

***Kupplungen chiraler Boronsäureester mit
Abgangsgruppe in α -Position und chiralen
Carbenoiden***

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaft

-Dr. rer. nat.-

vorgelegt der

**Fakultät für Chemie der
Universität Duisburg-Essen,
Campus Essen**

von

Kevin Bojaryn

geboren in Velbert

Essen, September 2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub

universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81452

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240202-110341-1

Alle Rechte vorbehalten.

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum vom 01. Februar 2019 bis 31. Juli 2022 im Arbeitskreis von Prof. C. Schmuck, verstorben am 01.08.2019, unter anschließender Leitung von Prof. M. Giese (ab August 2018) und Prof. J. Voskuhl (ab Oktober 2021) an der Universität Duisburg-Essen in der Fakultät für Chemie durchgeführt.

Erstgutachter: Dr. C. Hirschhäuser

Zweitgutachter: Prof. Dr. M. Giese

Disputation: 18.12.2023

Eidesstattliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich, Kevin Bojaryn, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht habe. Weiterhin erkläre ich, dass ich in keinem laufenden oder früheren Promotionsverfahren endgültig gescheitert bin und dass die vorliegende Dissertation nur in diesem Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Essen, den _____

Danksagung

Es gibt wahrscheinlich kein Projekt, welches im völligen Alleingang zu einem erfolgreichen Ende gebracht wurde. Auch die vorliegende Arbeit hätte ohne die Unterstützung anderer Menschen wohl nicht verfasst werden können, weshalb ich die folgenden Zeilen denjenigen im Dank widmen möchte, die sich in meiner Zeit als Doktorand besonders hervorgetan haben.

Meinem langjährigen Betreuer Dr. Hirschhäuser bin ich viele Dankesworte schuldig. Bereits als Bachelor- und Master-Student, aber auch als studentische Hilfskraft konnte ich unter seiner Aufsicht viele Erfahrungen im sorgfältigen wissenschaftlichen Arbeiten sammeln. Insbesondere einen Blick dafür zu entwickeln, wann man „von einem toten Pferd absteigen“ sollte, wurde zu einer wegweisenden Metapher, die mir nicht nur zeigte, wann es ratsam ist einen eingeschlagenen Weg zu verlassen, sondern auch weiter zu beschreiten. Ebenfalls muss ich erwähnen, dass ich stets ein offenes Ohr und Unterstützung bei ihm fand.

Folgend ist Herr Prof. Schmuck zu nennen, der mich in seinen Arbeitskreis aufnahm und damit die Türe für die Bearbeitung meines Projektes geöffnet hat. Da dieser leider plötzlich und zu früh verstarb, musste unter vielen Mühen der Arbeitskreis, mit seinen Mitarbeitern und Doktoranden, am Laufen gehalten werden. In dieser Zeit haben sich insbesondere Herr Prof. Giese, Herr Prof. Voskuhl, Herr Prof. Niemeyer, Herr Dr. Hirschhäuser und Frau Dr. Zeppenfeld um diverse Angelegenheiten kümmern müssen, die ein Fortbestehen des Arbeitskreises überhaupt erst ermöglicht haben. Insbesondere Herr Prof. Giese und Herr Prof. Voskuhl haben durch ihre (kommissarische) Leitung einen erheblichen Mehraufwand leisten müssen. Allen zuvor genannten ist damit ein großer Dank zukommen zu lassen.

In dem Arbeitskreis selbst hatte ich das Vergnügen viele nette und hilfsbereite Menschen kennenlernen zu dürfen, welche unerlässlich für ein gutes Funktionieren eines mit vielen Aufgaben versehenen wissenschaftlichen Betriebs sind. Einigen dieser Menschen möchte ich meinen besonderen Dank für eine gute Zusammenarbeit ausdrücken, wobei diese Auflistung keine Rangfolge darstellen soll:

Jan „Hosenträger-Joe“ Balszuweit, Thies „Lord und Baron (Lordbaron) von Waterford“ Dirksmeyer, Kevin „Rudi“ Rudolf, „Bomberjackett Meik“ Meik Blanke, Hae Mo „Herr Mo“ Lee, Sujenth Kirupakaran, Marcel „Meister Propper“ Klein-Hitpaß und Robin Struth.

Ohne Dank sollen auch die Mitarbeiter im Bereich der Analytik, genauer des NMRs und der Massenspektrometrie, nicht bleiben, welche nicht nur einen zuverlässigen Betrieb garantierten, sondern auch stets für Bitten und Fragen erreichbar waren.

Auch meinem großen Familienkreis, bestehend aus Großeltern, Tanten und Onkeln, Cousins und Cousinen, ist an dieser Stelle mein Dank zu entrichten. Ohne euch und das Wissen im Hinterkopf, sich an euch wenden zu können, wenn es notwendig ist, wären einige Dinge in meinem Leben bestimmt anders, und zwar schlechter, verlaufen.

Noch viel mehr ist dies auf den kleinen Familienkreis, zu dem meine Eltern, Martin und Sabine, als auch mein Bruder Marvin zählen, zu beziehen, in welchem ich in Frieden und mit jeder erdenklichen Fürsorge groß werden konnte. Es ist schwierig diese Zeilen zu verfassen, ohne in endlosen Litaneien meinen Dank auf euch niederzuschreiben, denn es sind genügend Erinnerungen und Erfahrung dafür vorhanden. Insbesondere den Beginn meines chemischen Interesses durch den Chemiebaukasten, mit dem ich ein paar Kissen verätzen durfte. Seid euch jedoch gewiss, dass es mich ohne euch in dieser Form und damit auch zuletzt diese Arbeit nicht geben würde.

Den Mitgliedern der Familie Doliwa, genauer Gudrun, Alfred, Annemie und Sebastian, gilt an dieser Stelle ebenfalls mein Dank für den mittlerweile jahrelangen Zusammenhalt und die Unterstützung. Durch eure unterschiedlichen Charaktere, aber eure gemeinsame Hilfsbereitschaft konnte ich mich auf euch in verschiedensten Lebenslagen und -fragen verlassen. Erneut gilt Annemie mein Dank für das wiederholte Korrekturlesen meiner Abschlussarbeiten, aber auch für ihre Geduld mit mir in den anstrengenden Phasen, für ihre Unterstützung, Ratschläge und ihrer Entscheidung an meiner Seite zu leben.

„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem Schlusspunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“ – Hermann Hesse

In Memoriam

Maria Peters, geb. Kukuk

Sonja Elisabeth Bojaryn, geb. Boss

Karl-Friedrich Grasedieck

Gertrud Grasedieck, geb. Heuer

Sylvia Bärbel Emma Wenzel, geb. Höcker

Homo totiens moritur, quotiens amittit suos

Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit werden Kupplungsreaktionen zwischen chiralen d^1 - und a^1 -Reagenzien untersucht, welche über eine gemeinsame Zwischenstufe (β -carboxyboronsäureesters) zu vicinalen Diolen oder Alkenen weiter umgesetzt werden sollen. Die den Synthonen entsprechenden Reagenzien sind zum einen stereoselektiv lithiierte Benzoate (2,4,6-Triisopropylbenzyl-Ester, kurz: TIB-Ester) und nach Matteson homologisierte Boronsäureester. Die Synthese orthogonal geschützter, vicinaler Diole erlaubt die vollständige Kontrolle über die Konfiguration beider Stereozentren. Ein erstes Testsystem zeigte zunächst volatile Ergebnisse für *d.r.*-Werte (*diastereomeric ratio*) und Ausbeuten, konnte aber durch das Umgehen der *in situ* Lithiierung mit Spartein durch den Einsatz von Stannanen wesentlich verbessert werden. Zusätzlich wurden bei der Verwendung von α -Haloboronsäureestern mit einem tertiärem C-Atom in β -Stellung exzellente Ergebnisse erzielt und damit eine veritable Methode etabliert. Da diese Strukturen bei Matteson-Reaktionen gebildet werden können, lässt sich eine Frequenz aus iterativen Matteson-Homologisierungen mit der neuen Methode abschließen. Dadurch können zuvor nicht zugängliche Konfigurationsmuster erzeugt werden. Auf diese Weise wurde ein Teil des Naturstoffs (+)-Antimycin A_{3b} hergestellt. Zwar war der Aufbau des Grundgerüsts erfolgreich, allerdings ließ sich der TIB-Ester nur unter gleichzeitiger Desilylierung des zuvor geschützten vicinalen Alkohols entfernen, weshalb die für die Synthese gewählte Schutzgruppenstrategie nicht aufging. Mit der erfolgreichen Teilsynthese wurde dieses Projekt beendet.

Der zweite Teil dieser Arbeit baute auf dem Versuch auf, eine generelle Methode für die Synthese von Alkenen, durch die Kupplung geeigneter d^1 - und a^1 -Bausteine, zu etablieren. Aus dem Kupplungsaddukt sollten durch thermische *syn*-Eliminierung oder Nukleophil-induzierte *anti*-Eliminierung die unterschiedlichen Konfigurationsisomere (*cis* und *trans*) zugänglich sein. Insbesondere aliphatische Benzoate sollten dieser Reaktion unterzogen werden können, da die Lithiierung dieser Verbindungen nicht trivial ist. Eine intramolekular koordinierende Gruppe war jedoch für eine hohe Quantität von lithiierten Molekülen notwendig. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen konnte eine generelle Olefinsynthese im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Abstract

In this work coupling reactions between chiral d^1 - and a^1 -reagents are investigated in order to prepare vicinal diols or alkenes via a common intermediate (β -carboxy boronic esters). The chemicals employed for these synthons are stereoselectively lithiated benzoates (2,4,6-triisopropyl benzyl esters, short: TIB-esters) and α -halo boronates prepared by Matteson-homologation, respectively. This synthesis of orthogonally protected, vicinal diols allows for complete control over the configuration of both stereocenters. A first test system showed volatile results for *d.r.* (*diastereomeric ratio*) values and yields, which could be significantly improved through bypassing the *in situ* lithiation with sparteine by using stannanes. A veritable method was established for the use of α -halo boronic esters with tertiary C-atoms in β -position, which delivered excellent results. These structures are available *via* Matteson reactions, so that sequences of iterative Matteson-homologations can be concluded with the new method. Thereby, configuration patterns can now be produced, which were previously unavailable. In this way, a key motif of the natural material (+)-antimycin A_{3b} was targeted. Although the basic motif was successfully synthesized, the TIB-ester could only be removed under simultaneous desilylation of the previously protected vicinal alcohol, thus thwarting the protecting group strategy for the envisioned (+)-antimycin A_{3b} synthesis.

The second part of this work was based on an attempt to generate an universal route to trisubstituted alkenes by coupling appropriate d^1 - and a^1 -building blocks followed by either thermal *syn*-elimination or nucleophile-induced *anti*-elimination. Disubstituted aliphatic benzoates were employed for this process, as their conversion into carbenoids had been described in literature. However, lithiation proved to be difficult for different substrates as an intramolecular coordinating group was necessary for efficient lithiation. Under the given reaction conditions, developing an universal strategy for olefin synthesis did not appear feasible.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Matteson-Homologisierung	2
1.2 Carbenoide und stereoselektive Lithiierung	8
1.3 Aggarwals stereospezifische Homologisierung von Boronsäureestern mit chiralen Carbenoiden	12
1.4 Synthese von 1,2-Systemen durch Reaktionen von Boronsäureestern mit chiralen Carbenoiden	16
2 Aufgabenstellung und Konzeption	22
2.1 Kupplung von Benzoaten und homologisierten Boronsäureestern zu vicinalen Diolen mit definierten Konfigurationen.....	23
2.2 Mehrfachsubstituierte Alkene durch Kupplung enantiomerer Benzoate und Boronsäureester	26
3 Durchführung	27
3.1 Synthese differentiell geschützter Diole durch Kupplung von α -Haloboronsäureestern (a^1) mit chiralen Carbenoiden (d^1)	27
3.1.1 Testversuche zur Kupplung von enantiomeren Boronsäureestern und Benzoaten	27
3.1.2 Vereinfachung der Vorschrift durch Zinn-Lithium-Austausch.....	38
3.1.3 Erste Kupplungsversuche mit dem kleineren Benzoat 126.....	39
3.1.4 Kupplungsreaktionen verschiedener Boronsäureester und Benzoate	40
3.1.5 Teilsynthese eines Naturstoffs	50
3.1.6 Kupplungsversuche mit unterschiedlichen endständigen Schutzgruppen am Boronsäureester	52
3.1.7 Erforschung einer neuen Methode zur Entschützung des TIB-Esters	60
3.2 Versuche zur Synthese hochsubstituierter Olefine aus chiralen Benzoaten	63
3.2.1 Erste Deprotonierungsversuche von racemischen Benzoaten ohne benzyliche Position	63
3.2.2 Synthesen von Boronsäureestern in geminaler Stellung zu OTIB-Estern.....	68
4 Zusammenfassung und Ausblick	72
4.1 Synthese differentiell geschützter Diole durch Kupplung von α -Haloboronsäureestern (a^1) mit chiralen Carbenoiden (d^1)	72
4.2 Versuche zur Synthese hochsubstituierter Olefine aus chiralen Benzoaten	76
4.3 Ausblick.....	79
5 Experimenteller Teil	82
5.1 Materialien und Methoden	82

Inhaltsverzeichnis

5.1.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	82
5.1.2	Absoluierte Lösemittel und Reagenzien	82
5.1.3	Dünnschichtchromatografie.....	83
5.1.4	NMR-Spektroskopie.....	83
5.1.5	Massenspektrometrie	83
5.1.6	Säulenchromatografie	84
5.1.7	Infrarot-Messungen.....	84
5.2	Synthesen	84
5.2.1	Pinandiol.....	84
5.2.2	Boronsäureester.....	85
5.2.3	Generelle Vorschrift: Homologisierung von Boronsäureestern.....	99
5.2.4	TIB-Ester	99
5.2.5	Darstellung von Benzoaten mit Boronsäureestern in geminaler Position	105
5.2.6	Kupplungsversuche: vicinale Diole	109
5.2.7	Schützung der freien Hydroxygruppe der (+)-Antimycin A _{3b} -Bausteine	126
6	Anhang.....	129
6.1	¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren	129
7	Literatur.....	176

1 Einleitung

In der Chemie ist es möglich, durch retrosynthetische Überlegungen ein Zielmolekül in möglichst einfache Bestandteile zu zerlegen. Diese Überlegungen sind insbesondere dann wertvoll, wenn ein Zielmolekül bekannt ist, jedoch noch keine synthetische Route für dessen Aufbau vorliegt. Dort, wo die Moleküle (gedanklich) zerteilt werden, entstehen positive, bzw. negative Ladungen. Die molekularen Einzelteile werden nach Corey als „Synthone“ bezeichnet und dabei zunächst in Donor- und Akzeptor-Synthone (d- und a- Synthone) unterteilt (Abbildung 1).^{1a} Dabei tragen d-Synthone eine negative (Teil-)Ladung und stellen bei einer Reaktion Elektronen für eine Bindung bereit.^{1b} Entsprechend weisen a-Synthone eine positive (Teil-)Ladung auf und können mit d-Synthonen eine Reaktion eingehen.

Beispiel für die Retrosynthese eines vicinalen Diols

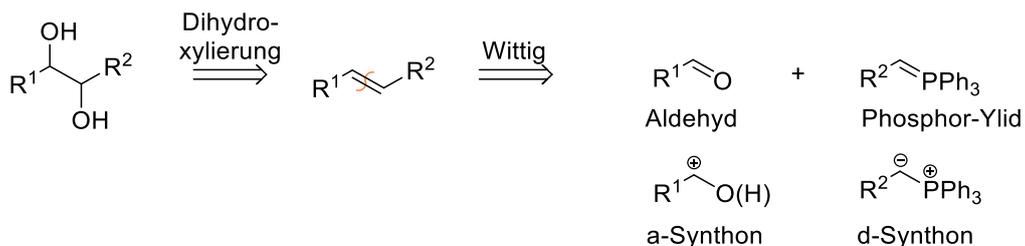


Abbildung 1: Retrosynthese eines vicinalen Diols.^{1b}

Abhängig davon, ob eine funktionelle Gruppe an einem Synthon vorhanden ist, werden die Positionen zusätzlich mit einer Zahl versehen.^{1b} Diese drücken den Abstand zwischen der Ladung oder „Schnittstelle“ des Synthons und der funktionellen Gruppe aus, womit sich ein gefordertes Synthon besser charakterisieren lässt (Abbildung 2).

Beispiel für die Retrosynthese eines vicinalen Diols

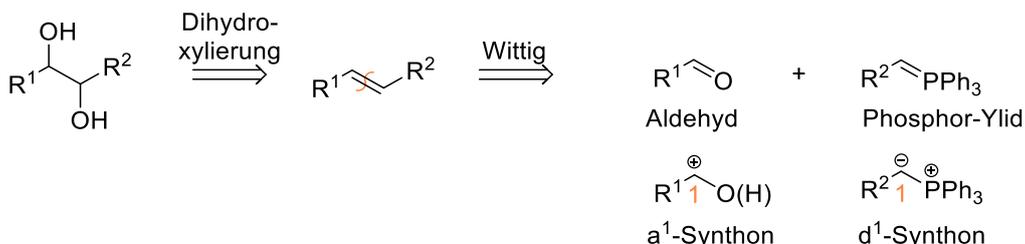


Abbildung 2: Bei der Retrosynthese werden möglichst einfache Reaktanden formuliert, die bestimmten Synthone entsprechen. Zahlen charakterisieren die Stelle, an der ein Molekül im Abstand zu einer funktionellen Gruppe geteilt wurde.^{1b}

1. Einleitung

Es ist nicht einfach, 1,2-Systeme zu synthetisieren, da gerade d^1 -Synthone (unnatürliche Synthone) in der chemischen Synthese wenig anzutreffen sind.^{1b} Die in dieser Arbeit verwendeten Moleküle lassen sich in Form zweier chiraler Synthone formulieren: Zum einen handelt es sich um d^1 -Synthone, welche durch die stereoselektive Lithiierung sterisch anspruchsvoller Benzoate generiert werden können. Zum anderen sollen a^1 -Synthone in Form von homologisierten Boronsäureestern dargestellt werden (Abbildung 3).

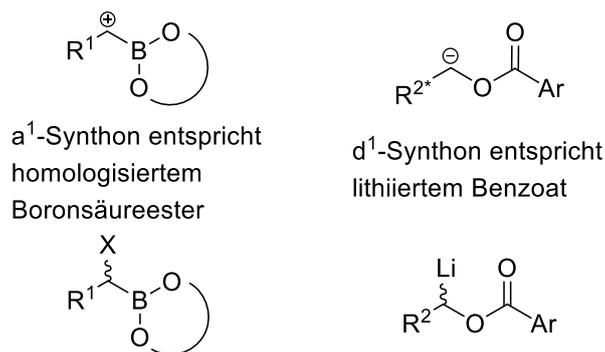
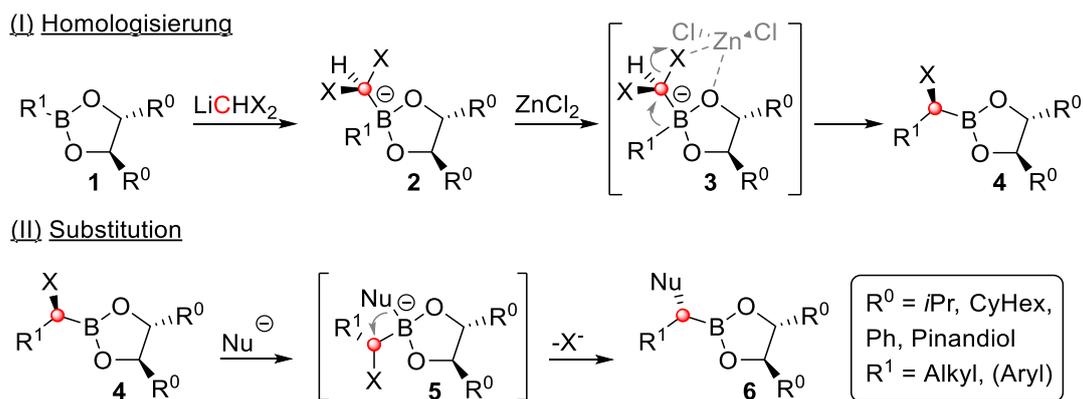


Abbildung 3: Darstellung von a^1 - und d^1 -Synthonen durch homologisierte Boronsäureester bzw. lithiierte Benzoate.

1.1 Die Matteson-Homologisierung

α -Haloboronsäureester, welche im Rahmen dieser Arbeit als chirale a^1 -Bausteine verwendet werden sollen, sind die entscheidenden Zwischenprodukte der Matteson-Homologisierung.² Bei einer generellen Übersicht lassen sich zwei wichtige Schritte definieren: Zunächst erfolgt die Homologisierung (I), bei welcher ein bestehendes Kohlenstoffgerüst **1** um einen C_1 -Baustein verlängert werden kann (Schema 1). Bei diesem Vorgang entsteht ein α -Komplex **2**, welcher mit der Hilfe von Zinkchlorid ($ZnCl_2$) zu einem enantiomerenangereicherten Produkt **4** umlagert. Um diesen Prozess mit einer sehr hohen Stereoselektivität zu gewährleisten sind der Einsatz chiraler Direktoren (R^0) in Zusammenarbeit mit Zinkchlorid notwendig (**3**).^{2f,g} Bei der Bildung des α -Komplexes kann durch die Nutzung von Chloriodmethan ($ClCH_2I$) einfach nur eine CH_2 -Gruppe, durch die Verwendung von Dichlormethan (CH_2Cl_2) oder Dibrommethan (CH_2Br_2) jedoch ein Baustein mit einer Abgangsgruppe (**4**) eingefügt werden.^{2f,g} In einem zweiten Reaktionsschritt (II) kann also eine Substitution der bestehenden Abgangsgruppe (**4**) mit z.B. einem Grignard-Reagenz, einem Alkoholat und auch anderen Nucleophilen (**5**) erfolgen. Dieser stereospezifische Vorgang führt dann zu einem Substitutionsprodukt **6**.²

1. Einleitung



Schema 1: Die Matteson-Reaktion, in zwei Schritten: Zunächst erfolgt die Homologisierung (I), gefolgt von einer nukleophilen Substitution (II).²

Wichtige Einzelheiten lassen sich bei einem detaillierten Blick auf die Matteson-Homologisierung (Schema 1) feststellen: Ein vorhandener Boronsäureester **1** wird für die Homologisierung mit einem *in situ* hergestelltem prochiralen Carbenoid der Form LiCHX_2 versetzt. Dieses Carbenoid kann entweder durch CH_2Cl_2 und *n*-BuLi bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ oder durch CH_2Br_2 und frisch hergestelltem Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gewonnen werden.² Allerdings ist auch eine Alternative von Kazmaier und Mitarbeiter^{2c} bekannt, bei der Dichlormethan bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mit LDA für eine Homologisierung herangezogen werden konnte. Die *in situ* hergestellten Carbenoide reagieren schneller zu einem α -Komplex **2**, als dass diese unter einer α -Eliminierung zu einem Carben zerfallen (Kapitel 1.2).¹² Dieser Aspekt ist elementar wichtig für die Homologisierungsreaktion, da die hoch reaktiven Carbene zu unkontrollierbaren Nebenreaktionen führen würden. In Kombination mit ZnCl_2 erfolgt eine stereoselektive 1,2-Umlagerung **3** zum homologisierten Boronsäureester **4**. Bei der Umlagerung müssen der Rest R^1 (migrierende Gruppe) und die vorhandene Abgangsgruppe X antiperiplanar zueinanderstehen (**2**, Abbildung 4).^{2f,g}

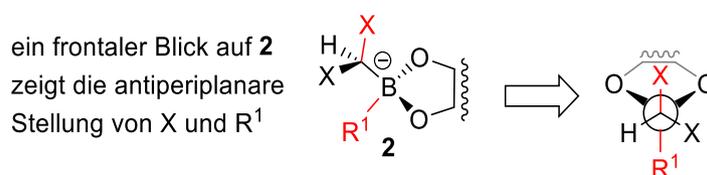


Abbildung 4: Notwendige antiperiplanare Stellung der migrierenden Gruppe R^1 und der Abgangsgruppe X für die folgende 1,2-Umlagerung.

Wie bereits erwähnt, findet ein Zusammenspiel aus dem Rückgrat des Boronsäureesters (chiraler Direktor) und dem Zinkchlorid statt, welches die generell hohe Stereoselektivität

1. Einleitung

der Homologisierung gewährleistet.^{2f,g} Bei C_2 -symmetrischen Boronsäureestern **1** ist die Koordination des $ZnCl_2$ -Moleküls von zwei Seiten (**7** und **8**, Abbildung 5) möglich und führt zu demselben Produkt. Werden Pinandiolboronsäureester **9** verwendet, ist die Wechselwirkung des Zinkatoms und einem der freien Elektronenpaare des Sauerstoffs nur von einer Seite sterisch günstig.^{2e,f,3a} Aber auch die Ausrichtung der Abgangsgruppe X zu den Chloratomen des Zinkchlorids können eine bevorzugte (**10**) und eine benachteiligte (**11**) Ausrichtung einnehmen. Bei der bevorzugten Struktur **10** kommt es außerdem zu einer zusätzlichen Wechselwirkung zwischen einem Cl-Atom des $ZnCl_2$ -Moleküls und einem H-Atom, des eingefügten Nucleophils.^{3b} Dadurch findet eine Energieverminderung im Übergangszustand **10** um $\Delta G = -7.4$ kcal/mol statt.

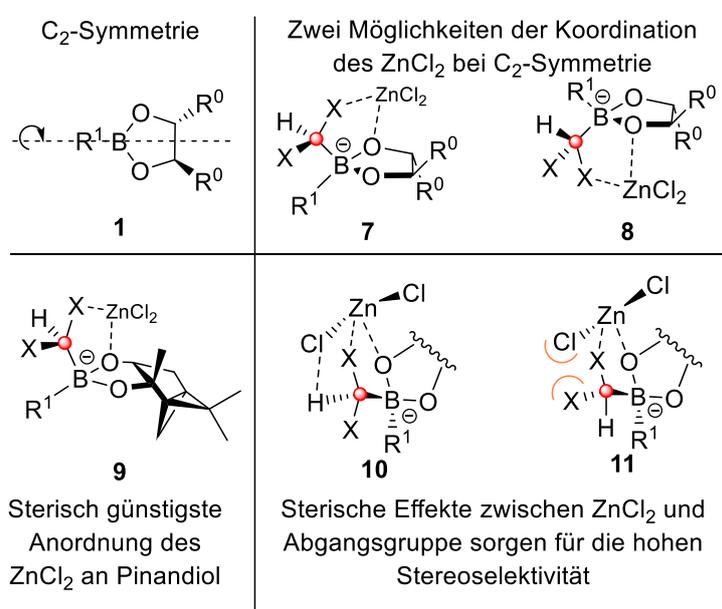
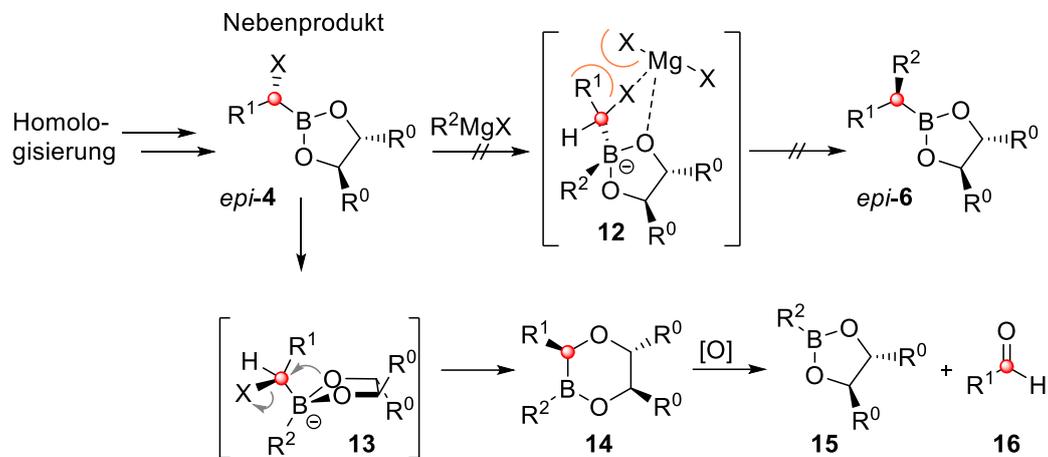


Abbildung 5: Sterische Effekte des Boronsäureestergerüsts, des Zinkchlorids und der Abgangsgruppe sorgen für die hohe Stereoselektivität der Matteson-Homologisierung.

Der so entstandene α -Haloboronsäureester (**4**, Schema 1) kann dann einer Substitution unterzogen werden, wofür ein weiteres Nucleophil benötigt wird (z.B. Grignard-Reagenzien^{2a,b,d}, Alkoholate^{2c,d}, primäre^{2a,d} und sekundäre^{2c} Carbanionen der Form Li-R oder Thiolate^{2d}). Dieser Vorgang verläuft ähnlich der Homologisierung, indem sich zunächst ein at-Komplex (**5**, Schema 1) ausbildet, gefolgt von der bereits erklärten 1,2-Umlagerung zum homologisierten Produkt **6**. Wenn das unerwünschte Epimer *epi-4* (Nebenprodukt) bei der Homologisierung entstanden sein sollte (Schema 2), kommt es jedoch aus strukturellen Gründen (**12**, keine antiperiplanare Anordnung) nicht zu der Formierung des substituierten

1. Einleitung

Boronsäureesters *epi-6*. Stattdessen erfolgt bei der Substitution eine 1,2-Umlagerung (**13**), bei der das Sauerstoffatom des chiralen Direktors zur migrierenden Gruppe wird.^{2e,f,4}



Schema 2: Entsteht das Epimer *epi-4* bei der Homologisierung, können weitere Nebenreaktionen im Verlauf der Substitution stattfinden.^{2e,f}

Das Epimer *epi-4* kann aus sterischen Gründen (**12**) nur schlecht zu einem substituierten Boronsäureester des Typs *epi-6* reagieren. Stattdessen findet aus der antiperiplanaren Position **13** eine Umlagerung des Sauerstoffatoms statt und der Boronsäureester **14** entsteht. Allerdings zerfällt **14** bereits unter Oxidation mit Luftsauerstoff zu Boronsäureester **15** und Aldehyd **16**,^{2e} welche sich als Nebenprodukte gut von dem gewünschten Produkt abtrennen lassen. Durch diese Nebenreaktion, ausgehend vom unerwünschten *epi-4*, kommt es damit nicht zu einer Mischung von Diastereomeren (**6** und *epi-6*), sondern zu einer Erhöhung des *e.e.* (*enantiomeric excess*) des Produktes **6**.

Generell lassen sich für die Wanderungstendenzen⁵ bei der stereospezifischen 1,2-Umlagerung der Substitution einige Punkte zusammenfassen:

- 1) Es wandert die Gruppe, welche den größten Abbau sterischer Beanspruchung am Boratom verursacht, womit sich die Reihenfolge tertiär > sekundär > primär aufstellen lässt.
- 2) Das Gegenteil ist der Fall für das **C-Atom**, in dessen Richtung die Umlagerung stattfindet; welches also das **Atom** ist, an welchem auch die Abgangsgruppe (X) gebunden ist (Abbildung 6). Hier sollte die **empfangende Gruppe** möglichst klein sein, damit die 1,2-Umlagerung gut ablaufen kann. Damit ergibt sich, in Abhängigkeit des sterischen Anspruchs der **empfangenden Gruppe**, für die **migrierende Gruppe** (mG) die Reihenfolge: primär > sekundär > tertiär.

1. Einleitung

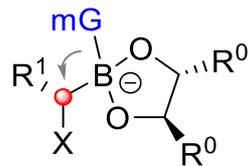
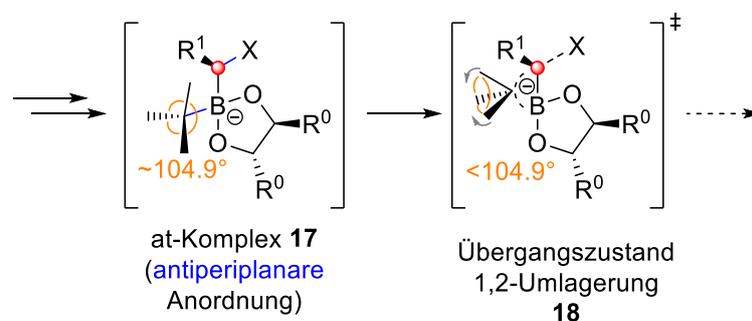


Abbildung 6: Bei der 1,2-Umlagerung lagert die migrierende Gruppe (*mG*) zu dem C-Atom mit der Abgangsgruppe X um.

- 3) Für den Übergangszustand der 1,2-Umlagerung muss das Substrat eine antiperiplanare Stellung (**17**) für die migrierende Gruppe und die Abgangsgruppe (X) einnehmen (Schema 3). Dann findet der anionotrope Wechsel der wandernden Gruppe vom Boratom auf das C-Atom statt: Ausgehend vom at-Komplex **17** bildet die migrierende Gruppe eine neue Bindung zum Zielatom aus, wobei die Abgangsgruppe von diesem entfernt wird. Währenddessen werden die Bindungswinkel in der wandernden Gruppe gestaucht (**18**), was mit einer Energieerhöhung einhergeht. Je höher diese Gruppe substituiert ist, umso energiereicher wird also auch der Übergangszustand in der Reihenfolge: primär > sekundär > tertiär. Dieser Effekt steht im gewissen Widerspruch zu Punkt 1), wobei die Energieerhöhung bei Stauchung der wandernden Gruppe den ersten Punkt nicht negiert, sondern einen kinetischen Effekt beschreibt.

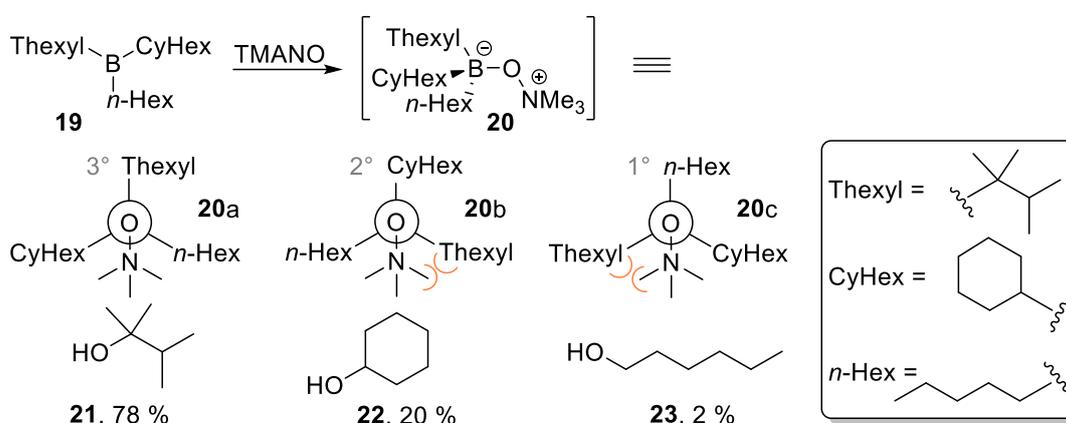


Schema 3: Die aus dem at-Komplex **17** entstehende anionotrope 1,2-Umlagerung hat Einfluss auf die Wandertendenz in Hinblick auf den sterischen Anspruch der Wandergruppe.

Sterische Effekte, die nicht durch eine direkte Bindung entstehen, können auch einen Einfluss auf die Umlagerung nehmen: Als Beispiel^{5c} dafür soll ein nicht symmetrisches Boran **19** mit einem primären (1°), sekundären (2°) und tertiären (3°) Alkylsubstituenten dienen, welches mit Trimethylamin-*N*-oxid (TMANO) oxidiert wird (Schema 4). So nimmt der sterisch größte Rest im at-Komplex eine *trans*-Position (**20**) zu dem an das Boratom addierte Nukleophil ein. Der sich dann in *trans*-Position

1. Einleitung

befindende Rest ist dann gleichzeitig der Rest, welcher die größte Wanderungstendenz aufweist. Gleichzeitig muss die Umlagerung dann auch schneller ablaufen als die Rotation um die B-O-Bindung. Der Einfluss der Größe der Substituenten und die damit einhergehende Abstoßung lässt sich aus den beiden *gauche*-Konformeren **20b** und **20c** erkennen, während keine Hinderung für **20a** besteht. Die Produktverteilungen der drei Alkohole **21**, **22** und **23** bestätigen diesen Punkt und geben eine Tendenz für die Wanderung von Substituenten in der Reihenfolge von tertiär > sekundär > primär vor.



Schema 4: Sterische Effekte der am Boratom gebundenen Substituenten in einem at-Komplex **20** können Einfluss nehmen auf die Tendenz für die 1,2-Umlagerung.^{5c}

5. Auch elektronische Faktoren können die 1,2-Umlagerung beeinflussen: Da bei der anionotropen Umlagerung ein formales Anion entsteht, liegt für diesen Faktor die Reihenfolge primär > sekundär > tertiär vor.

Ein Nachteil der Matteson-Homologisierung ist jedoch, dass für einen Konfigurationswechsel der gesamte chirale Direktor am Boronsäureester substituiert werden muss, was je nach vorliegendem Molekül nicht trivial ist und mehrere Reaktionsschritte benötigt.^{2e,6} Gerade cyclische und sterisch anspruchsvolle Boronsäureester (z.B. Pinandiolboronsäureester) können nur unter Einsatz sehr reaktiver Reagenzien wie Bortrichlorid (BCl₃) oder Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) und anschließender Hydrolyse zur Boronsäure umgesetzt werden.^{6b} Etwas weniger aufwendig, jedoch in der Ausbeute durch dynamische Gleichgewichte limitiert, können Umesterungen der Boronsäureester durch Dirole sein. Die treibenden Kräfte sind dabei die Entropie in Form unterschiedlicher Freiheitsgrade der

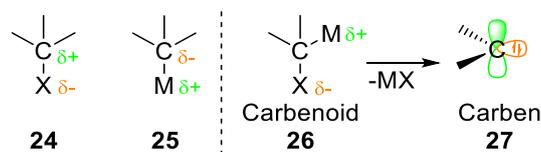
1. Einleitung

jeweiligen „freien“ Diolen. Auch die Enthalpie spielt eine Rolle, wenn eine intramolekulare sterische Abstoßung vorliegt.^{6b}

Die Matteson-Chemie eröffnet also viele Wege, ein Molekül mit hoher Stereoselektivität Schritt für Schritt aufzubauen. Dabei wird durch die Homologisierung der Boronsäureester so transformiert, dass ein chirales α^1 -Reagenz dabei entsteht. Auch wenn viele Faktoren bei der Synthese beachtet werden müssen, sollte gerade im Bereich der Naturstoffsynthese ein großer Vorteil in dieser Methode liegen, Moleküle stereoselektiv aufbauen zu können.

1.2 Carbenoide und stereoselektive Lithiierung

Reagenzien, welche als chirale d^1 -Synthone verwendet werden können, haben eine carbenoide Grundstruktur, welche deshalb im Folgenden genauer erläutert wird: Kohlenstoffatome können gerade in Verbindung mit Heteroatomen und Metallen eine Polarisierung oder im extremen Fall eine Ionisierung erfahren.^{1b,7} Ist ein Atom X mit einer höheren Elektronegativität an das Kohlenstoffatom gebunden (**24**), erzeugt das einen gewissen Elektronenmangel am Kohlenstoff. Liegt hingegen eine Bindung zu einem Metall M vor (**25**), welches eine niedrigere Elektronegativität als der Kohlenstoff besitzt, lässt sich eine erhöhte Elektronendichte an diesem feststellen (Schema 5). Werden diese beiden Effekte an einem Kohlenstoffatom vereint, liegt eine instabile Verbindung in Form eines Carbenoids **26** vor. Ein Carbenoid kann auch als „prä-Carben“ verstanden werden, welches entsteht, wenn aus dem Carbenoid die Verbindung MX eliminiert wird (α -Eliminierung).^{1b,7}



Schema 5: Verschiedene Polarisierungen des Kohlenstoffatoms und die Bildung eines Carbens **27** aus einem Carbenoid **26**.⁷

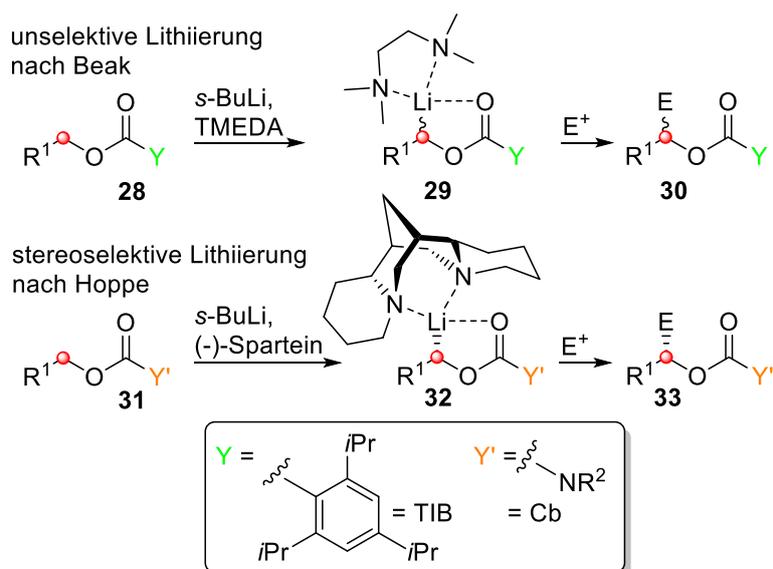
Ein Carben **27** ist aufgrund seiner speziellen Elektronenkonfiguration ein sehr reaktives Teilchen, denn es besitzt in diesem Zustand sowohl ein leeres p -Orbital als auch ein freies Elektronenpaar (Schema 5).^{1b,7a,22} Ein solch reaktives Teilchen gilt es bei der Matteson-Homologisierung zu vermeiden, da es zu unkontrollierbaren Nebenreaktionen kommen kann. Stattdessen ist es notwendig den Zerfall des Carbenoids (d^1 -Reagenz) so weit zu

1. Einleitung

verlangsamen, dass die Reaktion des erzeugten Anions mit dem Boronsäureester (a¹-Reagenz) schneller ist als der Zerfall zu einem Carben.¹² Dies gelingt bei sehr niedrigen Temperaturen, wie im vorherigen Kapitel 1.1 bereits beschrieben, von typischerweise -78 °C, aber auch bei noch tieferen Temperaturen.^{7b,8,9}

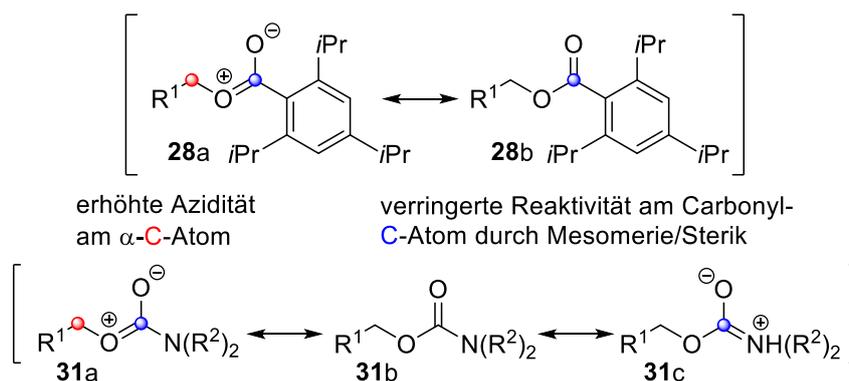
Carbenoide lassen sich jedoch nicht nur durch die Temperatur stabilisieren, auch die Koordinationssphäre in einer Reaktionslösung muss für die Stabilität der gebildeten Anionen gegeben sein. Für Reaktionen nach Matteson sind gerade für den Teil der Substitution Carbenoide typische Reagenzien, die mit Lithiumbasen (z.B. *n*-, *s*-, und *t*-BuLi, Lithium-Tetramethylpiperidin (LiTMP), LDA, Phenyllithium (PhLi) usw.) gebildet werden können.^{8,9} Eine effektive Lithiierungsmethode für zwei wertvolle Vertreter von Carbenoiden wurde dabei von Beak *et al.*⁸ etabliert, allerdings zunächst ohne die Möglichkeit auf eine stereoselektive Lithiierung (Schema 6). Durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Benzoate **28** konnten durch die Zugabe von TMEDA metastabile Carbenoide **29** synthetisiert und mit Elektrophilen weiter umgesetzt werden (**30**). Die an der „TIB“-Gruppe vorhandenen Isopropylgruppen sorgen durch ihren sterischen Anspruch dafür, dass die elektrophile Carbonylgruppe nicht von Nukleophilen (z.B. Lithiumbasen) angegriffen werden können.^{8d} Außerdem lässt sich die Benzoat-Gruppe auch als Schutzgruppe verstehen, welche mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) zu einem Alkohol reduziert werden kann.^{6b,8b} Erste Schritte zu einer enantiomerenangereicherten Lithiierung wurden 1980 von Still und Sreekumar^{8c} erforscht. Dort konnte beobachtet werden, dass bei tiefen Temperaturen Lithiumorganyle konfigurationsstabil sind, wenn eine intramolekulare Koordination stattfindet. Durch Hoppe *et al.*⁹ wurde dann die Fragestellung nach einer stereochemischen Lithiierungsmethode an Carbamaten (**31**) durch die Kombination aus tiefen Temperaturen und der Zugabe der chiralen Stickstoffbase Spartein gelöst. Der gebildete Komplex **32** kann dann unter Retention mit einem Elektrophil weiter umgesetzt werden (**33**).⁹

1. Einleitung



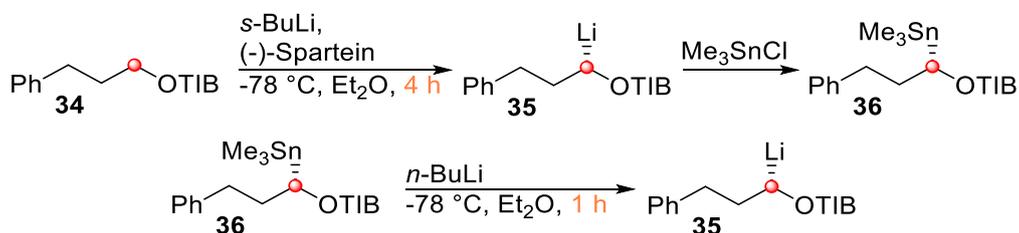
Schema 6: Lithiierung von Benzoaten **28** und Carbamaten **31** mit achiralen und chiralen Diaminen.

Wie in Schema 6 zu sehen, können durch die Nutzung von Benzoaten **28** und Carbamaten **31** die erzeugten Carbenoide (**29** und **32**) durch inter- und intramolekulare Koordination stabilisiert werden.⁸ Abgesehen vom -I-Effekt,^{1b} der von den funktionellen Gruppen auf das α -C-Atom einwirkt und für eine erhöhte Azidität der daran gebundenen H-Atome führt, gibt es andere wichtige Effekte, die die Reaktivität an diesem Atom erhöhen und am Carbonyl-C-Atom verringern (Schema 7): Nebenreaktionen am Carbonyl-C-Atom des Benzoats (**28**) werden durch sterische Abschirmung der Isopropylgruppen unterbunden.^{8d} Bei Carbamaten des Typs **31** wird diese Abschirmung ebenfalls erreicht, wenn für den Rest R^2 Isopropylgruppen oder Oxazolidon-Derivate genutzt werden.⁹ Aber auch mesomere Effekte der funktionellen Gruppe des Benzoats (**28a** und **28b**) und des Carbamats (**31a**, **b**, **c**) verringern die Reaktivität an diesen C-Atomen.²² Gleichzeitig sorgt die Mesomerie für eine Erhöhung der Azidität an den Protonen des α -C-Atoms und unterstützt damit die Reaktivität durch die verminderte Elektronendichte, die dadurch hervorgerufen wird.^{8a,9a,22}



Schema 7: Vergleich der Reaktivitäten am α -C- und Carbonyl-C-Atom.

Durch die Deprotonierungsrate (gemessen als Halbwertszeit $t_{1/2}$) lässt sich eine Abschätzung der Reaktivität zwischen Benzoat **28** und Carbamat **31** zugunsten des Benzoats feststellen.¹⁰ Dieses reagiert für $R^1 = \text{Ethyl}$ fast viermal so schnell ($t_{1/2} = 8 \text{ min.}$), wie das entsprechende Carbamat ($t_{1/2} = 30 \text{ min.}$). Dieser Trend gilt auch für andere Moleküle des Typs **28** bzw. **31**. Er wird jedoch nicht nur durch die Kinetik bestimmt: So spielen sowohl prä-Lithiierungskomplexe zwischen einer Lithiumbase und einem Carbamat, als auch der sterische Anspruch am Rest R^1 eine Rolle.¹⁰ Um lange Lithiierungszeiten zu vermeiden, können die aus **34** gebildeten Anionen (**35**) auch unter Retention durch Zinnorganyle (**36**) abgefangen werden (Beispiel: Schema 8). Die Konfigurationsstabilität ist ein elementarer Vorteil bei der Erzeugung des Stannans **36** aus seiner zuvor erzeugten chiralen Lithiumverbindung **35**.^{11c} Außerdem kann mit wesentlich geringerem Zeitaufwand das Stannan **36** wieder in eine lithiierte Form **35** überführt werden (1 h, statt 4. Zusätzlich können Stannane (**36**) auch bis zur eigentlichen Reaktion bei RT über lange Zeiträume gelagert werden.^{11c}

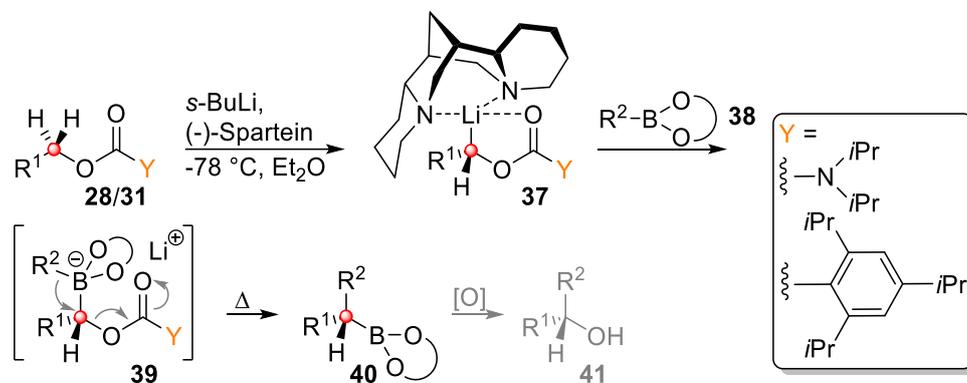


Schema 8: Beispielhafter Vergleich der Lithiierungszeiten des Benzoats **34** und des Stannans **36**.^{11c}

In Schema 8 ist auch auszumachen, welche Konfiguration dem lithiierten Benzoat **35** durch das (-)-Sparteine gegeben wird.^{11c} Das entsprechende Enantiomer kann durch (+)-Sparteine gewonnen werden.¹⁰

1.3 Aggarwals stereospezifische Homologisierung von Boronsäureestern mit chiralen Carbenoiden

Carbenoide können auch anders als bei der Matteson-Homologisierung eingesetzt werden: statt aus einem Boronsäureester ein α^1 -Reagenz zu synthetisieren, können Moleküle des Typs **28/31** (Schema 9) die Donor- und Akzeptoreigenschaften vereinigen. Während bei der Matteson-Reaktion ein Molekül stereoselektiv durch die bereits bekannte Homologisierung aufgebaut wird (vergl. Kapitel 1.1), wird bei dieser Chemie ein anderer Ansatz gewählt: Hier wird durch stereoselektive Lithiierung ein skalemisches Carbenoid (**37**) erzeugt (vergl. Kapitel 1.2) und dieses mit einem achiralen Boronsäureester (**38**) zur Reaktion gebracht.¹¹ Dadurch gelingt ebenfalls der stereoselektive Aufbau eines gewünschten Produktes. Die funktionelle Gruppe, in Form eines Benzoats **28** oder Carbamats **31**, fungieren dabei als Abgangsgruppe (**39**), welche durch den am Boronsäureester vorhandenen Rest R^2 substituiert wird.¹¹ Der neu entstandene Boronsäureester **40** kann mit weiteren Carbenoiden vom Typ **37** umgesetzt oder, wie im Beispiel unten gezeigt, durch basische Oxidation in einen Alkohol **41** überführt werden.¹¹



Schema 9: Beispiel einer stereoselektiven Homologisierung als Alternative zur Matteson-Homologisierung.¹¹

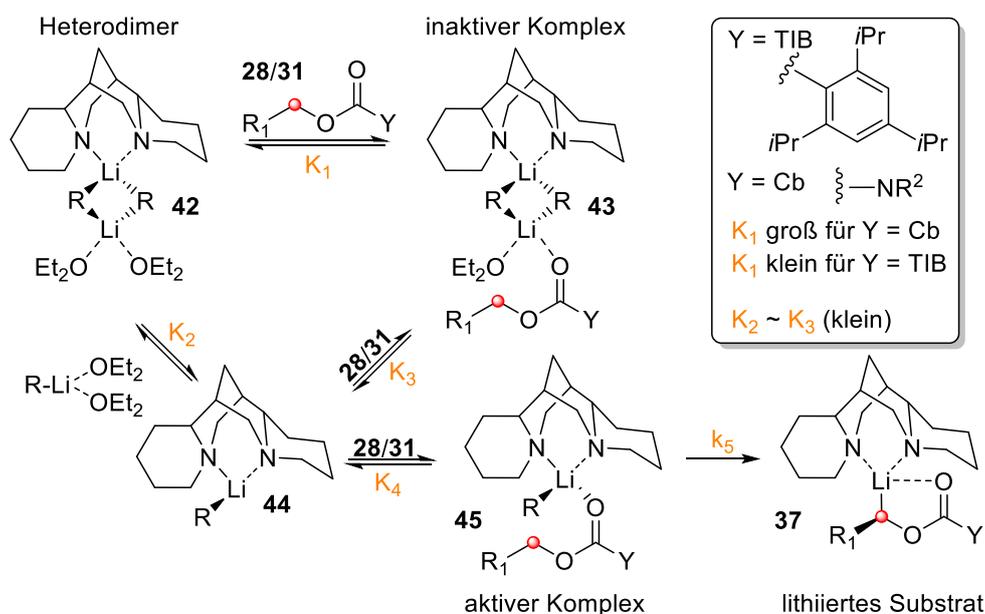
Der Vorteil bei dieser Reaktion ist, dass die Konfiguration an dem erzeugten Carbenoid **37** durch die Wahl des Diamins vorgegeben wird, womit sich leichter die Konfiguration ändern lässt (vergl. Kapitel 1.1). Dieser Prozess ist jedoch durch die Nutzung von Sparteine wesentlich teurer als die Chemie der Matteson-Homologisierung.

