. Lipshutz "Organometallics in Synthesis. A Manual", M. Schlosser (Herausg.), Verlag Wiley and Sons; 2. Auflage, New York, **2004**.
- [103] Siehe z. B.: B. H. Lipshutz „*Comprehensive Organic Synthesis; Additions to C-X- π -Bonds Part I*“, Kap. 1.4; B. M. Trost (Herausg.), Pergamon Press, London, **1991**.
- [104] R.H. Wollenberg, K.F. Abizati, R. Peries, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7365-7367.
- [105] T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4370-4382.
- [106] R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253-5261; vergleiche auch: B. Lipshutz, „*Organometallics in Organic Synthesis*“, M. Schlosser (Herausg.), John Wiley and Sons Ltd., 2. Auflage, **2004**, S.667-815.
- [107] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, „*Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*“, 6. überarbeitete Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [108] D. W. C. MacMillan, A. B. Northrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6798-6799.
- [109] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238-1256.

-
- [110] G. S. Gokavi, J. R. Javali, *Oxidation Commun.* **1988**, 11(3-4), 205-216; V. V. Krivykh, M. V. Tolstaya, M. I. Rybinskaya, *Izvest. Akad. Nauk SSSR*, **1980**, 12, 2835-2837.
- [111] A. Krasovski, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 511-515.
- [112] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4262-4263.
- [113] A. R. Bader, L. O. Cummings, H. A. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(9), 4195-4197.
- [114] O. M. Jakiwczyk, K. E. Nielsen, H. N. de Carvalho, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(37), 6541-6544.
- [115] P. Krasik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(24), 4223-4226.
- [116] H. Zhao, A. Pendri, R. B. Greenwald, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(21), 7559-7562.
- [117] O. Meth-Cohn, *Chem. Commun.* **1986**, 4, 695-697.
- [118] A. Katoh, T. Lu, B. Devadas, S.P. Adams, J. I. Gordon, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1991**, 56(2), 731-735.
- [119] G. Fráter, U. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(17), 2753-2756.
- [120] A. K. Ghosh, C. Liu, *Chem. Commun.* **1999**, 17, 1743-1745.
- [121] S. Hatakeyama, K. Satoh, K. Sakurai, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(24), 2717-2720.
- [122] Y. Yoshida, Y. Ukaji, S. Fujinami, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1998**, 27(10), 1023-1025.
- [123] J. Otera, *Esters*, Wiley VCH, New York, **2003**.
- [124] M. Emmert, *Diplomarbeit*, Freiburg **2004**.
- [125] S. Hanessian, Q. Meng, E. Olivier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(30), 5393-5396.
- [126] R. M. Lawrence, P. Perlmutter, *Chem. Lett.* **1992**, 21(2), 305-308.
- [127] S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2578-2579.
- [128] D. Seebach, A. Thaler, D. Blaser, S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1102-1118.
- [129] P. Ilankumaran, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3086-3089.
- [130] S. D. Burke, T. S. McDermott, C. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2715-2718.
- [131] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341(2), 186-190.