Aggarwal *et al.*¹⁰ haben den Prozess von der Lithiierung (**37**) über die Bildung des α -Komplexes (**39**) bis zum Produkt (**40**), welches aus der Reaktion eines Boronsäureesters **38**

1. Einleitung

mit einem der oben gezeigten Benzoate (**28**) und Carbamate (**31**) entstehen kann, mit *in situ* IR-Spektroskopie untersucht (Schema 9). Dabei haben sich folgende Trends ergeben:

- 1) Der direkte Vergleich zwischen einem Benzoat **28** und einem Carbamat **31** zeigt, dass **28/31**, ausgehend vom Heterodimer **42**, inaktive Komplexe **43** mit dem Lithiierungsmittel (**44**) ausbilden kann (Schema 10). Erst durch die Bildung eines „aktiven Komplexes“ **45** kann eine erfolgreiche Lithiierung zu **37** ablaufen. Die stereoselektive Deprotonierung (**37**) verläuft mit Benzoaten, trotz ähnlicher pKs-Werte zu den korrespondierenden Carbamaten,²⁹ schneller (Faktor 2-4).¹⁰ Allerdings zeigt sich eine entgegengesetzte Reihenfolge bei der Bildung der at-Komplexe, bei denen Carbamate (**31**) wesentlich schneller reagieren (Faktor 13-10). Grund dafür ist wahrscheinlich der größere sterische Anspruch der Benzoate (**28**).



Schema 10: Vermuteter Mechanismus unterschiedlicher Komplexbildungen bei der Lithiierung von Benzoaten **28** bzw. Carbamaten **31**.¹⁰

- 2) Wird der Rest R^1 im Molekül sterisch anspruchsvoller, nehmen die Deprotonierungszeiten für beide Molekülklassen zu.¹⁰ Der Trend, dass Carbamate (**31**) mehr Zeit für diesen Vorgang benötigen, bleibt dabei erhalten. Liegt bei Carbamaten ein zu großer sterischer Anspruch vor (z.B. ein *tert.*-Butylrest), kann eine Lithiierung sogar ganz ausbleiben. Die Bildung eines at-Komplexes (vergl. Schema 9, **39**) erhöht sich mit dem sterischen Anspruch am β -C-Atom für Carbamate (**31**) auf wenige Minuten. Bei Benzoaten (**28**) steigt die benötigte Zeit zur Ausbildung von **39**

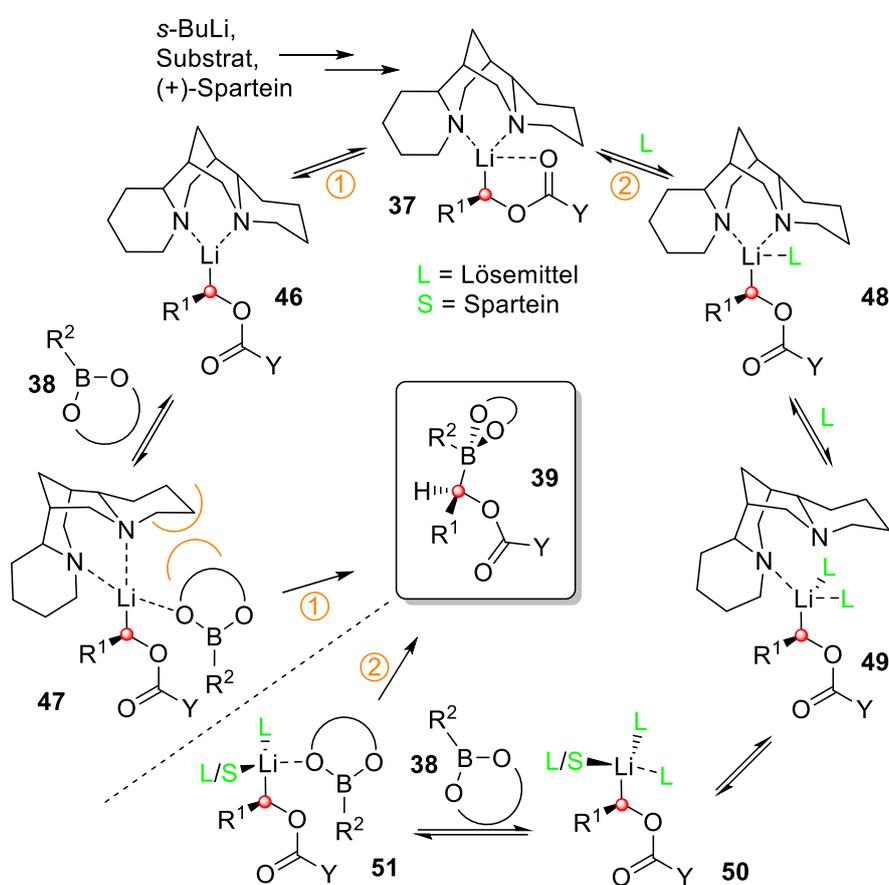
allerdings erheblich an und kann z.B. für $R^1 = t\text{-Bu}$ mehrere Stunden dauern.¹⁰ Es spielen aber auch elektronische Einflüsse eine Rolle bei der Deprotonierung und der Bildung des α -Komplexes (**39**). So zeigen Moleküle, die über eine aromatische Gruppe verfügen, eine geringe Lithierungszeit, jedoch eine längere Zeit, einen α -Komplex auszubilden. Durch Computermodelle zur Berechnung der thermodynamischen Stabilität von Carbenoiden aus Benzoaten konnte eine intramolekulare Stabilisierung bestätigt werden, wenn koordinierende Gruppen vorhanden waren.^{10,12}

- 3) Als Lösemittel wird für diese Reaktion (vergl. Schema 9) typischerweise Et_2O verwendet, aber auch Methyl-*tert.*-butylether (MTBE) oder Cyclopentylmethylether (CPME) können genutzt werden. Tetrahydrofuran (THF) hingegen eignet sich nicht als Lösemittel, da dieses für niedrige *e.e.*-Werte bei der Lithierung mit Spartein sorgt.¹⁰ Eine Vermutung dabei ist, dass die Koordinierung des Sparteins bei der Deprotonierung hinreichend gestört wird.¹⁰ Toluol bietet sich als Lösemittel an, wobei Benzoate bei der Lithierung schneller, Carbamate hingegen noch langsamer reagieren, als es bereits in etherischen Lösemitteln der Fall ist (siehe Punkt 2). Dafür sind, wie schon oben angemerkt, wahrscheinlich störende oder inaktive Komplexe (Schema 10) der Lithiumbase und des Carbamats (**31**) verantwortlich.¹⁰ Die Geschwindigkeit der Borylierung ist in einem unpolaren Lösemittel wie Toluol wesentlich langsamer als in polaren Lösemitteln. Wie in Schema 11, das unten genauer beschrieben wird, gezeigt, kann ein koordinierendes Lösemittel (L) helfen, den Lithiumkomplex **37** aufzulösen. Erst dann kann ein Lithium-Bor-Austausch **51** ermöglicht werden. Wird THF als Lösemittel für den Boronsäureester genutzt, zeigt sich im Experiment, dass die Borylierung (**51**) schneller abläuft als mit den anderen oben angeführten etherischen Lösemitteln.¹⁰ Andernfalls muss es zu einer Wechselwirkung mit dem sterisch wesentlich anspruchsvolleren Boronsäureester **38** kommen. Es muss bei der Lithierung ein Lösemittel genutzt werden, welches die stereoselektive Lithierung zu **37** nicht stört. Bei der Zugabe eines Boronsäureesters **38** ist es jedoch vorteilhaft, ein Lösemittel zu verwenden, das in der Lage ist, die Bildung des α -Komplexes zu unterstützen.
- 4) Ebenso spielt die Temperatur eine wichtige Rolle für den gesamten Prozess (Trends und Werte ermittelt für 3-Butenylbenzoat): während eine Temperaturänderung auf

1. Einleitung

die stereoselektive Lithiierung keine starke Einflussnahme auf den *e.e.* zeigt, wird die Lithiierungsrate hingegen mit einer Temperaturerhöhung um 10 °C verdoppelt. Die Borylierung zeigt hingegen eine deutliche Temperaturabhängigkeit, denn die Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) änderten sich für -65 °C, -78 °C und -95 °C von ca. 1 Minute zu 12 bzw. 363 Minuten.¹⁰

In Schema 11 ist eine genauere Betrachtung gezeigt, wie aus dem stereoselektiv lithiierten Substrat **37** der *at*-Komplex **39** entstehen kann. Dabei werden zwei Wege aufgezeigt, die beide zu dem Addukt **39** führen können.



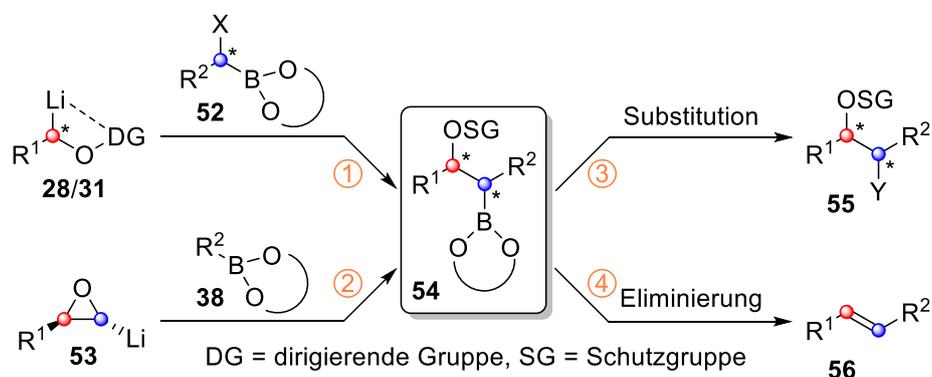
Schema 11: Vermuteter Mechanismus vom stereoselektiv lithiierten Substrat **37** bis zum *at*-Komplex **39**.¹⁰

Der erste Weg ① beschreibt eine Anlagerung (**47**) des Boronsäureesters **38** an den Lithiumkomplex **46**, wenn es keine Wechselwirkung zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem Lithiumatom (**37**) gibt. Nach den oben aufgeführten Punkten (siehe Punkt 3), ist dieser Reaktionsweg bei nicht oder nur sehr schlecht koordinierenden Lösemitteln der wahrscheinliche Fall. Da es in dem Verlauf zu starken sterischen Abstoßungen kommen muss um die Struktur **47** auszubilden, benötigt die Borylierung nach diesem Mechanismus mehr

Zeit, um den at-Komplex **39** ausbilden zu können. Der komplexere Weg ② verdeutlicht die Wechselwirkung des Lithiumkomplexes **37** mit einem koordinierenden Lösemittel „L“ (**48**), welches in der Lage ist, den Spartein-komplex **37** aufzubrechen (**49** und **50**) und so bei der Anlagerung eines Boronsäureesters (**51**) die sterische Hinderung zu reduzieren. Bei der Zugabe des Boronsäureesters **38** können also auch stärker koordinierende Lösemittel wie z.B. THF hinzugegeben werden, da diese helfen können den Komplex **37** aufzulösen.

1.4 Synthese von 1,2-Systemen durch Reaktionen von Boronsäureestern mit chiralen Carbenoiden

Die Möglichkeit, (homologisierte) Boronsäureester **38** und **52** und Carbenoide **28/31** und **53** zur Reaktion miteinander zu bringen, eröffnet durch eine große Substratvielfalt ein ebenso vielfältiges Produktspektrum (**55** und **56**) (Schema 12). Dieses Spektrum kann synthetisch über ein gemeinsames Zwischenprodukt erreicht werden: differentiell geschützte, vicinale Diole **54**. Im Folgenden werden Beispiele für Reaktionen gezeigt, die jeweils von ① bzw. ② nach ③ oder ④ ablaufen können. Der Reaktionsweg ist zu Beginn eines Abschnittes entsprechend kenntlich gemacht.

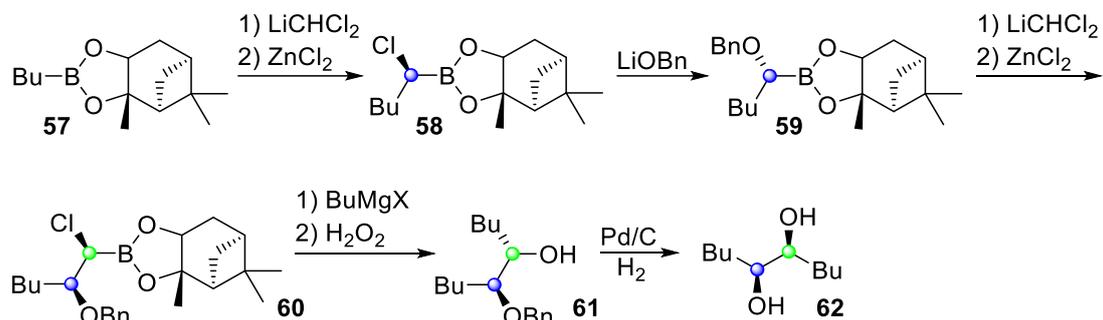


Schema 12: Konvergente Kupplungen von Carbenoiden und Boronsäureestern führen zu einem gemeinsamen Zwischenprodukt: Einem orthogonal geschützten Diol **54**.

①→③: Einen Ansatz für den kontrollierten Aufbau eines Diols lieferten Matteson und Mitarbeiter (Schema 13).¹³ Nach einer Homologisierung (**58**) des Boronsäureesters **57** wurde **58** mit LiOBn versetzt. Dieses Addukt **59** wurde dann erneut homologisiert (**60**) und mit einem Grignard-Reagenz zu **61** reagieren gelassen. Durch Oxidation konnte dann das

1. Einleitung

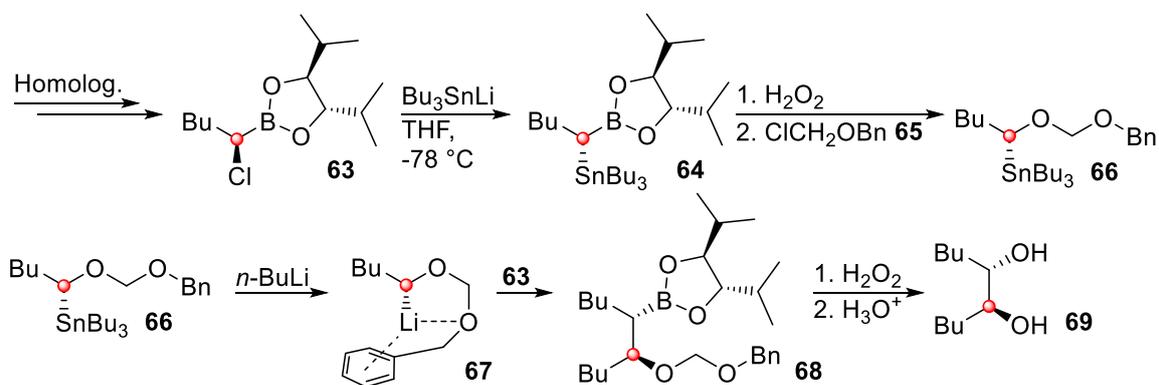
geschützte Diol **62** erhalten werden, welches mit Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre zum ungeschützten Glykol **63** reduziert werden konnte.



Schema 13: Diolsynthese nach Matteson und Mitarbeitern.¹³

Wie aus dem oben angeführten Beispiel in Schema 13 zu erkennen ist, lassen sich auf diese Weise nur *syn*-Diole **62** synthetisieren, da die Stereochemie durch die chiralen Direktoren an den Boronsäureestern bestimmt wird (Kapitel 1.1). Ein Wechsel der Direktoren geht zum Teil mit mehreren Reaktionsschritten einher, wenn er überhaupt möglich ist.^{2e,6} Somit sind *anti*-Diole durch eine lineare Matteson-Homologisierung nicht zugänglich.

Durch konvergente Synthesen mit der Matteson-Reaktion sind *anti*-Diole zwar darstellbar, jedoch mit einem erhöhten synthetischen Aufwand (Schema 14).¹⁴ Dazu wird ein Boronsäureester zunächst homologisiert (**63**) und in ein Stannan **64** überführt. Der Boronsäureester kann dann oxidativ entfernt und mit dem Chlorid **65** unter Retention zu **66** reagieren. Das enantiomerenangereicherte Stannan **66** konnte nach bekannter Vorschrift mit *n*-BuLi einem Zink-Lithium-Austausch unterzogen werden.^{8c} Das so erzeugte intramolekular stabilisierte Nukleophil **67** kann dann wiederum mit einem homologisierten Boronsäureester **63** reagieren. Das erhaltene Addukt **68** kann als orthogonal geschütztes Diol in ein ungeschütztes (**69**) überführt werden.

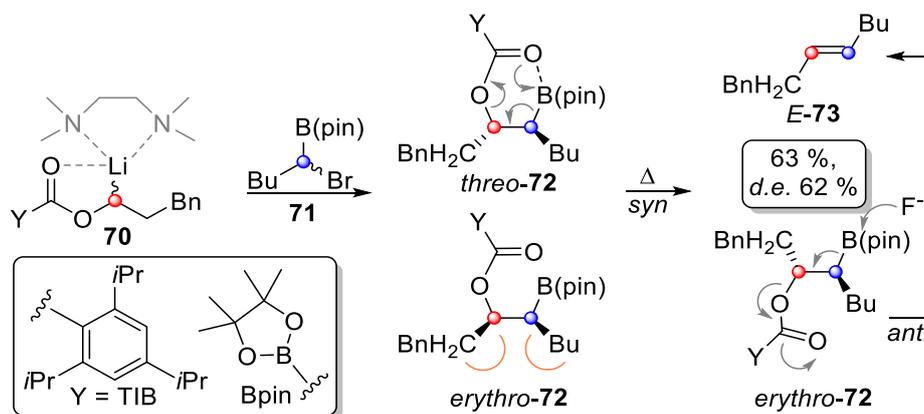


Schema 14: Ausgewähltes Beispiel einer konvergenten Synthese nach Matteson et al.¹⁴

1. Einleitung

Diese Synthese hat jedoch den Nachteil, dass das Stannan **66** in mehreren Reaktionsschritten aufwendig hergestellt werden muss. Eine stereoselektive Lithiierung mit Spartein und einem Hoppe-Carbat oder Beak-Benzoat (Kapitel 1.2/1.3) sollte eine *in situ* Darstellung von Nucleophilen auf einem synthetisch einfacheren Weg ermöglichen.

①→④: Vor allem bei der Nutzung von Carbamaten und Benzoaten kann das Zwischenprodukt **54** (Schema 12) so genutzt werden, dass es durch eine Eliminierungsreaktion zu der Bildung eines Alkens **56** kommt. In einem eigenen racemischen Ansatz^{15a} konnte sehr gut gezeigt werden, wie aus dem Zwischenprodukt des Typs **54** (hier *threo-72* und *erythro-72*) *E*-Alkene durch *syn*- und *anti*-Eliminierungen gewonnen werden können: Ein Benzoat wird zunächst mit TMEDA lithiiert (**70**) und ein homologisierter Boronsäureester **71** zur Reaktionslösung gegeben (Schema 15). Dabei entstehen die Diastereomere *threo-72* und *erythro-72*, aus welchen das *E*-Alken *E-73* gewonnen werden kann. Aus *threo-72* entsteht *E-73* in Folge einer *syn*-Eliminierung durch Erwärmen der Reaktionslösung. Die *syn*-Eliminierung läuft mit *erythro-72* aufgrund sterischer Hinderung nicht bevorzugt ab, konnte jedoch durch Zugabe eines Nucleophils (F⁻) einer *anti*-Eliminierung zu *E-72* unterzogen werden.

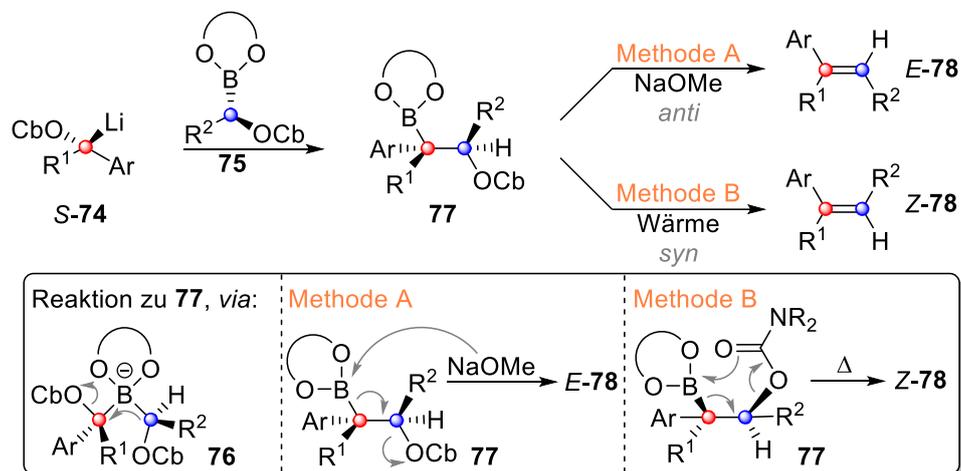


Schema 15: Alkensynthese aus racemischen Verbindungen unter Anwendung verschiedener Eliminierungen.^{15a}

Blakemore und Mitarbeiter nutzten dieses Prinzip zuvor bei Kupplungen von Enantiomeren in Form von lithiierten, benzylichen Carbamaten (*S-74*) und Boronsäureester des Typs **75** (Schema 16).^{15b} Dabei wirkt die Carbamatgruppe stabilisierend auf die Ausbildung des Carbenoids *S-74* (Kapitel 1.2), mit dem der *at*-Komplex **76** gebildet wird und gleichzeitig als Abgangsgruppe bei der 1,2-Umlagerung (**76**) fungiert. Das so erhaltene Molekül **77** ist zum

1. Einleitung

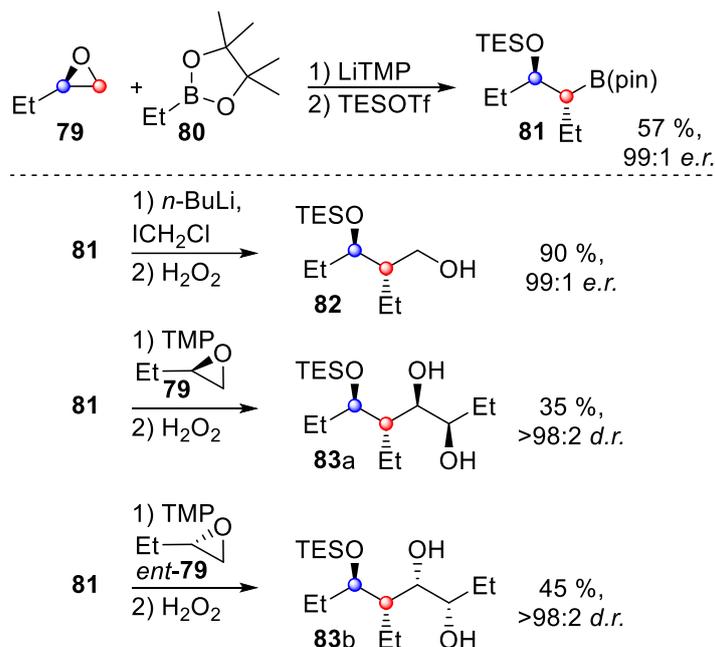
einen zugänglich für eine intramolekulare *syn*-Eliminierung, wie in Schema 16 gezeigt, und führt in diesem Fall zu dem *Z*-Alken **Z-78**. Auf der anderen Seite kann auch ein Nukleophil (NaOMe) zur Reaktionslösung hinzugefügt werden, wobei durch eine *anti*-Eliminierung das *E*-Alken **E-78** entsteht.



Schema 16: Alkensynthese mit Enantiomeren nach Wu et al.^{15b}

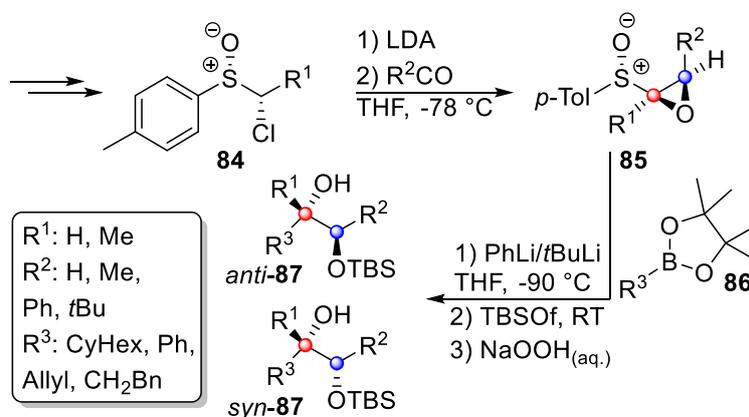
Mit dieser Art von Alkensynthese sind viele *E*- und *Z*-Alkene zugänglich. Auch höher substituierte Motive lassen sich über diese Methode darstellen. Allerdings zeigt sich in dem Beispiel oben bereits eine Limitierung auf benzyliche Verbindungen, womit z.B. rein alkylische Alkene von der Synthese ausgeschlossen sind.

② → ③: Als Carbenoide konnten sich in der konvergenten Chemie mit Boronsäureestern nicht nur Carbamate und Benzoate, sondern auch Oxirane **79** etablieren. So war es zunächst Aggarwal und Mitarbeitern^{16 a} möglich, durch die Reaktion lithierter Epoxide mit Boronsäureestern **80**, das Zwischenprodukt **81** (entspricht dem oben gezeigten allgemeinen Zwischenprodukt **54**, Schema 12) darzustellen. Aus **81** lassen sich z.B. Diol **82** oder auch die Triole **83a/b** synthetisieren (Schema 17). Dabei wurde herausgefunden, dass die Lithierung mit LiTMP *trans* zum vorhandenen Substituenten am monosubstituierten Epoxidring erfolgt. Das Epoxid wird dabei in Anwesenheit des Boronsäureesters lithiert. Durch die Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) konnte nicht nur die Ringöffnung unterstützt, sondern auch die intramolekulare Eliminierung zu einem Alken unterdrückt werden. Die Entstehung von Alkenen bei der Synthese konnte in Spuren beobachtet werden und wird in einem folgenden Abschnitt genauer erläutert.



Schema 17: Diole **82** und Triole **83** sind durch Reaktionen von Epoxiden **79** und Boronsäureestern **80** zugänglich.

Ein alternativer Weg zu (vicinalen) Diolen wurde von Blakemore und Mitarbeitern^{16b} untersucht, wobei zunächst ein Sulfinylepoxid **85** aus einem Chlorsulfoxid **84** und einem Aldehyd/Keton synthetisiert werden musste (Schema 18). Das Sulfinylepoxid **85** kann in einem Lithium-Sulfoxid-Austausch lithiiert und mit einem Boronsäureester **86** zur Reaktion gebracht werden. Auch hier liegen **85** und **86** bei der Lithiierung nebeneinander vor, da es sonst zu keiner Produktbildung kommt. Während bei Reaktionen mit *cis*-Epoxiden *anti*-Produkte *anti*-**87** erhalten wurden, wurden bei der Nutzung von *trans*-Epoxiden entsprechend die *syn*-Produkte *syn*-**87** erhalten.

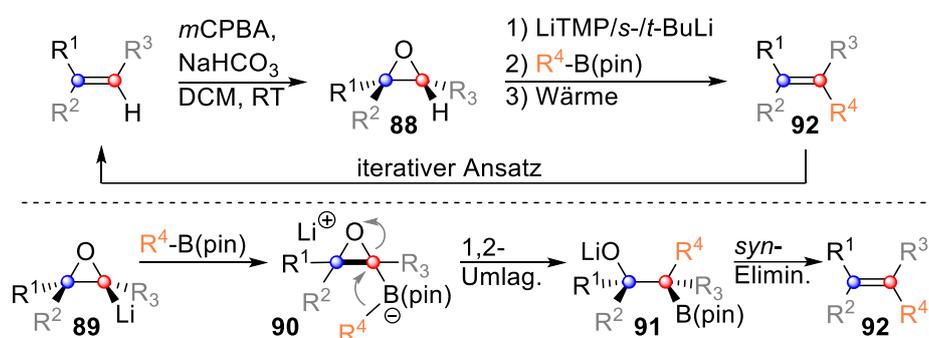


Schema 18: Diolsynthese nach Blakemore durch Lithium-Sulfoxid-Austausch.^{16b}

1. Einleitung

Die vorgestellten Synthesen dienen der Darstellung von 1,3-, bzw. 1,2-Diolen. Allerdings sind die Ausbeuten bei Kupplungen von Boronsäureestern und Epoxiden nicht besonders hoch. Die höchste Ausbeute liegt bei den Synthesen von Aggarwal und Mitarbeitern^{16a} zwar bei 90 % (Schema 17, **82**), die beiden anderen Synthesen zeigen jedoch wesentlich geringere Ausbeuten von nur 35 % bzw. 45 % (Schema 17, **83a** und **83b**). Ebenso liegen die Ausbeuten der Kupplungen bei Blakemore und Mitarbeitern^{16b} nur in einem Bereich von <4-32 %. Auch die Konfigurationen der neu entstehenden Chiralitätszentren sind nicht beliebig kontrollierbar.

②→④: Reaktionen von Epoxiden und Boronsäureestern können auch dazu genutzt werden, um Alkene darzustellen. Dazu werden Oxirane des Typs **88** lithiiert (**89**) und mit einem Boronsäureester zur Reaktion gebracht **90** (Schema 19). Nach einer 1,2-Umlagerung (**91**) können durch einfaches Erwärmen der Reaktionslösung Alkene **92** entstehen.^{15a} Allerdings lassen sich nicht nur disubstituierte, sondern auch bis zu vierfachsubstituierte Alkene synthetisieren. Dabei wird die Oxidationsfähigkeit der Olefine **92** zu Epoxiden **88** über die Prileschajew-Reaktion¹⁷ ausgenutzt, wodurch ein iterativer Ansatz möglich ist.



Schema 19: Iterative Alkensäure **92** aus Epoxiden **88** und Boronsäureestern.^{15a}

Allerdings gibt es auch Limitierungen: Sobald ein 1,2-disubstituiertes Epoxid mit aliphatischen Substituenten vorliegt, ist eine Lithiierung nicht mehr möglich. Es ist notwendig, dass eine benzyliche Position im Molekül für eine erfolgreiche Lithiierung vorhanden ist.

2 Aufgabenstellung und Konzeption

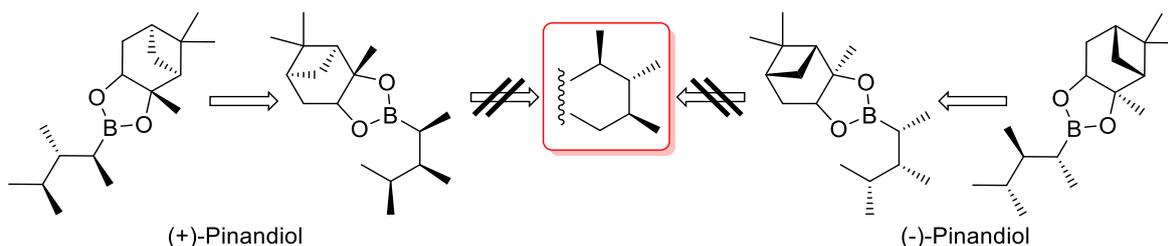
Wie aus Kapitel 1.4 zu erkennen ist, gibt es eine große Bandbreite an Substraten von Carbenoiden und Boronsäureestern, die für konvergenten Synthesen zu 1,2-Systemen oder Alkenen genutzt werden können. Gerade neue Wege zu Molekülen, bei denen die Stereoisomerie durch möglichst einfache Verfahren zielgerichtet hergestellt werden kann, sind in der modernen Methodenentwicklung von großem Interesse (z.B. für die Anwendung in der Naturstoffsynthese). Die Verknüpfung der Matteson-Homologisierung (Kapitel 1.1), bei der ein Elektrophil in Form eines α -Haloboronsäureesters (a^1 -Reagenz) entsteht, kombiniert mit der stereoselektiven Lithiierung von Benzoaten (Kapitel 1.2) zu enantiomerenangereicherten Nukleophilen (d^1 -Reagenz), sollte dienlich sein, neue Synthesewege beschreiten zu können. Bei der Verwendung von Benzoaten sollte sich deren Fähigkeit als dirigierende Alkoholschutzgruppe, aber auch als Abgangsgruppe ausnutzen lassen, verschiedene Produkte generieren zu können. So ergibt sich die Fragestellung, ob durch die Kupplung der erzeugten a^1 - und d^1 -Reagenzien zu einem Zwischenprodukt des Typs **54** (Schema 12, Kapitel 1.4) vicinale Dirole mit definierten Konfigurationen zugänglich sind. Abgesehen von der Durchführung selbst, liegt bei diesem Vorhaben die Schwierigkeit darin, eine unerwünschte Eliminierung zu einem Alken zu verhindern. Ist eine solche Reaktion möglich, wären dann auch Moleküle zugänglich, deren Konfigurationsmuster durch iterative Matteson-Homologisierungen nicht direkt zu synthetisieren sind.

In Form einer Abgangsgruppe ist der TIB-Ester ein wertvoller Molekülteil, wie bei Aggarwal^{10,11,20} (Kapitel 1.3) gezeigt, und sollte auch Alkene durch *syn*- oder *anti*-Eliminierungen, wie Blakemore und Mitarbeiter^{15b} es bei der Verwendung von Carbamaten zeigten, zugänglich machen (Kapitel 1.4). Hier gilt es, die Anordnung der Molekülteile aus der Kombination der a^1 - und d^1 -Reagenzien (**54**, Schema 12) so auszunutzen, dass die Eliminierung dann gezielt zu einer Alkenbildung führt. Außerdem steht es zur Frage, ob mit dem besseren Lithiierungspotential der TIB-Ester (Kapitel 1.3) die Überwindung von Substratlimitierungen möglich ist: So ist es interessant, ob durch den Einsatz von Benzoaten die Alkensynthese nach Blakemore und Mitarbeitern^{15b} (Kapitel 1.4) auf nicht benzyliche Moleküle und vierfach substituierte Alkene erweitert werden kann.

2.1 Kupplung von Benzoaten und homologisierten Boronsäureestern zu vicinalen Diolen mit definierten Konfigurationen

Für die Synthese vicinaler Diole gibt es viele Beispiele in Form verschiedener Oxidationsreaktionen, in der Alkene in die Stoffklasse der Glykole umgesetzt werden können. Beispiele dafür wären die Woodward-Oxidation^{18a}, die Upjohn-Reaktion^{18b} oder auch die Sharpless-Bishydroxylierung.^{18c} Leider haben diese Synthesevarianten gemein, dass die Konfiguration der einzelnen Hydroxylgruppen nicht separat bestimmt werden kann. Darüber hinaus ist eine Differenzierung der neu eingeführten Hydroxylgruppen nicht ohne Weiteres möglich. Wie bereits in Kapitel 1.4 (Schema 13) angeführt, können über die lineare Matteson-Homologisierung nur *syn*-Verbindungen synthetisiert werden, sodass auch solche Substitutionsmuster, wie sie in manchen Naturstoffen vorhanden sind (Abbildung 7), damit nicht zugänglich wären.

Substitutionsmuster der Matteson-Homologisierung:



Substitutionsmuster mancher Naturstoffe

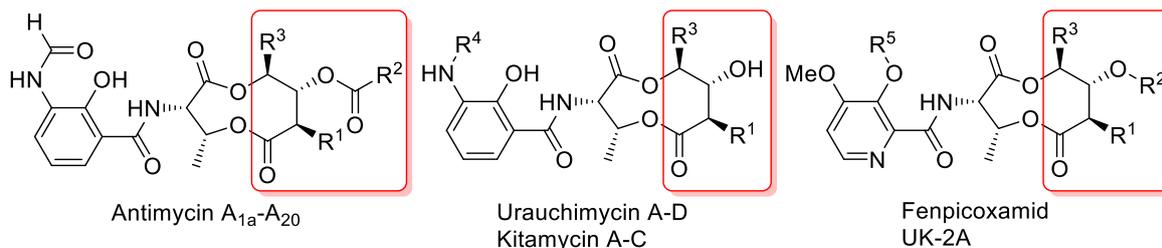
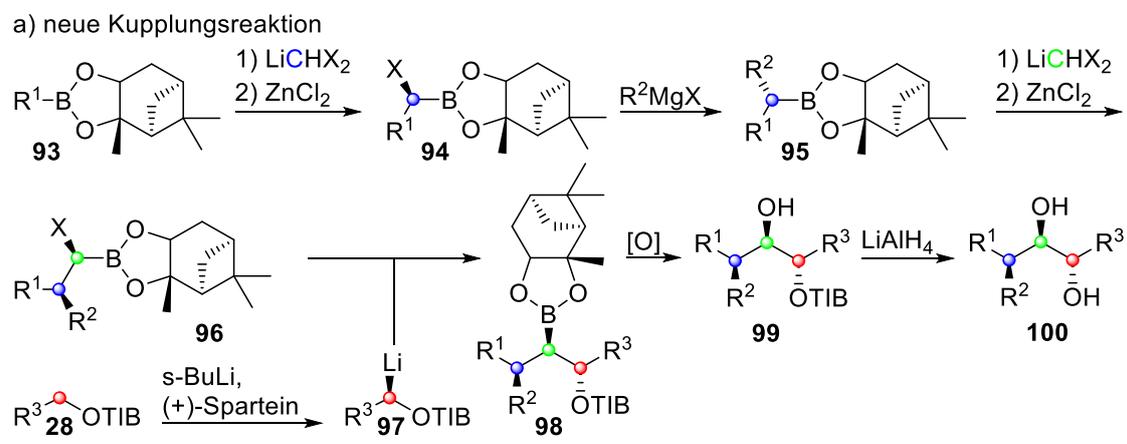


Abbildung 7: Substitutionsmuster der Matteson-Homologisierung im Vergleich zu dem einer Naturstoffklasse.

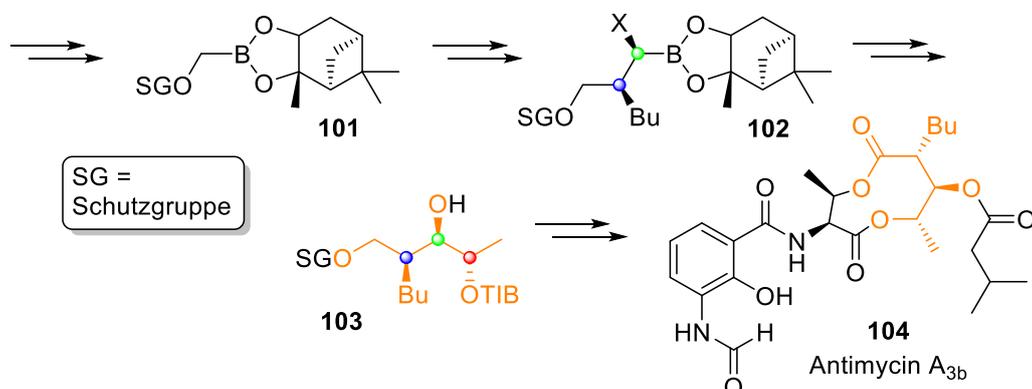
Wie in demselben Kapitel 1.4 in Schema 14 gezeigt, können aber konvergente Synthesen ein Lösungsansatz für dieses Problem sein. Deshalb soll im Rahmen dieser Arbeit ein Ansatz untersucht werden, die gewünschte Konfiguration durch ein chirales Carbanion in einen homologisierten Boronsäureester einfügen zu können. Da im Rahmen von Vorarbeiten (Kapitel 1.4, Schema 15) eine solche Kupplung bereits erfolgreich durchgeführt wurde,^{15a} erscheint ein Ansatz mit enantiomerenangereicherten Reagenzien ebenfalls erfolgsversprechend zu sein: Durch die stereoselektive Lithiierung mit Spartein (Kapitel 1.2)

2. Aufgabenstellung und Konzeption

können enantiomere Anionen generiert und in Boronsäureester eingefügt werden. Mit dieser Methode sollte jedes einzelne Stereozentrum durch das Standardprotokoll der Matteson-Homologisierung, aber auch durch das Zusammenspiel von Boronsäureester und lithiiertem Benzoat frei bestimmt werden können (Schema 20a). Dazu ist zunächst eine Matteson-Homologisierung gezeigt (**93** zu **94**), der einer Umsetzung von **94** mit einem Grignard-Reagenz folgt und **95** ergibt. Wird wiederholt eine Homologisierung mit dem Addukt **95** durchgeführt, ergibt sich Struktur **96**. An dieser Stelle soll ein Nukleophil **97**, ausgehend von dem Benzoat **28**, zu dem homologisierten Boronsäureester **96** hinzugefügt werden, um im Folgenden das orthogonal geschützte Diol **98** zu erhalten. Dabei ist zu beachten, dass die Konfiguration des rot hervorgehobenen C-Atoms (eingefügtes Nukleophil) die entgegengesetzte Konfiguration zu einer Matteson-Homologisierung aufweist, welche durch diese so nicht erfolgen kann. Da das Molekül **98** jedoch eine intramolekulare Eliminierung zu einem Alken durchlaufen könnte (Kapitel 1.4), ist es wahrscheinlich ratsam, das Molekül direkt in den Alkohol **99** bzw. in das vicinale Diol **100** zu überführen.



b) vorgeschlagene, allgemeine Syntheseroute für (+)-Antimycin A_{3b}

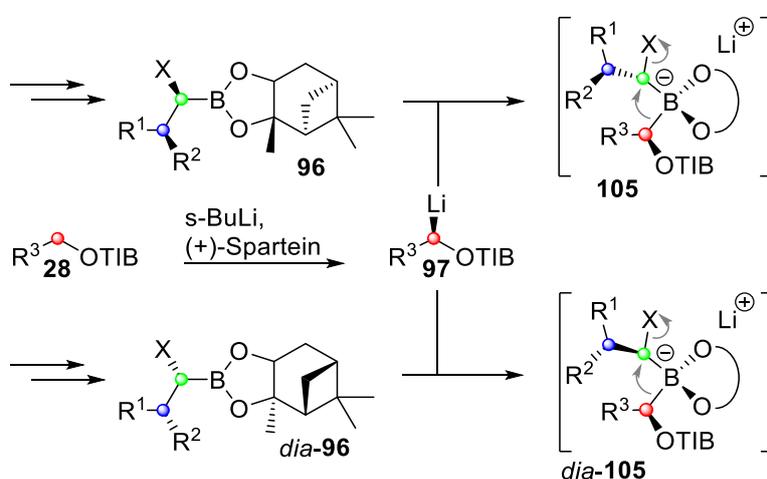


Schema 20: Neue konvergente Synthese unter Inversion eines Stereozentrums und Vorschlag zur Synthese des Naturstoffs Antimycin A_{3b}.

2. Aufgabenstellung und Konzeption

Ist eine Reaktionsabfolge zum Molekül **103** möglich, bildet dieses einen Teil des Grundgerüsts des Naturstoffs (+)-Antimycin A_{3b} (**104**, Schema 20b). Das Grundgerüst könnte aus einem Boronsäureester **101** zu **102** graduell aufgebaut werden aus dem dann mit der aus Schema 20a definierten neuen Kupplungsreaktion **103** gewonnen werden sollte. Derivate von Anitmycin A wirken gegen Insekten, Milben und Pilze durch die Inhibierung des Elektronentransports in einem spezifischen Enzym (Ubiquinol-Cytochrom-C-Oxidoreduktase). Außerdem kann das Molekül auch die Apoptose von Krebszellen induzieren.¹⁹ Da während der Synthese die Konfiguration mehrerer Stereozentren zu beachten sind, könnte die in Schema 20a angeführte neue Synthesemethode ein wertvoller Schlüssel für den stereoselektiven Aufbau solcher Moleküle sein.

Ein wichtiger Teil der Erforschung dieser Reaktion betrifft auch die at-Komplexe **105** und *dia*-**105**, die aus **96** oder *dia*-**96** und **97** gebildet werden. Hier könnte erwartet werden, dass die Übergangszustände der 1,2-Umlagerungen durch die unterschiedlichen Konfigurationen der Moleküle auch unterschiedliche Reaktionsverhalten aufweisen und es zu einem „mismatch case“ kommen kann (Schema 21). Ist dies der Fall, wäre mit verminderten *d.r.*-Werten und/oder Ausbeuten zu rechnen.

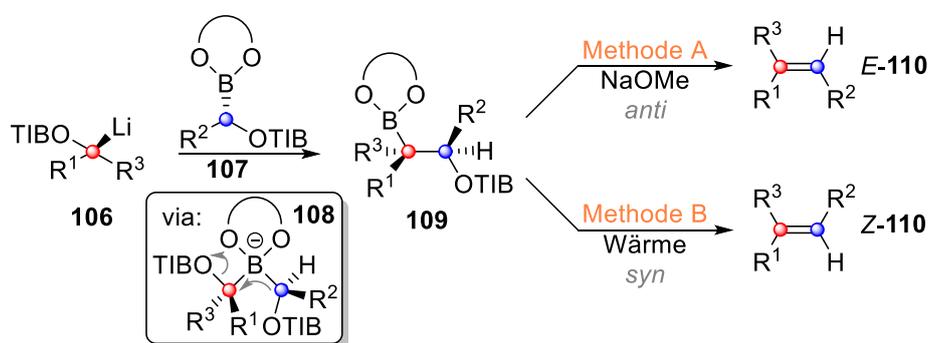


Schema 21: Bei der konvergenten Synthese der Boronsäureester **96** und *dia*-**96** muss erforscht werden, ob es zu einem "mismatched case" kommen kann.

Sollte es keinen „mismatched case“ geben, würden sowohl differentiell geschützte *syn*- als auch *anti*-Diole zugänglich werden, was eine flexiblere Anwendung von Matteson-Homologisierungen erlauben würde.

2.2 Mehrfachsubstituierte Alkene durch Kupplung enantiomerer Benzoate und Boronsäureester

Die Alkensynthese nach Blakemore und Mitarbeitern^{15b} (Kapitel 1.4, Schema 15) zeigt einen eleganten Anwendungsbereich, welcher jedoch auf Moleküle mit benzylichen Positionen beschränkt ist. Damit wird auch gleichzeitig das Produktspektrum auf dreifachsubstituierte Alkene limitiert. Um diese Limitierungen aufzulösen, sollen hier Benzoate lithiiert (**106**) und mit einem Boronsäureester **107**, der ebenfalls ein Benzoat als Abgangsgruppe enthält, zur Reaktion gebracht werden (Schema 22). Der gebildete σ -Komplex **108** soll dann zu **109** umlagern, wobei die OTIB-Gruppe als Abgangsgruppe fungieren soll. Gelingt dies, ist nach dem Versuchsprotokoll von Wu *et al.*^{15b} zu erwarten, dass aus **109** durch *anti*- oder *syn*-Eliminierung (vergl. Schema 16, Kapitel 1.4) das entsprechende *E*- oder *Z*-Alken (*E*-**110** und *Z*-**110**) erhalten wird. Zum Testen des Konzepts sollen zunächst racemische Substrate verwendet werden. Ist diese Herangehensweise erfolgreich, soll eine Umstellung auf enantiomere Verbindungen erfolgen.



Schema 22: Alkensynthese mit lithiierten Benzoaten **106** und Benzoaten mit Boronsäureestern in geminaler Position **107**.

Dadurch, dass die Deprotonierung von Benzoaten schneller verläuft als bei Carbamaten,^{16a} soll hiermit geprüft werden, ob auch nicht-benzyliche Moleküle dieser Alkensynthese unterzogen werden können (Kapitel 1.3). Nach einer Arbeit von Pulis *et al.*²⁰ ist es gelungen sekundäre, nicht-benzyliche Benzoate zu lithieren, was nahelegt, dass diese Verbindungen auch hier (Schema 22) eingesetzt werden können. Jedoch wurde bisher kein Beleg dafür erbracht, dass eine Deprotonierung beliebiger aliphatischer Ester möglich ist. Daher soll sowohl die Bandbreite der Lithiierung als auch die Möglichkeit zur Kupplung der zweifach substituierten Carbenoide zu dreifach, bzw. vierfach substituierten Alkenen untersucht werden.

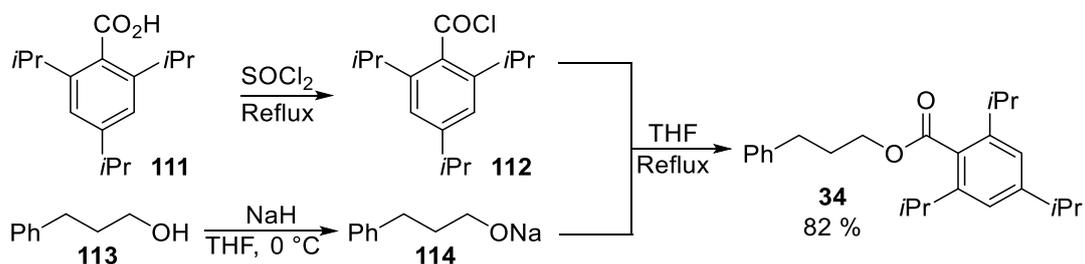
3 Durchführung

3.1 Synthese differentiell geschützter Diole durch Kupplung von α -Haloboronsäureestern (a^1) mit chiralen Carbenoiden (d^1)

Die Vorarbeiten zur Kupplung racemischer, homologisierter Boronsäureester mit racemischen, lithiierten TIB-Estern (Schema 15, Kapitel 1.4) lieferten einen ersten Beweis dafür, dass eine solche Reaktion möglich ist.^{15a} Daher wurde in Anlehnung an die früheren Arbeiten^{15a} ein möglichst ähnliches System verwendet, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu ermitteln. Allerdings können die Kupplungsaddukte auch Eliminierungen zu Alkenen durchlaufen, was eine Herausforderung bei und auch nach der Reaktion darstellen könnte.

3.1.1 Testversuche zur Kupplung von enantiomeren Boronsäureestern und Benzoaten

Vor den Kupplungsversuchen wurde zunächst das Benzoat **34** synthetisiert (Schema 23). Dafür wurde die Benzoesäure **111** mit Thionylchlorid (SOCl_2) in das Säurechlorid **112** überführt. Nachdem aus dem Alkohol **113** das Alkoholat **114** gewonnen wurde, wurde **112** in Lösung gebracht, zu **114** getropft und refluxiert. Nach säulenchromatografischer Reinigung konnte so das Benzoat **34** gewonnen werden.

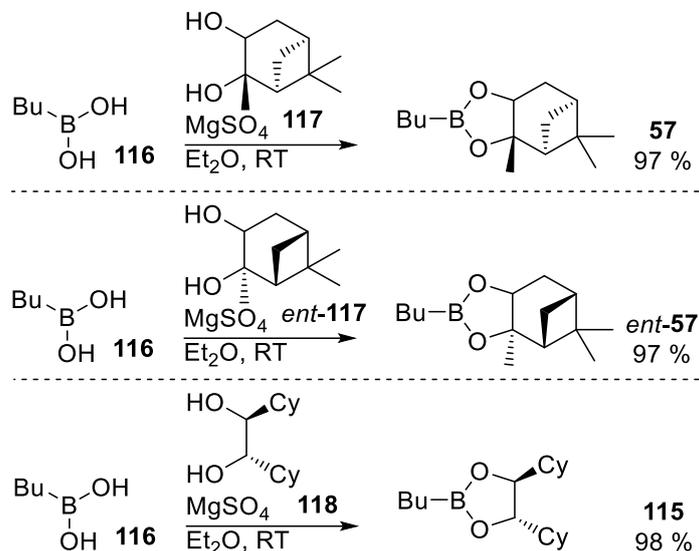


Schema 23: Synthese des Benzoats **34**.

Für die eigentliche Kupplungsreaktion war es noch notwendig, einfache Boronsäureester **57**, *ent*-**57** und **34** zu synthetisieren (Schema 24). Diese konnten aus Butylboronsäure **116** und (+)- oder (-)-Pinandiol **117/ent-117**, bzw. *S,S*-DICHED **118** durch Rühren über Nacht gewonnen werden. (-)-Pinandiol wurde dabei aus (-)- α -Pinen (*ent*-**119**) nach einer

3. Durchführung

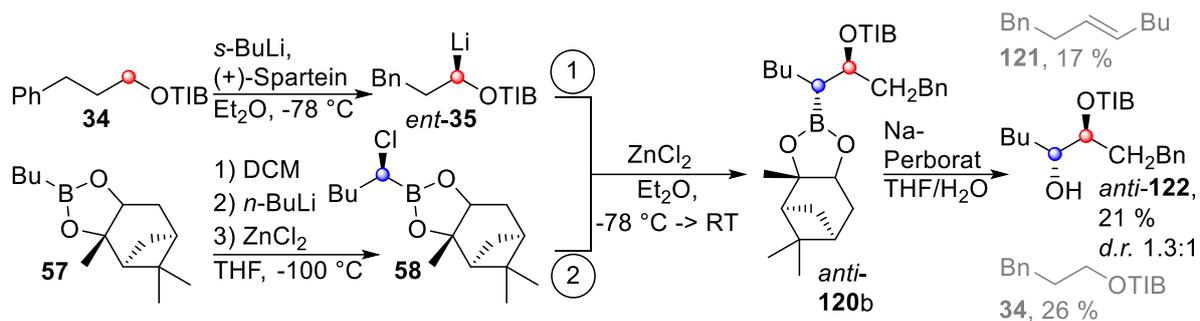
Literaturvorschrift³² (siehe Kapitel 5.2) gewonnen. Da als Nebenprodukt bei der Darstellung von Boronsäureestern Wasser entsteht, wurde ein Äquivalent MgSO_4 zu der Reaktionslösung gegeben.



Schema 24: Synthese von Boronsäureestern **57**, *ent*-**57** und **115**.

Für den ersten Kupplungsversuch wurde **34** mit (+)-Sparteïn/*s*-BuLi für 3 Stunden lithiiert (*ent*-**35**) (Schema 25, ①). Eine Lösung aus dem zuvor homologisierten Boronsäureester **58** wurde dann zur Reaktionslösung gegeben (②), für eine Stunde gerührt und 3.3 Äquivalente Zinkchlorid hinzugegeben. Das ZnCl_2 sollte dazu dienen, die 1,2-Umlagerung zu katalysieren, indem die zugefügte Lewis-Säure die C-Cl-Bindung am Boronsäureester schwächt.^{2e} Unter Erwärmen des Kältebades auf Raumtemperatur wurde die Suspension über Nacht rühren gelassen. Nach einer kurzen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in einem Gemisch aus THF/ H_2O (2:1) gelöst, mit 3 Äquivalenten Natriumperborat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Na-Perborat ist ein mildes Oxidationsmittel, das genutzt wurde, um mögliche Eliminierungen ausgehend von **120** zu einem Alken **121** zu vermeiden (vergl. Kapitel 1.4, Schema 16).

3. Durchführung



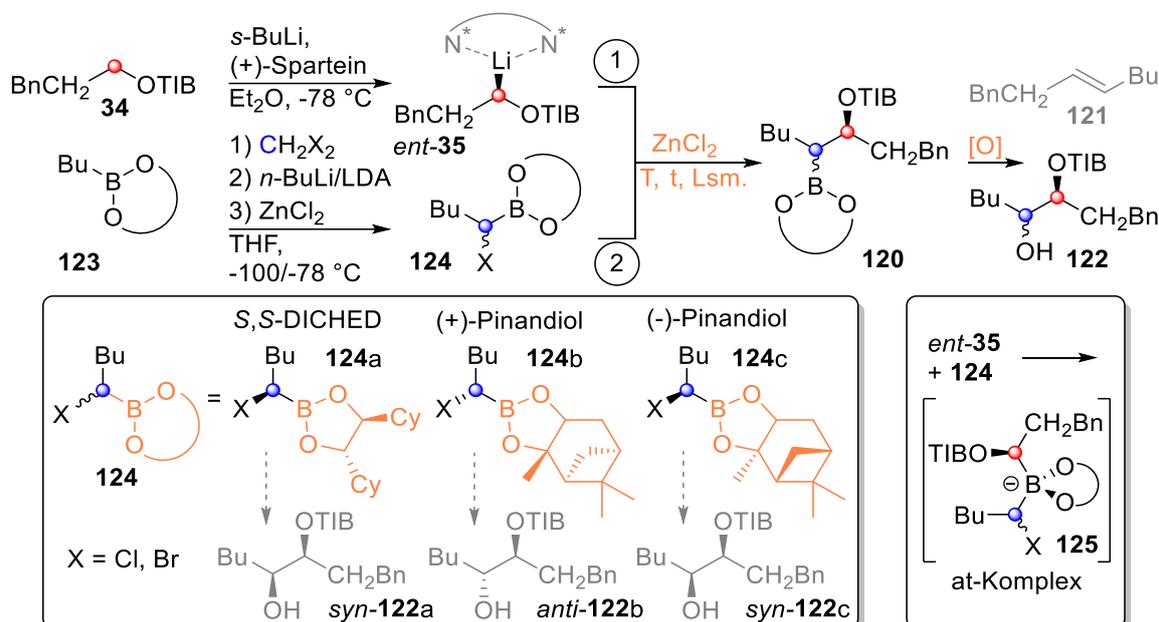
Schema 25: Erster Kupplungsversuch eines homologisierten Boronsäureesters **58** mit einem lithiierten Benzoat *ent-35*.

Eine erfolgreiche Synthese des Hydroxyesters *anti-122* konnte mit dieser Reaktion zwar nachgewiesen werden, jedoch war die Ausbeute mit 21 %, bezogen auf den homologisierten Boronsäureester **58** als limitierendes Edukt, optimierungswürdig. Auch das Diastereomerenverhältnis (*d.r.*) von 1.3:1 lag nur mit einem leichten Überschuss auf der Seite des gewünschten Diastereomers *anti-122*. Ein großer Anteil (17 %, bezogen auf **58**) wurde zum Alken **121** eliminiert. Dieses kann aus einer intramolekularen Eliminierung, ausgehend von *anti-120b* hervorgehen, oder durch die Oxidation entstanden sein, bei der eine von dem Oxidationsmittel induzierte *anti*-Eliminierung ablaufen würde (vergl. Kapitel 1.4, Schema 16). Das Benzoat **34** wurde mit einem Überschuss von 1.2 Äquivalenten (20 % Überschuss) bei dieser Reaktion eingesetzt. Von **34** konnten nach säulenchromatografischer Reinigung 26 % wieder reisoliert werden. Abzüglich des Überschusses von 20 % konnten nach der Reaktion also effektiv lediglich 6 % des Benzoats **34** wiedergewonnen werden. Diese Analyse der ersten Reaktion zeigt, dass die Lithiierung von **34** mit einem hohen Umsatz abläuft. Die relativ geringe Ausbeute kann z.B. durch sterische Hinderungen bei der Bildung des σ -Komplexes oder der daraus resultierenden 1,2-Umlagerung, die beide zu dem Addukt *anti-120b* führen würden, erklärt werden.

Im Folgenden wurden für den in Schema 26 allgemein dargestellten Versuch unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet. Die Reaktionsbedingungen variierten (orange markiert) dabei in der Auswahl der Boronsäureester **123**, dem Lösemittel, mit dem ein Boronsäureester zu dem lithiierten Benzoat *ent-35* hinzugegeben wurde, und der Reaktionszeit der beiden Komponenten. Auch wurden die Äquivalente an Zinkchlorid variiert und zum Teil ganz ausgelassen. Zusätzlich wurden auch die Reaktionszeiten und die Temperatur nach der Zugabe des ZnCl_2 verändert, da in dieser Zeit die 1,2-Umlagerung aus

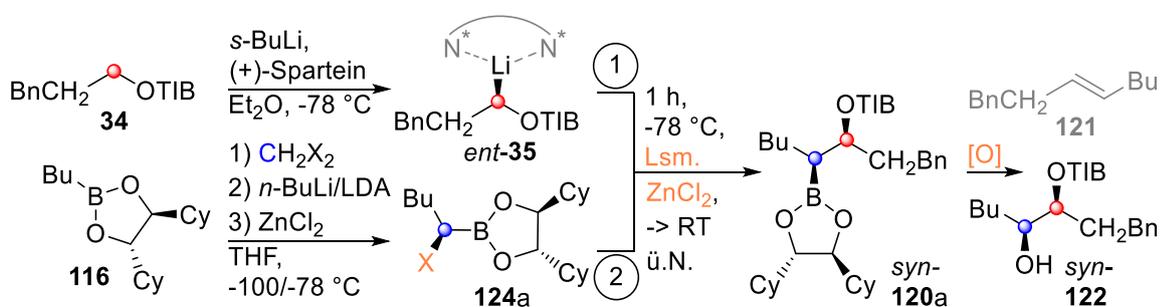
3. Durchführung

dem at-Komplex **125** zum vorläufigen Produkt **120** ablaufen sollte. Auch die Oxidationsbedingungen zum Alkohol **122** wurden variiert.



Schema 26: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung des Hydroxyesters **122**.

In den Tabelle 1.X sind die Ergebnisse der verschiedenen Versuche aufgelistet. Die Tabellen werden dabei unterteilt nach Änderungen der oben erwähnten Variablen, damit die Effekte, die die einzelnen Änderungen mit sich bringen, untereinander besser verglichen werden können. Tabelle 1.1 zeigt Ergebnisse, die mit der Verwendung des homologisierten S,S-DICHD Boronsäureesters **124a** entstanden sind. Dabei gibt Schema 27 eine Übersicht über die Reaktionsschritte. Variablen sind dabei in orange gekennzeichnet und in der Tabelle entsprechend aufgeführt.



Schema 27: Reaktionen mit dem Boronsäureester **116**.

3. Durchführung

Tabelle 1.1: Reaktionen mit *S,S*-DICHD 116 für die Darstellung eines Hydroxyesters *syn*-122.

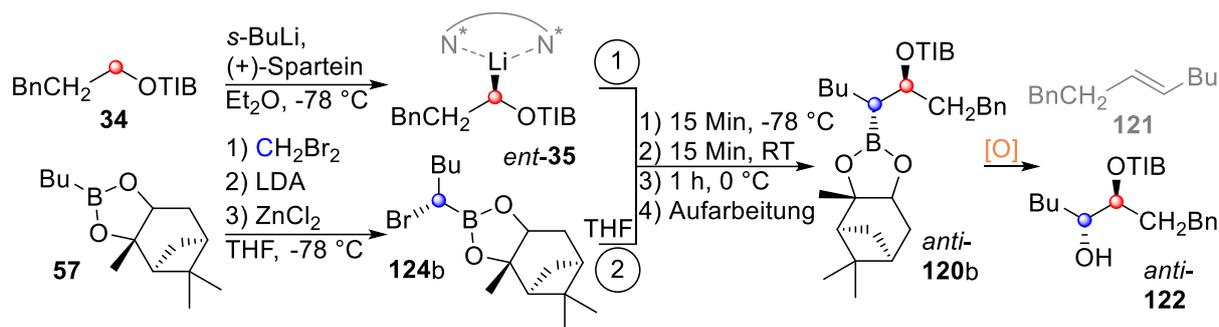
Eintrag	BSE	Lsm. BSE	Äq. ZnCl ₂	[O]	Alken 121	Produkt 122
1	<i>S,S</i> -DICHD ^{a)}	Et ₂ O	3.3	Na-Perborat	22 %	12 %, <i>d.r.</i> 4.8:1
2	<i>S,S</i> -DICHD ^{b)}	Et ₂ O	3.3	/	22 % ^{c)}	Edukt 34, 31 % ^{c)}
3	<i>S,S</i> -DICHD ^{b)}	THF	3.3	/	30 % ^{c)}	Edukt 34, 32 % ^{c)}
4	<i>S,S</i> -DICHD ^{b)}	THF	/	/	10 % ^{c)}	Edukt 34, 26 % ^{c)}

a) X = Cl, b) X = Br, c) Bestimmung der Ausbeute durch internen Standard.

Eintrag 1 zeigt, im Gegensatz zum ersten Kupplungsversuch (Schema 25, 21 % Ausbeute, *d.r.* 1.3:1), eine geringere Ausbeute mit 12 %, jedoch ein wesentlich besseres Diastereomerenverhältnis (*d.r.*) von 4.8:1. Abgesehen von Eintrag 1, konnte jedoch in den Folgeversuchen kein weiteres Produkt in Form von *syn*-120a bzw. *syn*-122 erhalten werden. Die erhaltenen Rohprodukte der Einträge 2-4 wurden nicht zu *syn*-122 oxidiert. Da aus *syn*-120a leicht ein Alken durch *syn*-Eliminierung entstehen kann (vergl. Kapitel 1.4), ist davon auszugehen, dass bereits während der Reaktion oder durch die Aufarbeitung des Rohproduktes die Eliminierung zum Alken abgelaufen ist. Da das Alken jedoch nur aus *syn*-120a hervorgehen kann, ist mit Eintrag 3 davon auszugehen, dass unter den gegebenen Umständen die Kupplungsreaktion am besten funktioniert hat. Aus der Theorie¹⁰ wird dieses Ergebnis dadurch gestützt, dass das mit dem Boronsäureester zur Reaktionslösung zugesetzte THF bei der Auflösung des Sparteinkomplexes *ent*-35 die Bildung von *syn*-120a unterstützt (vergl. Kapitel 1.3). Gleichzeitig wurden bei diesem Versuch 3.3 Äquivalente ZnCl₂ zur Reaktionslösung gegeben, welches im Vergleich zu Eintrag 4 anscheinend unterstützend bei der Bildung des Kupplungsadduktes *syn*-120a wirken kann.

Abgesehen von dem Wechsel auf den thermodynamisch stabileren Pinandiolboronsäureester 57 (Schema 28), wurde bei den folgenden Versuchen eine aufwendigere Führung der Reaktionszeiten und Temperaturen vorgenommen. Dabei wurde nach der Zugabe des entsprechenden homologisierten Boronsäureesters 124b für 15 Minuten bei -78 °C, dann für 15 Minuten bei RT und eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Diese Änderung wurde vorgenommen, um der Reaktion genügend Energie und Zeit für die erforderliche 1,2-Umlagerung zur Verfügung zu stellen und gleichzeitig eine *syn*-Eliminierung zum Alken 121 zu unterdrücken. Vor der Oxidation mit Na-Perborat wurde die jeweilige Reaktion aufgearbeitet.

3. Durchführung



Schema 28: Kupplungsversuche mit dem Boronsäureester **124b**.

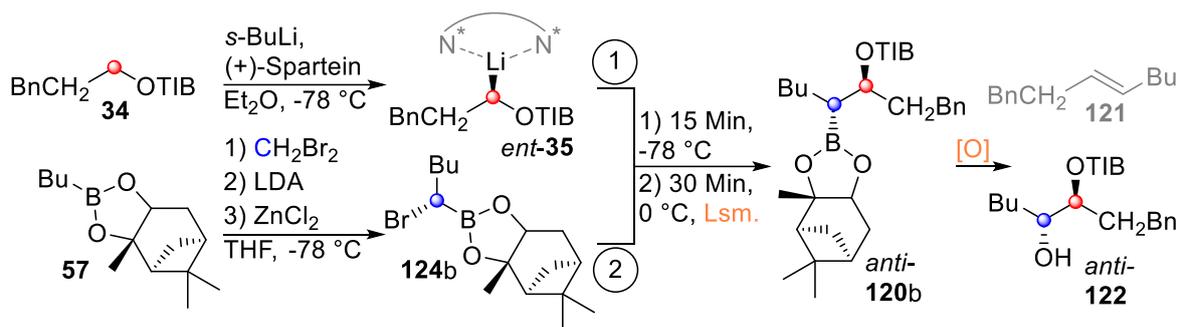
Tabelle 1.2: Änderung der Temperaturführung bei Reaktionen mit Pinandiolboronsäureester **57**.

Eintrag	BSE	[O]	Verhältnis Benzoat : Alken
5	(+)-Pinandiol	Na-Perborat	Benzoat 34 : Alken 121 (1.4:1)
6	(+)-Pinandiol	Na-Perborat	Benzoat 34 : Alken 121 (1.8:1)

Auch mit der veränderten Zeit- und Temperaturführung konnte die Ausbeute der ersten Reaktion (Schema 25, 21 % *anti*-**122**) nicht erhöht werden. Im NMR-Spektrum der Rohprodukte konnte gar kein Produkt-Peak ermittelt werden, weshalb auf eine weitere Aufreinigung der Produkte verzichtet wurde. Aus dem Verhältnis von Benzoat **34** : Alken **121** lässt sich hingegen schließen, dass es zur Bildung des Additionsadduktes *anti*-**120b** gekommen sein muss, da das Alken **121** nur aus diesem entstehen kann. Da jedoch ein Überschuss an **34** aus den ¹H-NMR-Daten ermittelt wurde, liegt nahe, dass es Hinderungen bei der Kupplungsreaktion geben musste.

Die Verhinderung der Alkenbildung, aber auch die Synthese des gewünschten Produktes *anti*-**122**, konnte mit den in Tabelle 1.2 zu sehenden Änderungen nicht zufriedenstellend durchgeführt werden. Deshalb wurden mit den folgenden Versuchen erneut Reaktionszeit und Temperaturführung variiert. Nach der Zugabe des homologisierten Boronsäureesters **124b** wurde die Temperatur zunächst bei -78 °C für 15 Minuten gehalten und dann direkt für 30 Minuten auf ein Eisbad (0 °C) gewechselt. Abgesehen von der Temperatur während der Oxidation wurden auch verschiedene Oxidationsmittel miteinander verglichen.

3. Durchführung



Schema 29: Untersuchung der Temperatur- und Zeitführung, in Kombination unterschiedlicher Oxidationsmittel.

Tabelle 1.3: Änderungen in der Temperaturführung und der Oxidation.

Eintrag	Lsm. BSE	T [°C]	[O]	Alken 121	Produkt <i>anti</i> -122
7	THF	0 °C	NaOH/H ₂ O ₂	3 %	<45 %*, <i>d.r.</i> 11.1:1
8	THF	0 °C	Na-Perborat	34:121 (0.42:1) ^{c)}	/
9	THF	0 °C	Oxon	34:121 (<1.1:1) ^{e)}	/
10	Et ₂ O	0 °C	NaOH/H ₂ O ₂	30 %	13 %, <i>d.r.</i> 2.3:1
11	Et ₂ O	-10 °C	NaOH/H ₂ O ₂	n. b.	19 %, <i>d.r.</i> 1.3:1
12	THF	-10 °C	NaOH/H ₂ O ₂	2 %	35 %, <i>d.r.</i> 20.0:1
13 ^{e)}	THF	-10 °C	NaOH/H ₂ O ₂	/	/
14 ^{f)}	THF	-10 °C	NaOH/H ₂ O ₂	n.b.	35 %, <i>d.r.</i> 16.7:1

c) Bestimmung der Ausbeute durch internen Standard, e) Lithiierung erfolgte mit *t*-BuLi, f) 20 % weniger Benzoat **34**, Spartein und *s*-BuLi verwendet, *leichte, unbekannte Verunreinigung.

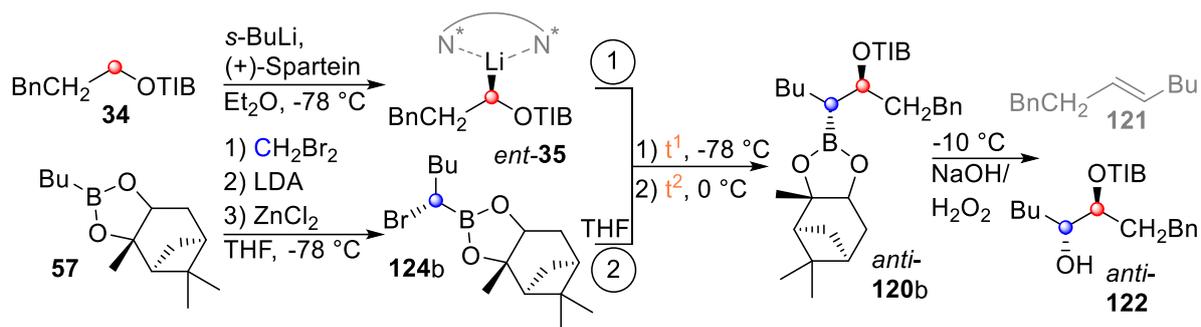
Eine wichtige Erkenntnis ergab die Versuchsreihe der Einträge 7-9, welche parallel zueinander durchgeführt wurden, und so eine gute Übersicht über die verschiedenen Oxidationsmittel ermöglichten. Da mit den Oxidationsmitteln Natriumperborat und Oxon kein Produkt *anti*-**122** entstanden ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Reagenzien keine geeigneten Nukleophile für die Bildung von *anti*-**122** darstellen, oder sogar die Bildung des Alkens **121** begünstigen können (vergl. Kapitel 1.4, Eliminierung zum Alken). Auffällig ist hier aber auch, dass die Verhältnisse von Benzoat **34** (Edukt) zu Alken **121** (Einträge 8 und 9) zugunsten von **34** verbessert werden konnten, verglichen mit den vorangegangenen Reaktionen (Tabelle 1.2). Da das Alken **121** aus *anti*-**120b** entstehen muss, kann dies ein Hinweis dafür sein, dass die hier angewandte Durchführung die Entstehung des Zwischenproduktes *anti*-**120b** begünstigt hat. Diese Vermutung scheint sich mit Eintrag 7 zu bestätigen, bei dem nicht nur das Produkt *anti*-**122** in einer Ausbeute von <45 % nachgewiesen, sondern auch ein guter Wert für das Diastereomerenverhältnis (*d.r.*) mit 11.1:1 erzielt werden konnte. Die erhöhte Bildung von *anti*-**122** ist wahrscheinlich auf das

3. Durchführung

bessere Nukleophil für die Oxidation in Form von HOO^- ($\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$) zurückzuführen. Bei einer Wiederholung des Versuchs (Eintrag 10), bei dem jedoch der Boronsäureester **124b** in Et_2O statt THF zur Reaktionslösung getropft wurde, konnte jedoch nur eine Ausbeute von 13 % und ein *d.r.* von 2.3:1 erzielt werden. Diese Entwicklung kann sich an der Funktion des THFs bei der Auflösung des Lithiumkomplexes *ent*-**35** fest machen lassen.¹⁰ Mit einer Ausbeute von 19 % und einem *d.r.* von 1.3:1 konnte in einer Wiederholung des Versuchs 10 (Eintrag 11) zwar eine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden, jedoch auch eine weitere Verschlechterung in den Verhältnissen der Diastereomere. Mit einem Wechsel des Lösemittels auf THF (Eintrag 12) konnte die Notwendigkeit dessen für die Auflösung von *ent*-**35** durch ein wesentlich besseres Ergebnis bestätigt werden (35 % Ausbeute, *d.r.* 20.0:1). Der Versuch *t*-BuLi, statt *s*-BuLi als Lithierungsreagenz zu verwenden (Eintrag 13), zeigt hingegen keine Entstehung des Additionsadduktes *anti*-**120b**, da weder Alken **121** noch das gewünschte Produkt *anti*-**122** nachgewiesen werden konnte. Beim Vergleich von Eintrag 12 mit Eintrag 14 (35 % Ausbeute, *d.r.* 16.7:1) ist auffällig, dass mit den gleichen Reaktionsbedingungen ein sehr ähnliches Ergebnis erzielt wurde. Unterschiedlich ist jedoch, dass mit dem 14. Versuch die Äquivalente für das Benzoat **34**, Spartein und *s*-BuLi, von 1.2 Äquivalenten auf 1.0 Äquivalente verringert wurden. Den Einfluss der Verringerung der Äquivalente zu bestimmen, ist mit den bisherigen moderaten Ausbeuten jedoch schwer möglich, weshalb weitere Versuche zur Maximierung der Ausbeute angestrebt werden mussten. Einen positiven Einfluss schien auf jeden Fall der Einsatz von THF als Lösemittel für die Boronsäureester darzustellen, da mit diesen Versuchen im Vergleich zu Et_2O als Lösemittel, bessere Ausbeuten und Werte für das Diastereomerenverhältnis erzielt werden konnten. Ebenfalls positiv auf Ausbeute und *d.r.* hatte sich die Verwendung von $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ als Oxidationsmittel erwiesen.

Mit den Ergebnissen aus Tabelle 1.3 hat sich gezeigt, dass die Temperaturführung und die Wahl des Oxidationsmittels so angepasst werden konnten, dass für die *d.r.*-Werte sehr gute Ergebnisse erzielbar waren (z.B. Eintrag 12, *d.r.* 20.0:1). Bei den Versuchen, die Ausbeuten an Produkt *anti*-**122** zu erhöhen, wurden mit den folgenden Experimenten die Reaktionszeiten untersucht, mit denen sich die Entstehung des Zwischenproduktes *anti*-**120** verbessern sollte (Schema 30). Gleichzeitig musste natürlich gewährleistet bleiben, dass eine Eliminierung zum Alken **121** möglichst unterbunden wird.

3. Durchführung



Schema 30: Änderung des Zeitmanagements für die Maximierung der Ausbeute des Produkts anti-122.

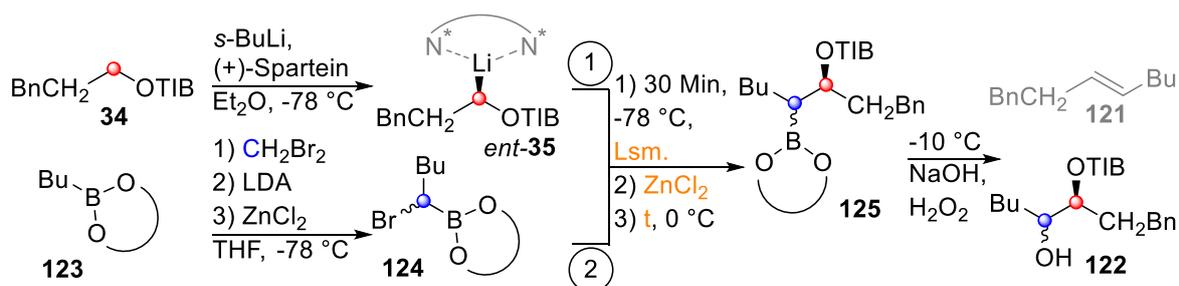
Tabelle 1.4: Änderungen im Zeitmanagement.

Eintrag	Reaktionszeit (t ¹ , t ²)	Alken 121	Produkt anti-122
15	15 Min, 1 h	7 %	59 %, <i>d.r.</i> 16.7:1
16	30 Min, 2 h	17 %	15 %, <i>d.r.</i> 50.0:1
17	30 Min, 1.5 h	17 %	29 %, <i>d.r.</i> 10.0:1

Aus den Einträgen 15-17 (Tabelle 1.4) ist sehr gut zu erkennen, dass mit Eintrag 15 die im Vergleich besten Reaktionszeiten zu entsprechenden Temperaturen gefunden wurden. Jede Verlängerung der Zeiten zeigt einen Anstieg in der Alkenbildung, aber auch einen Anstieg des *d.r.*-Wertes (Eintrag 16). Jedoch lässt sich die Vermutung aufstellen, dass dieser Wert auch ein Ausreißer sein kann, da mit Eintrag 17 der *d.r.* nach dieser Argumentation im Gegensatz zu Eintrag 15 höher sein müsste.

Nachdem die Reaktionszeiten, Temperaturen und Oxidationsmittel optimiert wurden, konnte mit Eintrag 15 aus Tabelle 1.4 bereits ein gutes Ergebnis mit 59 % Ausbeute und einem *d.r.* von 16.7:1 erzielt werden. Da jedoch mit Eintrag 16 durch eine verlängerte Reaktionszeit der *d.r.* wesentlich höher lag (50.0:1) als bei Eintrag 15, wurde die Reaktionszeit nach der Zugabe des Boronsäureesters auf 30 Minuten erhöht. Abgesehen von den erwähnten Variablen kann noch das Zinkchlorid für eine mögliche Verbesserung der Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse als weitere veränderliche Größe herangezogen werden (Schema 31). Da dieses Reagenz sich jedoch auch auf andere Reaktionsbedingungen auswirken kann, wurden mehrere Versuche mit ZnCl₂ durchgeführt, um die Beeinflussung auf andere Variablen besser beurteilen zu können. Nach der Zugabe des Zinkchlorids bei -78 °C wurde die Reaktionslösung für weitere 15 Minuten gerührt, bevor das Kältebad gewechselt wurde.

3. Durchführung



Schema 31: Einfluss von Zinkchlorid auf Ausbeute und d.r.

Tabelle 1.5: Änderungen im Zeitmanagement, bei gleichzeitigem Zusatz von $ZnCl_2$.

Eintrag	Lsm. BSE	Äq. $ZnCl_2$	Zeit t	Alken 121	Produkt 122
18	THF	1.6	2 h	n. b.	/
19	THF	3.8	1.5 h	n. b.	<i>anti</i> - 122 , 45 %, d.r. 7.1:1 ^{h)}
20	Et ₂ O	3.8	1.5 h	n. b.	<i>anti</i> - 122 , 44 %, d.r. 9.1:1 ^{h)}
21	THF	3.8	1.5 h	n. b.	<i>anti</i> - 122 , 43 %, d.r. 8.3:1 ^{h)}
22	THF	3.8	1.5 h	n. b.	<i>syn</i> - 122 , 21 %, d.r. 10.0:1 ^{g)}
23	THF	1.0	1.5 h	n. b.	<i>anti</i> - 122 , 47 %, d.r. 12.5:1 ^{h)}
24	THF	0.5	1.5 h	22 %	<i>anti</i> - 122 , 38 %, d.r. 5.3:1 ^{h)}
25	THF	0.1	1.5 h	n. b.	<i>anti</i> - 122 , <13 %, d.r. 3.6:1 ^{h)}

g) *S,S*-DICHED-Boronsäureester **124a**, h) (+)-Pinandiol **124b**, * leichte, unbekannte Verunreinigung.

Dass unter Eintrag 18 (Tabelle 1.5) kein Produkt entstanden ist, ist wahrscheinlich einem Fehler bei der praktischen Durchführung zuzuschreiben. Verglichen mit Eintrag 16 (Tabelle 1.4), bei welchem die gleiche Zeitführung verwendet wurde, sollte auch mit $ZnCl_2$ eine Produktbildung nicht ausgeschlossen sein. Eintrag 19 (Tabelle 1.5) lässt sich gut mit dem Versuch 17 aus Tabelle 1.4 vergleichen: Abgesehen von dem Zusatz von $ZnCl_2$ sind die Durchführungen gleich, wobei sich erkennen lässt, dass die Ausbeute verbessert werden konnte (29 %, Eintrag 17 und 45 %, Eintrag 19), während die *d.r.*-Werte gleichgeblieben sind. Obwohl sich mit den Experimenten aus Tabelle 1.3 gezeigt hatte, dass sich die Verwendung von THF gegenüber Et_2O als Lösemittel für den Boronsäureester, als besseres Solvens in Bezug auf höhere Ausbeuten und *d.r.*-Werte erwiesen hat, hält diese Beobachtung für die Verwendung von $ZnCl_2$ nicht stand. Mit dem Vergleich der Einträge 20 und 21 zeigt sich, dass unter diesen Reaktionsbedingungen die Wahl des Lösemittels nicht mehr ausschlaggebend zu sein scheint. Der in Versuch 22 verwendete DICHED-Boronsäureester **116** lieferte unter gleichen Reaktionsbedingungen (vergl. Eintrag 21) eine geringe Ausbeute, aber einen ähnlichen *d.r.*, wie bei den vorangegangenen Versuchen. Da die bisherigen Optimierungen

3. Durchführung

für den Pinandiolboronsäureester **57** erfolgt sind, könnte dieses Ergebnis daraufhin deuten, dass es für verschiedene Boronsäureester keine allgemeinen Reaktionsbedingungen gibt. Eine Verringerung der Äquivalente des Zinkchlorids auf 1 Äquivalent (Eintrag 22) bei gleichen Reaktionsbedingungen hatte einen sehr leichten Anstieg in der Ausbeute zur Folge, bei gleichbleibenden *d.r.*-Werten. Da die Werte jedoch sehr nahe bei den zuvor erzielten Ergebnissen liegen, ist daraus zu schließen, dass bei dieser Reaktion der hohe Einsatz von 3.8 Äquivalenten Zinkchlorid nicht notwendig ist. Jedoch stellten sich nach weiterer Verringerung der Äquivalente (Einträge 24 und 25) ein klarer Trend zu niedrigeren Ausbeuten und schlechteren *d.r.*-Werten ein. Mindestens ein Äquivalent ZnCl_2 ist also als notwendiger Zusatz zu der Kupplungsreaktion anzusehen. Durch den Einsatz von Zinkchlorid konnte gezeigt werden, dass THF als Lösemittel nicht unbedingt für die Zersetzung des Spartein-Komplexes *ent-35* notwendig ist. Außerdem ließen sich unter gleichen Reaktionsbedingungen wiederholbare Ergebnisse erzielen, wobei sich gezeigt hatte, dass mindestens 1 Äquivalent ZnCl_2 zur Reaktionslösung gegeben werden muss.

Während die Ergebnisse aus Tabelle 1.1 für die Verwendung des DICHED-Boronsäureesters **116** nicht besonders aussagekräftig waren, weil es, abgesehen von Eintrag 1, zu keiner Produktbildung kam, konnte bei einem erneuten Einsatz von **116** (Tabelle 1.5) wesentlich besseren Ergebnissen erzielt werden. Im Vergleich mit dem Pinandiolboronsäureester **57** sind die Ergebnisse hingegen schlechter. Dies lässt vermuten, dass die Optimierungen unter Umständen nicht direkt auf andere Boronsäureester übertragbar sind. Allerdings ist hier auch anzumerken, dass zunächst auch keine Ausbeuten mit dem Pinandiolboronsäureester **57** (Tabelle 1.2) erzielt werden konnten und der Vergleich mit Boronsäureester **116** nur in Bezug zu einem Wert (Eintrag 22, Tabelle 1.5) besteht. Eindeutig hat sich hingegen gezeigt, dass die Wahl des Oxidationsmittels (Tabelle 1.3) einen starken Einfluss auf die Produktformierung nahm und sich die Bildung des Alkens **121** nicht immer unterdrücken, aber dennoch vermindern ließ. Auch die Reaktionszeiten spielten bei der Reaktion eine wichtige Rolle, welche vor allem aus den Ergebnissen der Tabelle 1.4 zu entnehmen sind. Dort zeigte sich, dass mit der Länge der Reaktionszeit der Anteil an Alken **121** stieg und gleichzeitig eine Abnahme der Ausbeuten des Produktes **122** zu verzeichnen war. THF zeigte sich als Lösemittel für den Boronsäureester als notwendig, um möglichst stabile und hohe Werte zu erhalten, sofern kein Zinkchlorid als Reagenz zur Reaktionslösung hinzugegeben

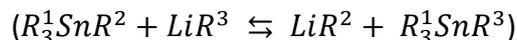
wurde (Tabelle 1.3). Sofern mit ZnCl_2 gearbeitet wurde, konnte auch mit Et_2O als Lösemittel ähnliche Ergebnisse erzielt werden (Tabelle 1.5). Ebenso schien der Einsatz von nur einem Äquivalent ZnCl_2 , im Gegensatz zu 3.8 Äquivalenten für stabile Ergebnisse sorgen zu können (Eintrag 23). Da die erzielten Werte durch die Optimierungsreaktionen nun als konstant angesehen werden konnten, wurde im Folgenden versucht die *d.r.*-Werte und Ausbeuten durch den Einsatz von Zinnorganyle zu verbessern.

3.1.2 Vereinfachung der Vorschrift durch Zinn-Lithium-Austausch

Im folgenden Abschnitt werden Maßnahmen gezeigt, die hier zunächst kurz erläutert werden sollen: Um die Ausbeuten und *d.r.*-Werte zu verbessern, sollte zunächst das Benzoat **34** (Schema 26) durch ein wesentlich kleineres Benzoat **126** (Schema 32, Kapitel 3.1.3) ausgetauscht werden. Damit sollte sichergestellt werden, dass es nicht aufgrund sterischer Hinderungen zu den fluktuierenden Werten bei den Testreaktionen (Tabelle 1) kam. Das Benzoat **126** sollte zunächst in dem bekannten Standardverfahren, mit Spartein lithiiert und mit einem homologisierten Boronsäureester zur Reaktion gebracht werden. Würde dieser Versuch ebenfalls in einer geringen Ausbeute münden, sollte die Überführung des neuen Benzoats **126** in ein Stannan eine Möglichkeit zu besseren Ergebnissen darstellen: Das Zinnorganyl soll durch BuLi schnell und einfach in ein stereoselektiv lithiiertes Benzoat zu überführen sein (vergl. Kapitel 1.2), um die *in situ* Lithiierung mit Spartein zu umgehen. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass der Spartein-Komplex *ent-35* (Schema 26) unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zu stabil ist, als dass eine gute Reaktion zwischen Nukleophil (lithiiertes Benzoat) und Elektrophil (homologisierter Boronsäureester) stattfinden kann. Diese Vermutung stützt sich auf die Beobachtung von Mykura *et al.*^{10a}, die bei dem Prozess der Borylierung eines lithiierten Benzoats einen deutlichen Trend feststellten: Die Reaktion zwischen einem Boronsäureester und einem TMEDA- bzw. Spartein-komplexierten, lithiierten Benzoat verläuft mit TMEDA als Diamin wesentlich schneller als mit Spartein. Der Lithium-Zinn-Austausch eröffnet außerdem einen neuen Ansatz ein wesentlich zugänglicheres „Anion“ zu erzeugen.^{26a} Dadurch sollte eine bessere Reaktion zwischen dem Nukleophil und dem Boronsäureester als Elektrophil zustande kommen. Die Vorteile, die sich hier bieten, sind, dass die Konfiguration während des gesamten Prozesses (von Darstellung des Stannans, bis zum Li-Sn-Austausch) beibehalten werden kann, dass die gebildeten Stannane lagerstabil sind und dass der quasi quantitativ

3. Durchführung

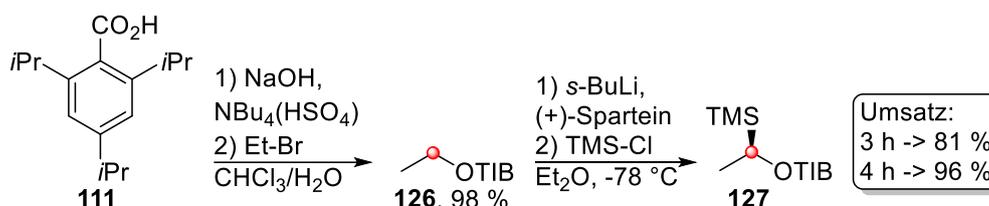
ablaufende Lithium-Zinn-Austausch in geringerer Zeit (1 h) durchführbar ist als die Deprotonierung mit Spartein/*s*-BuLi (3-4 h).^{26a} Die Triebkraft für den Austausch



ist zum einen die relative Differenz in der Basestärke zwischen dem lithiierten Benzoat und dem Lithiierungsmittel.²⁶ Des Weiteren bildet sich das Gleichgewicht, nach einer Arbeit von Sawyer *et al.*,^{26c} so aus, dass das stabilste Anion und das elektropositivste Metall eine Bindung eingehen (thermodynamische Azidität). Außerdem entsteht bei einem erfolgreichen Reaktionsablauf eine Tetraalkylzinn-Verbindung als Nebenprodukt, welche weitestgehend unreaktiv ist und deshalb die Gleichgewichtslage zugunsten des lithiierten Substrats verschieben sollte.

3.1.3 Erste Kupplungsversuche mit dem kleineren Benzoat 126

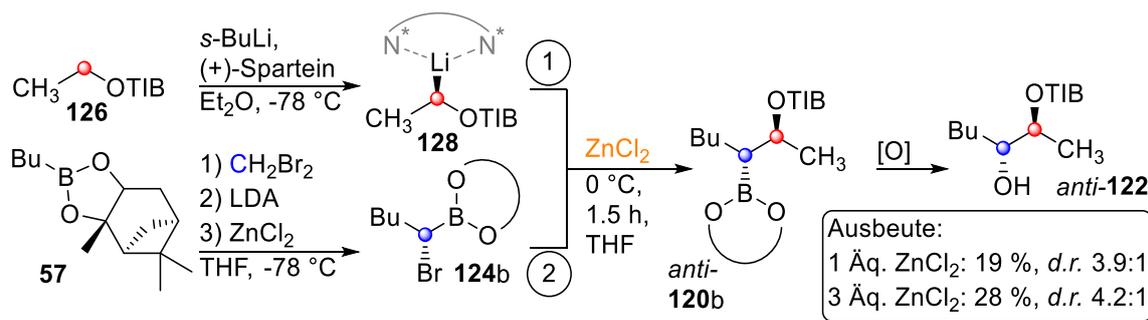
Das neue Benzoat **126** wurde aus der bereits bekannten Benzoesäure **111** und Ethylbromid synthetisiert (Schema 32). In einem Abfangexperiment wurde **126** mit (+)-Sparteine/*s*-BuLi für 3, bzw. 4 Stunden lithiiert und dann TMS-Cl als Abfangreagenz zur Reaktionslösung gegeben. Anhand der verschiedenen Zeiten für die Lithiierung sollte überprüft werden, ob dies einen Einfluss auf die Ausbeute hat.



Schema 32: Abfangexperiment zur Ermittlung der optimalen Lithiierungszeit für das Benzoat **126**.

Nach 3 Stunden Reaktionszeit des Benzoats **126** konnten durch das Abfangexperiment ein Umsatz von 81 % bestimmt werden, während mit 4 Stunden ein fast quantitativer Umsatz von 96 % erreicht werden konnte. Die ermittelte Zeit, die für die Lithiierung von **126** notwendig ist, konnte dann in einer ersten Reaktion (Schema 33) unter den erprobten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1.5, Eintrag 23) angewandt werden. Mit diesem Experiment wurde auch überprüft, ob sich die moderaten Ergebnisse der Tabelle 1 unter anderem auf sterische Hinderung durch das größere Benzoat **34** zurückführen ließen. Einzig die Äquivalente an Zinkchlorid wurden bei diesem Versuch variiert (1, bzw. 3 Äquivalente).

3. Durchführung



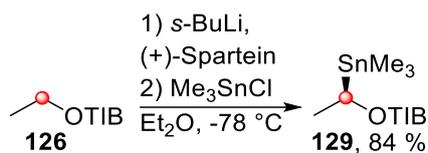
Schema 33: Kupplungsversuch mit dem neuen Benzoat **126**

Die Ausbeute betrug mit 1 Äquivalent ZnCl₂ 19 % (*d.r.* 3.9:1) und mit 3 Äquivalenten ZnCl₂ 28 % (*d.r.* 4.2:1). Obwohl ein größerer Anteil Zinkchlorid für die bessere Ausbeute gesorgt hatte, ist doch auffällig, dass die Ausbeuten trotz des geringeren sterischen Anspruchs niedriger sind als unter den optimierten Bedingungen (Tabelle 1.5) mit dem größeren Benzoat **34** (Schema 26). Da weiterhin die zusätzliche Vermutung bestand, dass der Spartein-Komplex **128** für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich ist, wurde im Folgenden der Einsatz eines Stannans getestet. Wie bereits oben (Kapitel 3.1.2) angeführt, wurde nach der Vorschrift Pulis *et al.*^{26a} ein Stannan hergestellt. Die wichtigsten Vorteile gegenüber der *in situ* Lithiierung sind dabei: Konfigurationsstabilität der Verbindung und ein wesentlich freieres „Anion“. Ein Beispiel für die Konfigurationsstabilität, welche den Einsatz von Stannanen so wertvoll macht, ist in Kapitel 1.2 eingefügt.

3.1.4 Kupplungsreaktionen verschiedener Boronsäureester und Benzoate

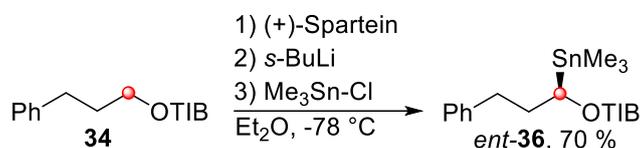
Es wurde das oben bereits gezeigte neue Benzoat **126** (Schema 32) mit den erforschten Lithiierungsbedingungen deprotoniert und mit Me₃SnCl in das gewünschte Stannan **129** überführt (Schema 34). Ein Vorteil, im Gegensatz zur sonstigen Lithiierungsreaktion ist, dass das eingesetzte Spartein leicht nach der Reaktion zurückgewonnen werden kann. Dafür wird ein niedriger pH-Wert mit Phosphorsäure eingestellt, das Spartein dadurch gefällt und extrahiert. Durch eine pH-Wert-Erhöhung mit Natronlauge kann das Spartein wieder in Lösung gebracht und somit wiedergewonnen werden. Außerdem lässt sich der *e.e.* des Stannans **126** einfach durch Umkristallisieren aus Methanol erhöhen.^{11c}

3. Durchführung



Schema 34: Darstellung des Stannans **129** aus Benzoat **126**.

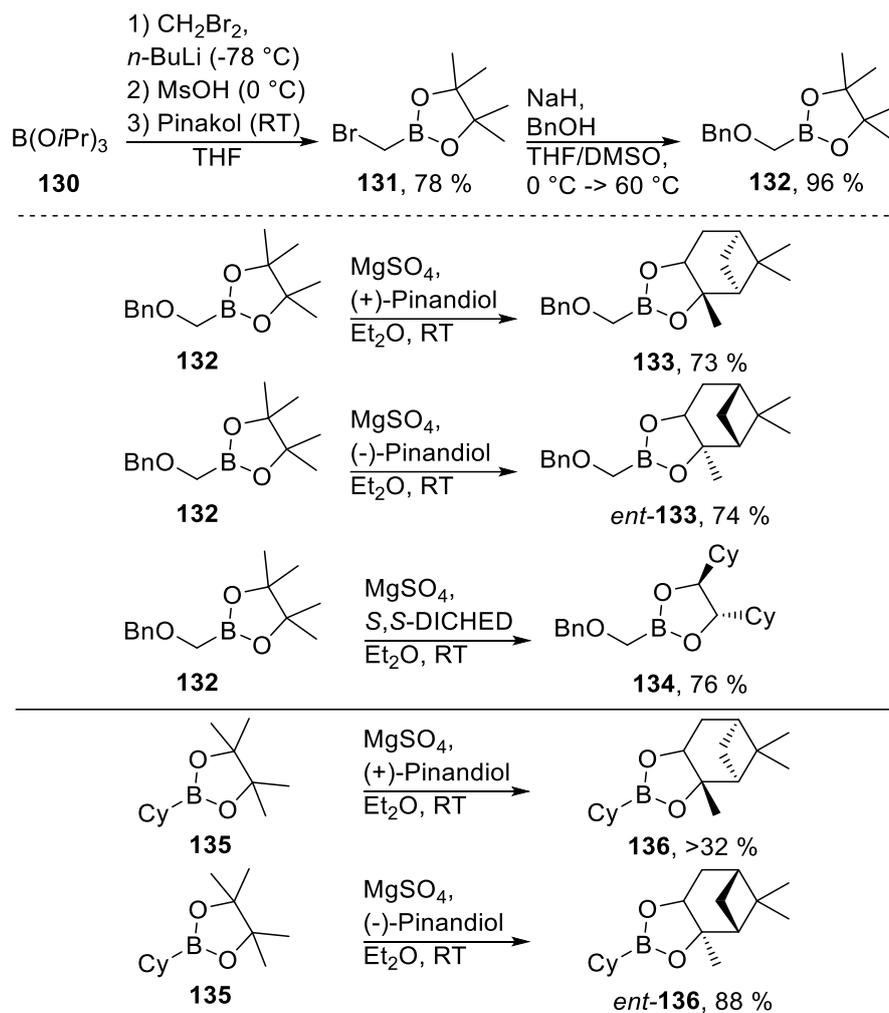
Da für die Erforschung der Reaktion auch ein größeres Stannan zur Verfügung stehen sollte, wurde dieses entsprechend synthetisiert (Schema 35). Dazu wurde, wie oben bereits mit dem kleinen Stannan **126** beschrieben, das Benzoat **34** mit (+)-Sparteine und *s*-BuLi lithiiert und dann mit Me₃Sn-Cl in das Stannan *ent*-**36** überführt.



Schema 35: Darstellung des Stannans *ent*-**36** aus dem Benzoat **34**.

Die in Schema 36 gezeigten Butylboronsäureester (**57/ent-57/116**) wurden, wie bereits oben in Schema 24 (Kapitel 3.1.1) beschrieben, aus der Butylboronsäure **117** und den entsprechenden Diolen dargestellt. Die Synthesen der Benzyloxyboronsäureester (**133/ent-133/134**) und der Cyclohexylboronsäureester (**136/ent-136**) wurden, wie in Schema 36 gezeigt hergestellt. Dafür wurde zunächst aus Triisopropylborat (B(O*i*Pr)₃) **130** der Boronsäureester **131** dargestellt, welcher zu **132** weiter umgesetzt wurde. Aus **132** konnten dann durch Umesterungen mit den entsprechenden Diolen die gewünschten Boronsäureester gewonnen werden. Die Cyclohexylboronsäureester (**136/ent-136**) konnten hingegen aus den bereits vorhandenen Boronsäureestern **135** synthetisiert werden.

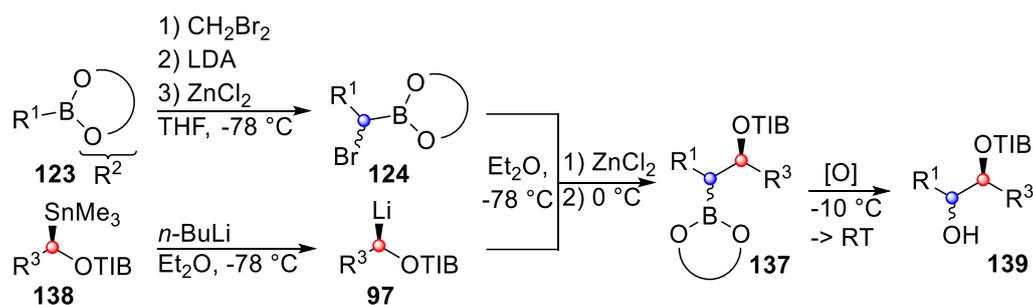
3. Durchführung



Schema 36: Darstellung verschiedener Boronsäureester.