- [132] Eine Suche auf www.pubs.acs.org lieferte über 1500 aktuelle Einträge, für Veresterungen z. B. S. Crosignani, P. D. White, B. Linclau, *Org. Lett.* **2002**, 4(17), 2961-2963.
- [133] Macromodel Version 4.1.012, Department of Chemistry, Columbia University, New York, N. 10027; F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipto, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11(4), 440-467.
- [134] Vgl. diverse Lehrbücher der Organik, unter anderem: F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH Weinheim, 3. Auflage, **1995**
- [135] E. Reyes, A. Córdova, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 6605-6609; A. Córdova, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, *Chem. Comm.* **2005**, 2047-2049; M. Nakata, H. Enari, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3283-3296.
- [136] B. E. Love, E. g. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755-3756.
- [137] I. Umezawa, M. Nozawa, S. Nagumo, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1111-1118.
- [138] B. Breit, Habilitation, Marburg, **1998**; bzw. J. E. Hoots, T. B. Rauchfuss, D.-A. Wroblewski, *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 175-179.
- [139] R. Zibuck, J. M. Streiber, *J. Org. Chem.* **1989**, 54(19), 4717-4719.
- [140] B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3878-3880; C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5401-5403.
- [141] W. Wykiel, J.-J. Lohmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 1337-1346.
- [142] M. T. Crimmins, B. W. King, P. S. Watson, L. E. Guise, *Tetrahedron* **1997**, 53(26), 8963-8974.
- [143] T. Sunazuka, T. Hirose, T. Shirahata, Y. Harigaya, M. Hayashi, K. Koniyama, S. Omura, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2122-2123.
- [144] W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4275-4823.
- [145] R. O. Duthaler, P. Herold., S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 659.
- [146] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1990**, 112(17), 6339 – 6348.
- [147] Y. Kobayashi, S. Oishi, K. Iseki, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44(11), 2003-2008.

-
- [148] R. Pilli, C.K.Z. de Andrade, C.R.O. Souto, A. De Meijere, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811-7819.
- [149] M. Kurosu, M. Lorca, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1205-1209.
- [150] A. F. Hourri, M. T. Didiuk, Z. Xu, N. R. Horan, A. H. Hoveyda, *J. Amer. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614 – 6624.
- [151] H. Arimoto, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5491-5494.
- [152] T. Schmidlin, W. Zürcher, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*(23), 235-250.
- [153] F. Yokokawa, H. Fujiwara, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759–1775.
- [154] Q.-Z. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, *126*(42), 13708-13713.
- [155] i) D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3583-3586; ii) A. G. H. Wee, F. Tang, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1070-1081; iii) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesis*, **1977**, 130-133; iv) R.H. Wollenberg, K.F. Abizati, R. Peries, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7365-7367; v) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4370-4382; vi) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.
- [156] Vgl. O. Abillard, Promotion.
- [157] J. A. Marshall, X. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6246-6248.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2003 bis Dezember 2006 am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. Breit. Ihm möchte ich besonders für die interessante Themenstellung, die vielen wertvollen Anregungen und die hilfreichen Diskussionen danken.

Bei Herrn Prof. Dr. R. Brückner bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein Dank gilt auch der Service- und Analytikabteilung des Instituts für Organische Chemie und Biochemie, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und stets auch eine Lösung fanden. Besonders hervorheben möchte ich Herrn Dr. Wörth (MS), der die *o*-DPPB-Ester doch noch „das Fliegen lehrte“ und Herrn Dr. Keller (NMR), der durch viel Einsatz und unterschiedlichste NMR-Experimente immer Licht in den Dschungel meiner Stereoisomere brachte.

Allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitarbeitern des Arbeitskreises gilt mein Dank für die stete Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima. Besonders unsere gemütliche Runde im Kaffeezimmer und unsere Grillabende werden mir immer in Erinnerung bleiben. Im Kampf gegen den Computer möchte ich mich bei Christoph Waloch und Wolfgang Seiche bedanken, bei letzterem auch besonders für Krisenmanagement aller Art! Ein „Merci“ für die gute Laborgemeinschaft gebührt außerdem Dr. Delphine Breuninger und Olivier Abillard.

Für tatkräftige Hilfe möchte ich mich weiterhin bei meinem Mitarbeiterpraktikanten Ben Roach bedanken und bei Leo, der oft „romantische Ochsen“ kristallisierte.

Weiterhin danke ich Prof. Bernhard Breit, Christian Rein, Wolfgang Seiche, Jörg Wieland, Christopher Studte und Olivier Abillard für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskripts.

Spezieller Dank gilt auch Meike und Uli, die niemals in Versuchung geraten einfach aufzulegen.

Vor allem aber möchte ich meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt haben und sowieso immer hinter mir stehen.