Im Schema 37 ist eine allgemeine Reaktionsgleichung dargestellt, mit der die folgenden Reaktionen besser nachvollzogen werden sollen: Der Zinn-Lithium-Austausch von Stannan des Typs **138** wurde in Et_2O für eine Stunde bei -78°C mit $n\text{-BuLi}$ durchgeführt. Der homologisierte Boronsäureester **124** wurde ebenfalls in Et_2O gelöst, zur Reaktionslösung getropft und für 30 Minuten gerührt, wobei sich der σ -Komplex **125** bilden sollte. Zur Unterstützung der 1,2-Umlagerung zu **137** wurde 1 Äquivalent Zinkchlorid zu der Lösung getropft, für 15 Minuten rühren gelassen und dann für weitere 1.5 Stunden bei 0°C gerührt. Um die Alkenbildung möglichst zu vermeiden, hatte sich das bessere Nukleophil HOO^- (aus $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}_2$), im Gegensatz zum Natriumperborat durchsetzen können und wurde auch hier für die Oxidation [O] genutzt. Diese wurde bei -10°C durchgeführt, um sowohl *syn*-Eliminierungen, ausgehend von **137**, als auch *anti*-Eliminierungen durch das Oxidationsmittel möglichst zu unterbinden. Das Produkt **139** wurde im Anschluss jeweils säulenchromatografisch isoliert.

3. Durchführung



Boronsäureester:

136 R¹ = Cy, R² = (+)-Pinandiol

ent-**136** R¹ = Cy, R² = (-)-Pinandiol

134 R¹ = BnOCH₂, R² = S,S-DICHD

133 R¹ = BnOCH₂, R² = (+)-Pinandiol

ent-**133** R¹ = BnOCH₂, R² = (-)-Pinandiol

57 R¹ = Bu, R² = (+)-Pinandiol

ent-**57** R¹ = Bu, R² = (-)-Pinandiol

Stannan:

34 R³ = BnCH₂

129 R³ = Me

Schema 37: Allgemeine Übersicht über die Kupplungsreaktion.

In den Tabelle 2.1 und 2.2 sind genauere Angaben zu den entsprechend eingesetzten Boronsäureestern **123** und Stannanen **138** aufgelistet. Die Boronsäureester setzen sich dabei aus zwei Teilen zusammen (vergl. Schema 37): Aus einem Rest R¹, welcher aus einem sekundären (Cy-) oder einem primären Molekülbaustein (Bu- oder BnOCH₂-) bestehen kann. Somit unterscheiden sich auch die primären Reste darin, dass der eine (Bu-) aus einer reinen Kohlenwasserstoffkette besteht, bzw. über ein Heteroatom (BnOCH₂-) verfügen kann. Abgesehen davon kann auch der chirale Direktor des Boronsäureesters variieren und entweder aus einem (+)-Pinandiol-, (-)-Pinandiol- oder S,S-DICHD-Rest bestehen. Das Stannan variiert in seiner Größe und kann als R³ einen Methyl- oder BnCH₂-Rest aufweisen. Weiterhin sind die Produkte **139** in der Tabelle genau definiert und deren Ausbeuten und *d.r.*-Werte vermerkt.

Tabelle 2.1: Übersicht über Kupplungsreaktionen mit verschiedenen Boronsäureestern **123** und Stannanen **138**.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
1	Cy-	(+)-Pinandiol	Me-	 <i>anti</i> -140	75 %, <i>d.r.</i> >100:1
2	Cy-	(-)-Pinandiol	Me-	 <i>syn</i> -140	76 %, <i>d.r.</i> >100:1
3	Cy-	(+)-Pinandiol	BnCH ₂ -	 <i>anti</i> -141	62 %, <i>d.r.</i> 10.5:1
4	Cy-	(-)-Pinandiol	BnCH ₂ -	 <i>syn</i> -141	65 % <i>d.r.</i> 16.9:1

3. Durchführung

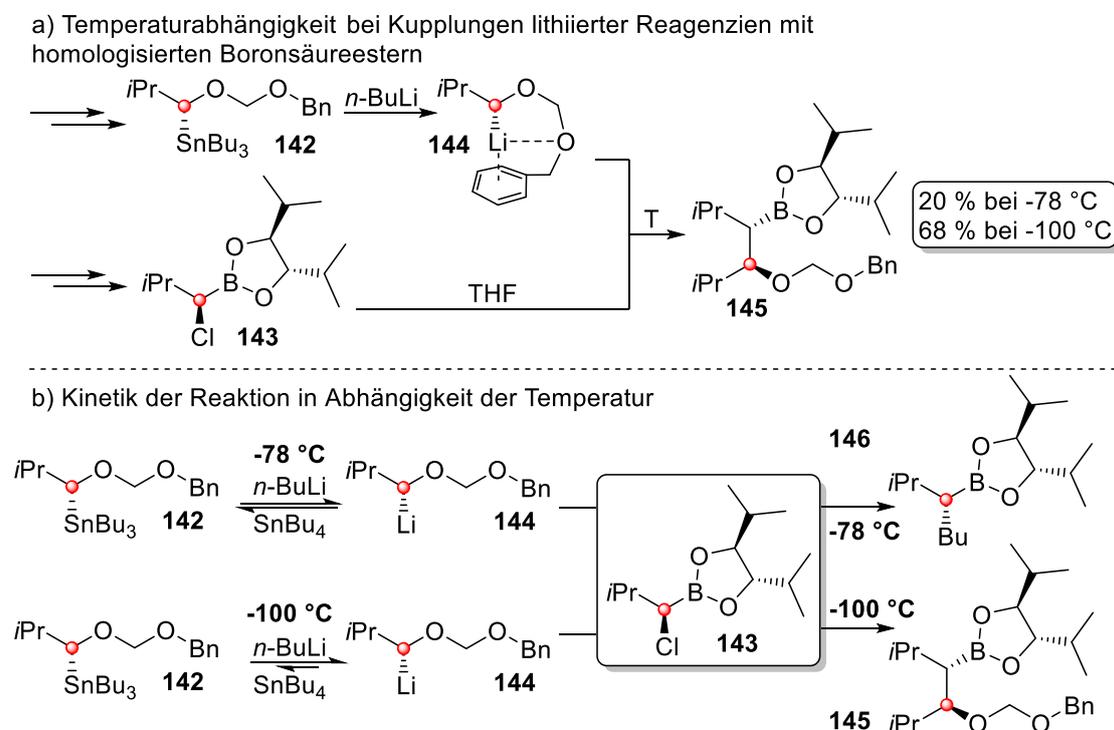
Mit den Einträgen 1 und 2 ist zu sehen, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten am Boronsäureester (**123**) gut umgesetzt werden können. Mit einer guten Ausbeute von 75 und 76 % und einem *d.r.* von jeweils >100:1 konnten die entsprechenden Produkte *anti*-**140** und *syn*-**140** erhalten werden. Im Gegensatz zu dem Versuch aus Schema 33 werden folgende Annahmen für die erzielten, sehr guten Ergebnisse herangezogen: Zum einen wurde hier das kleine Stannan **129** verwendet, welches in einer *in situ* Lithiierung zu einem wesentlich kleineren Anion reagieren konnte als in den sonst vorhandenen Spartein-Komplexen (vergl. Schema 11, Kapitel 1.3). Bei den Komplexen kann die Reaktion mit einem Boronsäureester durch sterische Hinderungen erschwert sein. Auf der anderen Seite ist die Stabilität eines Lithium-Spartein-Komplexes ausschlaggebend dafür, wie gut dieser reagieren kann. Die Unterschiede in den Reaktionen zwischen denen in der Tabelle 1 dargestellten Optimierungen und den in Tabelle 2 aufgeführten Versuchen können wahrscheinlich eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Tabellen sein. Die eingesetzten Boronsäureester **136** und *ent*-**136** weisen außerdem jeweils ein tertiäres C-Atom in β -Position des α -Haloboronsäureesters auf, was zusätzliche positive Effekte auf die Reaktion haben kann, welche weiter unten erläutert werden.

Dass nicht nur die Struktur der zu kuppelnden Boronsäureester allein ausschlaggebend für die Werte der Ausbeute der Diastereomerenverhältnisse ist, wird bei der Betrachtung der Ergebnisse der Experimente 3 und 4 verdeutlicht: Mit Ausbeuten von 62 % (*anti*-**141**) und 65 % (*syn*-**141**) liegen diese Werte zwar noch relativ nahe an denen der Einträge 1 und 2, jedoch sind die *d.r.*-Werte niedriger als bei den ersten Versuchen.

In einer Arbeit von Matteson *et al.*¹⁴ (vergl. Kapitel 1.4) ist ein ähnlicher Effekt bei der Kupplung sterisch anspruchsvoller Stannane **142** und Boronsäureester **143** aufgetreten (Schema 38a). Bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C konnten von Produkt **145** lediglich 20 % isoliert werden. Da gleichzeitig beobachtet werden konnte, dass der Boronsäureester **143** nach der Reaktion bei -78 °C nicht mehr in den ¹H-NMR-Spektren registriert werden konnte, wurde daraus geschlossen, dass **143** bevorzugt mit dem vorhandenen *n*-BuLi reagiert haben musste (Schema 38b). Wurde vor der Zugabe des Boronsäureesters **143** der Zinn-Lithium-Austausch jedoch auf -100 °C abgekühlt, erhöhte sich die Ausbeute deutlich auf 68 %. Es wurde vermutet, dass bei -78 °C aus der Rückreaktion des gebildeten **144** wieder das eingesetzte *n*-BuLi freigesetzt wurde, womit sich die geringe Ausbeute an **145** erklären

3. Durchführung

lässt. Die Erhöhung der Ausbeute bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ muss also durch das Unterbinden der Rückreaktion der lithiierten Spezies **144** zu Stannan **145** und $n\text{-BuLi}$ einhergehen.



Schema 38: Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichts zwischen Stannan **142** und lithiiertem Reagenz **144** und deren Auswirkung auf die Produktentwicklung, basierend auf der Arbeit von Matteson et al.¹⁴

Der oben beschriebene Effekt der schnelleren Reaktion des Lithierungsreagenzes ($n\text{-BuLi}$) im Vergleich zum eigentlichen lithiierten Reagenz **144** mit **143** ist auch für das System aus Schema 37 denkbar: Mit dem Wechsel auf ein sterisch anspruchsvolleres Benzoat **34** könnte es auch hier zu einer schnelleren Reaktion zwischen Lithierungsreagenz ($n\text{-BuLi}$) und einem Boronsäureester **124** zu **147** gekommen sein (Schema 39a). Erfolgt dann ebenfalls die oben erörterte Rückreaktion des lithiierten Benzoats **97** zum Stannan **138**, wäre dieser Vorgang eine plausible Erklärung für die geringeren Ausbeuten.

Die Verringerung des *d.r.*-Wertes kann z.B. durch einen Brom-Lithium-Austausch²¹ (Schema 39b) erklärt werden, mit dem eine Epimerisierung des Stereozentrums am Boronsäureester **124** und des lithiierten TIB-Esters **97** einhergeht. Die treibende Kraft für den Austausch stellt die relative Carbanionenstabilität dar, welche zwar für sekundäre Kohlenstoffatome (Benzoat/Boronsäureester) im Gegensatz zu primären Kohlenstoffatomen ($n\text{-BuLi}$) gemindert ist,^{21a} jedoch durch das freie *p*-Orbital am Boratom eine gewisse Stabilisierung erfahren sollte (Hyperkonjugation). Die Hyperkonjugation spielt neben den

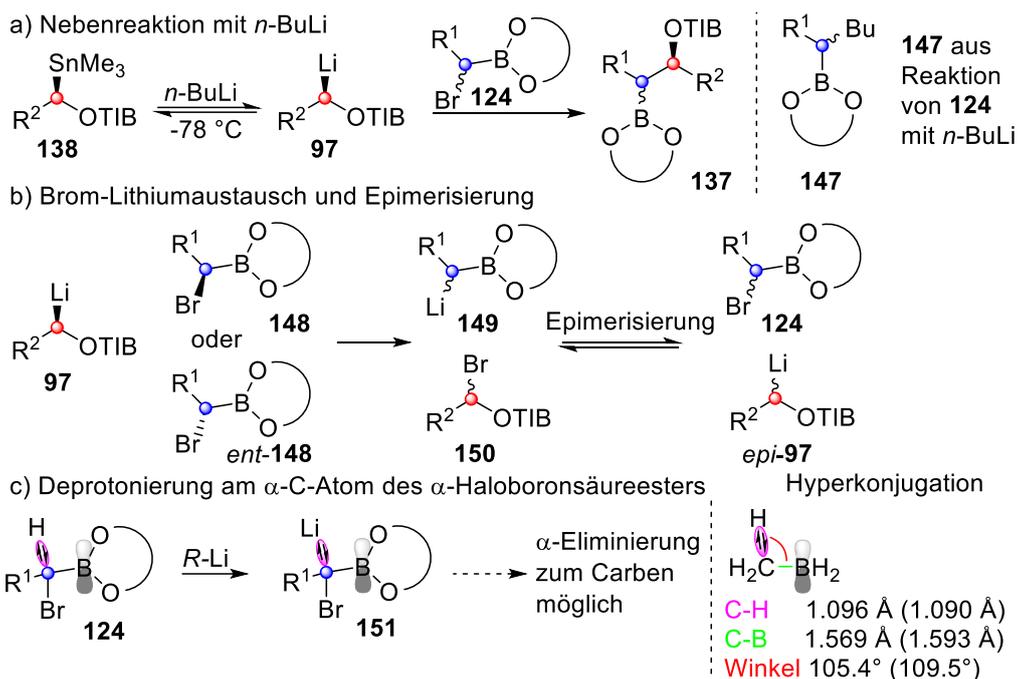
3. Durchführung

Elektronegativitäten²² eine Rolle bei einer weiteren Variante von Nebenreaktion, welche in Form der Deprotonierung am α -C-Atom des α -Haloboronsäureesters auftreten könnte (Schema 39c): Durch die Elektronegativität²² des Bromatoms (EN (Br) 2.8) sollten sich Aziditätseigenschaften der C-H-Bindung (EN (C) 2.5, EN (H) 2.1) einstellen, die von denen einer reinen Kohlenwasserstoffbindung abweichen. Eine weitere Verringerung der Elektronendichte der C-H-Bindung könnte sich durch die bereits erwähnte Hyperkonjugation einstellen, was für das Methylboran ($\text{CH}_3\text{-BH}_2$) in einem Computer-Modell²³ berechnet wurde: Dort zeigte sich, dass die C-B-Bindung verkürzt (1.569 Å statt 1.593 Å), die C-H-Bindung etwas verlängert (1.096 Å statt 1.090 Å) und der Winkel der C-H-Bindung vom optimalen Tetraederwinkel (109.5°) mit 105.4° leicht in Richtung des Boratoms geneigt ist.²³ Auch wenn der Boronsäureester **124** eine andere Struktur als das Methylboran aufweist, kann davon ausgegangen werden, dass die zuvor beschriebenen Effekte auch hier eine Rolle spielen. Diese werden aber wahrscheinlich durch die Elektronendonoreigenschaften der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome^{6b} (Mesomerie) des Boronsäureesters **124** gemindert sein. Gleichzeitig muss die Elektronendichte des Boratoms (EN (B) 2.0) durch die hohe Elektronegativität der beiden Sauerstoffatome (EN (O) 3.5) stark reduziert sein.²² Dadurch, dass die Effekte der Mesomerie und der Elektronegativität gegenläufig sind,^{1b} wird die Minderung des Effekts der Hyperkonjugation wahrscheinlich nicht so stark sein.

Sollte eine Deprotonierung nach Schema 39c zu **151** während der Reaktion ablaufen, wäre dies zunächst eine weitere Möglichkeit, geminderte Ausbeuten erklären zu können. Was mit dem erzeugten Carbenoid **151** im Verlauf der Reaktion geschieht, lässt sich an dieser Stelle nicht vorhersagen, da Carbenoide in Carbene zerfallen können (vergl. Kapitel 1.2), deren Reaktionen schwer zu verfolgen sind.^{1b} Eine Lösung, die unten gezeigten Nebenreaktionen zu umgehen, könnte das in Schema 38 beschriebene Vorgehen von Matteson *et al.*¹⁴ sein, indem die Reaktionslösung nach einiger Zeit auf -100 °C gekühlt wird.

3. Durchführung

Denkbare Nebenreaktionen der neuen Kupplungsreaktion



Schema 39: Denkbare Nebenreaktionen bei der neuen Kupplungsreaktion.

Tabelle 2.2: Weitere Kupplungsversuche mit Boronsäureestern ohne tertiäres β -Kohlenstoffatom.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
5	Bu-	(+)-Pinandiol	BnCH ₂ -		32 %, <i>d.r.</i> 3.8:1
6	Bu-	(-)-Pinandiol	BnCH ₂ -		44 %, <i>d.r.</i> 5.8:1
7	BnOCH ₂ -	(+)-Pinandiol	Me-		28 %, <i>d.r.</i> 5.4:1
8	BnOCH ₂ -	<i>S,S</i> -DICHD	Me-		37 %, <i>d.r.</i> 9.0:1
9	BnOCH ₂ -	(+)-Pinandiol	BnCH ₂ -		32 %, <i>d.r.</i> 5.4:1
10	BnOCH ₂ -	(-)-Pinandiol	BnCH ₂ -		20 %, <i>d.r.</i> 5.4:1

Mit den Einträgen 5 und 6 der Tabelle 2.2 wurden die Boronsäureester **57** und *ent*-**57** verwendet. Mit diesen Versuchen konnten wesentlich geringere Ausbeuten und *d.r.*-Werte erzielt werden als bei den in Tabelle 2.1 gezeigten Reaktionen. Dadurch, dass die Boronsäureester keinen tertiären Rest am β -C-Atom besitzen, kann wahrscheinlich der

3. Durchführung

Brom-Lithiumaustausch (Schema 39b) durch eine geringere sterische Hinderung leichter ablaufen, was zu einer Epimerisierung und damit geringeren *d.r.*-Werten führen kann. Durch die in Schema 39c gezeigte Deprotonierung ließen sich z.B. die geringeren Ausbeuten erklären. Auch wenn hier das große Stannan **34** verwendet wurde, lässt sich durch den Vergleich der Versuche aus Tabelle 2.1 vermuten, dass das verwendete Stannan nicht die wichtigste Einflussgröße auf die Ergebnisse zu haben scheint.

Denn obwohl bei den Versuchen 7 und 8 das kleine Stannan **129** verwendet wurde, liegen die Ausbeuten und *d.r.*-Werte bei 28 % und 5.4:1 (Eintrag 7) und 37 % und 9.0:1 (Eintrag 8) und befinden sich damit im oder unter dem Wertebereich der Versuche 5 und 6. Als weitere wichtige Einflussgröße, lassen sich die *d.r.*-Werte am besten an den verwendeten Boronsäureestern **133** und **134** festmachen: Hier liegen keine sekundären Kohlenstoffatome an den β -C-Atomen vor, womit die Abschirmung dieser vor dem vermuteten Brom-Lithium-Austausch (Schema 39b) nicht gewährleistet, bzw. erheblich gemindert wird. Dies lässt sich an den niedrigen *d.r.*-Werten erkennen, welche in Folge einer mit der Austauschreaktion einhergehenden Epimerisierung erklärbar wären. Das Heteroatom an den Boronsäureestern (**133/134**, Schema 37) sorgt für eine zusätzliche Abnahme der Elektronendichte am Kohlenstoffatom der durch die Homologisierung neu eingefügten C₁-Einheit. Damit sind diese Boronsäureester an der entsprechenden Stelle die bisher reaktivsten Boronsäureester und werden gleichzeitig auch anfälliger für einen Brom-Lithium-Austausch, da dieser Prozess durch die relative Anionenstabilität beeinflusst wird.^{21a} Durch die C₂-Symmetrie des DICHD-Boronsäureesters **134** (Eintrag 8) zeigt dieser, im Vergleich Pinandiolboronsäureester **133** einen geringeren sterischen Anspruch, womit sich wahrscheinlich die erhöhte Ausbeute von 37 % durch die Verwendung von **134** erklären lässt.

Der Eintrag 9 (32 % Ausbeute, *d.r.* 5.4:1) zeigt ähnliche Ergebnisse zu dem damit vergleichbaren Versuch 7 (28 % Ausbeute, *d.r.* 5.4:1), obwohl hier das größere Stannan **34** verwendet wurde. Eintrag 10 liegt mit 20 % Ausbeute und einem *d.r.*-Wert von 5.4:1 niedriger als die erzielten Werte mit damit vergleichbaren Versuch 8 (37 % Ausbeute, *d.r.* 9.0:1), was die oben angeführte Vermutung des sterischen Anspruchs der verwendeten Boronsäureester unterstützen würde.

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass verschiedene Boronsäureester und auch größere Stannane mit dieser neuen Methode zur Reaktion gebracht werden können. Auffällig war, dass bei der Nutzung von Boronsäureestern mit sterisch anspruchsvollen Cyclohexyl-Resten

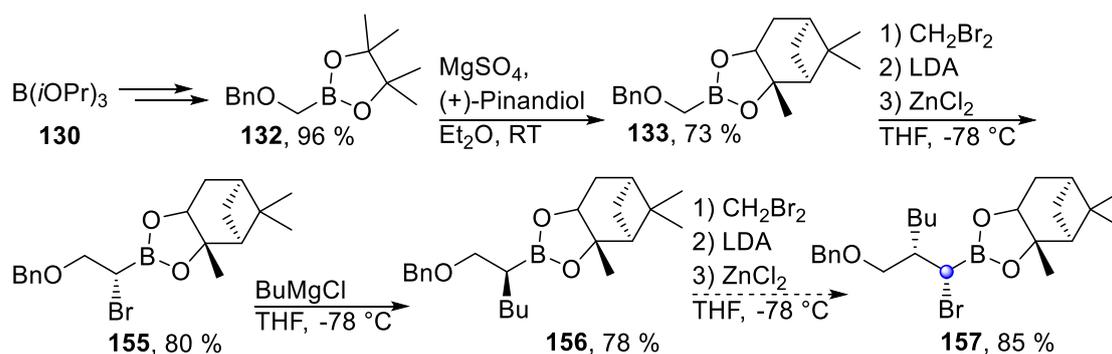
3. Durchführung

bessere Ausbeuten und *d.r.*-Werte zu verzeichnen waren als bei solchen mit Butyl- oder Benzyloxy-Substituenten. Diese Ergebnisse lassen sich durch die in Schema 39 gezeigten Nebenreaktionen erklären. Da keine ausreichenden NMR-Daten vorlagen, konnte eine tiefgreifendere Analyse jedoch nicht durchgeführt werden, die z.B. das Vorhandensein eines Addukts nach Schema 39a bewiesen hätte. Dennoch soll an dieser Stelle auf das aus der Literatur bekannte Vorgehen von Matteson *et al.*¹⁴ verwiesen werden, mit dem vielleicht erhöhte *d.r.*-Werte und Ausbeuten erreicht werden können: Dort war es möglich, das zuvor eingestellte Gleichgewicht zwischen einem Stannan **142** und einem Lithierungsmittel (Schema 38b) durch ein weiteres Abkühlen der Reaktionslösung auf -100 °C in ein quasi stationäres Gleichgewicht zugunsten des lithiierten Benzoats zu überführen. Dieses Vorgehen ist auch für eine verbesserte Ausbeute mit homologisierten Boronsäureestern denkbar, die über kein tertiäres Kohlenstoffatom am β -C-Atom verfügen, sofern eine Nebenreaktion im Sinne der in Schema 39a gezeigten Reaktion stattgefunden hat. Hinzu kommt außerdem die Möglichkeit, dass ein Brom-Lithium-Austausch mit dem homologisierten Boronsäureester **148/ent-148** (Schema 39b) ablaufen kann, bei welchem eines oder beide der Stereozentren epimerisiert (*epi-97/124*). Dies würde die niedrigeren *d.r.*-Werte mancher Kupplungsreaktionen erklären. Bei Boronsäureestern mit Benzyloxy-Resten (**133/ent-133/134**) sollte der zusätzliche Elektronenmangel am α -C-Atom die anionotrope 1,2-Umlagerung theoretisch zusätzlich verbessern, was jedoch in der Praxis nicht zu höheren Ausbeuten führte. Der erwähnte Elektronenmangel kann sich jedoch nicht nur positiv auf die Umlagerung ausüben, sondern auch den Brom-Lithium-Austausch (Schema 39b) vorantreiben, da dieser von der relativen Carbanionenstabilität abhängig ist.^{21a} Ebenso sollte dieser Effekt die in Schema 39c beschriebene Deprotonierung am α -C-Atom des Boronsäureesters erleichtern. Mit diesem Vorgang würde ein Carbenoid des Typs **151** entstehen, welches bei höheren Temperaturen zu einem Carben zerfallen kann. Der Nachweis dieses Teilchens erweist sich aufgrund der hohen Reaktivität des Carbens jedoch als sehr schwierig. Boronsäureester mit tertiärem β -C-Atom am α -Haloboronsäureester scheinen aber wenig anfällig für die in Schema 39 gezeigten, denkbaren Nebenreaktionen zu sein und sind durch die Matteson-Homologisierung gut zugänglich (vergl. Kapitel 1.1). Deshalb werden im Folgenden Synthesen und Reaktionen solcher Boronsäureester näher untersucht.

3.1.5 Teilsynthese eines Naturstoffs

Wie im vorherigen Kapitel zu sehen war, konnte die neue Kupplungsreaktion zweier chiraler Bausteine mit einem von der ursprünglichen Matteson-Homologisierung abweichendem Konfigurationsmuster erfolgreich durchgeführt werden. Mit exzellenten Ergebnissen konnten eine Kombination aus einem kleinen Stannan (**129**) und einem Boronsäureester mit tertiären β -C-Atom am α -Haloboronsäureester (**136/ent-136**) (Tabelle 2.1, Einträge 1 und 2) durchgeführt werden. Um den Vorteil der neuen Methode für den strukturellen Aufbau von Boronsäureestern auszunutzen, soll nun eine Teilsynthese des (+)-Antimycins A_{3b} (vergl. Kapitel 2.1, Schema 20) synthetisiert werden. Abgesehen von den gezeigten Molekülen ist es ein Novum, die Stereochemie der Matteson-Homologisierung in dieser Art beeinflussen zu können, wie es bereits in Kapitel 2.1 mit der Abbildung 7 erklärt worden ist.

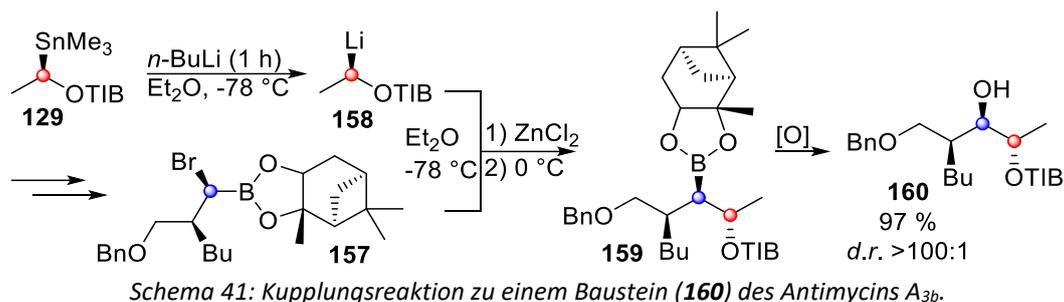
Für die Teilsynthese des Naturstoffes musste zunächst ein neuer Boronsäureester hergestellt werden, dessen Synthese in Schema 40 zu sehen ist: Ausgehend von Triisopropylborat **130**, das bereits in Schema 36 gezeigt wurde, konnte der Pinakolboronsäureester **132** durch eine Umesterung mit Pinandiol zu **133** umgesetzt werden. Nach einer klassischen Matteson-Homologisierung wurde das gewonnene **155** mit einem Butyl-Grignard zu **156** umgesetzt. Gefolgt von einer weiteren Homologisierungsreaktion ist mit dem Boronsäureester **157** das für die folgende Kupplung gewünschte Molekül erhalten worden.



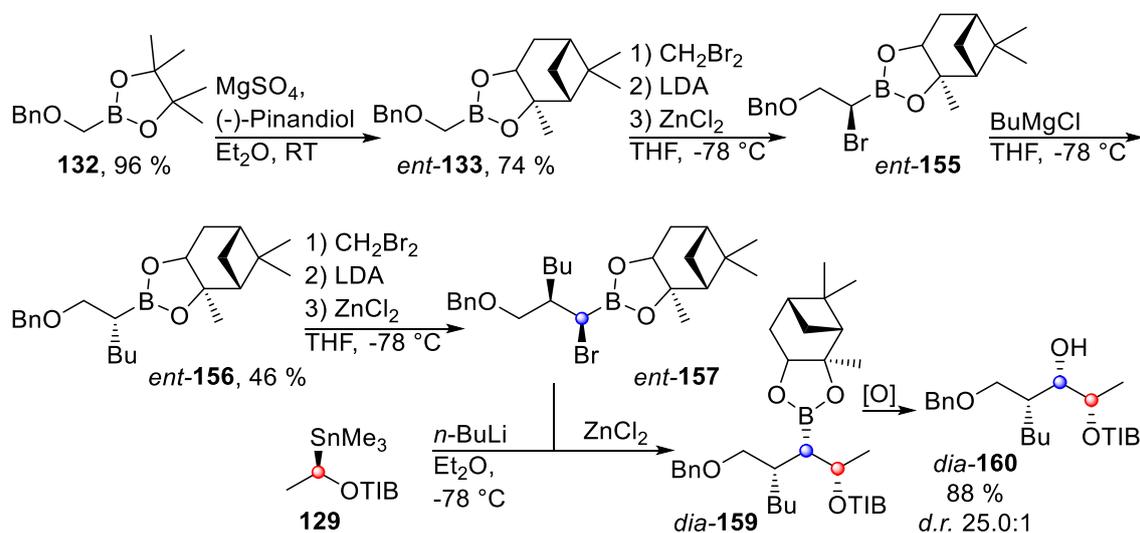
Schema 40: Vollständige Beschreibung der Synthese des Boronsäureesters **156** und anschließender Homologisierung zu dem kupplungsfähigen Produkt **157**.

Mit dem Stannan **129** und dem neuen Boronsäureester **157** wurde dann ein weiteres Kupplungsexperiment durchgeführt (Schema 41). Die Durchführung erfolgte hier gemäß der Reaktionsbedingungen, die für die Reaktionen der Tabelle 2 galten (vergl. Schema 37).

3. Durchführung



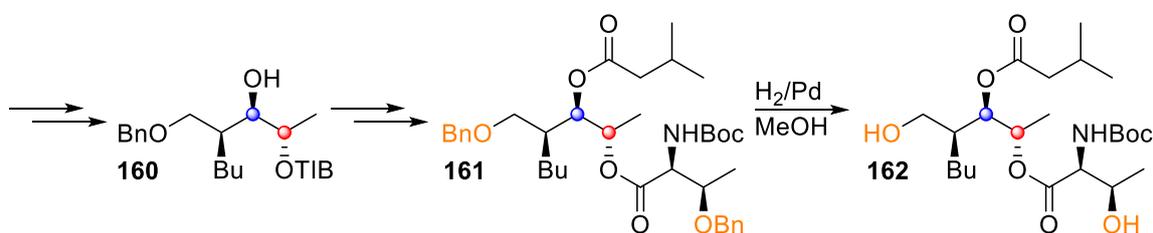
Wie an der Ausbeute der Kupplungsreaktion (97 %), aber auch am ermittelten *d.r.* (>100:1) zu erkennen, konnten mit diesem Versuch sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die These zur Vermeidung von Nebenreaktionen (Kapitel 3.1.4, Schema 39) durch die Verwendung von Boronsäureestern mit tertiärem C-Atom in β -Position, scheint sich mit diesem Versuch bestätigt zu haben. Um zu belegen, dass mit dieser Reaktion auch die Synthese des Diastereomers *dia*-**160** zugänglich ist, wurde der entsprechende Boronsäureester *ent*-**133** hergestellt und äquivalent zu der Reaktion aus Schema 40 in *ent*-**157** überführt. Mit *ent*-**157** wurde die gleiche Kupplungsreaktion mit dem Stannan **129** zum Produkt *dia*-**160** durchgeführt (Schema 42).



Das Produkt *dia*-**160** wurde mit einer sehr guten, wenn auch etwas geringeren Ausbeute von 88 % erhalten. Der *d.r.* war dabei jedoch etwas vermindert auf 25.0:1, was dennoch ein sehr gutes Ergebnis darstellt. Im Folgenden werden weitere Kupplungsversuche nach der neuen Methode vorgestellt.

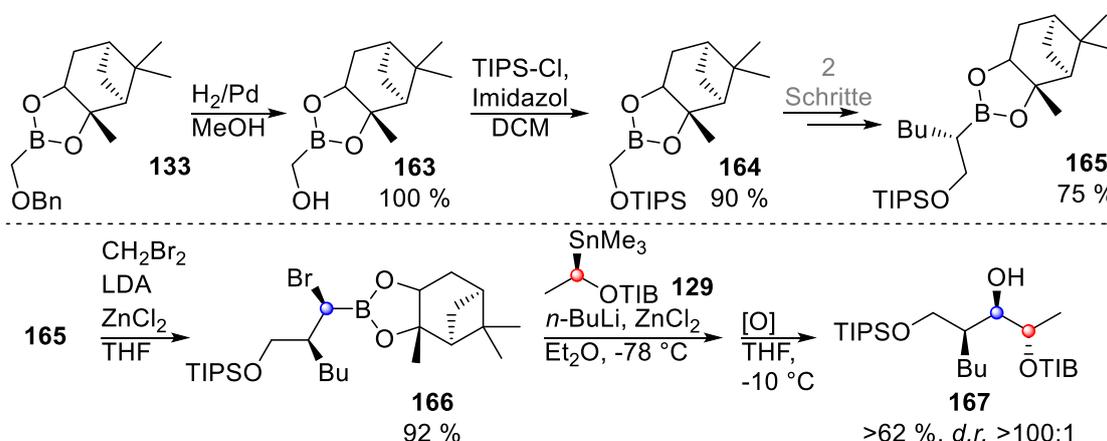
3.1.6 Kupplungsversuche mit unterschiedlichen endständigen Schutzgruppen am Boronsäureester

Nachdem ein Molekülteil des Antimycins A_{3b} erfolgreich synthetisiert werden konnte, ist aufgefallen, dass in einem weiteren Reaktionsverlauf die Orthogonalität der Schutzgruppen nicht gewährleistet wäre: In Molekül **161**, welches nach einigen Reaktionsschritten erreicht werden sollte, würden zwei Benzyloxy-Schutzgruppen vorhanden sein, die nicht mehr selektiv entschützt (**162**) werden können (Schema 43). Aus diesem Grund sollte die Benzyloxy-Schutzgruppe durch eine Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (TIPS-Schutzgruppe) ersetzt werden.



Schema 43: Keine Orthogonalität der Schutzgruppen bei dem bisherigen Baustein **160**.

Für die Substitution der Schutzgruppe wurde die Benzylschutzgruppe des Boronsäureesters **133** zunächst entfernt (**163**) und durch eine TIPS-Schutzgruppe ersetzt (**164**) (Schema 44). Mit **164** wurden dann die oben bereits gezeigten Reaktionsschritte durchgeführt und das Molekül **165** erhalten. Anschließend konnte mit **166** die Kupplungsreaktion mit dem Stannan **129** zu **167** durchgeführt werden.

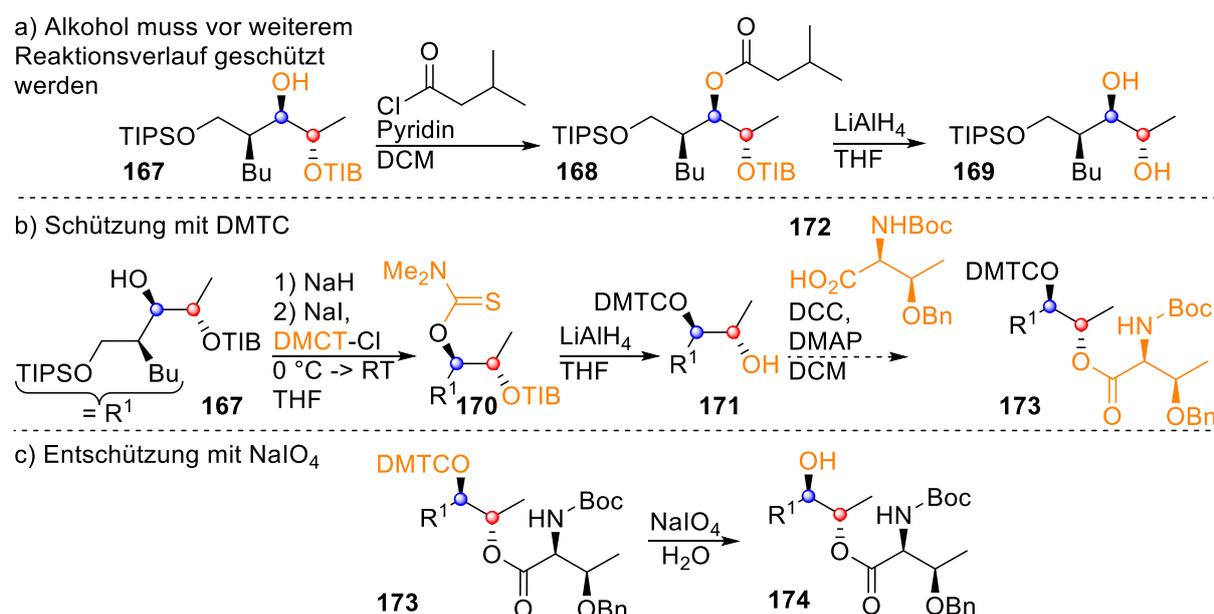


Schema 44: Änderung der Schutzgruppenchemie am Boronsäureester **133**.

3. Durchführung

Hier ergab der Kupplungsversuch zu **167** eine etwas geringere Ausbeute als mit der Benzylschutzgruppe (**160**). Allerdings ist auch zu beachten, dass nach der säulenchromatografischen Reinigung eine schwer zu trennende Mischfraktion erhalten blieb, die im weiteren Verlauf nicht weiter aufgereinigt wurde. Aus diesem Grund ist die Ausbeute mit >62 % angegeben. Der *d.r.* liegt jedoch wiederholt mit >100:1 in einem exzellenten Bereich. Mit dem so neu gewonnenen Molekül **167** (Schema 44) sollte im weiteren Reaktionsverlauf eine Entfernung der TIB-Schutzgruppe mit LiAlH_4 stattfinden. Zunächst musste die freie Hydroxylgruppe (**167**) jedoch geschützt werden (Schema 45a), da sonst durch die Reaktion mit LiAlH_4 zwei ungeschützte Hydroxylgruppen am Molekül **169** vorhanden wären und nicht selektiv geschützt werden könnten.

Eine direkte Umsetzung zum Isovaleriansäureester **168** ist nicht möglich, da auch dieser Ester durch das LiAlH_4 zu einem Alkohol **169** reduziert werden würde. Da die Schützung weiterhin orthogonal zu den bestehenden Schutzgruppen sein sollte und gleichzeitig einem starken Reduktionsmittel wie LiAlH_4 widerstehen musste, wurde versucht die *N,N*-Dimethylthiocarbamat-Schutzgruppe (DMTC-Schutzgruppe) in das Molekül **167** zu integrieren (Schema 45b).²⁴ Ausgehend von **170** sollte dann die TIB-Gruppe zum Alkohol **171** reduziert und mit der Aminosäure **172** zu **173** reagieren. Die DMTC-Gruppe widersteht vielen Reagenzien, wie *n*- Bu_4NF , DDQ, HCL (1 M), PTSA (5 mol-%), TiCl_4 und K_2CO_3 .²⁴ Die Schutzgruppe selbst kann mit NaIO_4 oxidativ entfernt werden (**174**), womit eine orthogonale Schutzgruppenchemie gewährleistet sein sollte (Schema 45c).



Schema 45: Übersicht über den theoretischen Ablauf von DMTC-Schützung und -Entschützung.²⁴

3. Durchführung

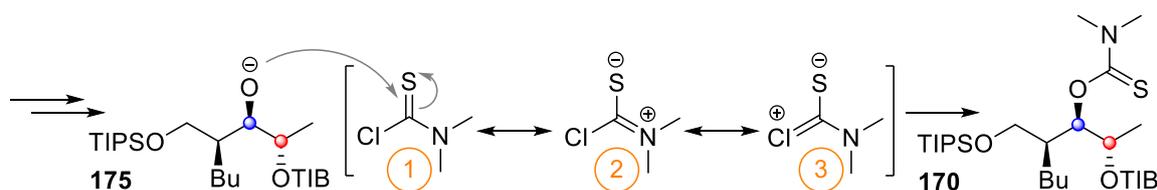
In Tabelle 3 ist eine Übersicht der Ergebnisse zu den Reaktionen der Schützung des in Schema 45 gezeigten Alkohols **170** mit DMTC gezeigt. Die Ausbeuten bzw. die Verhältnisse von Produkt zu Edukt wurden weitestgehend aus den vorhandenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten berechnet. Generell waren die Rohprodukte säulenchromatografisch nur sehr aufwendig zu säubern.

Tabelle 3: Anteile oder Ausbeuten des DMTC geschützten Moleküls **173** (vergl. Schema 45).

Eintrag	Anteil/Ausbeute	Bemerkung
1	Produkt : Edukt 23 : 100	Anteil aus Mischfraktion ($^1\text{H-NMR}$) berechnet
2	>4 %	weitere kleine Mischfraktionen vorhanden
3	Produkt : Edukt 13 : 10 ^{a)}	Anteil aus Rohprodukt ($^1\text{H-NMR}$) berechnet
4	<24 % ^{b)}	Ausbeute aus Mischfraktion ($^1\text{H-NMR}$) berechnet

a) Reaktionslösung wurde nach Zugabe von DMTC-Cl/NaI für zwei Tage bei 50 °C gerührt, b) Reaktionslösung wurde nach Zugabe von DMTC-Cl/NaI für drei Tage bei 50 °C und dann für drei Tage bei RT gerührt.

Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, konnte eine erfolgreiche Schützung des Alkohols **167** (Schema 45) nur mit geringen Ausbeuten und generell in Mischfraktionen realisiert werden. Als mögliches Problem können der sterische Anspruch der DMTC- und der TIB-Gruppe des Alkoholats **175** herangezogen werden. Außerdem können auch mesomere Effekte für eine geringe Reaktivität der Schutzgruppe am C-Atom sprechen (Schema 46).

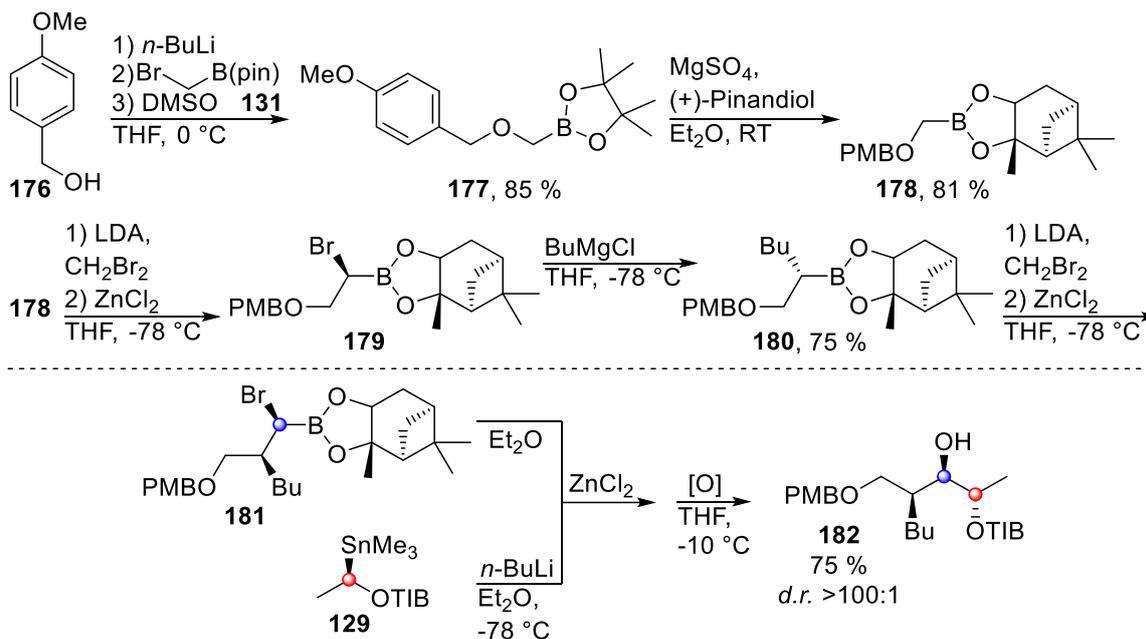


Schema 46 Eingeschränkte Reaktivität bei der Schützung von **175** mit der DMTC-Cl Gruppe.

Da die Ausbeuten der DMTC-Schützung bisher gering (Maximum <24 %, als Mischfraktionen) und gleichzeitig die säulenchromatografische Trennung sehr schwierig waren, wurde die Überlegung angestellt, die Schutzgruppenchemie komplett zu überarbeiten: Damit musste auch neues Startmaterial in Form eines neuen Boronsäureesters mit einer *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB-Schutzgruppe) synthetisieren werden (Schema 47). Dazu wurde der

3. Durchführung

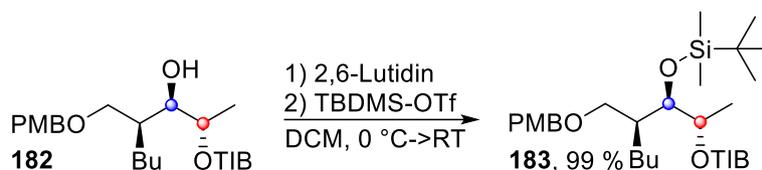
bekannte Boronsäureester⁴¹ **131** mit dem *in situ* hergestellten Alkoholat des Anisalkohols **176** zur Reaktion gebracht. Das so gewonnene **177** wurde dann mit (+)-Pinandiol zu **178** umgestert. Mit **178** wurde dann die bereits bekannte Homologisierung zu **179** und folgender Umsetzung mit Butyl-Grignard zu **180** durchgeführt. Der erhaltene Boronsäureester **180** konnte dann nach einer erneuten Homologisierungsreaktion (**181**) mit dem Stannan **129** zu **182** umgesetzt werden.



Schema 47: Darstellung des Boronsäureesters **178** und des Adduktes **182**.

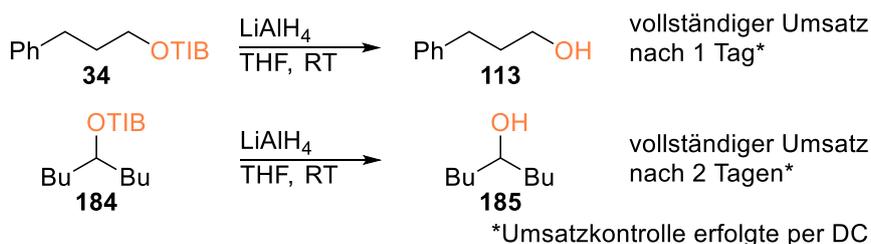
Das Kupplungsaddukt **182** konnte in dieser Versuchsreihe mit einer Ausbeute von 75 % und mit einem weiterhin gewohnt hohen *d.r.* von >100:1 erhalten werden. Aufgrund der zuvor mangelhaften Ergebnisse bei der Schützung mit DMTC sollte stattdessen eine Silylschutzgruppe für den Alkohol **182** verwendet werden (Schema 48). Dafür wurde die *tert.*-Butyldimethylsilyl-Gruppe (TBDMS-Gruppe) gewählt, da sie sterisch nicht so anspruchsvoll wie die sehr stabile TIPS-Gruppe, aber wesentlich stabiler ist als die kleine TMS-Gruppe.²⁵ Die Schützung von **182** zu **183** wurde mit TBDMS-OTf und 2,6-Lutidin durchgeführt, wie in Schema 48 zu sehen:

3. Durchführung



Schema 48: Schützung des Alkohols **182** mit einer TBDMS-Gruppe (**183**).

Da in dem Molekül **183** (Schema 48) noch weitere Schutzgruppen vorhanden waren, sollte zunächst in einem einfachen Experiment mit DC-Kontrolle überprüft werden, ob sich der TIB-Ester auch unter möglichst milden Reaktionsbedingungen entfernen lässt. Aus der Literatur ist bekannt, dass sich die sterisch sehr anspruchsvollen Benzoate mit LiAlH_4 zu Alkoholen reduzieren lassen.^{8a,b,d,26a} Um auf ein Refluxieren der Reaktionslösung zu verzichten, wurden Ansätze bei Raumtemperatur von einem primären (**34**) und einem sekundären Benzoat (**184**, Darstellung vergl. Schema 55) angefertigt (Schema 49). Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Umsätze über Dünnschichtchromatografien (DC) verfolgt und der vollständige Umsatz von den Estern **34** und **184** zu den entsprechenden Alkoholen **113** und **185** vermerkt. Dazu wurden nicht nur die beiden Ester, sondern auch die Alkohole als Referenz getüpfelt. So konnte in einem einfachen Aufbau überprüft werden, dass zum einen die Eduktspots (**34**, Rf.: 0.40; **184**, Rf.: 0.60 jeweils in CyHex/EtOAc 9:1) nicht mehr zu erkennen waren, aber auch, dass neue Spots mit demselben Referenzwert wie die der Alkohole **113** (Rf.: 0.04 in CyHex/EtOAc 9:1) und **185** (Rf.: 0.20 in CyHex/EtOAc 9:1) entstanden sind.



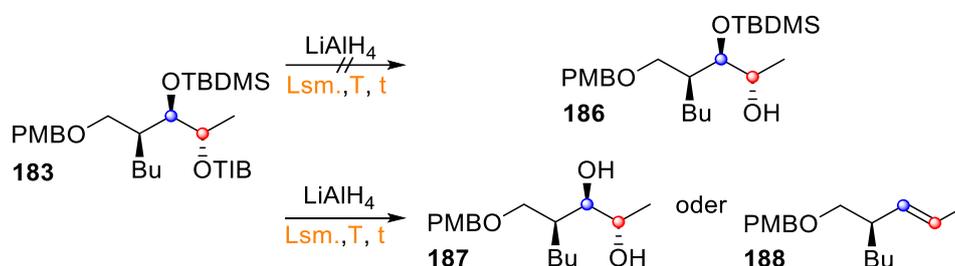
Schema 49: Reduktion einer primären (**34**) und sekundären (**184**) OTIB-Gruppe.

Zwar sind die Reaktionszeiten für die Reduktion der OTIB-Gruppen bei Raumtemperatur länger (vergl. Literatur: 15 h Reflux für sek. TIB-Ester)^{26a}, aber es konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung sterisch anspruchsvoller Benzoate auch bei mildereren Reaktionsbedingungen (RT) möglich ist.

Mit dem silylgeschützten Molekül **183** wurde dann unter verschiedenen Reaktionsbedingungen versucht die TIB-Gruppe mit LiAlH_4 zum Alkohol **186** zu reduzieren

3. Durchführung

(Schema 50). Dabei wurden verschiedene Reaktionszeiten, Temperaturen und Lösemittel verwendet, jedoch konnte das gewünschte Produkt **186** nicht gewonnen werden. Stattdessen wurden hauptsächlich das Alken **187** oder das Diol **188** erhalten.



Schema 50: Versuch der Reduktion der TIB-Gruppe (**183**) zu einem Alkohol (**186**).

Die Reaktionsbedingungen sowie die identifizierbaren Hauptprodukte der Reduktion sind in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet:

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen und Hauptprodukte der Reduktion von **183** mit LiAlH_4 .

Eintrag	Lösemittel	Temperatur T	Zeit t	Hauptprodukt
1	THF	0 °C	über Nacht	Edukt 183 , 100 %
		RT	über Nacht	
		30 °C	über Nacht	
		35 °C	über Nacht	
2	THF	40 °C	36 h	Alken 188 , <35 %
3	THF	50 °C/Reflux	24 h/24 h	Alken 188 , <39 %
4	THF	Reflux	über Nacht	Diol 187 , >99 %
5	Et_2O	Reflux	über Nacht	Diol 187 , 93 %

Unter keiner der in Tabelle 4 aufgelisteten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **186** (Schema 50) gewonnen werden. Da weiter oben gezeigt wurde, dass ein sekundärer TIB-Ester auch unter milden Reaktionsbedingungen (RT) zu einem Alkohol reduziert werden kann (Schema 49), wurde zunächst eine Reaktionsreihe bei entsprechend niedrigen Temperaturen durchgeführt (Eintrag 1). Dazu wurde die gleiche Reaktionslösung jeweils über Nacht bei 0 °C, RT, 30 °C und 35 °C gerührt. Mittels DC-Kontrolle wurde nach entsprechenden Mikroaufarbeitungen der Umsatz überprüft. Allerdings zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine Änderung der Zusammensetzung der Reaktionslösung. Mit einer Erhöhung der Temperatur konnte bei späteren Versuchen (Einträge 2 und 3) als

3. Durchführung

vorherrschendes Produkt das Alken **188** ermittelt werden, während mit den Versuchen 4 und 5 fast ausschließlich das Diol **187** (Abbildung 8) erhalten wurde.

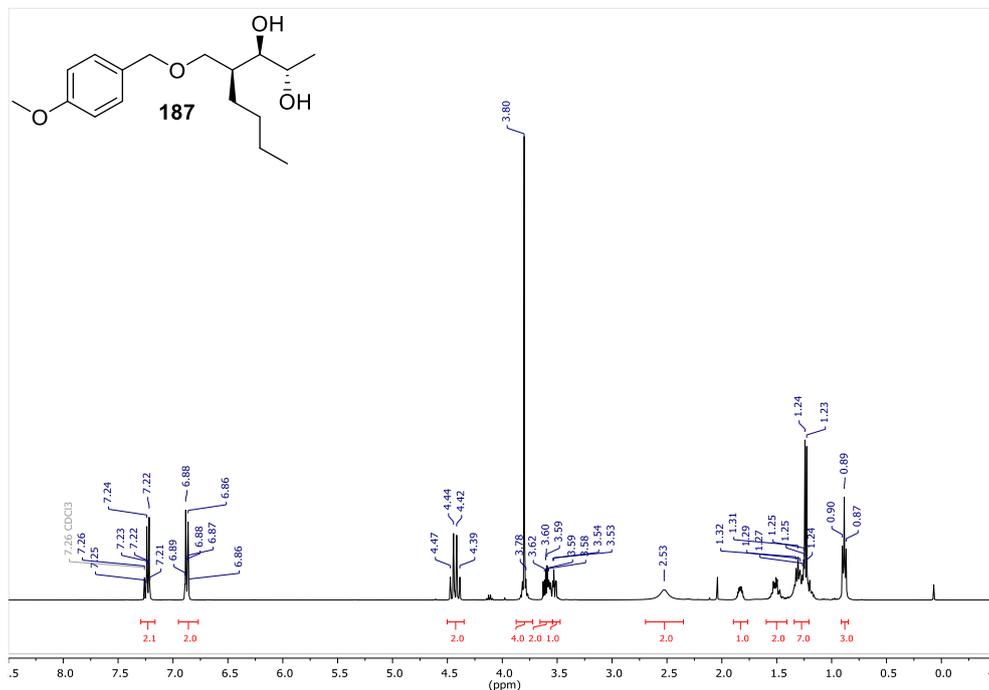
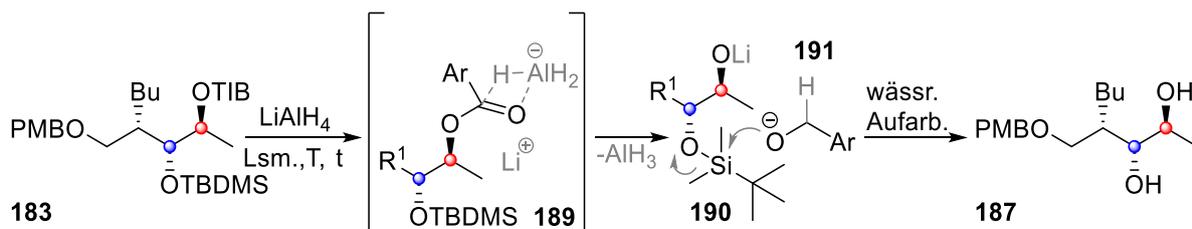


Abbildung 8: Spektrum des bei den Reduktionsversuchen gebildeten Diols **187**.

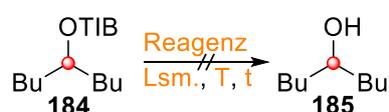
Das Diol **187** entsteht vermutlich durch eine intermolekulare Wanderung der Silylschutzgruppe: Ausgehend von **183** entsteht durch die Reduktion der TIB-Gruppe (**189**) das Alkoholat **190** und aus dem TIB-Rest ebenfalls ein Alkoholat **191**. Neben säure- und basenkatalysierten Wanderungen von Silylgruppen, können diese auch durch Wärme induziert werden.²⁵ Da durch die Alkoholate sowohl Basen in der Reaktionslösung enthalten waren als auch erhöhte Temperaturen für die Entschützungsversuche eingestellt wurden, besteht die Vermutung, dass die Silylgruppe auf das entstandene Alkoholat **191** übertragen wurde (Schema 51).



Schema 51: Mögliche Erklärung für die Bildung des Diols **187** aus **183**.

3. Durchführung

Da die Nutzung des Naturstoffbausteins **183** für weiteres Testen von Reaktionsbedingungen und Reagenzien zu wertvoll war, wurden weitere Möglichkeiten für die Entfernung des TIB-Esters mit einem einfachen, sekundären Benzoat **184** untersucht (Schema 52). Bei den Reaktionen wurden entweder MeLi, NaOH_(aq.) oder DIBAL-H mit unterschiedlichen Reaktionszeiten und Temperaturen verwendet. Der Reaktionsfortschritt konnte dabei einfach über Dünnschichtchromatografien überprüft werden, da der Alkohol **185** einen wesentlich geringeren R_f-Wert aufweist als das Benzoat **184** (**185** R_f: 0.20; **184** R_f: 0.60 in CyHex/EtOAc 9:1).



Schema 52: Allgemeines Schema zu den Versuchen der Entfernung des TIB-Esters **184** zum Alkohol **185**.

Die Reagenzien, Lösemittel, Temperaturen, Reaktionszeiten und Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 5 aufgelistet:

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zu den Entschützungsversuchen des TIB-Esters **184**.

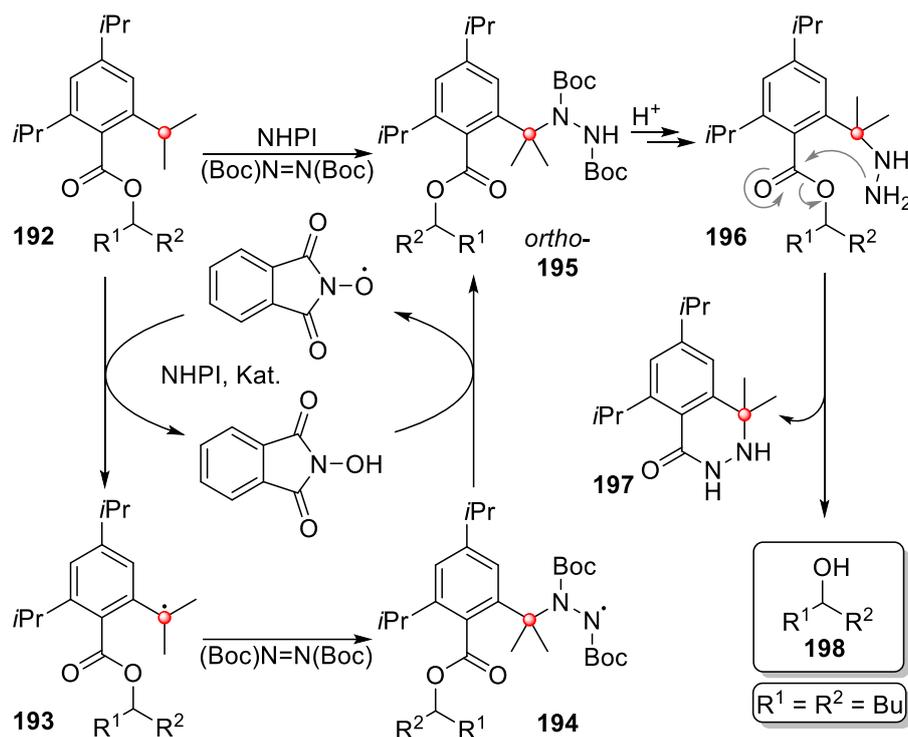
Eintrag	Reagenz	Lösemittel	T	t	Ergebnis
1	DIBAL-H (1 M)	DCM	-78 °C	6 h	keine Entschützung
2	MeLi (1 M)	Et ₂ O	0 °C	über Nacht	keine Entschützung
3	NaOH _(aq.) (2 M)	EtOH	RT	2 Tage	keine Entschützung
4	DIBAL-H (1 M)	THF	-78 °C	2 Tage	keine Entschützung
			Reflux	2 Tage	
5	DIBAL-H (1 M)	THF	-78 °C	2 h	keine Entschützung
			Reflux	über Nacht	

Mit anderen Reagenzien als LiAlH₄ konnte weder bei langen Reaktionszeiten noch hohen Temperaturen (THF-Reflux = 66 °C) eine Entschützung des TIB-Esters **184** zum Alkohol **185** beobachtet werden. Es war an dieser Stelle also davon auszugehen, dass ein solches Benzoat nur mit LiAlH₄ zu einem Alkohol reagieren kann (vergl. Schema 49). Da sich das Problem der Entfernung des Benzoats auf diesen gezeigten Wegen nicht lösen ließ, wurde eine neue Methode zur Entfernung des TIB-Esters erforscht.

3.1.7 Erforschung einer neuen Methode zur Entschützung des TIB-Esters

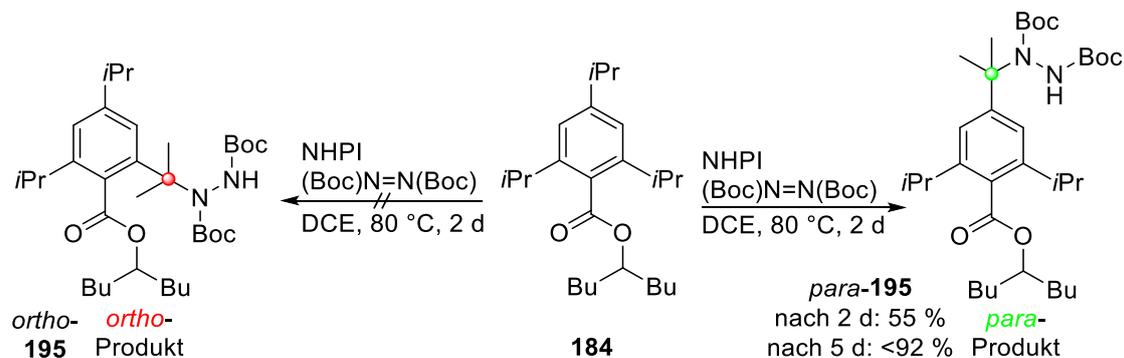
Da die Entschützung des TIB-Benzoats bisher nicht gelungen war, wurde nach einer anderen Methode gesucht, diesen Vorgang realisieren zu können. Mit der Arbeit von Amaoka *et al.*²⁷ wurde eine Möglichkeit gefunden durch eine radikalische Reaktion in benzylicher Position eine Dialkyldiazocarboxylat-Gruppe ($\text{RO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{R}$) zu substituieren. Sollte dies an der *ortho*-ständigen Isopropylgruppe des TIB-Esters (**192**) mit *N,N'*-Di-*tert.*-butylazodicarboxylat ((Boc)N=N(Boc)) gelingen, könnte durch die Abspaltung der Boc-Gruppen eine intramolekulare Entschützung (**196**), wie in Schema 53 gezeigt, ablaufen. Die Reaktion wurde in trockenem 1,2-Dichlorethan (DCE) mit *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) als Radikalstarter durchgeführt und mehrere Stunden bei 80 °C gerührt. Dabei wird die benzyliche Position von **192** durch NHPI in ein Radikal (**193**) überführt, welches dann mit (Boc)N=N(Boc) zu **194** reagiert. Das erhaltene Addukt *ortho*-**195** soll dann unter sauren Bedingungen in **196** überführt werden. Ausgehend von **196** soll dann in einer intramolekularen Eliminierung von **197** der Alkohol **198** erhalten werden. An dieser Stelle ist es wichtig zu verstehen, dass die Entschützung nur aus dem *ortho*-substituierten Molekül des Typs **196** erfolgen kann: Ein Angriff der NH_2 -Gruppe (vergl. **196**), ausgehend von der *para*-Position (*para*-**195**, Schema 54) wäre von der Estergruppe räumlich zu weit entfernt. Sollte es zu einer mehrfachen Substitution an anderen benzylichen Positionen des TIB-Esters kommen, wäre das so lange kein Problem, als dass die *ortho*-Position substituiert wird.

3. Durchführung



Schema 53: Entschützung von TIB-Ester unter Ausnutzung der Radikalreaktion nach Amaoka et al.²⁷

In der Literaturvorschrift werden 2 Äquivalente eines Azodicarboxylats verwendet, weshalb in der Reaktion insgesamt 6 Äquivalente genutzt wurden, da 3 benzyliche Positionen an einem TIB-Ester vorhanden sind. Für die Reaktion wurde das bereits bekannte einfache Benzoat **184** verwendet. Nach 2 Tagen Reaktionszeit konnten 55 % eines Produktes isoliert werden, welches wahrscheinlich dem *para*-Produkt *para*-**195** (Schema 54) entspricht (vergl. NMR unten). Auch nach einer längeren Reaktionszeit von 5 Tagen konnten zwar 92 % eines leicht verunreinigten Produktes isoliert werden, aber auch hier scheint es sich um das unerwünschte *para*-Produkt *para*-**195** zu handeln. Dieses ist unerwünscht, da nur aus der *ortho*-Position die Entschützung erfolgen kann (vergl. Schema 53).



Schema 54: Bei der Radikalreaktion entsteht das *para*-Produkt, statt dem gewünschten *ortho*-Produkt.

3. Durchführung

Für die Entstehung des *para*-Produktes *para*-**195** spricht zum einen, dass in der *ortho*-Position die sterische Hinderung größer ist als in der *para*-Position. Zum anderen lässt sich in dem $^1\text{H-NMR}$ des *para*-Produktes *para*-**195** (Abbildung 9) erkennen, dass aus dem Oktett (Überlagerte Septetts, siehe $^1\text{H-NMR}$ zu **184** im Anhang) des Eduktes **184** mit einem Integral von 3 ein scharfes Septett mit einem Integral von 2 wurde. Die sehr saubere Aufspaltung in ein Septett spricht dafür, dass zwei Protonen identischer chemischer Umgebung vorhanden sein müssen. Bei dem gewünschten *ortho*-Produkt *ortho*-**195** (Schema 54) wäre davon auszugehen, dass in dem entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ zwei Septetts mit jeweils einem Integral von 1 oder ein überlagertes Multipllett zu erkennen wären, da sich die chemische Umgebung der beiden verbliebenen Protonen hinreichend unterscheiden müsste.

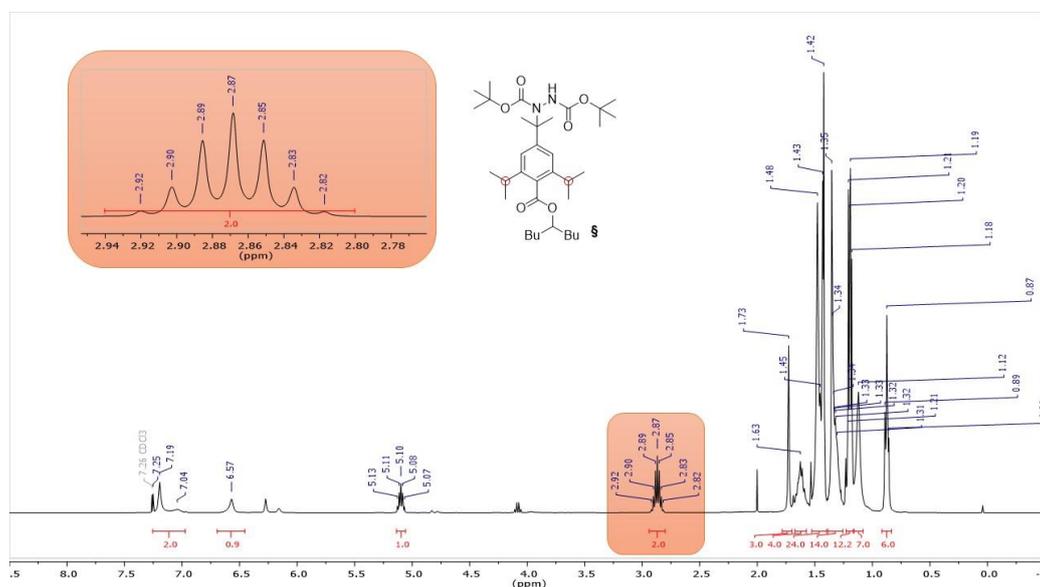


Abbildung 9: $^1\text{H-NMR}$ des *ortho*-substituierten Produktes *ortho*-**195**.

Da es auch bei späteren Versuchen nicht gelang, das *ortho*-Produkt *ortho*-**195** zu synthetisieren, wurden weitere Reaktionen unterlassen und aus zeitlichen Gründen damit auch der weitere synthetische Weg zum (+)-Antimycin A_{3b} eingestellt. Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass die gewünschte Kupplungsreaktion mit verschiedenen Schutzgruppen sowie mit den jeweiligen enantiomeren Boronsäureestern ((+)- und (-)-Pinandiol) mit sehr guten bis guten Ausbeuten, aber immer mit *d.r.*-Werten >100:1 durchgeführt werden konnte.

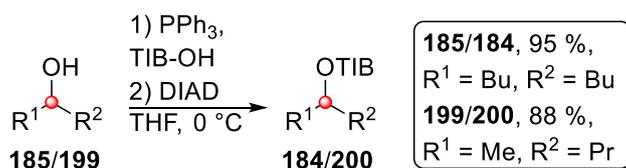
3.2 Versuche zur Synthese hochsubstituierter Olefine aus chiralen

Benzoaten

Wie in Kapitel 3.1 aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, wurden bei der Kupplungsreaktion von lithiierten Benzoaten und homologisierten Boronsäureestern Alkene als Nebenprodukt erhalten. Eine Untersuchung dieser Reaktion erschien deshalb naheliegend, da durch die Synthese chiraler d^1 - und a^1 -Reagenzien ein direkter Einfluss auf die Isomerie der Edukte und damit auch der Produkte genommen werden kann. Da jedoch, wie in Kapitel 3.1.4 diskutiert, ein Brom-Lithiumaustausch bei homologisierten Boronsäureestern nicht ausgeschlossen werden konnte (vergl. Schema 39b), wurde versucht, sterisch anspruchsvolle Benzoate (TIB-Gruppe) zu synthetisieren, welche einen Boronsäureester in geminaler Stellung besitzen. Die TIB-Gruppe fungieren hier auch als Abgangsgruppe und schließt damit einen Brom-Lithiumaustausch aus.^{11,20} Über die Matteson-Homologisierung (vergl. Kapitel 1.1) können beliebige Alkohole dargestellt werden, aus denen wiederum die benötigten Benzoate (vergl. Kapitel 3.2.1, Schema 55) gewonnen werden können.

3.2.1 Erste Deprotonierungsversuche von racemischen Benzoaten ohne benzyliche Position

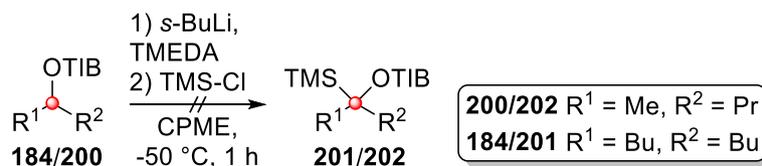
Für die Alkensynthese sollte zunächst ein möglichst einfaches Testsystem etabliert werden, was mit der Überprüfung von Deprotonierungen nicht benzylicher Positionen an Benzoaten einherging. Dies galt es zu erforschen, da die Limitierung eines Systems mit Carbamaten (vergl. Kapitel 1.4, Schema 16) auf der Deprotonierung benzylicher Positionen bestand.^{15b} Deshalb wurden für Deprotonierungsversuche aliphatischer Benzoate verschiedene TIB-Ester synthetisiert, wobei die Synthesen jeweils unter gleichen Bedingungen erfolgten. Dazu wurden die Alkohole **185** und **199** einer Mitsunobu-Reaktion^{1b} unterzogen, um sie in die Benzoate **184** und **200** zu überführen (Schema 55).



Schema 55: Darstellung der Benzoate **184** und **200** aus den Alkoholen **185** und **199**.

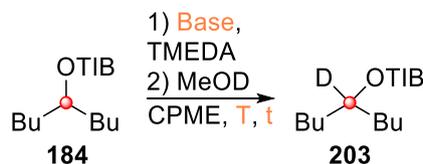
3. Durchführung

Mit erwartbaren sehr guten Ausbeuten von 88 % (**200**) und 95 % (**184**) konnten die entsprechenden Produkte erhalten werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass sekundäre Benzoate (**184** und **200**) am besten in Cyclopentylmethylether (CPME) deprotoniert werden können.²⁰ Ein erster Abfangversuch mit TMS-Cl mit den oben dargestellten Benzoaten führte jedoch bei keinem der gezeigten Substrate zu einer erfolgreichen Silylierung (Schema 56).



Schema 56: Erste Abfangversuche mit den zuvor synthetisierten Benzoaten.

Eine Vermutung für die nicht erfolgte Deprotonierung könnte zum einen eine nicht erfolgte Lithiierung sein. Auf der anderen Seite könnte auch die sterische Hinderung zwischen der TMS-Gruppe und dem großen TIB-Ester eine Rolle gespielt haben. Um sterische Gründe ausschließen zu können, wurde das Abfangreagenz von TMS-Cl auf MeOD gewechselt und weitere Lithiierungsversuche mit dem Benzoat **184** (Schema 57) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.



Schema 57: Deuterierungsversuche mit dem Benzoat **184**.

Die Ergebnisse der Deuterierungsexperimente, bei denen die Base, Zeit und Temperatur verändert wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zu sehen. Die Äquivalente der Reagenzien wurden dabei immer gleich gehalten: 1.6 Äq. Base und 6 Äq. TMEDA. Eine Ausnahme bildeten lediglich die Versuche mit den LiCKOR-Basen²⁸ (Einträge 13-15), bei denen 1.1 Äq. KOtBu und 1.1 Äq. n-BuLi, jedoch kein TMEDA eingesetzt wurde.

3. Durchführung

Tabelle 6: Ergebnisse für die Deuterierungsexperimente mit dem Benzoat **184**.

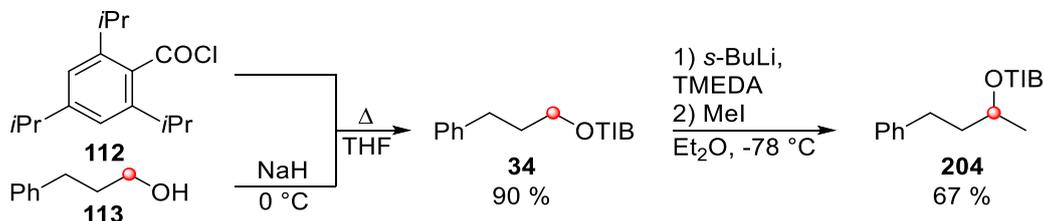
Eintrag	Base	Zeit t	Temperatur T	Ausbeute [%]
1	s-BuLi	1.0	-50 °C	0
2	s-BuLi	1.5	-50 °C	0
3	s-BuLi	2.0	-50 °C	0
4	s-BuLi	1.0	-30 °C	0
5	s-BuLi	2.0	-30 °C	0
6	s-BuLi	4.0	-30 °C	0
7	t-BuLi	0.5	-78 °C	0
8	t-BuLi	1.0	-78 °C	0
9	t-BuLi	2.0	-78 °C	0
10	t-BuLi	0.5	0 °C	0
11	t-BuLi	1.0	0 °C	0
12	t-BuLi	2.0	0 °C	0
13	KOtBu/n-BuLi	0.5	-78 °C	0
14	KOtBu/n-BuLi	1.0	-78 °C	0
15	KOtBu/n-BuLi	2.0	-78 °C	0

Mit den Einträgen 1-3 ist zu sehen, dass mit s-BuLi bei -50 °C in einem Zeitraum von 1-2 Stunden keine Lithiierung und damit auch keine Deuterierung erfolgt ist. Auch bei einer höheren Temperatur von -30 °C (Einträge 4-6) konnte selbst nach 4 Stunden kein Umsatz zu **203** nachgewiesen werden. Ein Wechsel zu einer stärkeren Base (t-BuLi) konnte in einem Zeitraum von bis zu 2 Stunden Lithierungszeit weder bei -78 °C, noch bei 0 °C zu einer erfolgreichen Deuterierung führen (Einträge 7-12). Selbst mit einer Schlosser-Base²⁸ (Einträge 13-15) konnte kein erfolgreicher Umsatz verzeichnet werden. Bei jedem der gezeigten Versuche wurde das Edukt **184** wiedergewonnen. Um eine Deprotonierung zu forcieren, hätten die Temperaturen noch weiter erhöht werden können. Allerdings muss auch die Stabilität des erzeugten Carbenoids gewährleistet sein (vergl. Kapitel 1.2), da Carbenoide zu Carbenen zerfallen können.⁷ Mit diesem Zerfall wäre nicht nur ein wichtiges Edukt der Reaktion zerstört worden, gleichzeitig kann es durch ein hochreaktives Carben auch zu unkontrollierbaren Nebenreaktionen kommen.^{1b}

Es lassen sich verschiedene Vermutungen für die nicht erfolgten Deprotonierungen formulieren: Zum einen weisen Alkylketten einen +I-Effekt auf, womit sich die Azidität des Protons am Benzoat, im Gegensatz zu kurzkettigen Verbindungen, etwas verringern

3. Durchführung

sollte.^{1b,22} Gerade bei sekundären Benzoaten, welche zwei Alkylketten an der funktionellen Gruppe aufweisen, ist dieser Effekt dadurch noch verstärkt. Allerdings sollte dieser Effekt nicht so stark sein, dass eine Lithiierung nicht mehr möglich ist, was sich durch den Vergleich der pKs-Werte veranschaulichen lässt: Das Proton am Benzoat (bestimmt für PhCH₂OTIB) zeigt damit einen pKs-Wert von ca. 33 auf,²⁹ während die Lithium-Basen Werte von ≥ 50 aufweisen.²² Da die Werte in THF gemessen wurden, werden diese in CPME zwar abweichen, allerdings dürfte ein gewisser Trend erhalten bleiben. Das Problem der Lithiierung scheint wesentlich komplexer zu sein, da auch Pulis *et al.*²⁰ die Reaktionsbedingungen für ihre Deuterierungsexperimente sekundärer Benzoate anpassen mussten. Da aber zunächst das Prüfen einer bestimmten Methodik die Zielsetzung war, wurde davon abgesehen die Reaktionsbedingungen für die Deprotonierung des Benzoats **184** weiter zu erforschen. Stattdessen wurden zwei Benzoate **200** (Schema 55) und **204** (Schema 58) gewählt und erneut Deuterierungsversuche mit diesen durchgeführt. Dazu musste zunächst **204** aus dem Säurechlorid **112** und dem Alkohol **113** hergestellt werden. Danach konnte **34** durch eine einfache Methylierungsreaktion zu **204** synthetisiert werden.

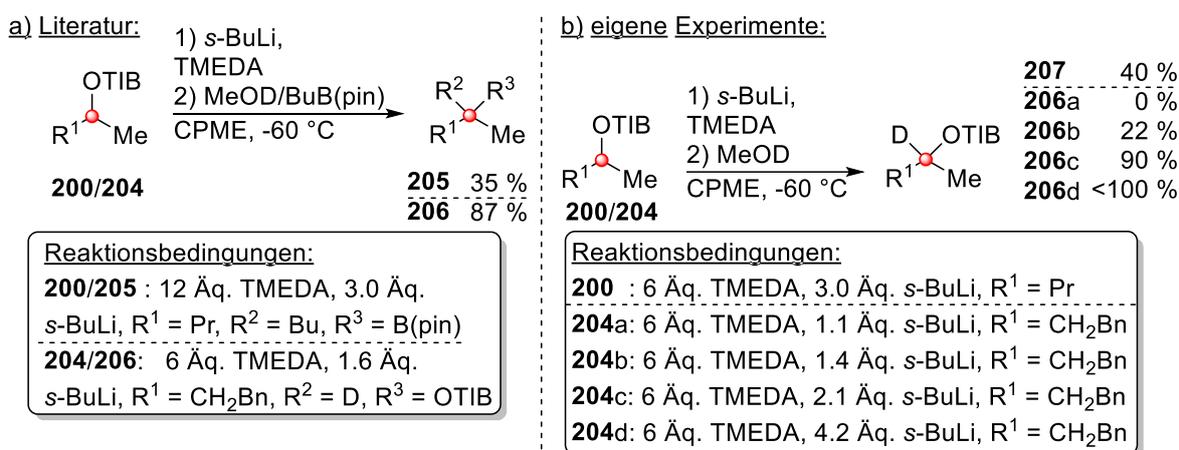


Schema 58: Synthese des Benzoats **204**.

Auch wenn bei **200** (Schema 55) nur aliphatische Reste vorhanden sind, konnte dieses Molekül im Gegensatz zu dem größeren Benzoat **184** (Schema 57) bereits nachweislich lithiiert werden (Schema 59a).²⁰ Es könnten also auch sterische Hinderungen für den Erfolg oder Misserfolg bei Deprotonierungsreaktionen (vergl. Tabelle 6) in Betracht gezogen werden. Das kleinere, aliphatische Benzoat **200** (Schema 59a) wurde zu **205** umgesetzt, dem eine Deprotonierung vorausgegangen sein muss. Da für die Lithiierung, deren Reaktionsbedingungen hier mit den eigenen Reaktionen aus Schema 59b verglichen werden sollen, in der Literatur²⁰ jedoch keine Umsätze angegeben sind, ist nur ein indirekter Vergleich möglich. In einem eigenen Experiment konnte unter ähnlichen Reaktionsbedingungen²⁰ 40 % von **200** deuteriert werden. In beiden Fällen (Literatur²⁰ und eigene Experimente) wurden jedoch 3 Äquivalente s-BuLi verwendet, was für die eigentliche

3. Durchführung

Reaktion zu einem Alken (Schema 22, Kapitel 2.2) keine gute Option darstellt, denn damit müssten auch mindestens 3 Äquivalente eines geeigneten Boronsäureesters zum Einsatz kommen. Abgesehen davon wären selbst bei einer erfolgreichen Umsetzung nur Ausbeuten von $\leq 40\%$ zu erwarten (vergl. Ausbeuten **205/207**). Deshalb ist trotz einer erfolgreichen Lithiierung des kleinen, aliphatischen Benzoats **200** ein Einsatz dieses Moleküls ausgeschlossen und das in Schema 58 synthetisierte Benzoat **204** für den Vergleich von Reaktionsbedingungen herangezogen worden.



Schema 59: Vergleich der Reaktionsbedingungen für die Deprotonierung von Benzoaten.

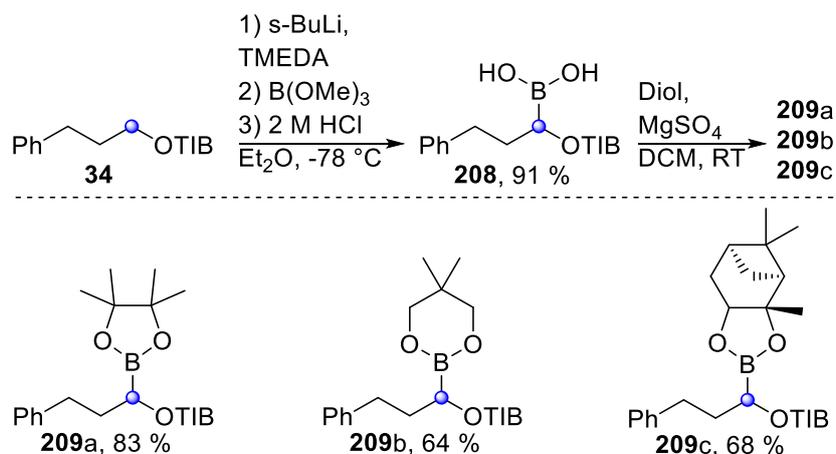
Mit dem Benzoat **204** ließen sich die Daten der Deuterierungsversuche aus der Literatur²⁰ verifizieren: Der Vergleich der Ausbeuten von **206** (87 %, ²⁰ Schema 59a) und **206c** (90 %, Schema 59b) zeigt, dass mit 1.6-2.1 Äquivalenten *s*-BuLi für dieses Molekül (**204**) sehr gute Umsetzungen im Sinne der Lithiierung erreicht werden können. Nicht nur, dass der Umsatz der Deprotonierung wesentlich bessere Ergebnisse liefert, gleichzeitig kann auch ca. 1 Äquivalent *s*-BuLi gegenüber dem rein aliphatischen Benzoat **200** eingespart werden. Die Effizienzsteigerung scheint in einem wesentlichen strukturellen Unterschied der Moleküle zu liegen: Eine intramolekulare, koordinierende Gruppe (**204**, Ph-Gruppe) erleichtert die Lithiierung im Gegensatz zu rein aliphatischen Substituenten (**200**) wesentlich, wie es bereits in Kapitel 1.3 erläutert wurde. Es muss sich also bei der Reaktion von Benzoaten und Lithiumbasen um ein Zusammenspiel aus inter- und intramolekularer Stabilität, die mit einer koordinierenden Gruppe (z.B. einer Ph-Gruppe, wie in **204**) erhöht wird, und Reaktionsbedingungen handeln.^{10,12} So führt z.B. auch die Änderung des Lösemittels zu stark unterschiedlichen Ergebnissen: Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen, die mit CPME erzielt werden konnten, konnte mit dem stärker koordinierenden THF lediglich 10 % von **204**

3. Durchführung

deutert werden, während mit dem unpolaren Cumen als Lösemittel immerhin 50 % zu **206** überführt werden konnten.²⁰

3.2.2 Synthesen von Boronsäureestern in geminaler Stellung zu OTIB-Estern

Nachdem mit **204** ein geeigneter d¹-Baustein für die spätere Alkensynthese gefunden wurde, musste im Folgenden auch ein geeigneter a¹-Baustein synthetisiert werden. Um Boronsäureester mit einer geminalen OTIB-Gruppe als Abgangsgruppe darzustellen, wurde das Benzoat **34** ausgewählt. Für die Umsetzung wurde **34** mit *s*-BuLi deprotoniert und mit Trimethylborat (B(OMe)₃) versetzt (Schema 60). Die Reaktion wurde mit wässriger HCl aufgearbeitet, um die entsprechende Boronsäure **208** zu erhalten. In folgenden Reaktionen wurde die Boronsäure aufgeteilt und mit verschiedenen Diolen zu den Produkten **209a**, **209b** und **209c** umgesetzt.



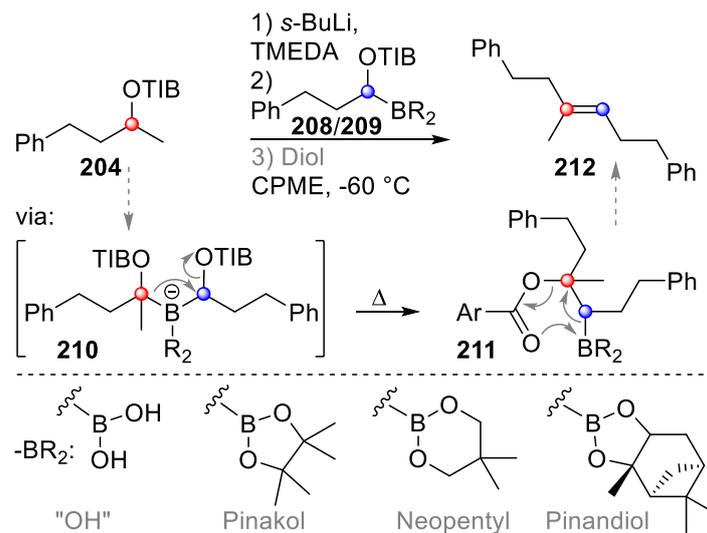
Schema 60: Darstellung von Boronsäureestern mit OTIB-Ester in geminaler Stellung (**209**).

Mit einem sehr guten Ergebnis von 91 % Ausbeute konnte die Boronsäure **208** erhalten werden. Ebenfalls zufriedenstellend waren die erhaltenen Ausbeuten der Produkte **209a** (84 %), **209b** (64 %) und **209c** (68 %). Mit diesen Molekülen sollten im Folgenden Reaktionen zur Alkensynthese erfolgen.

Da ein vierfach substituiertes Alken schwerer als ein dreifach substituiertes Alken in einem NMR-Spektrum zu erkennen ist, wurden mit dem Benzoat **204**, der Boronsäure **208** und den Boronsäureestern **209a**, **209b** und **209c** Kupplungsexperimente durchgeführt (Schema 61). Aus diesen Bausteinen sollten dreifach substituierte Alkene gewonnen werden. Dafür muss

3. Durchführung

zunächst der α -Komplex **210** aus **204** und **208/209** gebildet werden. Die Olefinbildung sollte dabei durch eine *syn*-Eliminierung **211** zu **212** erfolgen, womit die Reaktionslösungen im Reaktionsverlauf über Nacht erwärmt wurden. Die Rohprodukte wurden zum Teil säulenchromatografisch gereinigt, zum Teil wurden auch lediglich die NMR-Spektren der Rohprodukte zur Analyse herangezogen.



Schema 61: Olefinsynthese aus OTIB-Ester **204** und **208/209**.

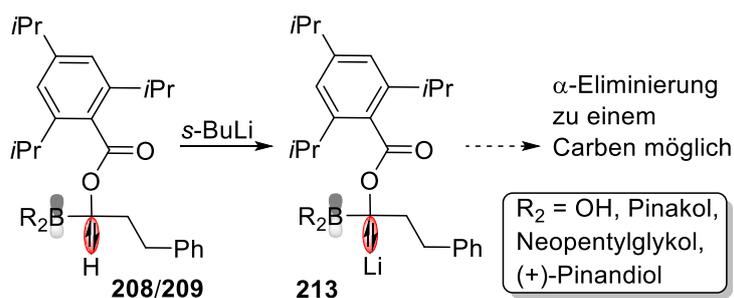
In der folgenden Tabelle 7 sind neben den Resten „R₂“ auch zusätzliche Reaktionsschritte angegeben, die sich daraus ergaben, dass in manchem Experiment die Boronsäure **208** (R₂ = OH) eingesetzt und erst im Reaktionsverlauf, bei dem sich bereits der α -Komplex **210** ausgebildet haben sollte, mit einem Diol versetzt wurde.

3. Durchführung

Tabelle 7: Versuche das Alken **212** aus verschiedenen Bor-Verbindungen darzustellen.

Eintrag	Rest R ₂	Diol	Ausbeute Alken
1	Pinakol	/	0 %
2	Pinakol	/	0 %
3	OH	/	0 %
4	OH	Pinakol	0 %
5	OH	Neopentylalkohol	0 %
6	Pinakol	/	0 %
7	Pinakol	/	0 %
8	Neopentyl	/	0 %
9	Pinandiol	/	0 %
10	OH	/	0 %

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, konnte mit keinen der angegebenen Boronsäureester (**209a, b, c**) oder der Boronsäure **208** ein Alken **212** dargestellt werden. Da in den oben angeführten Deuterierungsexperimenten gezeigt werden konnte, dass der Lithiierungsprozess mit **204** erfolgreich war, ist davon auszugehen, dass sich der α -Komplex **210** (Schema 61) nicht gebildet hat, oder die Umlagerung **211** nicht abgelaufen ist. Aus den NMR-Spektren der Rohprodukte ließen sich generell Anteile des Benzoats **204**, bzw. der Borverbindungen **208/209** nachweisen. Neben dem Benzoat **204** kann auch das Proton der Verbindungen **209/208** (blaue Markierung, Schema 60) durch eine erhöhte Acidität entfernt werden: Durch die Hyperkonjugation des leeren p -Orbitals des Bor-Atoms (vergl. Schema 39), aber auch durch die Elektronegativität der Sauerstoff-Atome der OTIB-Gruppe muss die entsprechende C-H-Bindung eine verminderte Elektronendichte aufweisen (Schema 62). Ein so entstandenes Carbenoid **213** könnte dann im Reaktionsverlauf zu einem Carben zerfallen, dessen Nebenreaktionen hier schwer nachzuvollziehen wären.^{1b}



Schema 62: Mögliche Deprotonierung des Boronsäureesters **209**.

3. Durchführung

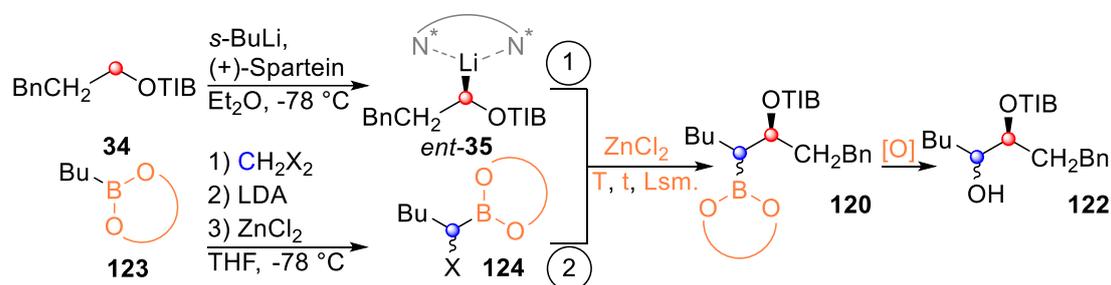
Somit stellt sich insgesamt die Frage, ob diese Art von Alkensynthese mit einer sterisch sehr anspruchsvollen Verbindung **208/209** überhaupt durchführbar ist. Das Projekt wurde aufgrund der aus Tabelle 7 ersichtlichen Ergebnisse nicht weiter verfolgt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die in dieser Arbeit entwickelten Beiträge zum stereoselektiven Aufbau von orthogonal geschützten Glykolen liefern eine solide Plattform, auf der viele verschiedene Synthesen neu entwickelt und verbessert werden können. Da gerade im Bereich der Naturstoffsynthesen ein stereoselektiver Aufbau oft notwendig ist, können die hier gezeigten Experimente neben manchen Limitationen vor allem neue Herangehensweisen und Erweiterungen zu etablierten Methoden darstellen.

4.1 Synthese differentiell geschützter Diole durch Kupplung von α -Haloboronsäureestern (a^1) mit chiralen Carbenoiden (d^1)

Bei der Kupplung von Boronsäureestern **123** und Benzoaten **34** sollten vicinale, orthogonal geschützte Diole synthetisiert werden. Nach dem in Schema 63 gezeigtem Reaktionsablauf wurden diverse Versuche mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (Variablen in orange gekennzeichnet) durchgeführt. Dabei wurde ein TIB-Ester **34** mit Spartein stereoselektiv lithiiert (*ent*-**35**) und mit einem Boronsäureester, der zuvor einer Matteson-Homologisierung unterzogen wurde (**124**), zur Reaktion gebracht. Das entstandene vicinale, geschützte Diol **120** wurde im direkten Anschluss zu **122** oxidiert, um Bor-Wittig-artige Eliminierungen zu einem Alken^{15a,30} zu vermeiden. Allerdings gab es bei den Ausbeuten sowie bei den *d.r.*-Werten starke Schwankungen.

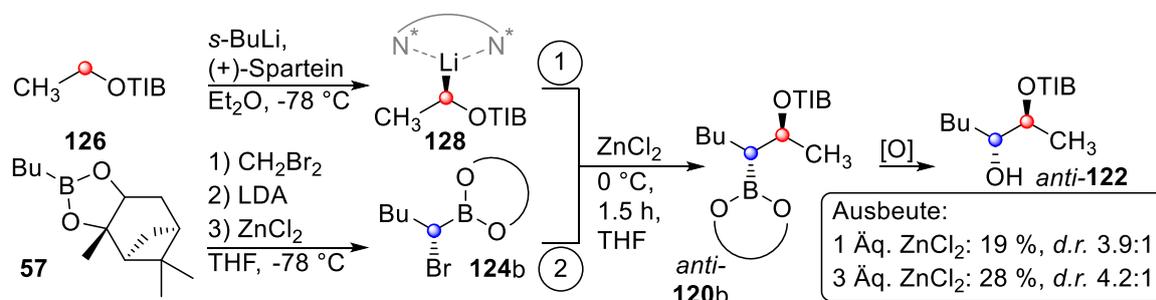


Schema 63: Kupplung eines TIB-Esters **34** und eines Boronsäureesters **123** zu **122**.

Da unter anderem davon ausgegangen wurde, dass das Benzoat **34** sterisch zu anspruchsvoll war und es aufgrund dessen zu den starken Schwankungen der Ergebnisse gekommen ist, wurde ein weiterer Versuch, mit aus den vorangegangenen Reaktionen als notwendig angesehenen Reaktionsbedingungen, durchgeführt. Das Benzoat **34** wurde dabei gegen das

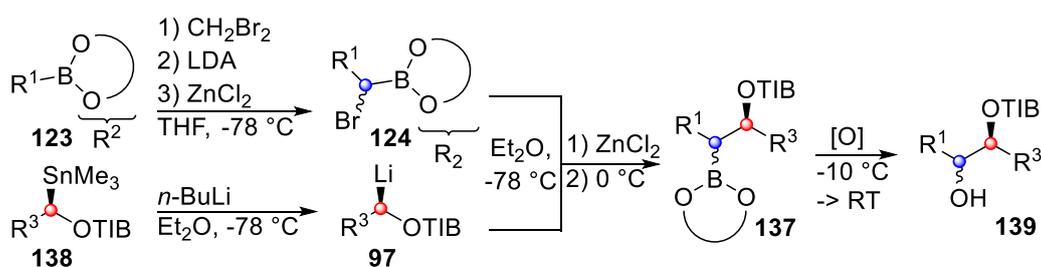
4. Zusammenfassung und Ausblick

wesentlich kleinere Benzoat **126** ausgetauscht (Schema 64). Allein die Ergebnisse der Ausbeuten mit 19, bzw. 28 % gaben jedoch genug Anlass, die Methode weiter zu erforschen. Mit diesen Ergebnissen konnte jedoch ausgeschlossen werden, dass der Reaktionsablauf alleine durch die Sterik der TIB-Ester beeinflusst wird.



Schema 64: Kupplungsversuch mit dem kleinen Benzoat **126**.

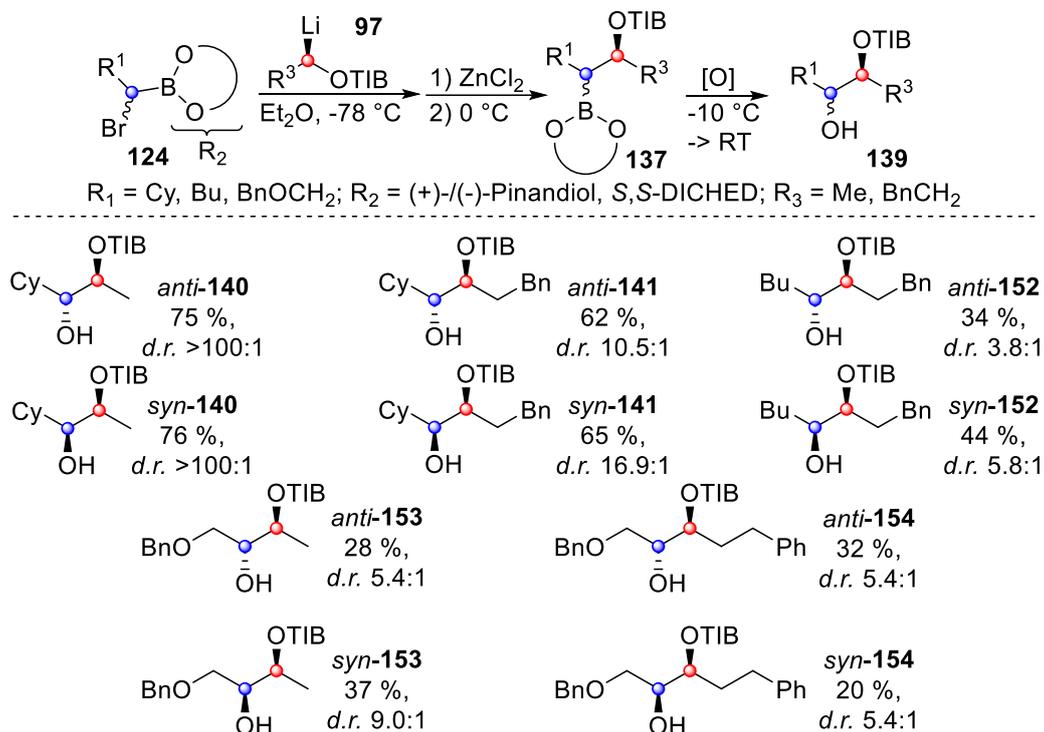
Da der sterische Anspruch des lithiierten Benzoats nicht allein ausschlaggebend für die schwankenden Ergebnisse war, wurde vermutet, dass die Spartein-Komplexe *ent*-**35** (Schema 63) bzw. **128** (Schema 64) zu stabil waren, um einen effektiven Angriff auf das Elektrophil, also den Boronsäureester des Typs **124**, durchführen zu können. Aus der Literatur²⁶ ist bekannt, dass jeweils unter Retention „Anionen“ wie z.B. **128** in stabile, lagerbare Zinnverbindungen und diese wiederum durch einen Lithium-Zinn-Austausch in ein korrespondierendes „Anion“ überführt werden können. Mit dieser Methode konnte die stereochemische Information des Sparteins auf das Benzoat **126** in Form eines Stannans **138** überführt werden (Schema 65), um den wahrscheinlich störenden Sparteinkomplex (*ent*-**35/128**, Schema 63/Schema 64) zu umgehen. Zwei Stannane des Typs **138** wurden synthetisiert, um Kupplungsreaktionen mit verschiedenen Boronsäureestern des Typs **123** durchzuführen.



Schema 65: Allgemeine Übersicht über die durchgeführten Kupplungsreaktionen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der jeweiligen Kupplungsversuche sind in Schema 66 zu sehen.



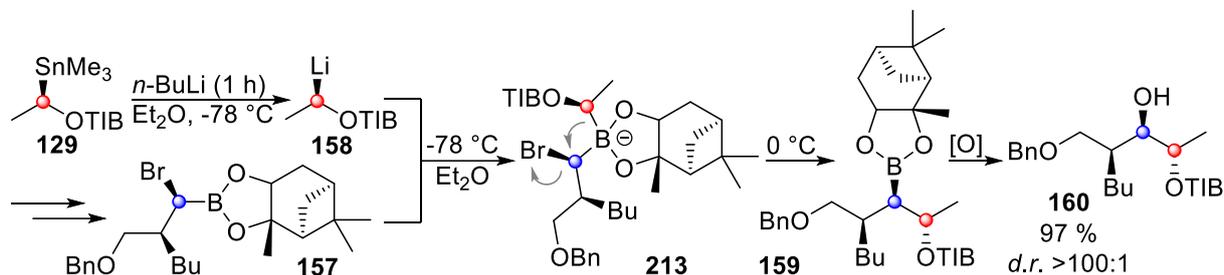
Schema 66: Ergebnisse der Kupplungsversuche.

Die in Schema 66 aufgelisteten Ergebnisse zeigten für Boronsäureester mit tertiärem β -C-Atom am α -Haloboronsäureester (**136/ent-136**, Schema 36) exzellente Ergebnisse (*anti*-**140/syn-140**), für andere Kombinationen von Stannanen und Boronsäureestern jedoch eher unstete Werte. Der in Kapitel 2.1 vermutete „mismatched case“ konnte mit den oben aufgezeigten Synthesen weitestgehend ausgeschlossen werden. Auch konnte hier bereits gezeigt werden, dass für eine Änderung der Konfiguration bei einer iterativen Sequenz nicht notwendigerweise der chirale Direktor am Boronsäureester gewechselt werden muss. Dies ist sonst eine Limitierung der Matteson-Homologisierung^{2e,6}, welche so elegant umgangen werden kann.

Mit dieser neuen Methode sollte es möglich sein, eine Teilsynthese des (+)-Antimycins A_{3b}¹⁹ darzustellen (vergl. Kapitel 2.1). Dieses weist ein Konfigurationsmuster auf, welches über die Standardmethode der Matteson-Homologisierung nicht zugänglich wäre (vergl. Schema 7, Kapitel 2.1). Durch die Kupplung chiraler a^1 - und d^1 -Reagenzien sind nun diese atypischen Konfigurationen darstellbar und sollten in der Teilsynthese angewandt werden. So konnte der Boronsäureester **157** (Schema 67) synthetisiert werden, welcher ein tertiäres C-Atom in β -Stellung aufweist und damit einer Reaktion nach dem Vorbild aus Schema 66 (*anti*-

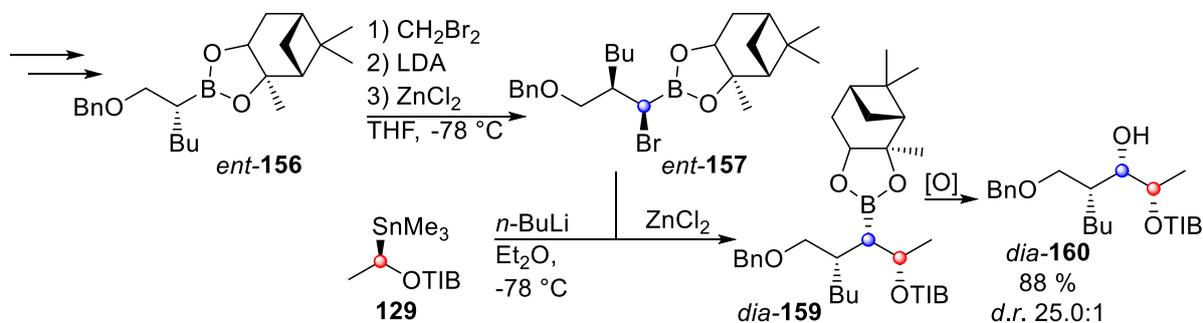
4. Zusammenfassung und Ausblick

140/syn-140) folgen sollte und zusätzlich das Konfigurationsmuster des Antimycins A_{3b}¹⁹ aufweist.



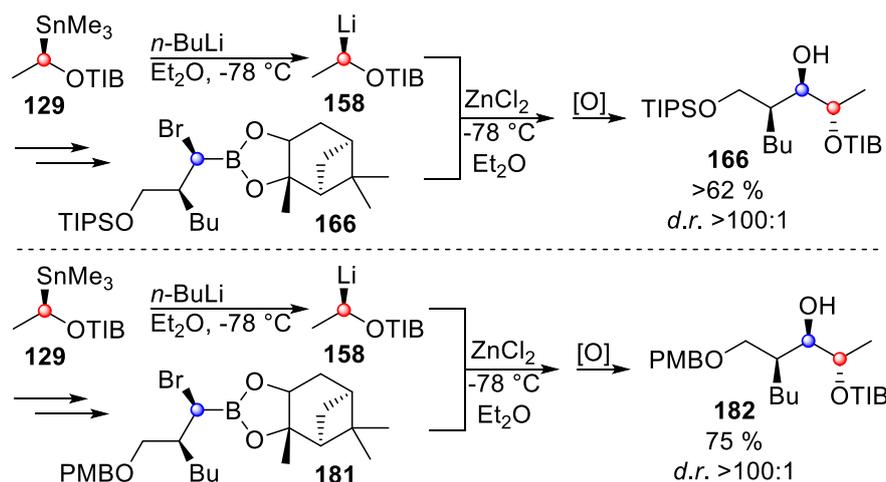
Schema 67: Kupplungsreaktion für eine Teilsynthese des Antimycins A_{3b}.

Wie in Schema 67 zu sehen, war die Synthese des Produktes **160** durch die Kupplungsreaktion von **157** und **158** erfolgreich. Sowohl die Ausbeute mit 97 % als auch ein *d.r.* von >100:1 stehen für ein exzellentes Ergebnis. Auch das Enantiomer *ent*-**157** konnte mit **129** mit einer sehr guten Ausbeute von 88 % und einem sehr hohen *d.r.*-Wert (25.0:1) zu *dia*-**160** umgesetzt werden (Schema 68).



Schema 68: Darstellung des Diastereomers *dia*-**160** der neuen Kupplungsreaktion.

Da die Schutzgruppenchemie im Verlauf der Arbeit angepasst werden musste, wurden zwei weitere Boronsäureester als Kupplungsbausteine des Antimycins A_{3b} synthetisiert. Ein Baustein wurde mit einer TIPS-Schutzgruppe (**166**) und ein weiterer mit einer PMB-Schutzgruppe (**181**) versehen (genaueres in Kapitel 3.1.6). Mit diesen Boronsäureestern wurde dann die etablierte Kupplungsreaktion mit dem Stannan **129** durchgeführt und die Produkte **167** und **182** nach anschließender Oxidation erhalten (Schema 69).



Schema 69: Synthese des Antimycin-Bausteins mit unterschiedlichen Schutzgruppen.

Beide Produkte **166** und **182** konnten mit guten Ausbeuten (>62 % und 75 %) und hohen *d.r.*-Werten von jeweils >100:1 erhalten und damit wiederholt sehr gute Ergebnisse produziert werden. Eine weiterführende Synthese des Antimycins A_{3b} konnte mit den verwendeten Schutzgruppenmustern (Kapitel 3.1.6 und 3.1.7) im Rahmen dieser Arbeit nicht vollendet werden. Insbesondere die selektive Entschützung der TIB-Gruppe stellte sich als Herausforderung heraus und muss weiterführend untersucht werden.

Diese neue Methode bietet die Möglichkeit, stereoselektiv geschützte vicinale Dirole aus einfach zugänglichen Materialien herzustellen. Besonders gut konnten dabei α -Haloboronsäureester umgesetzt werden, welche in β -Position ein tertiäres C-Atom aufweisen. Gleichzeitig erweitert sie die etablierte Matteson-Homologisierung um den Vorteil, direkt zwei Chiralitätszentren parallel in eine Struktur einfügen zu können. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit dieser Synthese Konfigurationsmuster erzeugt werden können, die durch die üblichen Homologisierungsreaktionen nicht zugänglich sind. Die Ergebnisse werden demnächst veröffentlicht.

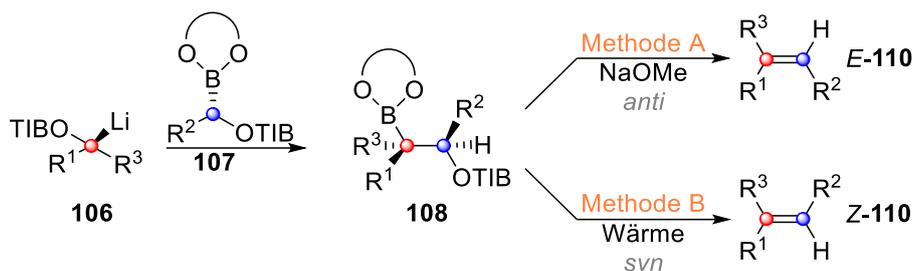
4.2 Versuche zur Synthese hochsubstituierter Olefine aus chiralen

Benzoaten

Während der Synthese vicinaler Dirole sind durch Eliminierungen Alkene entstanden (vergl. Kapitel 3.1.1). Da durch die Synthese chiraler d^1 - und a^1 -Reagenzien direkt Einfluss auf die Isomerie der Edukte und Produkte (stereospezifische Eliminierung) genommen werden kann, wurde die Darstellung höher substituierter Alkene ausgehend von diesem Konzept erforscht

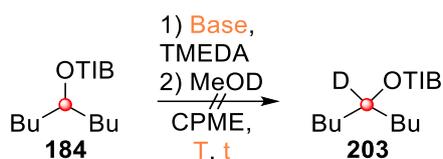
4. Zusammenfassung und Ausblick

(Schema 70). Da für Carbamate eine Limitierung der Lithiierung auf benzyliche Positionen vorliegt,^{15b} wurde OTIB-Ester **106** verwendet. Durch die Kupplung von lithiierten Benzoaten **106** und Verbindungen des Typs **107** läge die besondere Stärke der Reaktion in dem Zwischenprodukt **108**: Durch wärmeinduzierte *syn*-Eliminierung zu *E*-**110** sowie eine durch eine Nukleophil induzierte *anti*-Eliminierung zu *Z*-**110** kann Einfluss auf die Konfiguration der Alkene genommen werden (Schema 70).



Schema 70: Konzept der Alkensynthese durch OTIB-Ester.

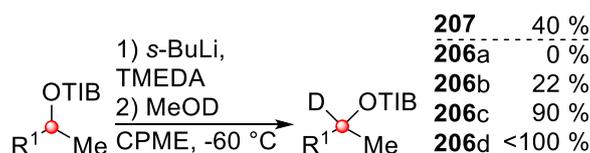
Grundlage für die Deprotonierung sekundärer Benzoate sollte die aus der Literatur²⁰ bekannte Reaktion in Cyclopentylmethylether (CPME) sein, in welchem bei niedrigen Temperaturen kurzkettige aliphatische Verbindungen lithiiert werden konnten. Dazu wurde ein literaturunbekanntes Benzoat **184** für Deuterierungsversuche herangezogen, wobei jedoch auch mit *t*-BuLi und einer Schlosser-Base, selbst bei Reaktionszeiten von bis zu 2 Stunden, kein deuteriertes Benzoat **203** erhalten werden konnte (Schema 71).



Schema 71: Deuterierungsversuche des Benzoats **184**.

Um dennoch ein Testsystem etablieren zu können, wurden Deuterierungsexperimente mit aus der Literatur²⁰ bereits bekannten Benzoaten (**200/204**) durchgeführt, welche auch zu deuterierten Produkten führten (Schema 72).

4. Zusammenfassung und Ausblick

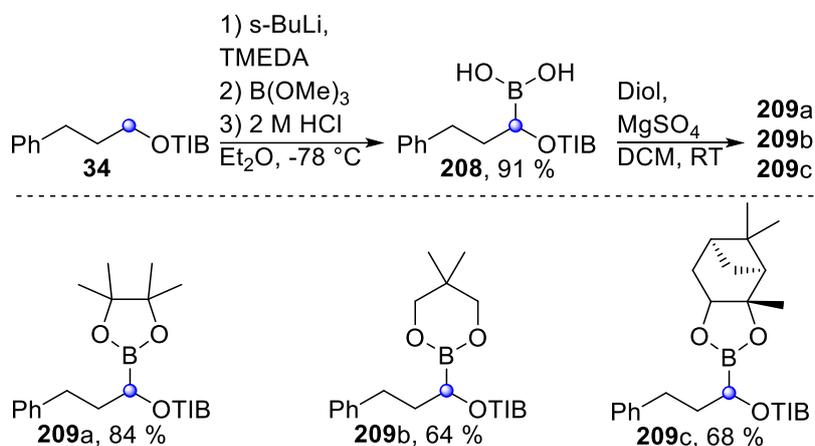


Reaktionsbedingungen:

- 200** : 6 Äq. TMEDA, 3.0 Äq. s-BuLi, R¹ = Pr
204a: 6 Äq. TMEDA, 1.1 Äq. s-BuLi, R¹ = CH₂Bn
204b: 6 Äq. TMEDA, 1.4 Äq. s-BuLi, R¹ = CH₂Bn
204c: 6 Äq. TMEDA, 2.1 Äq. s-BuLi, R¹ = CH₂Bn
204d: 6 Äq. TMEDA, 4.2 Äq. s-BuLi, R¹ = CH₂Bn

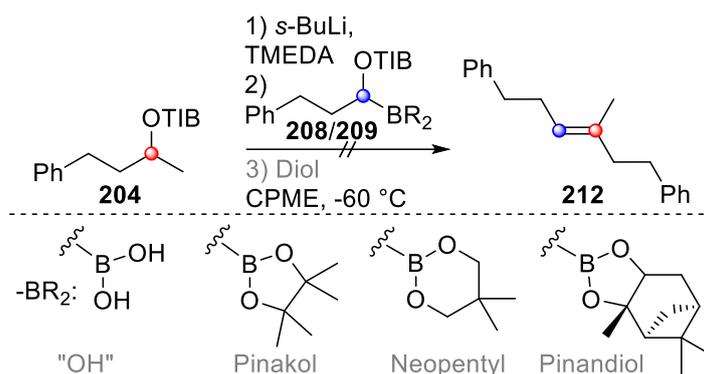
Schema 72: Lithiierungsversuche mit literaturbekannten²⁰ Benzoaten.

Der kleinere aliphatische Ester **200** (Schema 72) konnte im Gegensatz zu **184** (Schema 71) deuteriert werden, jedoch nur mit 40 % Ausbeute. Deshalb sollte ein Testsystem mit dem gut zu lithierenden Benzoat **204** etabliert werden. Mit **34** (Schema 73) wurde dann versucht, einen Boronsäureester in geminaler Stellung zur OTIB-Gruppe für die anschließende Alkensynthese darzustellen. Dazu wurde zunächst die Boronsäure **208** hergestellt und im direkten Anschluss mit einem Diol zu einem der entsprechenden Boronsäureester (**209a**, **209b** und **209c**) umgesetzt (Schema 73).



Schema 73: OTIB-Ester und Boronsäureester in geminaler Stellung.

Mit der Darstellung der Moleküle **209a**, **b**, und **c** war die Eduktsynthese abgeschlossen und es konnte mit den eigentlichen Versuchen zur Olefinsynthese begonnen werden. Da ein dreifach substituertes Alken leichter durch ein ¹H-NMR zu erkennen ist als ein vierfach substituertes, wurden mit den in Schema 73 gezeigten Borverbindungen und dem Benzoat **204** Kupplungsversuche durchgeführt (Schema 74).



Schema 74: Übersicht über die Versuche zur Alkensäure.

Wie aus dem Schema 74 zu erkennen ist, konnte mit keinem der gezeigten Verbindungen des Typs **208/209** ein Alken **212** dargestellt werden. Da der Lithierungsprozess jedoch erfolgreich war (Schema 72), ist davon auszugehen, dass sich der *at*-Komplex (vergl. Schema 61, **210**) nicht gebildet hatte. Dies könnte auf den sterisch wesentlich größeren Anspruch der TIB-Ester mit geminaler Borgruppe (**208/209**) zurückzuführen sein. Auch nach einer Vielzahl von Versuchen und ausgiebiger Literaturrecherche konnte bisher keine Lösung für die Alkensäure gefunden werden. Die Ergebnisse der Recherche wurde daher in einem Review (Chemistry – A European Journal)³⁰ veröffentlicht.

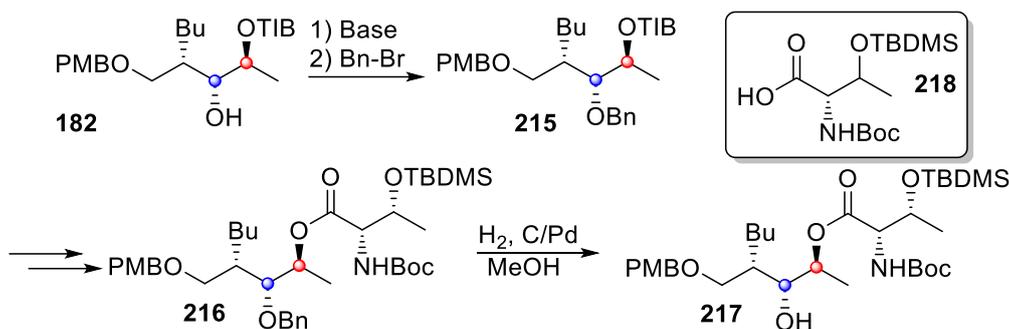
4.3 Ausblick

Obwohl bei dem ersten Projekt, also der Kupplungsreaktion hin zu einem vicinalen Diol, eine neue Synthese erfolgreich etabliert werden konnte, können auch hier noch einige Punkte der Verbesserung der bisherigen Methode dienlich sein: Bisher gibt es volatile Ergebnisse für Boronsäureester ohne tertiäres C-Atom in β -Position des α -Haloboronsäureesters (Kapitel 3.1.4). Zum anderen muss die Entfernung der TIB-Gruppe weiter erforscht werden (Kapitel 3.1.6/3.1.7), da es in diesem Kontext zu Schwierigkeiten beim Baustein des Antimycins **A_{3b}** kam. Angestrebt werden sollten dabei milde Reaktionsbedingungen, um mögliche Nebenreaktionen unterdrücken zu können. Dazu könnten weitere Ansätze für eine Schützung mit der DMTC-Schutzgruppe (vergl. Kapitel 3.1.6) oder die Umstrukturierung der Schutzgruppen generell erfolgen: Für die weitere Antimycin-Synthese sollte, wie in Kapitel 3.1.6 (Schema 45) näher beschrieben, ein benzylgeschütztes Threonin **172** verwendet werden. Da bei *Merck*,¹ aber auch anderen Herstellern ein silylgeschütztes Threonin (**218**) zu

¹ <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/enamine/enah049f31fa?context=bbe>, 05.07.2023

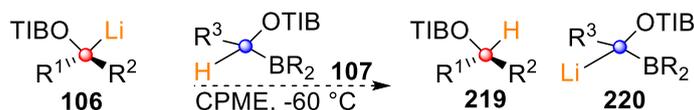
4. Zusammenfassung und Ausblick

erwerben ist, könnte z.B. eine Schützung von **182** mit einer Benzylschutzgruppe (**215**) erfolgen, womit weiterhin eine orthogonale Schutzgruppenchemie (**216**) gewährleistet wäre (Schema 75). Durch die Umsetzung zu **217** können dann weitere Schritte zum Zielmolekül erfolgen. Eine Schützung der Hydroxygruppe des Threonins mit TBDMS zu **218** ist auch literaturbekannt.³¹



Schema 75: Änderung der Schutzgruppenchemie.

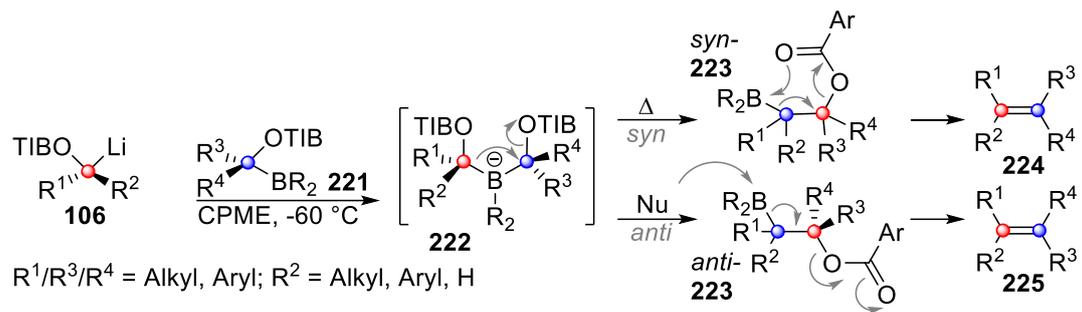
Auch wenn es beim zweiten Projekt, also den Versuchen zur Alkenbildung aus Benzoaten und Benzoaten mit geminalen Boronsäureestern, zu keiner Olefinbildung gekommen ist, könnten hier weitere Versuche angestrebt werden, durch eine wichtige Einsicht, die sich aus diesem Projekt ergeben hat (vergl. Kapitel 3.2.2): Bei der bisherigen Verwendung eines sekundären TIB-Esters **106** ist es durchaus möglich, dass eine Reaktion mit der primären Verbindung **107** zu **219** und dem lithiierten **220** stattfinden kann (Schema 76). Bei einem Molekül des Typs **107** wird eine erhöhte Azidität des Wasserstoffatoms des α -C-Atoms (orange Markierung) durch den -I-Effekt der TIB-Gruppe und der Hyperkonjugation des leeren p -Orbitals des Boratoms (vergl. Schema 39) vorliegen. Ist dies der Fall, könnte die unten gezeigte Nebenreaktion ablaufen und damit eine Alkenbildung unterbunden werden.



Schema 76: Mögliche Nebenreaktion für primäre Verbindungen des Typs **107**.

Um dies zu vermeiden, sollte eine primäre Verbindung des Typs **106** und eine sekundäre Verbindung des Typs **221** verwendet werden. Nach einer erfolgreichen α -Komplexbildung **222** und Umlagerung sollte dann per thermischer *syn*- (*syn*-**223**) oder Nukleophil-induzierter *anti*-Eliminierung (*anti*-**223**) ein Alken **224/225** entstehen (Schema 77).

4. Zusammenfassung und Ausblick



Schema 77: Allgemeine Übersicht über die Alkensynthese durch die Verwendung anderer Reagenzien.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien und Methoden

5.1.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Um Wasser und Sauerstoff aus den Reaktionsapparaturen zu entfernen, wurden diese bei wasser- und/oder sauerstoffempfindlichen Reaktionen mit einem Heißluftfön unter Vakuum dreimal ausgeheizt und dann mit Argon belüftet. Während der gesamten Reaktionsdauer wurden die Apparaturen unter einem leichten Argonüberdruck gehalten, wozu diese mit Stopfen und/oder Septen verschlossen wurden. Das Argon stammte aus der Hausleitung der Universität Duisburg-Essen (Standort Essen).

Die verwendeten Chemikalien von den Firmen *Acros*, *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich*, *TCl*, *abcr*, *Carbolution*, *fluorochem*, *VWR*, *Roth* und *AppliChem*, sowie diverse Lösemittel wurden über das Chemikalienlager der Universität Duisburg-Essen (Standort Essen) bezogen. Die kommerziell erworbenen Reagenzien wurden, sofern nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Das verwendete Wasser war immer vollentsalztes Wasser aus der Hausleitung.

5.1.2 Absolutierte Lösemittel und Reagenzien

Die absolutierten Lösemittel, wie Diethylether und Tetrahydrofuran wurden jeweils mit Natrium und Benzophenon (Indikator) zum Trocknen für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und vor jeder Verwendung frisch destilliert. Dichlormethan (DCM) wurde vor jeder Nutzung über Calciumhydrid getrocknet und frisch destilliert. Das verwendete TMEDA, Diisopropylamin und Spartein wurden mit Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und, nach Destillation, in einem Schlenkrohr unter Argon in einem Tiefkühler gelagert. Das verwendete (+)-Pinandiol **119** wurde von der Firma *fluorochem* bezogen und mehrmals aus *n*-Heptan umkristallisiert. Die Bestimmung des *e.e.* erfolgte indirekt über eine Veresterung mit (+)-(*S*)-*O*-Acetylmandelsäure und einer anschließenden Bestimmung des *diastereomeric excess* (*d.e.*) aus dem entsprechenden ¹H-NMR, nach einer Literaturvorschrift.³²

5.1.3 Dünnschichtchromatografie

Zur Reaktionskontrolle und bei säulenchromatografischen Aufreinigungen wurde die Dünnschichtchromatografie (DC) genutzt, indem die verdünnten Reaktionslösungen auf eine entsprechende DC-Karte (POLYGRAM SIL G/UV254) der Firma *Machery-Nagel* gegen Vergleichslösungen getüpfelt wurden. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe (254 nm) und einer oxidativen KMnO_4 -Färbelösung. Der zu ermittelnde Retentionsfaktor (R_f) wurde aus dem Verhältnis der Laufrönt und der Retentionsstrecke des Analyten berechnet.

5.1.4 NMR-Spektroskopie

Die 300 MHz und 400 MHz ^1H -NMR-Spektren sowie die 75 MHz und 100 MHz ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem DMX 300 oder dem AV NEO 400 der Firma *Bruker* bei 25 °C aufgenommen. Als Lösemittel wurde CDCl_3 der Firma *deutero* verwendet und als interner Standard für die angegebenen chemischen Verschiebungen in parts per million (ppm) genutzt: ^1H : CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), ^{13}C : CDCl_3 ($\delta = 77.00$ ppm). Die Kopplungskonstante J wurde, sofern zuzuordnen, in Hertz (Hz) angegeben. Bei der Auswertung der Signale wurden gängige Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, $quin$ = Quintett, s = Sextett, $sept$ = Septett und m = Multipllett (Signale höherer/nicht erkennbarer Ordnung). Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *MestReNova* Versionen 12.0.0-20080 und 6.0.2-5475 der Firma *Mestrelab Research S.L.*

5.1.5 Massenspektrometrie

Für die hochauflösenden Messungen bei der Massenspektrometrie wurde folgendes Gerät benutzt: *Bruker maXis-4G* mit vorgeschalteter HPLC (Typ Agilent 1260 bestehend aus binärer Mikro-Pumpe, Degasser und thermostatisierbarem Säulenofen). Es wurde der Injektor MPS3 von *Gerstel* verwendet. GC/MS-Gerät: Agilent 5973N MSD mit einem Gaschromatografen vom Typ Agilent 6890N. Die Messungen wurden mit Hilfe von Data Analysis Version 4.0 SP5 der Firma *Bruker Daltonik GmbH*, ausgewertet. Als Lösungsmittel wurde bei Unterdruck destilliertes MeOH oder THF verwendet.

5.1.6 Säulenchromatografie

Für die Säulenchromatografie wurde ein Kieselgel (SiO_2 , 0.04-0.063 nm) der Marke *Machery-Nagel* genutzt. Die Säulenoberfläche wurde nach dem Auftragen des Rohproduktes mit Quarzsand der Firma *Roth* überschichtet.

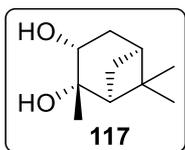
5.1.7 Infrarot-Messungen

Die Infrarot-Messungen (IR) wurden mit einem FT-IR 430 mit ATR-Aufsatz der Firma *Jasco* durchgeführt. Zur Auswertung der Signale wurden gängige Abkürzungen verwendet: *w* = weak, *m* = medium, *s* = strong und *b* = broad (bei auffälliger Signalbreite).

5.2 Synthesen

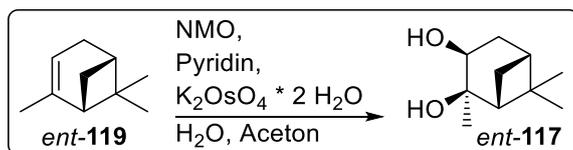
5.2.1 Pinandiol

5.2.1.1 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2,3-diol (**117**)



Das (+)-Pinandiol **119** wurde von der Firma *fluorochem* bezogen und weiter aufgereinigt. Genaueres, siehe: Kapitel 5.1.2.

5.2.1.2 (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2,3-diol (*ent*-**117**)



In einem 500 mL-Kolben wurden 162 mg (0.44 mmol, 0.2 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat in einem Gemisch aus 120 mL Aceton und 14 mL H_2O vorgelegt. Dann wurden 35 mL (30 g, 0.22 mol) (-)- α -Pinen *ent*-**119**, 55 mL NMO (60 % in H_2O , 0.26 mol, 1.2 Äq.) und 22 mL Pyridin nacheinander zur Lösung gegeben und für 3 Tage zum Rückfluss gekocht. Die Reaktion wurde mit einem Gemisch aus 350 mL MTBE und 70 mL Cyclohexan verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit je 230 mL Zitronensäurelösung (10 %), 115 mL einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung und 60 mL einer gesättigten NaCl -Lösung gewaschen. Dann wurde die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im

5. Experimenteller Teil

Vakuum entfernt. Nach einer kurzen säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 1:2) wurden 30.191 g einer gelblichen Flüssigkeit erhalten. Zur Entfernung weiterhin vorhandenen Pyridins, wurde das Rohprodukt mit 3x40 mL Toluol versetzt und dieses jeweils im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde dreimal aus Heptan umkristallisiert (3 mL/g). So wurden 22.385 g (0.131 mol, 60 %) des Produkts *ent*-**117** als weißer Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2) = 170.25 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.15$ (CyHex/EtOAc, 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.98$ (dd, $J = 9.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.44 (dddd, $J = 14.0, 9.3, 3.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.91 (tdd, $J = 5.9, 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 14.0, 5.2, 2.5$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.92 (s, 3H) ppm.

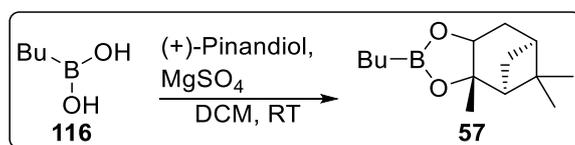
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 74.0, 69.3, 54.1, 40.6, 39.1, 38.3, 29.7, 28.2, 28.0, 24.3$ ppm.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*³²

Der *e.e.* wurde nach bekannter Vorschrift³² bestimmt und durch die Integration der Singulets bei 5.90 ppm (**117**) und 6.02 ppm (*ent*-**117**) berechnet und betrug >96 %.

5.2.2 Boronsäureester

5.2.2.1 (3*aS*,4*S*,6*S*)-2-Butyl-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo- [d][1,3,2]dioxaborol (**57**)



In 100 mL DCM wurden 1.028 g (10.08 mmol, 1.1 Äq.) Butylboronsäure **116** gelöst, 1.103 g (9.16 mmol) MgSO₄ wurden hinzugegeben, gefolgt von 1.56 g (9.16 mmol) (+)-Pinandiol **117**. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Nachdem der Feststoff abfiltriert und mit 20 mL DCM nachgespült wurde, wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 9:1) wurden 2.105 g (8.91 mmol, 97 %) **57** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BO}_2) = 236.16 \text{ g/mol}$.

5. Experimenteller Teil

$R_f = 0.52$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

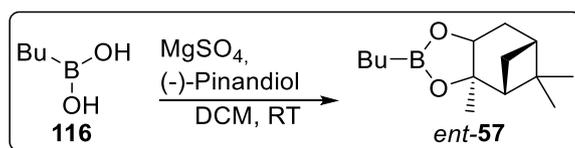
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.33 (ddt, $J = 14.4, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.21 (dtd, $J = 10.8, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.91 (dq, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 14.4, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 10H), 1.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 0.94 – 0.75 (m, 8H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.4, 77.7, 51.5, 39.7, 38.3, 35.7, 28.9, 27.2, 26.6, 26.5, 25.6, 24.1, 14.0$ ppm.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 237.2023; gefunden 237.2022.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*³³

5.2.2.2 (3*aR*,4*R*,6*R*)-2-Butyl-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (*ent*-57)



Das Enantiomer *ent*-57 wurde auf gleichem Wege (vergl. 5.2.2.1) aus (-)-Pinandiol hergestellt und mit einer Ausbeute von 97 % erhalten.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BO}_2) = 236.16$ g/mol.

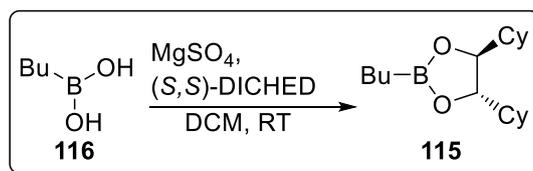
$R_f = 0.52$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.25$ (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.33 (ddt, $J = 14.5, 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.21 (dtd, $J = 10.8, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 5.9, 5.2$ Hz, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 14.5, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 10H), 1.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.4, 77.7, 51.4, 39.7, 38.3, 35.7, 28.9, 27.2, 26.6, 26.5, 25.6, 24.2, 14.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2922$ (m), 2872 (m), 1450 (m), 1381 (s), 1281 (m), 1252 (m), 1236 (m), 1190 (m), 1122 (m), 1030 (s), 939 (m), 825 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 237.2023; gefunden 237.2027.

5.2.2.3 (4*S*,5*S*)-2-Butyl-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (115)

In 70 mL Et₂O wurden 708 mg (6.93 mmol, 1.1 Äq.) Butylboronsäure **116** gelöst, 758 mg (6.30 mmol) MgSO₄ wurden hinzugegeben, gefolgt von 1.432 g (6.30 mmol) (*S,S*)-DICHED **118**. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Nachdem der Feststoff abfiltriert und mit 30 mL Et₂O nachgespült wurde, wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 9:1) wurden 1.806 g (6.18 mmol, 98 %) **115** als klare Flüssigkeit erhalten.

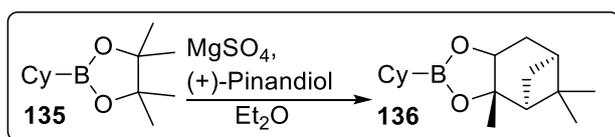
$M(\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{BO}_2) = 292.27 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.62$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.87 - 3.79$ (m, 2H), $1.82 - 1.52$ (m, 10H), $1.45 - 1.11$ (m, 12H), 1.01 (dtd, $J = 36.3, 12.4, 3.0$ Hz, 4H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 83.3, 43.2, 28.5, 27.5, 26.6, 26.5, 26.2, 26.1, 25.6, 14.0$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴

5.2.2.4 (3*aS*,4*S*,6*S*)-2-Cyclohexyl-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (136)

In 45 mL Et₂O wurden 1.433 g MgSO₄ (11.9 mmol) suspendiert und dann 2.505 g (11.9 mmol) des Boronsäureesters **135** und 2.234 g (13.1 mmol, 1.1 Äq.) (+)-Pinandiol (**117**) nachgelegt. Es wurde bei RT über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 0.993 g (3.81 mmol, 32 %) **136** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BO}_2) = 262.20 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.56$ (CyHex/EtOAc, 19:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.24$ (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.33 (ddt, $J = 14.5, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.20 (dtd, $J = 10.9, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 5.9, 5.3$ Hz, 1H), 1.90 (tt, $J = 5.8, 3.0$ Hz,

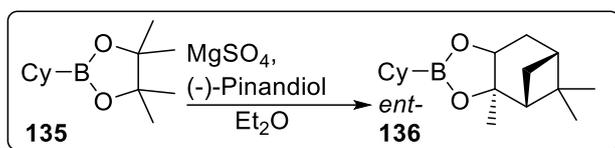
5. Experimenteller Teil

1H), 1.77 – 1.49 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.36 – 1.29 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.3, 77.7, 51.4, 39.7, 38.3, 35.8, 28.9, 28.3, 27.3, 27.3, 27.2, 26.9, 26.6, 24.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵

5.2.2.5 (3*aR*,4*R*,6*R*)-2-Cyclohexyl-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo-[d][1,3,2]dioxaborol (*ent*-136)



Das Enantiomer *ent*-**136** wurde auf gleichem Wege (vergl. 5.2.2.4) aus (-)-Pinandiol (*ent*-**117**) hergestellt und mit 88 % Ausbeute erhalten.

$M(\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BO}_2) = 262.20$ g/mol.

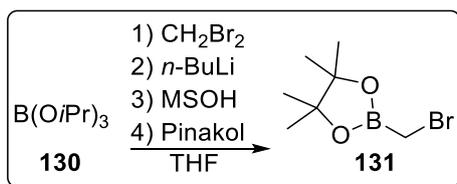
$R_f = 0.56$ (CyHex/EtOAc, 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.20 (dtd, $J = 10.9, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.90 (tt, $J = 5.8, 3.0$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 14.5, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 5H), 1.42 – 1.23 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.08 – 0.98 (m, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.3, 77.7, 51.5, 39.7, 38.3, 35.8, 28.9, 28.3, 27.3, 27.3, 27.2, 26.9, 26.6, 24.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2987$ (m), 2920 (s), 2850 (m), 1448 (m), 1414 (m), 1385 (s), 1336 (m), 1281 (m), 1236 (m), 1186 (m), 1122 (m), 1078 (m), 1031 (m), 939 (w), 876 (w), 854 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 263.2180; gefunden 263.2180.

5.2.2.6 2-(Bromomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**131**)

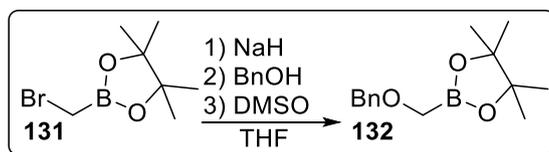
In 136 mL absolutiertem THF wurden 34.65 mL (0.15 mol, 1.1 Äq.) Triisopropylborat **130** (B(OiPr)_3) und 11.17 mL (0.18 mol, 1.2 Äq.) Dibrommethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Über einen Tropftrichter wurden langsam 54.5 mL (0.14 mol, 2.5 M in Hexanen) $n\text{-BuLi}$ hinzuge tropft und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf RT kommen gelassen und für 1 h gerührt. Bei 0°C wurden über den zuvor mit wenig THF ausgespülten Tropftrichter 9.09 mL (0.14 mol, 1.05 Äq.) MSOH hinzuge tropft. Dann wurde für 15 Minuten bei 0°C und weitere 30 Minuten bei RT gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0°C wurden 17.73 g (0.15 mol, 1.1 Äq.) Pinakol zur Reaktionslösung gegeben und bei RT über Nacht gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit 100 mL DCM aufgenommen. Die Suspension wurde über eine mit Celite beschichtete Fritte abgesaugt und mit 200 mL DCM nachgespült. Dann wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach fraktionierter Destillation unter Vakuum (0.1 mbar , 53°C Kopf temperatur) wurden 23.33 g (0.11 mol, 78 %) **131** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_7\text{H}_{14}\text{BBrO}_2) = 220.9\text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.59$ (s, 2H), 1.29 (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.7$, 24.7 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁶

5.2.2.7 2-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**132**)

In 400 mL absolutiertem THF wurden 13.345 g (0.400 mol, 1.2 Äq.) NaH suspendiert und auf 0°C gekühlt. In einem Tropftrichter wurden in 266 mL absolutiertem THF 43.3 mL (0.416 mol, 1.25 Äq.) Benzylalkohol (BnOH) gelöst und zur Suspension getropft. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und dann 73.571 g (0.333 mol) des Boronsäureesters **131** hinzuge tropft. Anschließend wurden 30.74 mL (0.432 mol, 1.3 Äq.) absolutiertes DMSO zur

5. Experimenteller Teil

Reaktionslösung gegeben. Dann wurde für 4 h bei 60 °C gerührt und bei RT über Nacht gerührt. Der entstandene Feststoff wurde im Argongegenstrom zerkleinert und weitere 5 h auf 60 °C erwärmt. Die Reaktion wurde mit 150 mL (1 M) HCl beendet und mit 150 mL DCM versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x100 mL) extrahiert. Vereinigte organische Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach fraktionierter Destillation unter Vakuum (0.06 mbar, 90-110 °C Kopftemperatur) wurden 79.546 g (0.321 mol, 96 %) **132** als klare Flüssigkeit erhalten.

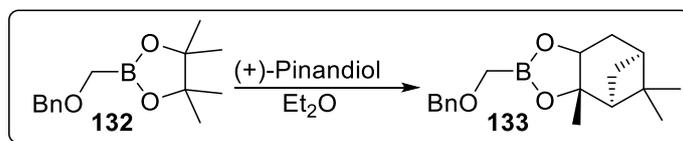
$M(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_3) = 248.13 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38 - 7.27$ (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.28 (s, 12H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.3, 128.4, 127.7, 84.1, 75.9, 24.9$ ppm.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*³⁷

5.2.2.8 (3*a*S,4*S*,6*S*)-2-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (**133**)



In 800 mL Et₂O wurden 49.423 g (200.0 mmol) des Pinakolboronsäureesters **132** gelöst, mit 24.070 g (200.0 mmol) MgSO₄ versetzt und 35.750 g (210.0 mmol, 1.05 Äq.) (+)-Pinandiol **119** nachgelegt. Die Lösung rührte für 3 Tage bei RT. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 43.559 g (145.1 mmol, 73 %) **133** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_3) = 300.21 \text{ g/mol}$.

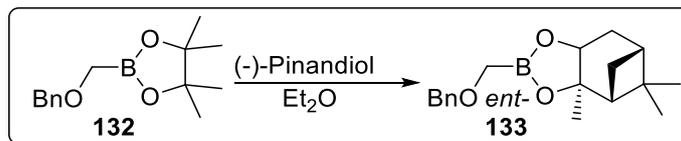
$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38 - 7.32$ (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 4.53 (dd, $J = 15.9, 15.5$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 17.8$ Hz, 2H), 2.33 (dddd, $J = 15.5, 8.7, 3.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.3, 128.4, 128.4, 127.7, 86.6, 78.4, 76.0, 51.3, 39.6, 38.2, 35.3, 28.7, 27.2, 26.6, 24.1$ ppm.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*³⁸

5.2.2.9 (3*aR*,4*R*,6*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (*ent*-133)



Das Enantiomer *ent*-**133** wurde auf gleichem Wege (vergl. 5.2.2.8) aus (-)-Pinandiol (*ent*-**119**) hergestellt und mit 74 % Ausbeute erhalten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_3) = 300.21 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

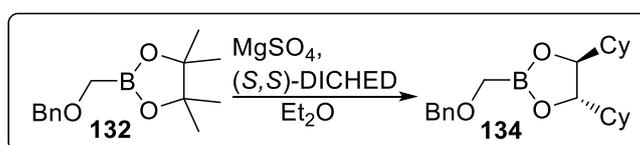
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42 - 7.19$ (m, 5H), 4.53 (t, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.33 (dddd, $J = 15.5, 8.7, 3.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.3, 128.4, 128.4, 127.7, 86.6, 78.3, 76.0, 51.3, 39.6, 38.2, 35.3, 28.7, 27.2, 26.6, 24.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3061$ (w), 3028 (w), 2989 (w), 2916 (m), 2866 (w), 1473 (w), 1454 (m), 1408 (s), 1377 (s), 1342 (m), 1284 (m), 1242 (s), 1209 (s), 1093 (s), 1076 (s), 1028 (s), 991 (m), 937 (w), 922(w), 901 (w), 847 (w), 820 (w), 735 (s), 696 (s), 604 (m), 556 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 323.1792; gefunden 323.1794.

5.2.2.10 (4*S*,5*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**134**)



Der Boronsäureester **134** wurde auf gleichem Wege (vergl. 5.2.2.8) aus (*S,S*)-DICHED (**118**) hergestellt und mit 76 % Ausbeute erhalten.

$M(\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BO}_3) = 356.31 \text{ g/mol}$.

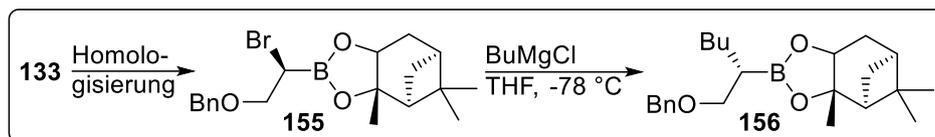
$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.24$ (m, 5H), 4.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.89 – 1.54 (m, 10H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 0.93 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5, 128.4, 128.3, 127.7, 84.0, 75.8, 43.0, 28.4, 27.5, 26.6, 26.1, 26.0$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

5.2.2.11 (3*aS*,4*S*,6*S*)-2-((*S*)-1-(Benzyloxy)hexan-2-yl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (156)



Die Homologisierung des Boronsäureesters **133** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äq. ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 80 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **133** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 10 mmol Boronsäureester (davon 8 mmol homologisiert (**155**)) in 30 mL absolutiertem THF gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und langsam 7.05 mL (12 mmol, 1.2 Äq.) einer BuMgCl -Lösung (1.7 M in THF) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmen des Kältebades auf RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von 15 mL NH_4Cl -Lösung bei 0 °C beendet. Dann wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et_2O /Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 49:1) wurden 2.318 g (6.26 mmol, 78 %) **156** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BO}_3) = 370.34\text{ g/mol}$.

$R_f = 0.45$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.31$ (m, 3H), $7.31 - 7.20$ (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), $3.59 - 3.51$ (m, 2H), $2.37 - 2.28$ (m, 1H), $2.19 - 2.10$ (m, 1H), 2.04 (t, $J = 5.9, 5.3$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), $1.86 - 1.79$ (m, 1H), $1.51 - 1.43$ (m, 3H), 1.37 (s, 3H), $1.33 - 1.28$ (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), $0.91 - 0.85$ (m, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.1, 128.3, 127.7, 127.4, 85.6, 77.8, 73.0, 72.3, 51.4, 39.7, 38.3, 35.7, 31.5, 28.9, 27.8, 27.2, 26.5, 24.2, 23.1, 14.2$ ppm.

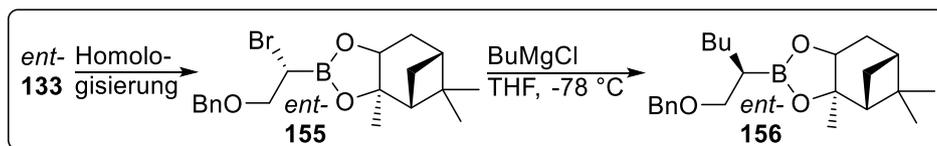
5. Experimenteller Teil

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3086 (w), 3066 (w), 3028 (w), 2924 (s), 2858 (s), 1454 (m), 1375 (s), 1281 (s), 1238 (s), 1207 (m), 1178 (m), 1076 (s), 1027 (s), 939 (m), 732 (s), 696 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 393.2576; gefunden 393.2575.

5.2.2.12 (3*a*S,4*S*,6*S*)-2-((*S*)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)hexan-2-yl)-3*a*,5,5-

trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (*ent*-156)



Das Enantiomer *ent*-156 wurde auf gleichem Wege (vergl. 5.2.2.11) hergestellt. Dabei erfolgte die Homologisierung des Boronsäureesters *ent*-133 nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äq. ZnCl_2 verwendet wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 79 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-133 bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Umsetzung von *ent*-155 zu *ent*-156 erfolgte auf gleichem Weg (vergl. 5.2.2.11) und wurde mit einer Ausbeute von 46 % erhalten.

$M(\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BO}_3) = 370.34 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.45$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

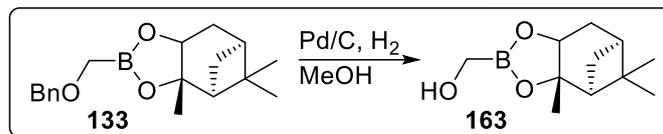
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.21$ (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.33 (ddt, $J = 14.0, 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.04 (t, $J = 5.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.90 – 0.86 (m, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.1, 128.3, 127.7, 127.4, 85.6, 77.8, 73.0, 72.3, 51.4, 39.7, 38.3, 35.8, 31.5, 28.9, 27.8, 27.2, 26.5, 24.2, 23.1, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2922 (s), 2860 (s), 1454 (m), 1375 (s), 1281 (s), 1238 (m), 1076 (s), 1028 (s), 939 (m), 887 (m), 733 (s), 696 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 393.2576; gefunden 393.2578.

5.2.2.13 ((3*a*S,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-Trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)methanol (**163**)



19.154 g (63.8 mmol) Boronsäureester **133** wurden in 300 mL MeOH gelöst und 6.38 mmol (10 mol-%) Pd/C-Katalysator hinzugegeben und unter H₂-Atmosphäre über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde unter einer Argon-Dusche abfiltriert und dann das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es wurden direkt 13.400 g (63.8 mmol, 100 %) des Produktes **163** als weißer Feststoff erhalten.

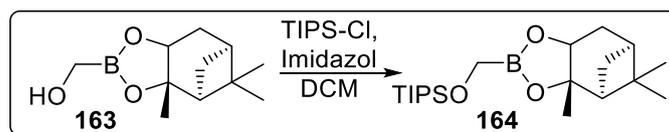
$M(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BO}_3) = 210.08 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.35$ (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.35 (ddt, $J = 14.1, 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.24 (dtd, $J = 10.9, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.07 (t, $J = 6.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 86.9, 78.6, 51.3, 39.6, 38.3, 35.4, 28.7, 27.2, 26.6, 24.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰

5.2.2.14 Triisopropyl(((3*a*S,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)methoxy)silan (**164**)



In 600 mL DCM wurden 13.000 g (63.8 mmol) Boronsäureester **163** gelöst. Dann wurden 6.515 g (95.7 mmol, 1.5 Äq.) Imidazol und 14.9 mL (70.2 mmol, 1.1 Äq.) TIPS-Cl bei 0 °C nachgelegt. Die Lösung rührte drei Tage bei RT. Mit der Zugabe von 300 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 20.960 g (57.20 mmol, 90 %) **164** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{BO}_3\text{Si}) = 366.42 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.50$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

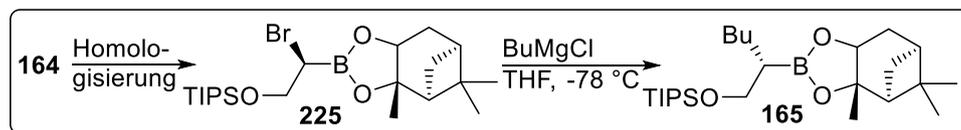
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.33 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.21 (dtd, *J* = 10.9, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.00 (t, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.19 – 1.09 (m, 4H), 1.10 – 1.04 (m, 18H), 0.84 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 86.3, 78.2, 51.4, 39.6, 38.3, 35.5, 28.7, 27.2, 26.6, 24.1, 18.2, 12.1 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2939 (s), 2866 (s), 1458 (m), 1377 (m), 1340 (w), 1286 (m), 1248 (m), 1095 (s), 1076 (s), 1030 (m), 881 (s), 841 (w), 773 (s), 681 (s), 656 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₉BO₃Si [M + Na]⁺ 389.2658; gefunden 389.2665.

5.2.2.15 Triisopropyl((((2S)-2-((3aS,4S,6S)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)hexyl)oxy)methyl)silan (165)



Die Homologisierung des Boronsäureesters **164** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 95 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **164** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 20.00 mmol Boronsäureester (davon 19.00 mmol homologisiert (**225**)) in 200 mL absolutiertem THF gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und langsam 15.00 mL (24 mmol, 1.2 Äq.) einer BuMgCl-Lösung (1.7 M in THF) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Erwärmen des Kältebades auf RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von 100 mL NH₄Cl-Lösung bei 0 °C beendet. Dann wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 6.657 g (14.25 mmol, 75 %) **165** als klare Flüssigkeit erhalten.

M(C₂₅H₄₉BO₃Si) = 436.56 g/mol.

R_f = 0.66 (CyHex/EtOAc, 9:1).

5. Experimenteller Teil

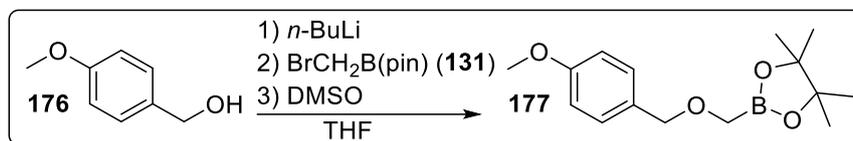
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.25 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 2H), 2.32 (ddt, *J* = 13.8, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 5.8, 5.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 – 1.29 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.10 – 1.03 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 19H), 0.91 – 0.85 (m, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 85.5, 77.7, 65.2, 51.4, 39.7, 38.3, 35.7, 31.5, 28.9, 27.4, 27.3, 26.6, 24.2, 23.1, 18.2, 14.2, 12.1 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2922 (s), 2866 (s), 1464 (m), 1375 (s), 1281 (m), 1254 (m), 1238 (m), 1090 (s), 1030 (s), 993 (m), 937 (m), 922 (m), 881 (s), 802 (m), 679 (s), 658 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₅H₄₉BO₃Si [M + Na]⁺ 459.3441; gefunden 459.3439.

5.2.2.16 2-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (177)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre in 350 mL absolutiertem THF 8.519 g (61.66 mmol, 1.05 Äq.) PMB-OH (**176**) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 23.48 mL (2.5 M in Hexanen, 58.7 mmol) *n*-BuLi hinzuge tropft und 15 Minuten gerührt. Es wurden dann 12.972 g (58.7 mmol) des Boronsäureesters **131** zur Reaktionslösung getropft, gefolgt von 4.17 mL (58.7 mmol) DMSO. Die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zum Aufarbeiten der Reaktion wurden 215 mL H₂O und 100 mL Et₂O hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 145 mL gesättigte NaCl-Lösung versetzt und mit Et₂O (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2x145 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Während der anschließenden Vakuumdestillation konnten bei 150 °C Kopftemperatur und 0.1 mbar die Verunreinigungen fast vollständig aus dem Sumpfkolben entfernt werden. Da bei höheren Temperaturen eine Zersetzung des Produktes nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das nur noch leicht verunreinigte Produkt im Folgenden verwendet. So wurden 13,827 g (49.90 mmol, 85 %) **177** als klare Flüssigkeit erhalten.

M(C₁₅H₂₃BO₄) = 278.16 g/mol.

R_f = 0.54 (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 1.27 (s, 12H) ppm.

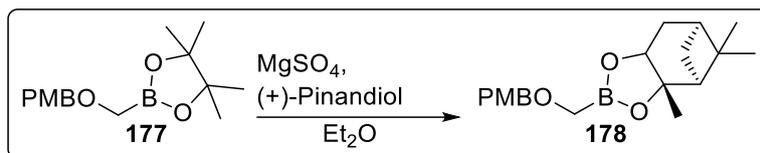
5. Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3, 130.4, 130.1, 128.8, 113.8, 84.0, 75.5, 55.4, 24.9$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 301.1584; gefunden 301.1584.

5.2.2.17 (3*aS*,4*S*,6*S*)-2-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol (**178**)



In 500 mL Et_2O wurden 5.983 g (49.7 mmol) MgSO_4 suspendiert und 13.827 g (49.7 mmol) des Boronsäureesters **177** und 12.705 g (74.6 mmol, 1.5 Äq.) Pinandiol nachgelegt. Die Suspension wurde über Nacht gerührt und der Feststoff abfiltriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 9:1) wurden 13.309 g (40.26 mmol, 81 %) **178** als klare Flüssigkeit erhalten.

$\text{M}(\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BO}_4) = 330.23$ g/mol.

$R_f = 0.26$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

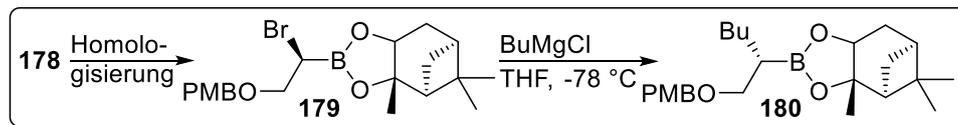
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32 - 7.22$ (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 4.46 (dd, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.32 (dddd, $J = 15.4, 8.6, 3.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 6.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3, 130.4, 130.0, 113.8, 86.5, 78.3, 75.6, 55.4, 51.3, 39.6, 38.2, 35.3, 28.7, 27.2, 26.6, 24.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴¹

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 353.1898; gefunden 353.1902.

5.2.2.18 (3*a*S,4*S*,6*S*)-2-((*S*)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)hexan-2-yl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborol (180**)**



Die Homologisierung des Boronsäureesters **178** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 4 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 85 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **178** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 19.1 mmol Boronsäureester (davon 16.24 mmol homologisiert (**179**)) in 190 mL absolutem THF gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam 14.6 mL (24.83 mmol, 1.3 Äq.) einer BuMgCl -Lösung (1.7 M in THF) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von 100 mL NH_4Cl -Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ beendet. Dann wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et_2O /Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 29:1) wurden 4.85 g (12.17 mmol, 75 %) **180** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BO}_4) = 400.37\text{ g/mol}$.

$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

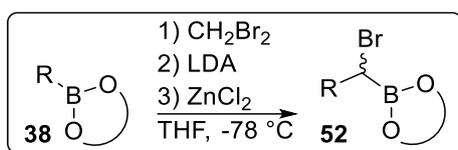
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29 - 7.20$ (m, 2H), $6.92 - 6.77$ (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), $3.57 - 3.45$ (m, 2H), 2.33 (ddt, $J = 14.2, 8.8, 2.4$ Hz, 1H), $2.19 - 2.11$ (m, 1H), 2.04 (t, $J = 6.0, 5.2$ Hz, 1H), $1.92 - 1.77$ (m, 2H), 1.46 (td, $J = 7.3, 5.3, 2.3$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), $1.34 - 1.28$ (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), $0.91 - 0.80$ (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1, 131.2, 129.3, 113.7, 85.6, 77.7, 72.6, 72.0, 55.4, 51.4, 39.7, 38.3, 35.8, 31.5, 28.9, 27.8, 27.2, 26.5, 24.2, 23.1, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2958$ (m), 2929 (s), 2866 (m), 1701 (w), 1603 (w), 1512 (s), 1452 (m), 1377 (s), 1246 (s), 1078 (s), 1032 (s), 490 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 423.2681; gefunden 423.2687.

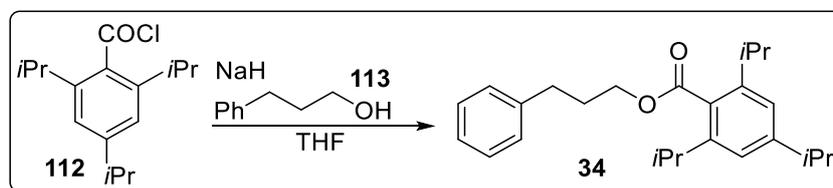
5.2.3 Generelle Vorschrift: Homologisierung von Boronsäureestern



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 1 Äquivalent eines Boronsäureesters **38** in absolutiertem THF (2 mL/mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und Dibrommethan (10 Äquivalente) hinzugegeben. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 1.6 Äquivalente Diisopropylamin (DiPA) in THF (1.6 mL/mmol) gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 1.3 Äquivalenten *n*-BuLi (2.5 M in Hexanen) versetzt. Die frisch hergestellte LDA-Lösung wurde 15 Minuten bei RT gerührt und langsam zur ersten Reaktionslösung getropft. Die vereinigten Lösungen rührten für 1 h bei -78 °C. Dann wurde eine ZnCl₂-Lösung (1 M in Et₂O, 2-4 Äquivalente) hinzugegetropft und die Suspension über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) verdünnt, mit NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit der zuvor genutzten Lösemittelmischung (Et₂O/Cyclohexan (1:1)) extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

5.2.4 TIB-Ester

5.2.4.1 3-Phenylpropyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**34**)



In 60 mL absolutiertem THF wurden 160 mg (3.94 mmol, 60 % in Mineralöl, 1.05 Äq.) NaH suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 0.77 mL (5.63 mmol, 1.5 Äq.) des Alkohols **113** hinzugegetropft und jeweils 1 h bei 0 °C und RT gerührt. In 40 mL absolutiertem THF wurden 1 g (3.75 mmol) Säurechlorid **112** gelöst und zur Reaktionslösung getropft, welche dann über Nacht zum Rückfluss erhitzt wurde. Die Reaktion wurde nach dem Abkühlen auf RT langsam mit 20 mL H₂O beendet. Dann wurden 10 mL EtOAc hinzugegeben und die

5. Experimenteller Teil

Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x10 mL) extrahiert. Vereinigte organischen Phasen wurden je einmal mit NH₄Cl-Lösung, NaOH (1 M), H₂O und NaCl-Lösung (je 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 1.133 g (9.9 mmol, 82 %) **34** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2) = 366.55 \text{ g/mol}$.

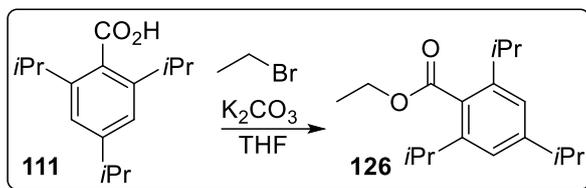
$R_f = 0.38$ (CyHex/EtOAc, 19:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.27$ (m, 2H), 7.20 (tt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 3H), 7.02 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.89 (dp, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 3H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 6.8, 4.2$ Hz, 18H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.1, 150.3, 144.9, 141.3, 130.7, 128.6, 128.6, 126.2, 121.0, 64.5, 34.6, 32.5, 31.7, 30.5, 24.3, 24.1$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴²

5.2.4.2 Ethyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**126**)



In einer Mischung aus 200 mL DCM/160 mL H₂O wurden 10.004g (40.26 mmol) Carbonsäure **111**, 1.94 g (3.22 mmol, 0.08 Äq.) N(Bu)₄(HSO₄), 5.024 g (124.81 mmol, 3.1 Äq.) NaOH und 15.6 mL (201.32 mmol, 5 Äq.) Bromethan gelöst. Die Lösung rührte bei RT über Nacht. Die Phasen wurden dann getrennt und die wässrige mit DCM (3x50 mL) extrahiert. Vereinigte organische Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann in 30 mL Pentan aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 9:1) wurden 9.856 g (35.66 mmol, 89 %) **126** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2) = 276.42 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.65$ (CyHex/EtOAc, 4:1).

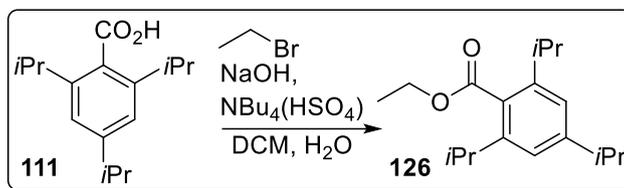
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.00$ (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 18H) ppm.

5. Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0, 150.2, 144.9, 130.8, 121.0, 60.9, 34.6, 31.6, 24.3, 24.1, 14.4$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

5.2.4.3 Ethyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**126**)



In einem Zweiphasensystem aus 200 mL DCM /160 mL H_2O wurden 10.005 g (40.26 mmol) der Carbonsäure **111**, 5.002 g (124.81 mmol, 3.1 Äq.) NaOH und 10.6 mL Bromethan gelöst. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter NaCl-Lösung (1x50 mL) gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 30 mL Pentan aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 10.902 g (39.46 mmol, 98 %) **126** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2) = 276.41$ g/mol.

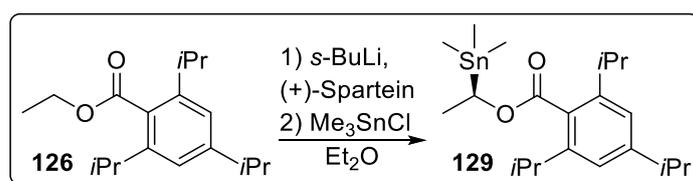
$R_f = 0.65$ (CyHex/EtOAc, 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.00$ (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 18H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0, 150.2, 144.9, 130.8, 121.0, 60.9, 34.6, 31.6, 24.3, 24.1, 14.4$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

5.2.4.4 (*R*)-1-(Trimethylstannyl)ethyl 2,4,6-triisopropylbenzoat (**129**)



In 185 mL absolutiertem Et_2O wurden 10.719 g (38.78 mmol) Ester (**126**) und 11.580 mL (50.41 mmol, 1.3 Äq.) (+)-Sparteine gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt, 38.8 mL

5. Experimenteller Teil

(1.3 M in Hexanen, 50.41 mmol, 1.3 Äq.) *s*-BuLi hinzugetropft und für 4 h gerührt. Bei weiterhin -78 °C wurden 50.41 mL (1 M in Hexanen, 50.41 mmol) Me₃SnCl hinzugetropft und weitere 20 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf RT kommen gelassen und für 1 h gerührt. Nach der Zugabe von 150 mL H₃PO₄ (5 %) wurde erneut für 20 Minuten gerührt und dann die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H₃PO₄ (3x50 mL, 5 %) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (3x75 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch Aufreinigung durch Umkristallisation mit MeOH (3mL/g) wurden 14.302 g (32.56 mmol, 84 %) **129** als weißer Feststoff erhalten.

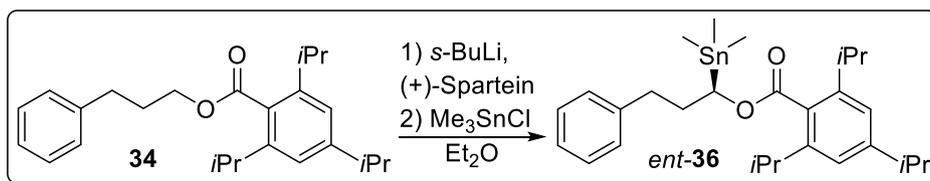
$M(\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Sn}) = 439.23 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 5.04 (qd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 2.87 (dddd, *J* = 13.6, 8.3, 6.9, 3.5 Hz, 3H), 1.70 – 1.48 (m, 3H), 1.24 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 18H), 0.39 – -0.03 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.5, 150.1, 145.0, 130.9, 120.9, 67.2, 34.5, 31.5, 24.5, 24.2, 24.1, 19.4, -9.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

5.2.4.5 (*R*)-3-Phenyl-1-(trimethylstannyl)propyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*ent*-36)



In 40 mL absolutiertem Et₂O wurden 3.00 g (8.18 mmol) Ester **34** und 3.000 mL (10.60 mmol, 1.3 Äq.) (+)-Sparteine gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, 8.2 mL (1.3 M in Hexanen, 10.60 mmol, 1.3 Äq.) *s*-BuLi hinzugetropft und für 4 h gerührt. Bei weiterhin -78 °C wurden 11.00 mL (1 M in Hexanen, 10.60 mmol) Me₃SnCl hinzugetropft und weitere 60 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf RT kommen gelassen und für 30 Minuten gerührt. Nach der Zugabe von 40 mL H₃PO₄ (5 %) wurde erneut für 20 Minuten gerührt und dann die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H₃PO₄ (3x15 mL, 5 %) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (3x20 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum

5. Experimenteller Teil

entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 3.012 g (5.69 mmol, 70 %) *ent*-**36** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Sn}) = 529.35 \text{ g/mol}$.

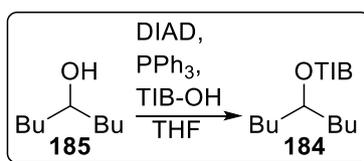
$R_f = 0.63$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.24$ (m, 2H), $7.23 - 7.14$ (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.00 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), $2.94 - 2.83$ (m, 3H), $2.81 - 2.63$ (m, 2H), $2.29 - 2.10$ (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 18H), 0.22 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.6, 150.2, 145.1, 141.8, 130.8, 128.6, 128.5, 126.1, 121.0, 72.0, 36.2, 34.6, 34.5, 31.7, 24.6, 24.4, 24.1, -8.8$ ppm.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*⁴⁴

5.2.4.6 Nonan-5-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**184**)



Zu einer Lösung aus 10.001 g (38.13 mmol, 1.1 Äq.) PPh₃, 6.1 mL (5 g, 34.66 mmol) Nonanol (**185**) und 9.9 g (39.86 mmol, 1.15 Äq.) Benzoesäure (**111**) in 50 mL THF wurden bei 0 °C 7.5 mL (7.71 g, 38.13 mmol) DIAD hinzugegeben. Bei gleicher Temperatur wurde für 4 h gerührt und dann das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 200 mL Pentan aufgenommen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit 100 mL Pentan nachgespült. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 12.374 g (32.93 mmol, 95 %) **184** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2) = 374.61 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.67$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

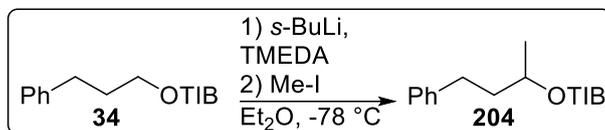
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.00$ (s, 2H), 5.13 (quin., $J = 6.4, 5.8$ Hz, 1H), $2.97 - 2.81$ (m, $J = 6.8$ Hz, 3H), $1.76 - 1.58$ (m, 4H), $1.45 - 1.29$ (m, 8H), 1.25 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 18H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8, 150.0, 144.7, 131.2, 121.0, 75.7, 34.6, 33.5, 31.5, 27.6, 24.4, 24.1, 22.9, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2958$ (s), 2931 (s), 2870 (m), 1720 (s), 1606 (w), 1574 (w), 1460 (m), 1383 (m), 1363 (m), 1282 (m), 1252 (s), 1138 (m), 1103 (m), 1072 (s), 964 (m), 876 (m), 773 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z: berechnet für $C_{25}H_{42}O_2$ $[M + Na]^+$ 397.3077; gefunden 397.3076.

5.2.4.7 4-Phenylbutan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**204**)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 10 mL absolutiertem Et₂O 1.001 g (2.73 mmol) des Benzoats **34** und 0.54 mL (3.55 mmol, 1.3 Äq.) TMEDA gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dann wurden 2.50 mL (1.3 M in Hexanen, 3.28 mmol, 1.2 Äq.) s-BuLi zur Lösung getropft und für 3 h gerührt. Anschließend wurden 0.22 mL (3.55 mmol, 1.3 Äq.) Methyljodid zur Reaktionslösung getropft und diese unter Rühren über Nacht auf RT kommen gelassen. Die Lösung wurde mit 5 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und in einen Scheidetrichter mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex) wurden 698 mg (1.83 mmol, 67 %) **204** als klares Öl erhalten.

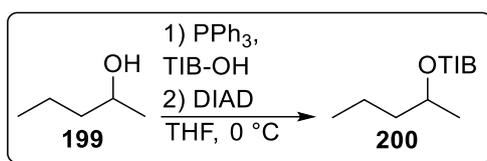
$M(C_{26}H_{36}O_2) = 380.57$ g/mol.

$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc, 19:1).

1H -NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.13$ (m, 5H), 7.02 (s, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 2.92 (dp, $J = 11.4, 6.9$ Hz, 3H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.09 – 1.82 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.32 – 1.21 (m, 18H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7, 150.2, 144.8, 141.7, 131.0, 128.6, 128.5, 126.2, 121.0, 71.7, 37.9, 34.6, 32.0, 31.5, 24.5, 24.3, 24.1, 20.1$ ppm.

*Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.*⁴⁵

5.2.4.8 Pentan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**200**)

In einem ausgeheiztem Schlenkcolben wurden 100 mL absolutiertes THF vorgelegt und in diesem 2.885 g (11.0 mmol, 1.10 Äq.) PPh₃, 1.1 mL (10.0 mmol, 882 mg) des Alkohols **199** und 2.857 g (11.5 mmol, 1.15 Äq.) der Benzoesäure (TIB-OH) im Argongegenstrom hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann auf 0 °C gekühlt, 2.16 mL (11 mmol, 1.1 Äq.) DIAD hinzugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 120 mL Pentan aufgenommen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 10 mL Pentan nachgespült. Das Lösemittel wurde wiederholt im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, EtOAc/CyHex 9:1) wurden 2.794 g (8.8 mmol, 88 %) **200** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2) = 318.50 \text{ g/mol}$.

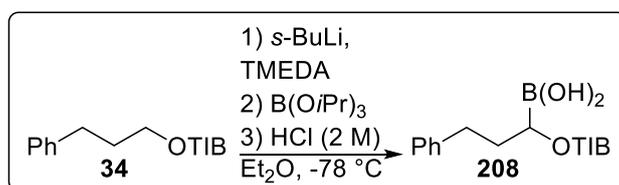
$R_f = 0.58$ (CyHex/EtOAc, 19:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.01$ (s, 2H), 5.28 – 5.13 (m, 1H), 2.90 (pd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 3H), 1.78 – 1.37 (m, 4H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 18H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7, 150.0, 144.7, 131.2, 121.0, 71.9, 38.2, 34.6, 31.4, 24.4, 24.2, 24.1, 20.0, 18.8, 14.0$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰

5.2.5 Darstellung von Benzoaten mit Boronsäureestern in geminaler Position

5.2.5.1 3-Phenyl-1-((2,4,6-triisopropyl-benzoyl)oxy)propyl)boronsäure (**208**) als Ausgangsmaterial für die entsprechenden Boronsäureester

5. Experimenteller Teil

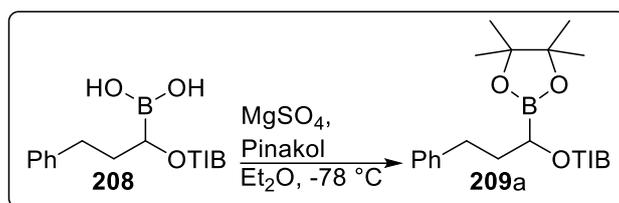
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden in 5 mL absolutiertem Et₂O 585 mg (1.6 mmol) Ester **34** gelöst, mit 0.36 mL (2.4 mmol, 0.36 mL, 1.5 Äq.) TMEDA versetzt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.6 mL (2.08 mmol, 1.3 M in Hexan/Cyclohexan, 1.3 Äq.) *s*-BuLi hinzuge tropft und für 3 h gerührt. Dann wurden 0.55 mL (2.6 mmol, 1.5 Äq.) Triisopropylborat langsam zur Reaktionslösung getropft und für 1 h weiter rühren gelassen. Nachdem bei RT für 5 Minuten gerührt wurde, wurden 5 mL HCl (2 M) zur Reaktionslösung gegeben und weitere 5 Minuten gerührt. Nach dem Überführen der zwei Phasen mit wenig Et₂O in einen Scheidetrichter wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3x5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 4:1) wurden 600 mg (1.46 mmol, 91 %) **208** als weißer Feststoff erhalten. Das Produkt wurde im Anschluss direkt weiter umgesetzt.

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BO}_4) = 410.36 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.10$ (CyHex/EtOAc, 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.09$ (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 3H), 2.12 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 18H) ppm.²

5.2.5.2 3-Phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**209a**)



In 3.5 mL DCM wurden 130 mg (0.32 mmol) der Boronsäure (**208**) gelöst und mit 41 mg (0.34 mmol, 1.1 Äq.) MgSO₄ und 60 mg (0.48 mmol, 1.4 Äq.) Pinakol hinzugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wurde dann abfiltriert, mit 5 mL DCM nachgewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 9:1) wurden 131 mg (0.27 mmol, 83 %) **209a** als weißer Feststoff erhalten.

² Die Protonen der Hydroxygruppen sind im Spektrum nicht zu sehen und hier entsprechend auch nicht aufgeführt. Da die Boronsäure **208** direkt für weitere Synthesen genutzt wurde, wurde auf weitere Analysen der Substanz verzichtet.

$M(\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{BO}_4) = 492.50 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

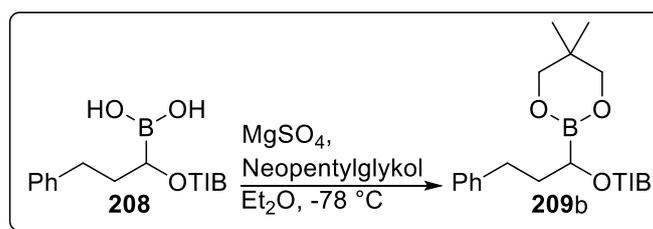
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.15$ (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 4.22 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.10 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 – 2.80 (m, 2H), 2.72 (ddd, $J = 13.7, 9.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.23 – 1.95 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 30H) ppm.³

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4, 150.2, 145.5, 141.8, 130.1, 128.6, 128.5, 126.0, 121.0, 84.0, 34.6, 33.3, 32.3, 31.1, 25.0, 24.8, 24.5, 24.1$ ppm.³

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2964$ (s), 2931 (m), 2870 (w), 1711 (s), 1604 (w), 1460 (m), 1385 (s), 1344 (s), 1248 (s), 1138 (s), 1103 (m), 1076 (s), 1018 (w), 966 (w), 879 (w), 847 (m), 702 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{BO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 515.3309; gefunden 515.3315.

5.2.5.3 1-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-phenylpropyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**209b**)



In 5 mL DCM wurden 240 mg (0.58 mmol) der Boronsäure (**208**) gelöst und 70 mg (0.58 mmol) MgSO_4 und 85 mg (0.81 mmol, 1.4 Äq.) Neopentylglykol hinzugegeben. Die Suspension wurde für 2 Tage bei RT gerührt. Der Feststoff wurde dann abfiltriert, mit 7.5 mL DCM nachgewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 9:1) wurden 177 mg (0.37 mmol, 64 %) **209b** als weißer Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{BO}_4) = 478.48 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.11$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29 - 7.11$ (m, 5H), 7.01 (s, 2H), 4.12 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.07 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 2.68 (ddd, $J = 13.7, 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.20 – 1.93 (m, 2H), 1.25 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 18H), 0.98 (s, 6H) ppm.

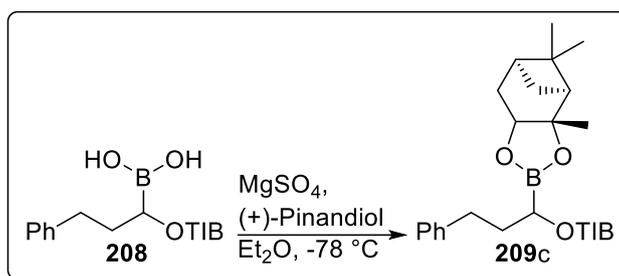
³ Im NMR ist eine leichte Verunreinigung mit DCM (5.3 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und 53.5 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$) zu erkennen.

5. Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.5, 150.1, 145.4, 142.0, 130.5, 128.6, 128.5, 125.9, 120.9, 72.1, 34.5, 33.3, 32.3, 32.0, 31.0, 24.5, 24.4, 24.1, 22.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2958$ (m), 2931 (w), 2870 (w), 2360 (s), 2341 (s), 2160 (w), 1705 (m), 1477 (m), 1458 (w), 1425 (m), 1240 (s), 1138 (m), 1101 (m), 1080 (s), 1014 (w), 876 (m), 698 (s) cm^{-1} .

5.2.5.4 3-Phenyl-1-((3*a*S,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)propyl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**209c**)



In 5 mL DCM wurden 240 mg (0.58 mmol) der Boronsäure (**208**) gelöst und 70 mg (0.58 mmol) MgSO_4 und 140 mg (0.81 mmol, 1.4 Äq.) (+)-Pinandiol hinzugegeben. Die Suspension wurde für 2 Tage bei RT gerührt. Der Feststoff wurde dann abfiltriert, mit 7.5 mL DCM nachgewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 49:1) wurden 216 mg (0.39 mmol, 68 %) **209c** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{BO}_4) = 544.58$ g/mol.

$R_f = 0.54$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

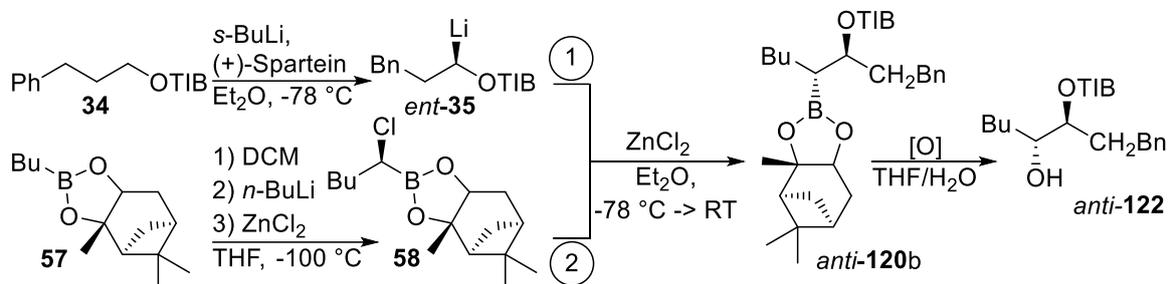
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32 - 7.14$ (m, 5H), 7.02 (s, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.05 (dtq, $J = 9.8, 6.7, 3.2$ Hz, 2H), 2.89 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.29 – 2.00 (m, 4H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 18H), 1.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 0.85 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2, 141.9, 128.6, 128.6, 126.1, 121.0, 86.5, 51.5, 39.7, 38.4, 35.5, 34.6, 31.1, 28.7, 27.3, 26.5, 24.5, 24.1$ ppm.⁴

⁴ Da das NMR in einer geringen Konzentration aufgegeben wurde, sind im $^{13}\text{C-NMR}$ C-Atome aus dem aliphatischen Bereich, aber auch das Carbonylkohlenstoffatom nicht zu erkennen und auch hier nicht vermerkt. Es sind aber Schlüsselsignale aus den Einzelstrukturen des Pinandiols (vergl. *ent-117*) und des Benzoats **34** zu erkennen.

5.2.6 Kupplungsversuche: vicinale Dirole

5.2.6.1 Beispielhafte Vorschrift für die Kupplungsversuche der *in situ* Lithiierung mit Spartein (*anti*-122)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **57** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 90 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **57** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 2.5 mL Et₂O 205 mg (0.56 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **34** gelöst, auf -78 °C gekühlt, dann wurden 0.14 mL (0.61 mmol, 1.3 Äq.) (+)-Sparteine hinzugegeben und 0.43 mL (0.56 mmol, 1.3 M in Hexanen, 1.2 Äq.) *n*-BuLi hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h gerührt. In einem weiteren ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.5 mmol Boronsäureester (davon 0.45 mmol homologisiert (**58**)) in 2.50 mL Et₂O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 1.80 mL (1.32 mmol, 1 M in Et₂O, 3.8 Äq.) ZnCl₂-Lösung hinzugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0 °C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.3 mL (30 %) H₂O₂ und 0.65 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 39:1) wurden 83 mg (0.18 mmol, 43 %, *d.r.* 8.3:1) *anti*-122 als weißer Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3) = 452.68 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

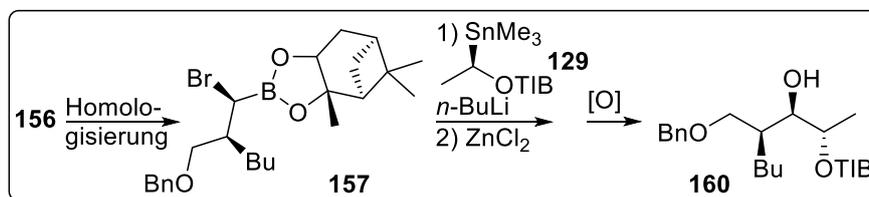
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (ddt, $J = 7.5, 6.5, 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.04 (s, 2H), 5.22 (dt, $J = 9.0, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (dq, $J = 5.7, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.88 – 2.62 (m, 2H), 2.20 – 1.89 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 2H), 1.27 (ddd, $J = 10.4, 5.9, 2.3 \text{ Hz}$, 18H), 0.91 (td, $J = 7.1, 2.5 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2, 150.4, 144.8, 141.6, 130.5, 128.7, 128.5, 126.3, 121.1, 78.5, 73.5, 34.6, 32.3, 32.1, 31.7, 30.8, 28.2, 24.5, 24.5, 22.9, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3061$ (w), 3028 (w), 2958 (s), 2927 (s), 2868 (m), 1722 (m), 1705 (s), 1606 (m), 1577 (w), 1495 (w), 1462 (m), 1381 (m), 1365 (w), 1282 (s), 1250 (s), 1136 (s), 1103 (s), 1068 (s), 1030 (s), 1011 (s), 947 (m), 877 (s), 756 (s), 698 (s), 654 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z: berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 475.3188; gefunden 475.3181.

5.2.6.2 (2S,3R,4S)-4-((Benzoyloxy)methyl)-3-hydroxyoctan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (160)



Die Homologisierung (1 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **156** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 67 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **156** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 2.5 mL Et_2O 250 mg (0.57 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **129** gelöst, auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 0.25 mL (0.62 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) $n\text{-BuLi}$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.48 mmol Boronsäureester (davon 0.34 mmol homologisiert (**157**)) in 2.5 mL Et_2O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.57 mL (0.57 mmol, 1 M in Et_2O , 1 Äq.) ZnCl_2 -Lösung hinzugegetropft und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ geändert und für weitere 1.5 h rühren

5. Experimenteller Teil

gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.3 mL (30 %) H₂O₂ und 0.65 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 29:1) wurden 173 mg (0.55 mmol, 97 %, *d.r.* >100:1) **160** als klare Flüssigkeit erhalten.

M(C₃₂H₄₈O₄) = 496.73 g/mol.

R_f = 0.40 (CyHex/EtOAc, 9:1).

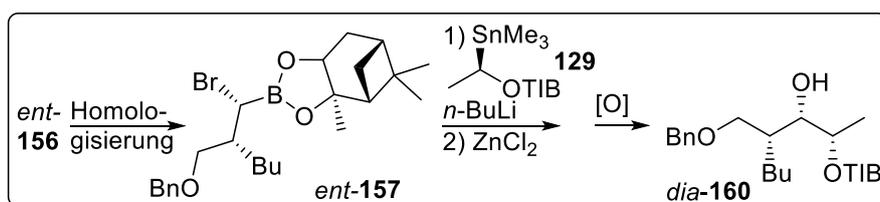
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.22 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 5.24 (dt, *J* = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 15.3, 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.3, 12.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.86 (m, 3H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 4H), 1.23 (dd, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 18H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 150.3, 144.7, 137.9, 130.6, 128.6, 128.0, 127.8, 121.0, 77.0, 73.7, 72.3, 71.8, 40.0, 34.6, 31.5, 29.9, 24.6, 24.2, 24.1, 24.1, 23.3, 16.4, 14.2 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3086 (w), 3061 (w), 3032 (w), 2958 (s), 2927 (s), 2870 (m), 1722 (s), 1606 (m), 1450 (m), 1383 (m), 1363 (m), 1282 (m), 1250 (s), 1138 (m), 1101 (s), 1066 (s), 1041 (s), 949 (w), 876 (m), 734 (m), 698 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₃₂H₄₈O₄ [**M** + Na]⁺ 519.3445; gefunden 519.3446.

5.2.6.3 (2*R*,3*S*,4*R*)-4-((Benzyloxy)methyl)-3-hydroxyoctan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*dia*-160)



Die Homologisierung (1 mmol Ansatz) des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-156 erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 82 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde

5. Experimenteller Teil

jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-**156** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das Diastereomer *dia*-**160** wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.2) und mit 88 % Ausbeute und einem *d.r.* von 25.0:1 erhalten.

$M(\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4) = 496.73 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.41$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

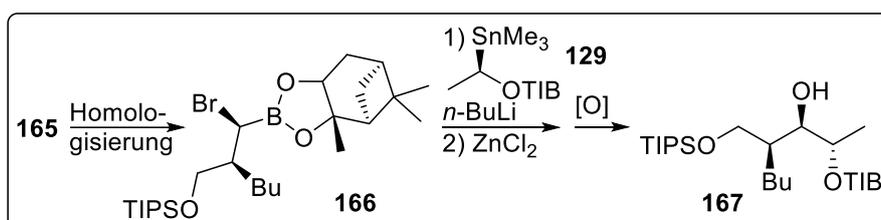
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 5H), 7.01 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 4H), 1.26 – 1.22 (m, 18H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.7, 150.3, 144.9, 138.3, 130.7, 128.5, 127.8, 127.7, 121.0, 75.4, 73.7, 73.4, 71.1, 40.8, 34.6, 31.4, 30.1, 25.2, 24.6, 24.2, 24.1, 23.2, 16.8, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3086$ (w), 3061 (w), 3032 (w), 2958 (m), 2870 (w), 1716 (m), 1606 (m), 1456 (m), 1383 (w), 1363 (w), 1250 (m), 1136 (s), 1101 (s), 1072 (s), 876 (m), 735 (m), 698 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 519.3445; gefunden 519.3447.

5.2.6.4 (2*S*,3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-4-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)octan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoate (**167**)



Die Homologisierung (5.72 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **165** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 92 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **165** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 40 mL Et_2O 2.858 g (6.51 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **129** gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 2.98 mL (7.44 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) $n\text{-BuLi}$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre

5. Experimenteller Teil

5.72 mmol Boronsäureester (davon 5.26 mmol homologisiert (**166**)) in 20 mL Et₂O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 5.72 mL (5.72 mmol, 1 M in Et₂O, 1 Äq.) ZnCl₂-Lösung hinzugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0 °C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 27 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 4 mL (30 %) H₂O₂ und 8.5 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 25 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden >1.843 g (>3.26 mmol, >62 %, *d.r.* >100:1)⁵ **167** als klare Flüssigkeit erhalten.

M(C₃₄H₆₂O₄Si) = 562.95 g/mol.

R_f = 0.51 (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (s, 2H), 5.25 (td, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 4H), 1.24 (dt, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 18H), 1.18 - 1.10 (m, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 18H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

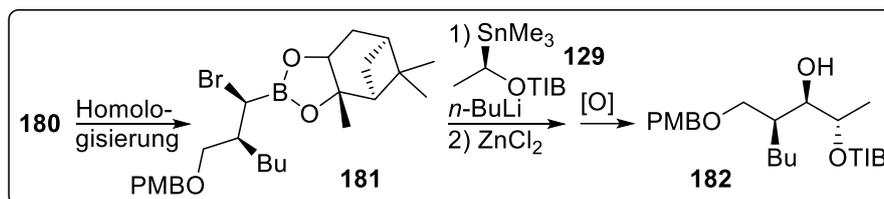
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 150.2, 144.7, 130.7, 121.0, 77.6, 71.8, 66.2, 41.1, 34.6, 31.5, 30.1, 24.6, 24.2, 24.1, 24.1, 23.4, 23.3, 18.1, 18.1, 16.4, 14.3, 11.9 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2960 (s), 2929 (m), 2868 (m), 1724 (m), 1606 (w), 1462 (m), 1383 (w), 1250 (s), 1068 (s), 879 (m), 771 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₃₄H₆₂O₄Si [**M + Na**]⁺ 585.4310; gefunden 585.4305.

⁵ Es wurden weitere Mischfraktionen des Produktes **167** erhalten, die aus zeitlichen Gründen nicht weiter aufgereinigt wurden.

5.2.6.5 (2*S*,3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)octan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**182**)



Die Homologisierung (8 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **180** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 88 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **180** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 55 mL Et_2O 4.217 g (9.6 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **129** gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 4.16 mL (10.4 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) $n\text{-BuLi}$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 8 mmol Boronsäureester (davon 7.04 mmol homologisiert (**181**)) in 25 mL Et_2O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 8.00 mL (8.00 mmol, 1 M in Et_2O , 1 Äq.) ZnCl_2 -Lösung hinzugetropft und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0°C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 38 mL THF aufgenommen. Bei -10°C (Eis/ NaCl -Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 5.55 mL (30 %) H_2O_2 und 11.7 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 40 mL gesättigter NaCl -Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et_2O /Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/ EtOAc 69:1) wurden 2.777 g (5.27 mmol, 75 %, *d.r.* >100:1) **182** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5) = 526.76 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.15$ (CyHex/ EtOAc , 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25 - 7.21$ (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 5.23 (dt, $J = 7.8, 6.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 7.8, 3.0$

5. Experimenteller Teil

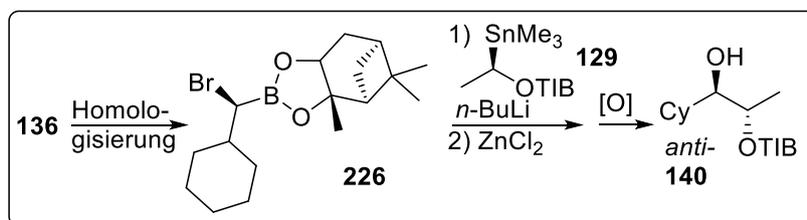
Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.86 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 4H), 1.23 (dd, $J = 6.9, 4.4$ Hz, 18H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0, 159.5, 150.3, 144.7, 130.6, 130.0, 129.4, 121.0, 114.0, 77.0, 73.3, 72.0, 71.8, 55.4, 40.0, 34.6, 31.5, 29.9, 24.6, 24.1, 24.1, 24.1, 23.3, 16.9, 14.3$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2958$ (s), 1707 (s), 1606 (w), 1462 (m), 1383 (m), 1250 (s), 1136 (m), 1070 (s), 949 (w), 877 (m), 758 (m), 698 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 549.3550; gefunden 549.3558.

5.2.6.6 (1*R*,2*R*)-1-Cyclohexyl-1-hydroxypropan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*anti*-140)



Die Homologisierung (1 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **136** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 2 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 88 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **136** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 6.6 mL Et_2O 527 mg (1.2 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **129** gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 0.52 mL (1.3 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) $n\text{-BuLi}$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 1.0 mmol Boronsäureester (davon 0.88 mmol homologisiert (**226**)) in 2 mL Et_2O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 1.0 mL (0.5 mmol, 1 M in Et_2O , 1 Äq.) ZnCl_2 -Lösung hinzugetropft und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0°C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 4.75 mL THF aufgenommen. Bei -10°C (Eis/ NaCl -Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.69 mL (30 %) H_2O_2 und 1.46 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 5 mL gesättigter NaCl -Lösung

5. Experimenteller Teil

verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen, wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x12 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 29:1) wurden 258 mg (0.66 mmol, 75 %, *d.r.* >100:1) *anti*-**140** als weißer Feststoff erhalten.

$M(C_{25}H_{40}O_3) = 388.59 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.25$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

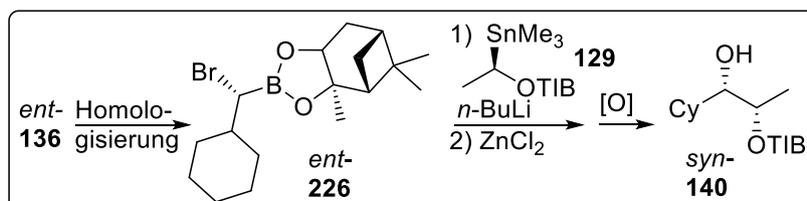
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.01$ (s, 2H), 5.32 (td, $J = 4.1, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 7.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 3H), 2.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.40 (m, 5H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 18H), 1.23 – 1.14 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.5, 150.4, 144.8, 130.6, 121.0, 72.6, 39.6, 34.6, 31.5, 29.2, 28.4, 26.5, 26.3, 25.9, 24.4, 24.3, 24.1, 13.7$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max} = 2958$ (s), 2924 (s), 2852 (m), 1703 (s), 1608 (m), 1576 (w), 1462 (m), 1383 (m), 1362 (m), 1284 (s), 1255 (s), 1138 (m), 1103 (s), 1061 (s), 1032 (s), 985 (s), 877 (m), 764 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₅H₄₀O₃ [M + Na]⁺ 411.2870; gefunden 411.2868.

5.2.6.7 (1*S*,2*R*)-1-Cyclohexyl-1-hydroxypropan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*syn*-**140**)



Die Homologisierung (1 mmol Ansatz) des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-**136** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 2 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 93 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-**136** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das Diastereomer *syn*-**140** wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.6) und mit 76 % Ausbeute und einem *d.r.* von >100:1 erhalten.

$M(C_{25}H_{40}O_3) = 388.59 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.33$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

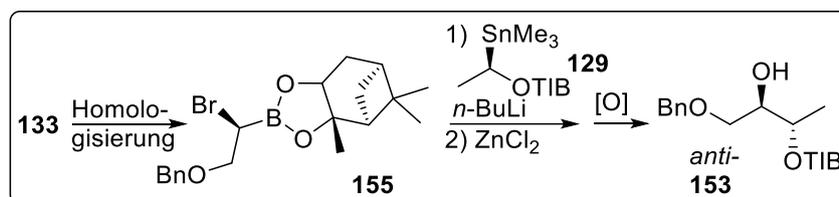
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 2H), 5.32 (td, *J* = 4.0, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 3H), 1.94 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.30 – 1.22 (m, 18H), 1.23 – 1.02 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 150.4, 144.8, 130.5, 121.1, 78.7, 72.1, 40.5, 34.6, 31.5, 29.8, 28.4, 26.5, 26.2, 24.7, 24.3, 24.1, 16.9 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2956 (s), 2924 (s), 2870 (m), 2852 (m), 1701 (s), 1608 (w), 1446 (m), 1383 (m), 1284 (m), 1255 (s), 1188 (m), 1140 (s), 1107 (m), 1080 (s), 1026 (s), 993 (m), 908 (m), 877 (m), 787 (m), 754 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₅H₄₀O₃ [M + Na]⁺ 411.2870; gefunden 411.2873.

5.2.6.8 (2*S*,3*R*)-4-(Benzyloxy)-3-hydroxybutan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*anti*-**153**)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **133** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 2 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 75 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **133** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 3 mL Et₂O 264 mg (0.6 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans **129** gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 0.26 mL (0.65 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) *n*-BuLi versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.5 mmol Boronsäureester (davon 0.38 mmol homologisiert (**155**)) in 2 mL Et₂O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.5 mL (0.5 mmol, 1 M in Et₂O, 1 Äq.) ZnCl₂-Lösung hinzugegetropft und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0 °C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2.5 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.35 mL (30 %) H₂O₂ und 0.70 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung

5. Experimenteller Teil

verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x12 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 45 mg (0.10 mmol, 28 %, *d.r.* 5.4:1) *anti*-**153** als klare Flüssigkeit erhalten.⁶

M(C₂₇H₃₈O₄) = 426.60 g/mol.

R_f = 0.13 (CyHex/EtOAc, 9:1).

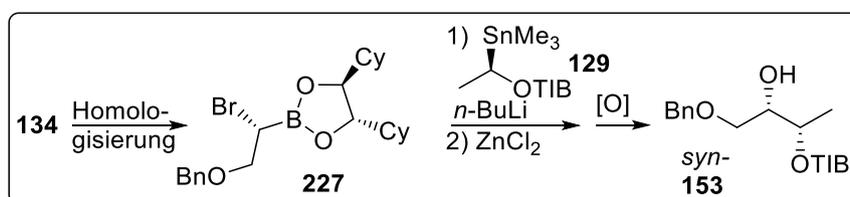
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 5.26 (td, *J* = 6.4, 5.2, 1.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 3H), 1.39 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 18H) ppm.⁷

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2, 150.4, 144.8, 137.8, 130.4, 128.7, 128.1, 127.9, 121.0, 73.7, 72.4, 72.0, 70.8, 34.6, 31.5, 24.5, 24.2, 24.1, 15.5 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3089 (w), 3064 (w), 3028 (w), 2962 (s), 2927 (s), 2870 (m), 1722 (s), 1606 (m), 1452 (m), 1363 (m), 1250 (s), 1070 (s), 877 (m), 734 (m), 698 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₇H₃₈O₄ [**M** + Na]⁺ 449.2662; gefunden 449.2661.

5.2.6.9 (2*S*,3*S*)-4-(Benzyloxy)-3-hydroxybutan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*syn*-**153**)



Die Homologisierung des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-**133** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 2 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 93 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-**133** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das Diastereomer *syn*-**153** wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.8) und mit 37 % Ausbeute und einem *d.r.* von 9.0:1 erhalten.

M(C₂₇H₃₈O₄) = 426.60 g/mol.

R_f = 0.14 (CyHex/EtOAc, 9:1).

⁶ Die Ausbeute wurde für die in den NMR-Spektren erkennbaren Verunreinigung mit EtOAc angepasst.

⁷ Das Proton der Hydroxygruppe ist im Schema nicht zu erkennen und hier auch nicht vermerkt.

5. Experimenteller Teil

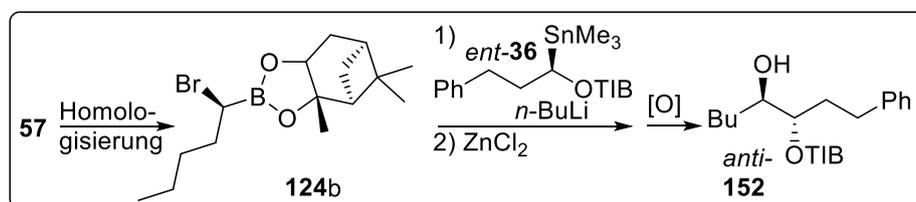
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 5.33 (td, *J* = 6.5, 5.5, 0.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 18H) ppm.⁸

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 150.3, 144.8, 137.8, 130.5, 128.7, 127.9, 127.9, 127.1, 121.1, 73.8, 73.1, 72.1, 71.1, 34.6, 31.5, 24.5, 24.2, 24.1, 16.3 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3089 (w), 3064 (w), 3024 (w), 2962 (s), 2926 (m), 2868 (m), 1722 (s), 1606 (m), 1452 (m), 1383 (m), 1252 (s), 1138 (m), 1070 (s), 877 (m), 737 (m), 698 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₂₇H₃₈O₄ [M + Na]⁺ 449.2662; gefunden 449.2662.

5.2.6.10 (3*S*,4*R*)-4-Hydroxy-1-phenyloctan-3-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*anti*-152)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **57** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 79 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **57** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 3 mL Et₂O 265 mg (0.6 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans *ent*-**36** gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 0.26 mL (0.65 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) *n*-Buli versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.5 mmol Boronsäureester (davon 0.4 mmol homologisiert (**124b**)) in 2 mL Et₂O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.5 mL (0.5 mmol, 1 M in Et₂O, 1 Äq.) ZnCl₂-Lösung hinzugegossen und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0 °C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2.5 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.35 mL (30 %)

⁸ Einzelne Integrale weichen im NMR-Spektrum aufgrund einer unbekannteren Verunreinigung von den hier gezeigten Werten ab. Das Proton der Hydroxygruppe ist im Schema nicht eindeutig zu identifizieren und hier auch nicht vermerkt.

5. Experimenteller Teil

H₂O₂ und 0.7 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 2.5 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 35 mg (0.08 mmol, 32 %, *d.r.* 3.8:1) *anti*-**152** als weißer Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3) = 452.68 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

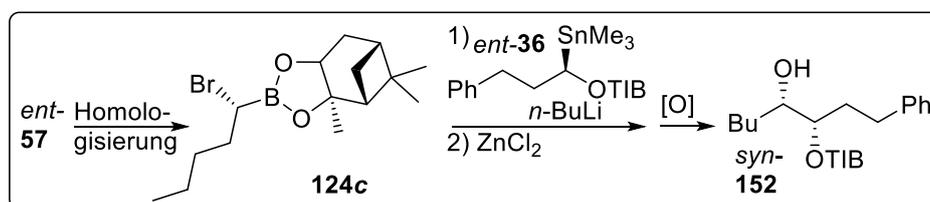
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 2H), $7.24 - 7.17$ (m, 3H), 7.04 (s, 2H), 5.22 (dt, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), $3.91 - 3.87$ (m, 1H), $3.02 - 2.88$ (m, 3H), $2.88 - 2.62$ (m, 2H), $2.20 - 1.89$ (m, 2H), 1.68 (s, 3H)⁹, $1.54 - 1.46$ (m, 2H), $1.38 - 1.31$ (m, 2H), 1.27 (m, 18H), $0.93 - 0.90$ (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.2, 150.4, 144.8, 141.6, 130.5, 128.7, 128.5, 126.3, 121.1, 78.5, 73.5, 34.6, 32.3, 32.1, 31.7, 30.8, 28.2, 24.5, 24.5, 22.9, 14.2$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3061$ (w), 3028 (w), 2958 (s), 2927 (s), 2868 (m), 1722 (m), 1705 (s), 1606 (m), 1577 (w), 1495 (w), 1462 (m), 1381 (m), 1365 (w), 1282 (s), 1250 (s), 1136 (s), 1103 (s), 1068 (s), 1030 (s), 1011 (s), 947 (m), 877 (s), 756 (s), 698 (s), 654 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₃₀H₄₄O₃ [M + Na]⁺ 475.3183; gefunden 475.3181.

5.2.6.11 (3*R*,4*S*)-4-Hydroxy-1-phenyloctan-3-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*syn*-**152**)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-**57** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 70 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-**57** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

⁹ Im NMR-Spektrum ist ein Integral von 3 zu erkennen, wobei es sich wahrscheinlich um eine Überlagerung einer CH₂- und der Hydroxy-Gruppe handelt.

5. Experimenteller Teil

Das Diastereomer *syn*-**152** wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.10) und mit 44 % Ausbeute und einem *d.r.* von 5.8:1 erhalten.

$M(C_{30}H_{44}O_3) = 452.68 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.21$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

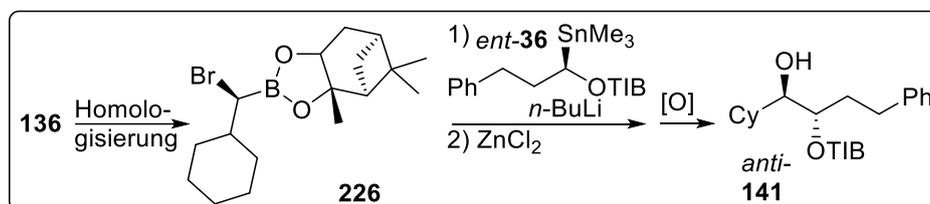
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.13 - 5.11 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 3H), 2.84 – 2.63 (m, 2H), 2.24 – 1.98 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 3H), 1.42 – 1.31 (m, 3H), 1.26 (m, 18H), 0.92 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H). ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8, 150.4, 144.9, 141.5, 130.5, 128.7, 128.4, 126.3, 121.1, 77.7, 72.1, 34.6, 33.3, 32.1, 32.0, 31.7, 28.1, 24.7, 24.3, 24.1, 22.9, 14.2$. ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3082$ (w), 3064 (w), 3028 (w), 2954 (s), 2929 (s), 2868 (m), 1697 (s), 1606 (m), 1495 (w), 1460 (m), 1363 (m), 1275 (s), 1252 (s), 1105 (m), 1072 (s), 1011 (m), 947 (m), 903 (m), 879 (s), 746 (s), 696 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $C_{30}H_{44}O_3$ $[M + Na]^+$ 475.3183; gefunden 475.3189.

5.2.6.12 (*1R,2S*)-1-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*anti*-**141**)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **136** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 93 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **136** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 3 mL Et_2O 266 mg (0.6 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans *ent*-**36** gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 0.26 mL (0.65 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) *n*-BuLi versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.5 mmol Boronsäureester (davon 0.47 mmol homologisiert (**226**)) in 2 mL Et_2O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.5 mL

5. Experimenteller Teil

(0.5 mmol, 1 M in Et₂O, 1 Äq.) ZnCl₂-Lösung hinzugetropft und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 0 °C geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2.5 mL THF aufgenommen. Bei -10 °C (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.35 mL (30 %) H₂O₂ und 0.7 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 2.5 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et₂O/Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 19:1) wurden 149 mg (0.31 mmol, 62 %, *d.r.* 10.5:1¹⁰) *anti*-**141** als weißer Feststoff erhalten.

M(C₃₂H₄₆O₃) = 478.72 g/mol.

R_f = 0.42 (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.04 (s, 2H), 5.39 – 5.32 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.81 (m, 4H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H, C-H + O-H), 1.82 – 1.49 (m, 5H)¹¹, 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 18H), 1.23 – 0.96 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 150.4, 144.8, 141.8, 130.5, 128.7, 128.5, 126.2, 121.2, 76.1, 39.9, 34.6, 32.1, 31.8, 30.2, 29.2, 28.8, 26.4, 26.1, 25.9, 24.6, 24.5, 24.1 ppm.

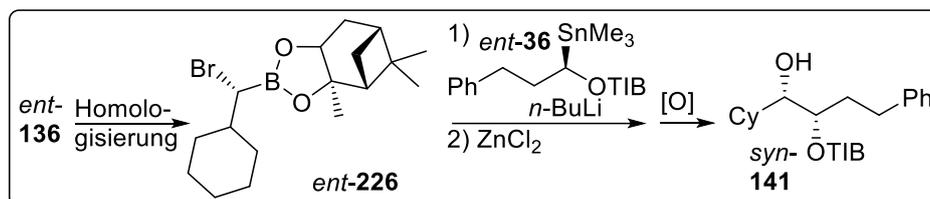
IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2962 (s), 2927 (s), 2852 (m), 1716 (s), 1606 (w), 1448 (m), 1383 (m), 1250 (s), 1134 (m), 1103 (s), 1074 (s), 877 (w), 758 (m), 700 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) *m/z*: berechnet für C₃₂H₄₆O₃ [**M + Na**]⁺ 501.3339; gefunden 501.3340.

¹⁰ Das Diastereomer (*syn*-**141**) konnte säulenchromatografisch von dem Produkt abgetrennt werden, weshalb im NMR-Spektrum nur das reine Produkt *anti*-**141** zu sehen ist.

¹¹ Im NMR-Spektrum ist ein Integral von 7 zu erkennen, wobei das Integral einen Wert von 5 haben müsste; es handelt sich um eine unbekannte Verunreinigung.

5.2.6.13 (1*R*,2*R*)-1-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*syn*-141)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-136 erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 3 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 95 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-136 bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das Diastereomer *syn*-141 wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.12) und mit 65 % Ausbeute und einem *d.r.* von 16.9:1 erhalten.

$M(\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_3) = 478.71 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.36$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 5.32 (td, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.98 – 2.83 (m, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 18H), 1.22 – 0.96 (m, 5H) ppm.¹²

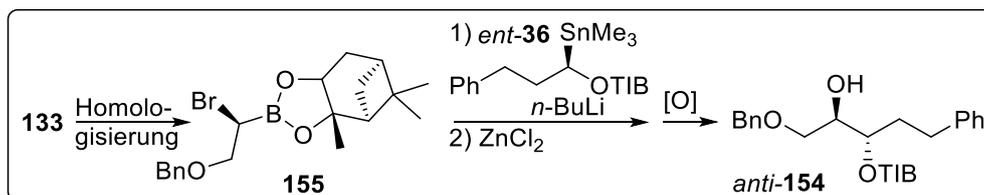
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.5, 150.4, 144.9, 141.4, 130.5, 128.7, 128.5, 128.5, 126.2, 121.1, 76.4, 75.0, 40.5, 34.6, 32.6, 32.0, 31.6, 29.6, 28.9, 26.4, 26.1, 24.8, 24.4, 24.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2960$ (s), 2929 (s), 2850 (m), 1709 (s), 1606 (m), 1452 (m), 1383 (m), 1252 (s), 1186 (w), 1136 (m), 1103 (s), 1076 (s), 984 (m), 955 (m), 876 (m), 748 (s), 700 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 501.3339; gefunden 501.3339.

¹² Das Proton der Hydroxygruppe ist im Schema nicht zu erkennen und hier auch nicht vermerkt.

5.2.6.14 (2*R*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-2-hydroxy-5-phenylpentan-3-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*anti*-154)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des Boronsäureesters **133** erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 4 Äquivalente ZnCl_2 genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 80 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an **133** bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre in 3 mL Et_2O 265 mg (0.6 mmol, 1.2 Äq.) des Stannans *ent*-**36** gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 0.26 mL (0.65 mmol, 2.5 M in Hexanen, 1.3 Äq.) *n*-BuLi versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre 0.5 mmol Boronsäureester (davon 0.47 mmol homologiert (**155**)) in 2 mL Et_2O gelöst, langsam zur ersten Lösung getropft und für 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.5 mL (0.5 mmol, 1 M in Et_2O , 1 Äq.) ZnCl_2 -Lösung hinzugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ geändert und für weitere 1.5 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde dann im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 2.5 mL THF aufgenommen. Bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (Eis/NaCl-Kältebad) wurde dann eine Lösung aus 0.35 mL (30 %) H_2O_2 und 0.7 mL (15 %) NaOH zur Lösung getropft und über Nacht, unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Suspension wurde mit 2.5 mL gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit einer Mischung aus Et_2O /Cyclohexan (1:1) extrahiert (3x5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO_2 , CyHex/EtOAc 19:1) wurden 65 mg (0.16 mmol, 32 %, *d.r.* 5.4:1) *anti*-**154** als weißer Feststoff erhalten.

$M(\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4) = 516.72\text{ g/mol}$.

$R_f = 0.18$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.27$ (m, 7H), $7.23 - 7.16$ (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.33 (dt, $J = 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.11

5. Experimenteller Teil

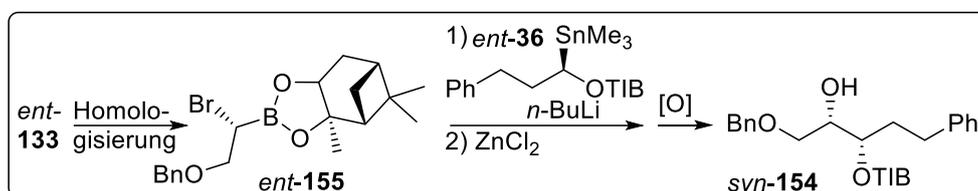
(ddd, $J = 7.2, 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 3H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 2.17 – 1.97 (m, 2H), 1.26 (m, 18H) ppm.¹³

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7, 150.4, 144.9, 141.6, 137.8, 130.5, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 126.2, 121.1, 75.3, 73.7, 71.4, 71.0, 34.6, 32.0, 31.9, 31.6, 24.5, 24.5, 24.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max} = 2962$ (s), 2931 (s), 2866 (m), 1720 (s), 1606 (w), 1454 (m), 1365 (m), 1250 (s), 1155 (m), 1074 (s), 877 (w), 748 (m), 698 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z: berechnet für C₃₄H₄₄O₄ [M + Na]⁺ 539.3132; gefunden 539.3135.

5.2.6.15 (2R,3R)-1-(Benzyloxy)-2-hydroxy-5-phenylpentan-3-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (*syn*-154)



Die Homologisierung (0.5 mmol Ansatz) des enantiomeren Boronsäureesters *ent*-133 erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift 5.2.3, wobei 4 Äquivalente ZnCl₂ genutzt wurden. Es wurde dabei ein Umsatz von 72 % erzielt. Die Berechnung der Äquivalente der Folgereaktion wurde jedoch auf die Stoffmenge an *ent*-133 bezogen, da eine Reaktion mit den eingesetzten Reaktanden nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das Diastereomer *syn*-154 wurde auf gleichem Wege hergestellt (vergl. 5.2.6.14) und mit 20 % Ausbeute und einem *d.r.* von 5.4:1 erhalten.

$M(\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_4) = 516.72$ g/mol.

$R_f = 0.20$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41 - 7.26$ (m, 7H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.85 – 2.64 (m, 2H), 2.20 – 1.91 (m, 3H), 1.26 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 18H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.7, 150.4, 144.9, 141.4, 137.8, 130.5, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 126.3, 121.1, 75.2, 73.8, 71.5, 71.3, 34.6, 32.2, 32.0, 31.6, 24.6, 24.4, 24.1$ ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max} = 3086$ (w), 3059 (w), 3024 (w), 2960 (s), 2927 (s), 2866 (m), 1722 (s), 1606 (m), 1452 (m), 1383 (m), 1250 (s), 1101 (s), 1070 (s), 877 (m), 748 (s), 698 (s) cm⁻¹.

¹³ Das Proton der OH-Gruppe ist in dem Spektrum nicht zu erkennen und auch an dieser Stelle nicht aufgeführt.

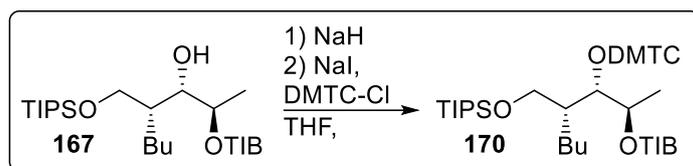
HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z : berechnet für $C_{34}H_{44}O_4$ $[M + Na]^+$ 539.3132; gefunden 539.3129.

5.2.7 Schützung der freien Hydroxygruppe der (+)-Antimycin A_{3b}-Bausteine

5.2.7.1 DMTC-Schützung

5.2.7.1.1 (2R,3S,4R)-3-((Dimethylcarbamothioyl)oxy)-4-

((triisopropylsilyl)oxy)methyl)octan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**170**)



In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden unter Argonatmosphäre zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus 105 mg (2.6 mmol, 60 % in Mineralöl, 1.3 Äq.) NaH in 8 mL absolutiertem THF eine Lösung aus 1.05 g (2 mmol) des Alkohols **167** in 2 mL absolutiertem THF hinzugegeben. Es wurde für 1.5 h gerührt und dann 6 mg (0.04 mmol, 0.02 Äq.) NaI und 0.75 mL (3 mmol, 4 M Lösung in THF, 1.5 Äq.) DMTC-Cl hinzugegeben. Die Suspension wurde für 3 Tage bei 50 °C und weitere 3 Tage bei RT gerührt. Mit der Zugabe von 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit je 1x10 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 381 mg eines klaren Öles isoliert. Aus dem ¹H-NMR konnte berechnet werden, dass <318 mg (<0.48 mmol, <24 %) ¹⁴ **170** als klare Flüssigkeit erhalten wurden.

$M(C_{37}H_{67}NO_4SSi) = 650.09$ g/mol.

$R_f = 0.22$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.01$ (s, 2H), 6.01 (qd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.51 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 22H), 1.12 – 1.05 (m, 21H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

¹⁴ Neben dem Edukt **167** und dem Produkt **170** waren noch unbekannte Verunreinigungen in der isolierten Mischfraktion enthalten, die nicht genauer definiert werden konnten.

5. Experimenteller Teil

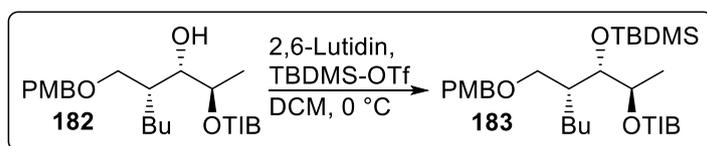
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 187.7, 170.3, 150.1, 145.0, 130.6, 121.2, 78.5, 76.6, 63.2, 43.0, 42.9, 38.0, 34.5, 31.5, 30.0, 27.2, 24.8, 24.6, 24.1, 23.3, 18.2, 15.6, 14.3, 12.1 ppm.

IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2870 (s), 2723 (s), 2360 (m), 2339 (m), 1726 (s), 1606 (w), 1525 (m), 1462 (m), 1385 (m), 1292 (s), 1248 (s), 1184 (s), 1065 (s), 912 (w), 879 (m), 775 (m), 735 (m), 683 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z: berechnet für C₃₇H₆₇NO₄SSi [M + Na]⁺ 672.4452; gefunden 672.4452.

5.2.7.2 TBDMS-Schützung

5.2.7.2.1 (2*S*,3*R*,4*S*)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)octan-2-yl-2,4,6-triisopropylbenzoat (**183**)



In einem ausgeheiztem Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre in 6 mL absolutiertem DCM 1.590 g (3 mmol) des zu schützenden Alkohols **182** gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.87 mL (7.5 mmol, 2.5 Äq.) 2,6-Lutidin hinzugegeben. Dann wurden 1.03 mL (4.5 mmol, 1.5 Äq.) TBDMS-OTf hinzugetropft und über Nacht unter Erwärmen des Kältebades auf RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit wenig DCM in einen Scheidetrichter überführt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2x10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann mit DCM (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, CyHex/EtOAc 49:1) wurden 1.920 g (2.97 mmol, 99 %) **183** als klare Flüssigkeit erhalten.

$M(\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}) = 641.02 \text{ g/mol}$.

$R_f = 0.46$ (CyHex/EtOAc, 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (t, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.87 (m, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.26 – 1.19 (m, 22H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), -0.02 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

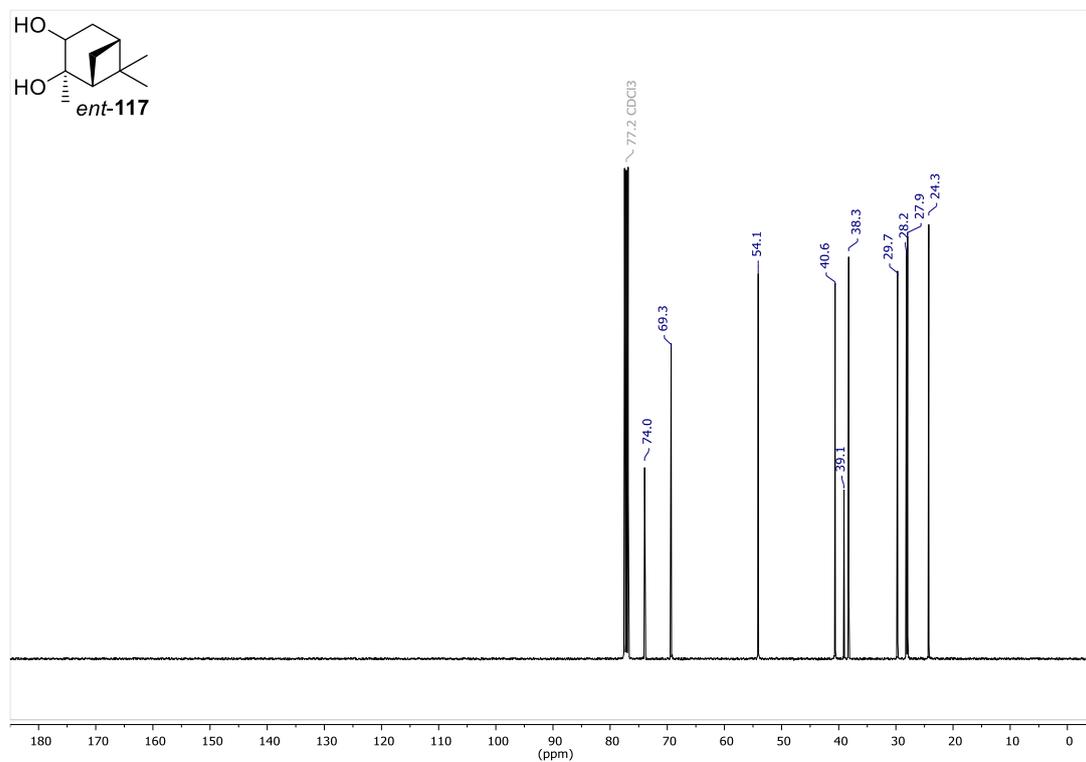
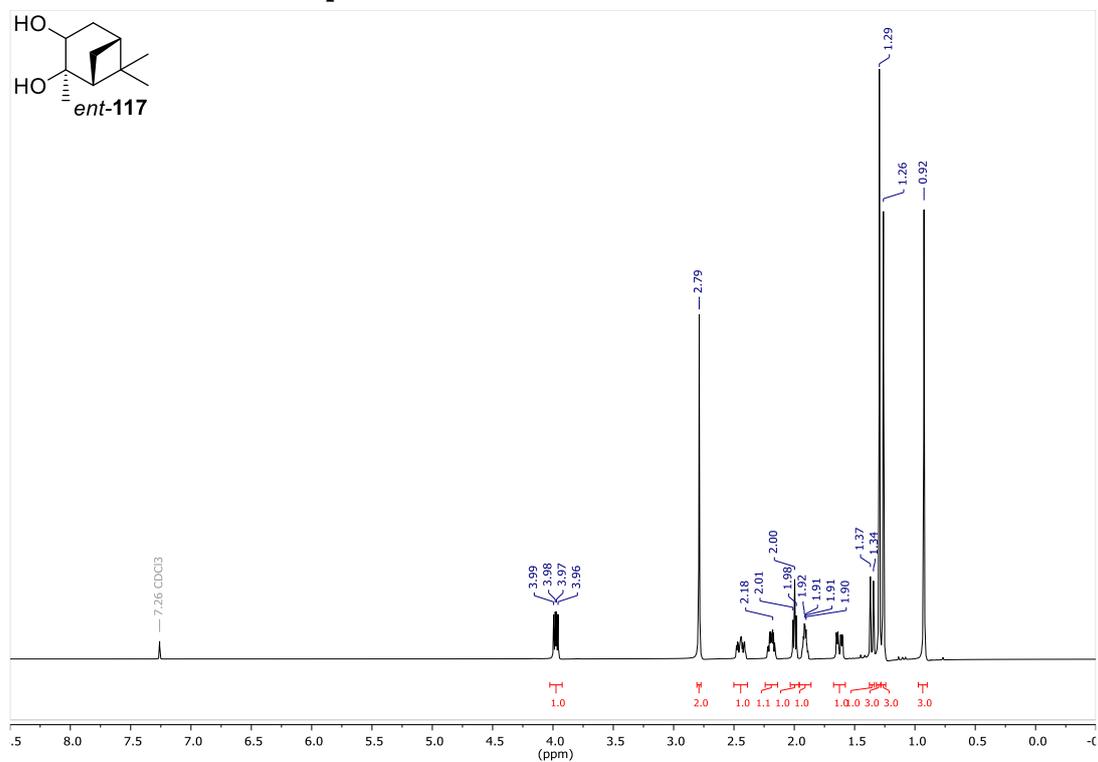
5. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 159.2, 149.9, 144.6, 131.0, 130.9, 129.3, 120.7, 113.8, 74.5, 73.9, 72.7, 70.2, 55.4, 42.3, 34.5, 31.4, 30.4, 26.8, 26.1, 24.6, 24.1, 24.0, 23.2, 18.4, 15.9, 14.1, -3.9, -4.6 ppm.

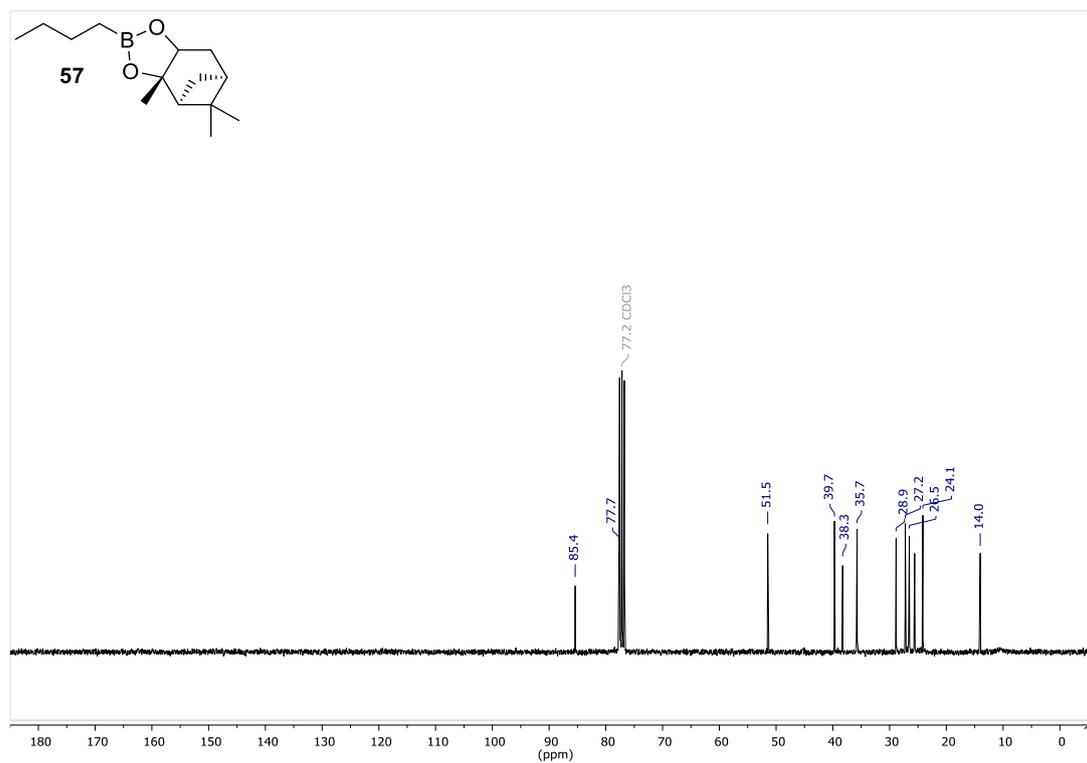
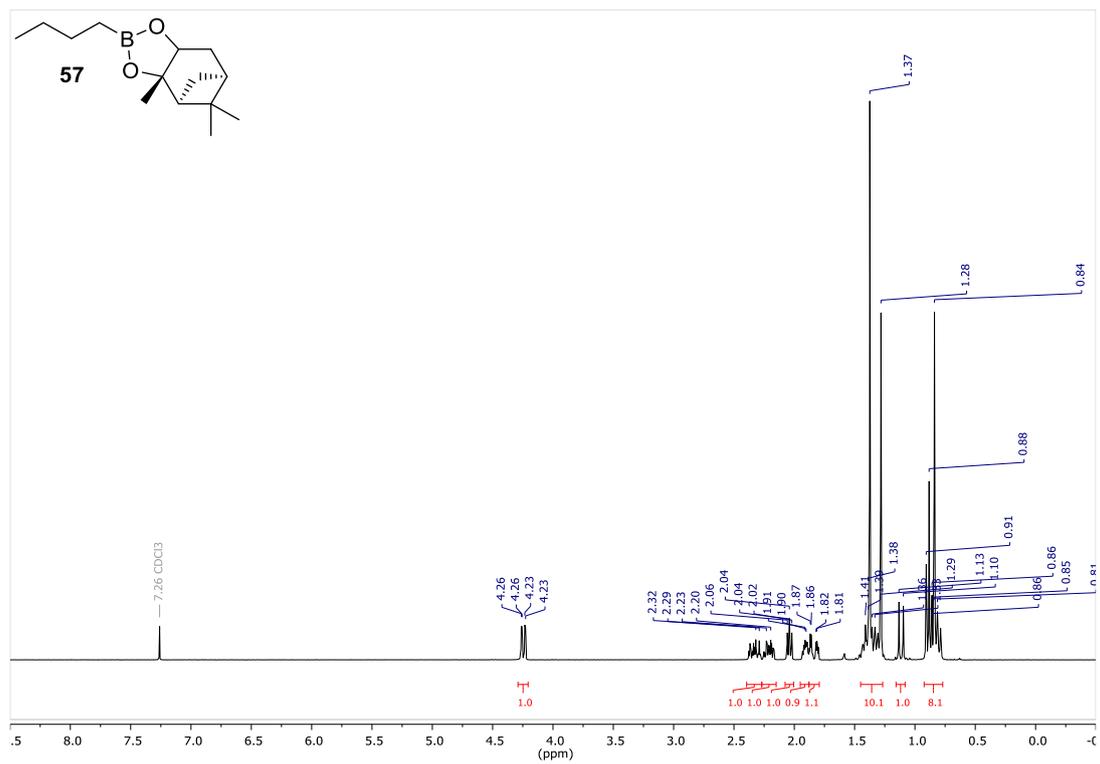
IR: $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2958 (s), 2931 (s), 2862 (m), 1724 (m), 1610 (m), 1514 (m), 1462 (m), 1385 (m), 1362 (m), 1250 (s), 1138 (m), 1076 (s), 1041 (s), 875 (m), 837 (s), 775 (s) cm⁻¹.

HR-MS (ESI-Q-TOF) m/z: berechnet für **C₃₉H₆₄O₅Si [M + Na]⁺** 663.4415; gefunden 663.4418.

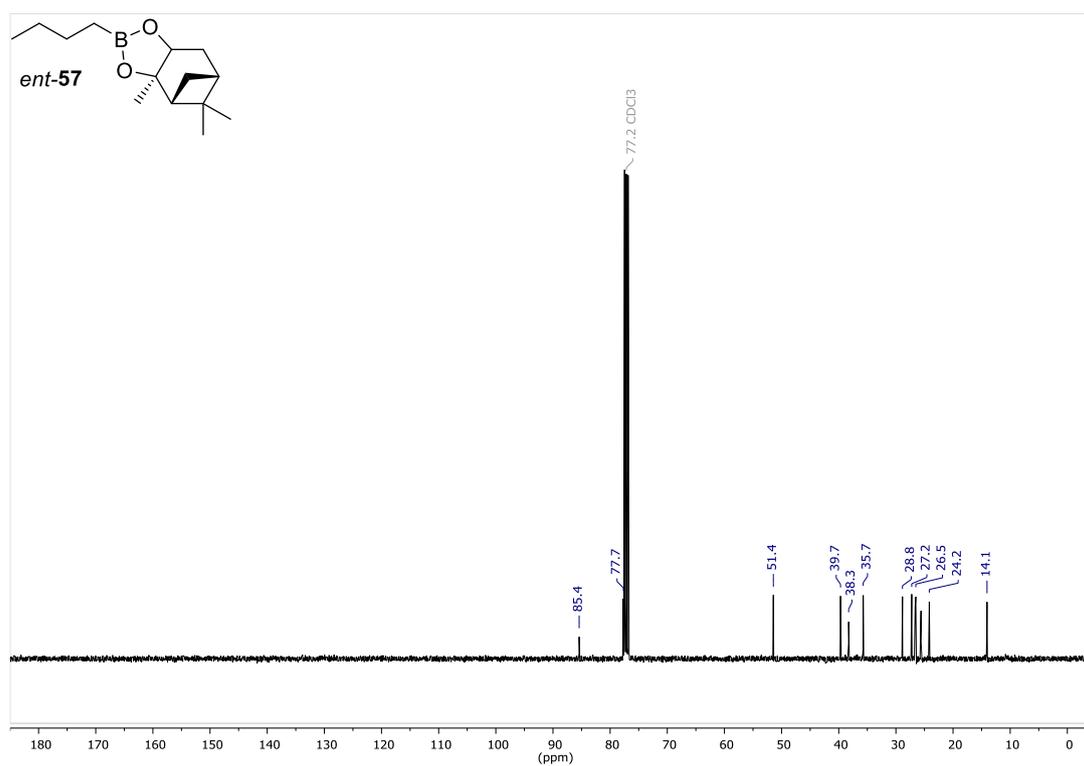
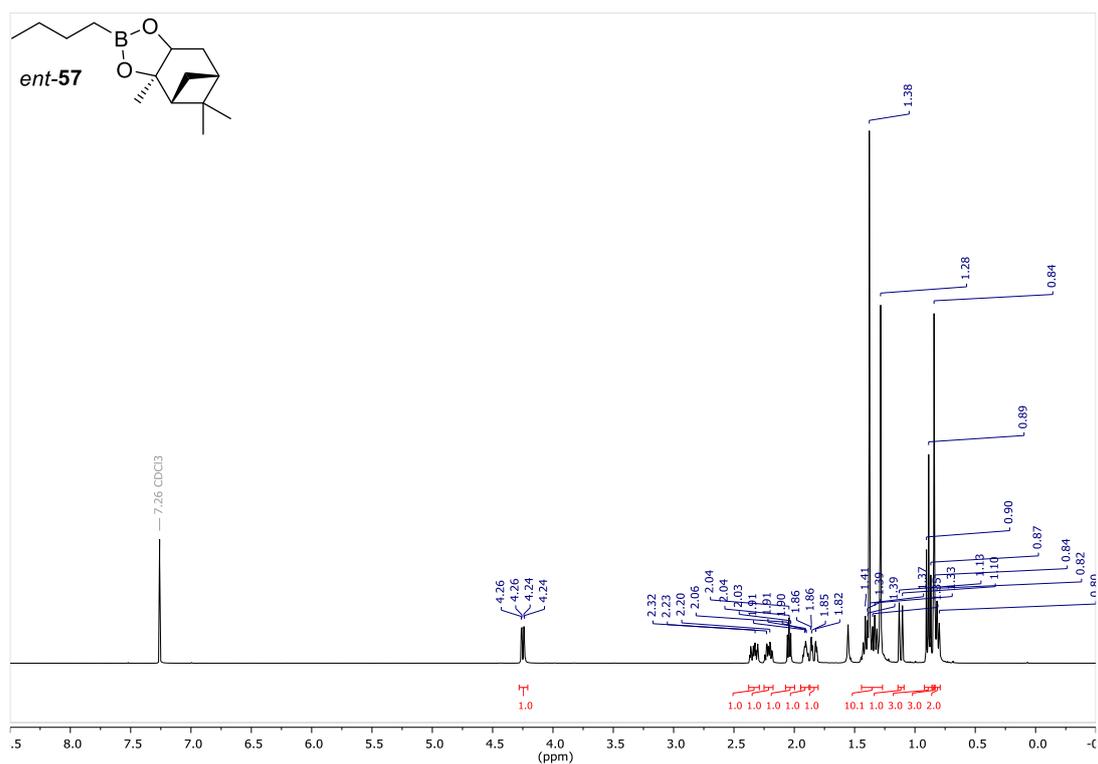
6 Anhang

6.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren

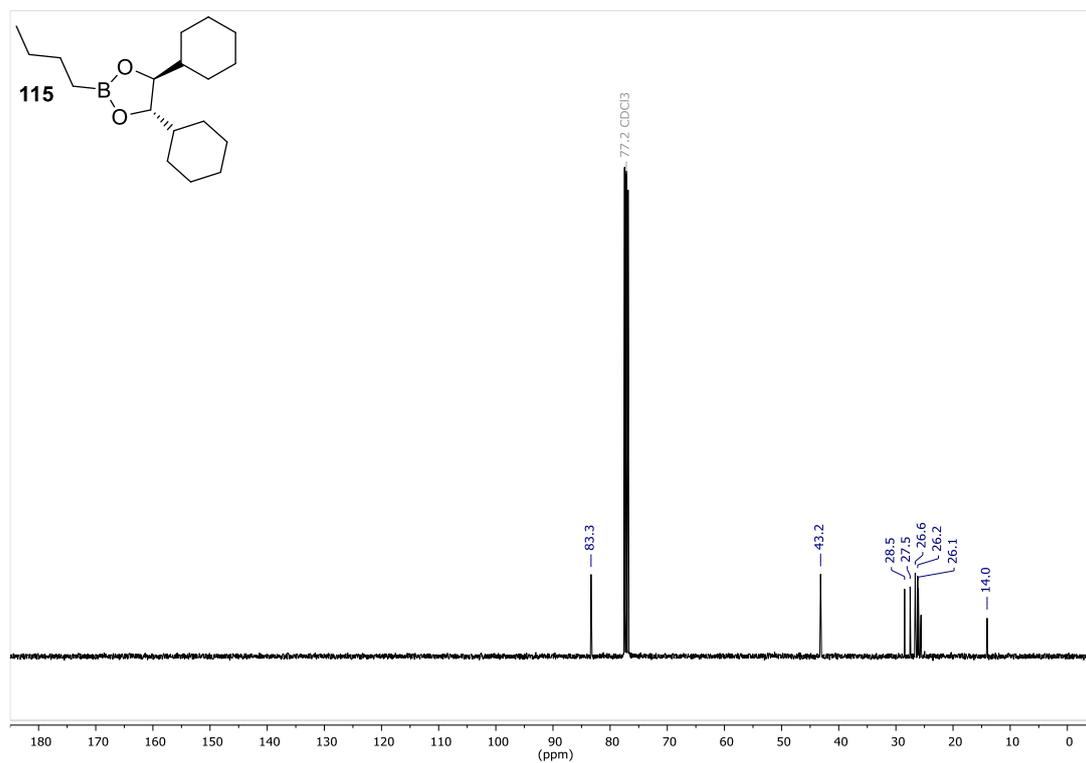
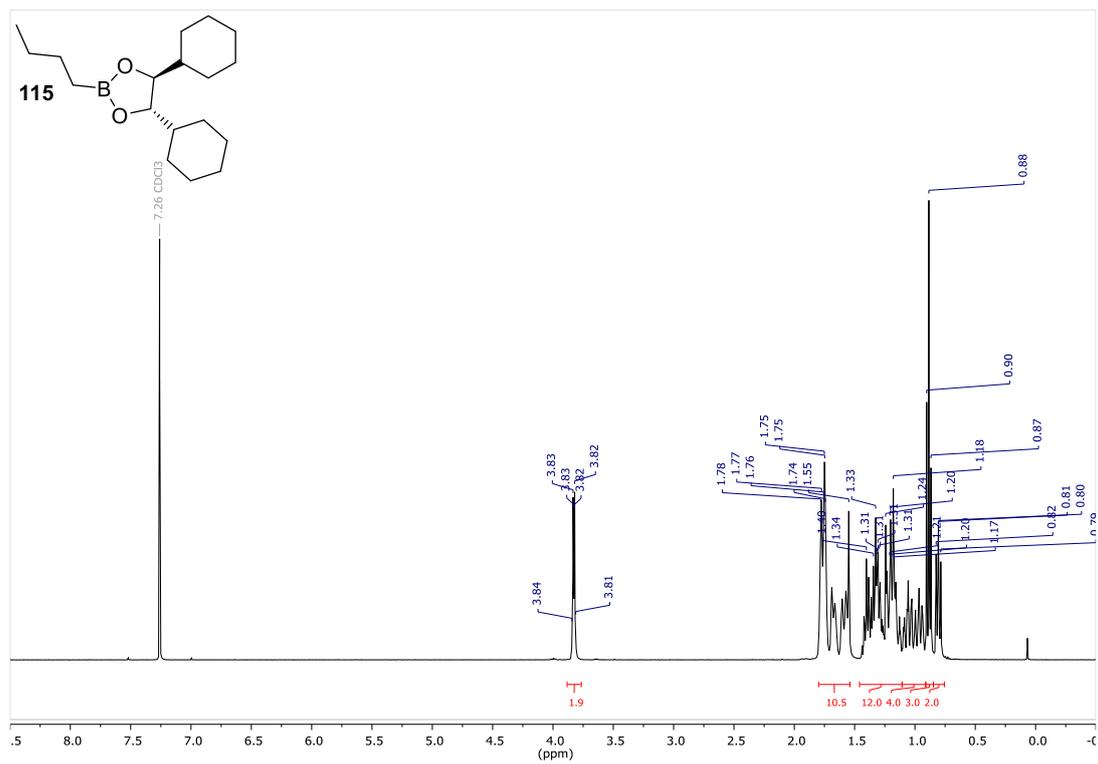
6. Anhang



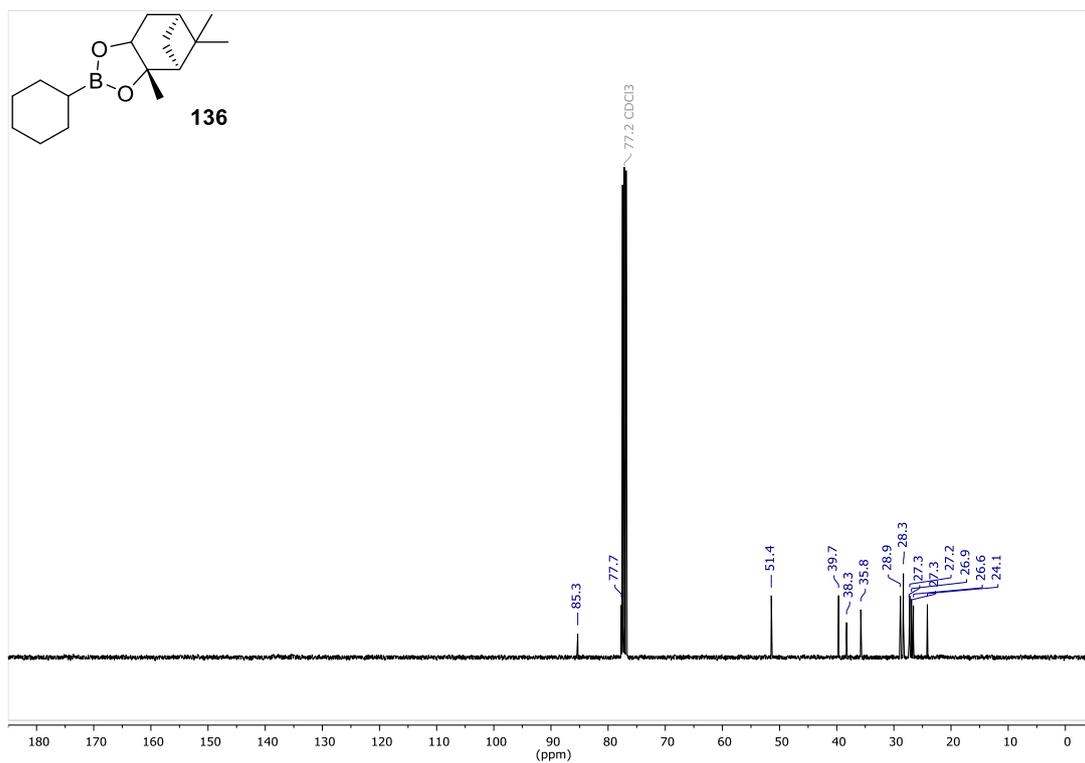
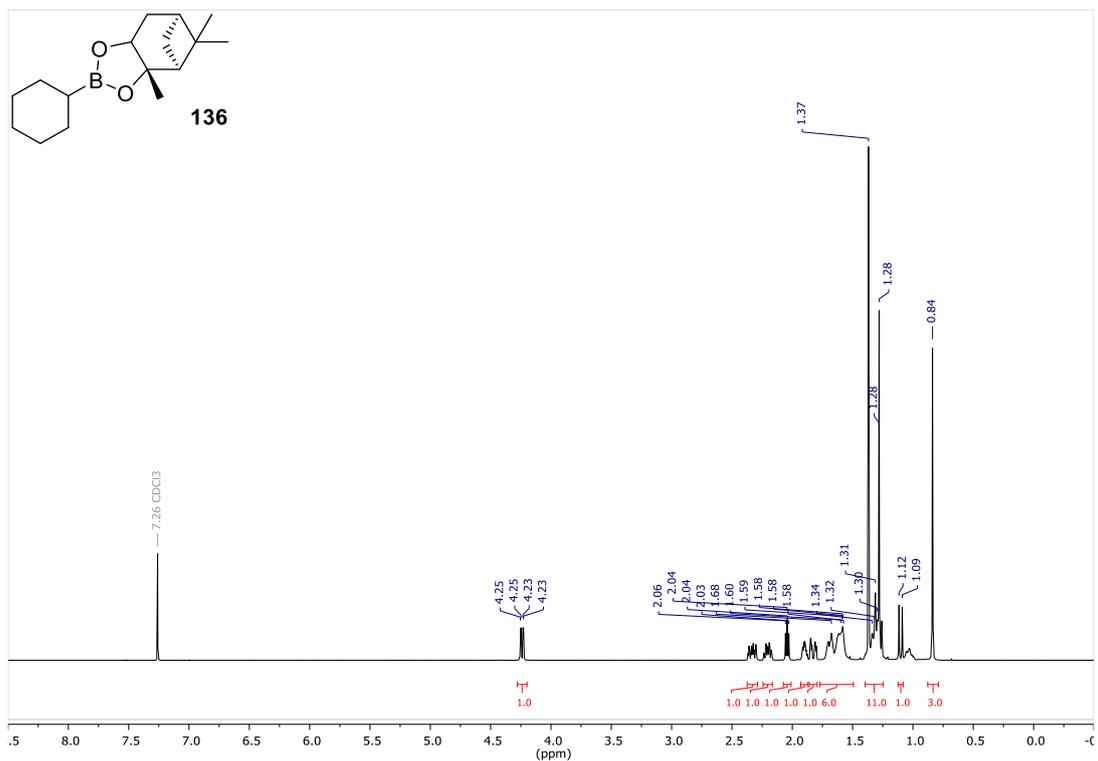
6. Anhang



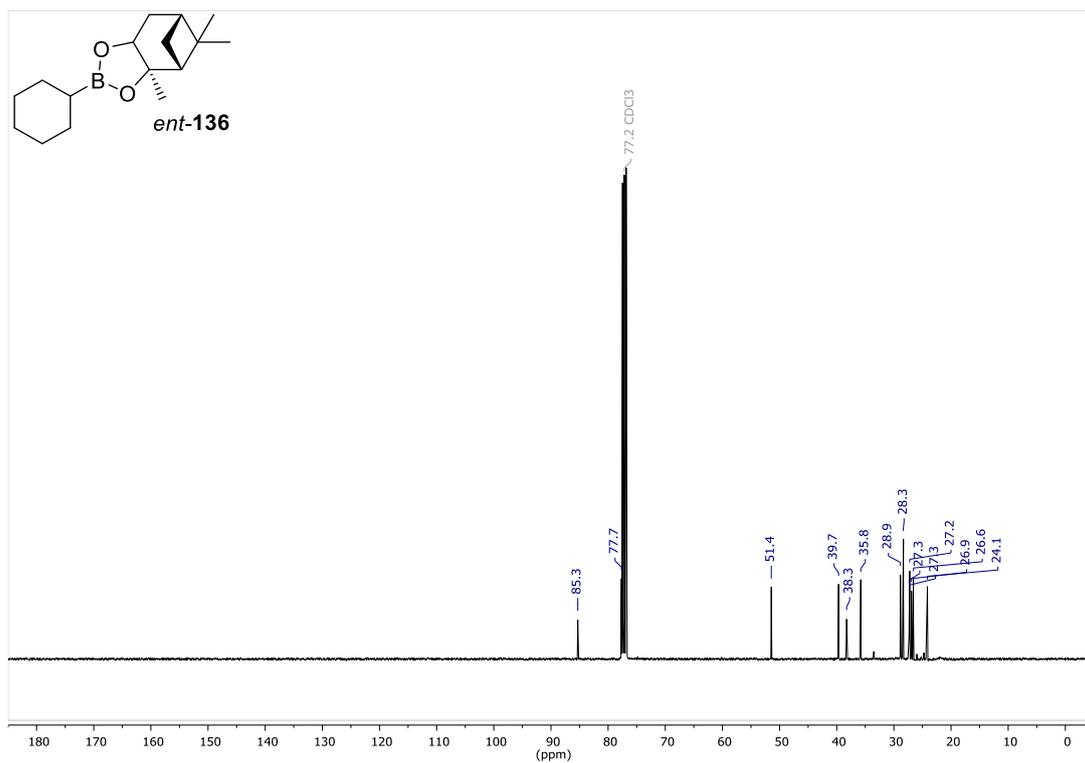
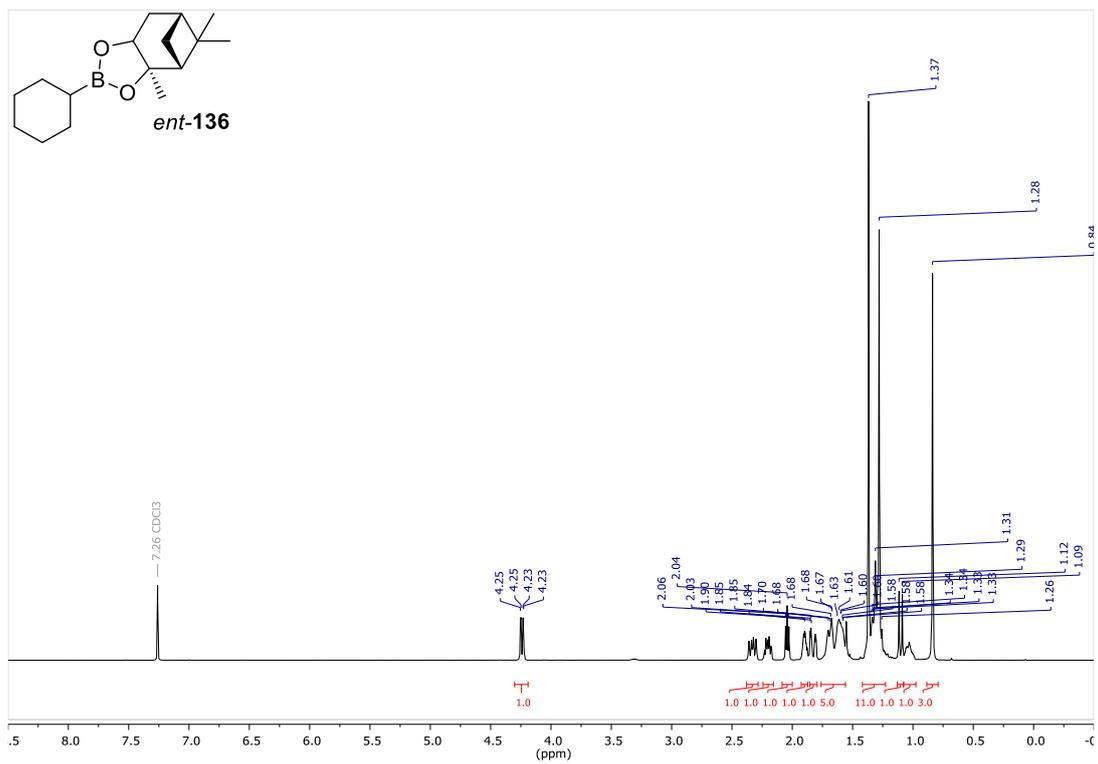
6. Anhang



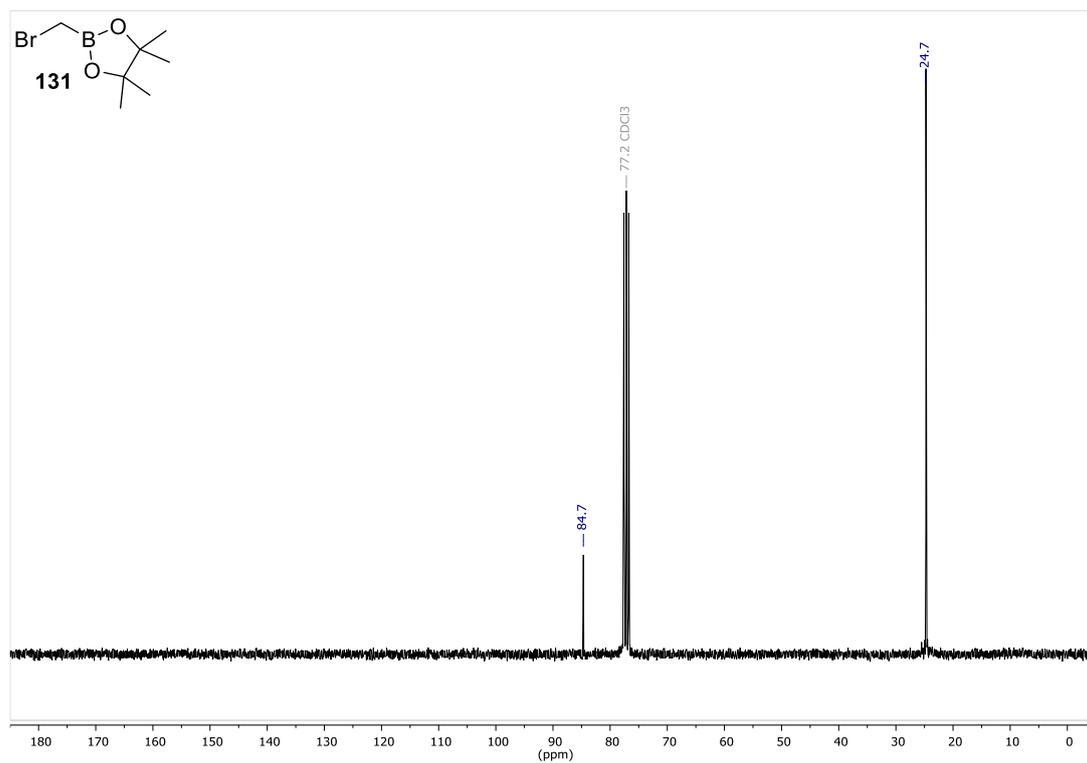
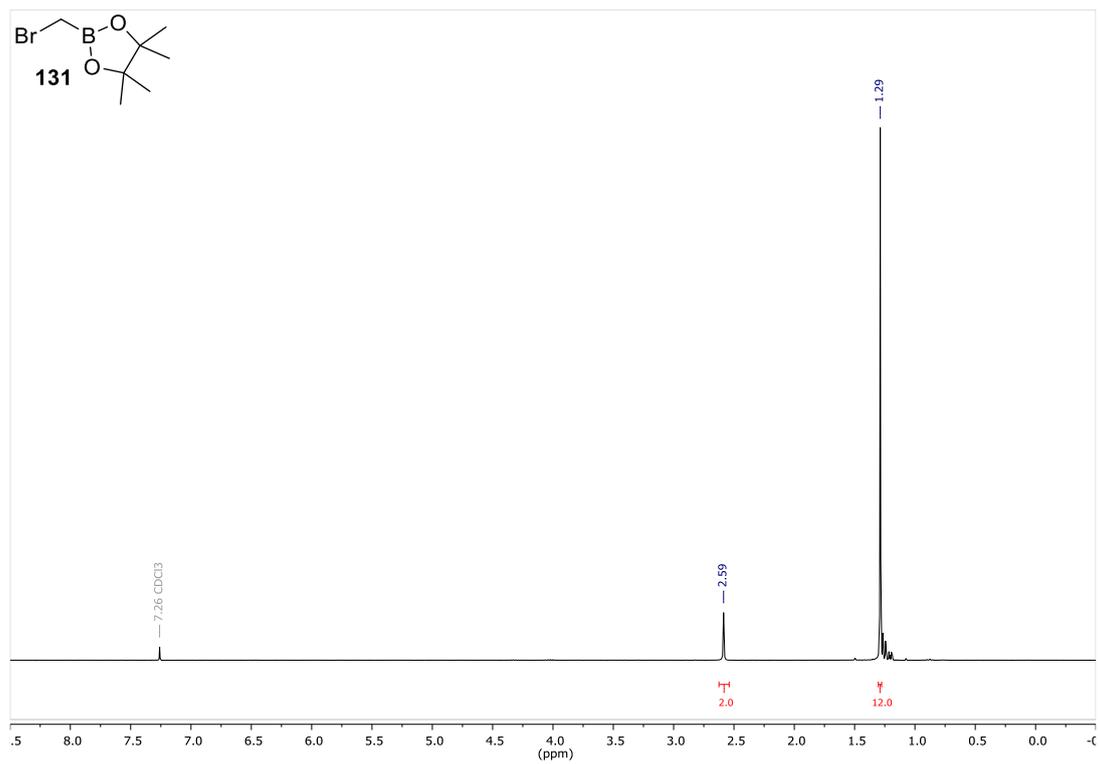
6. Anhang



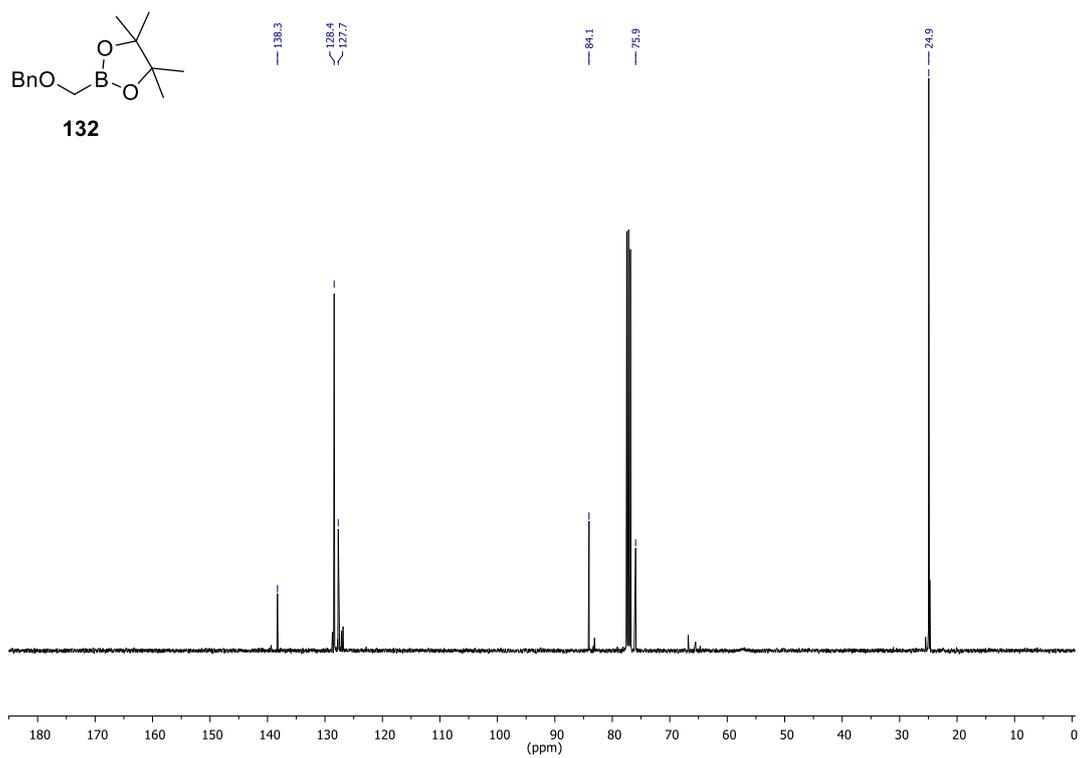
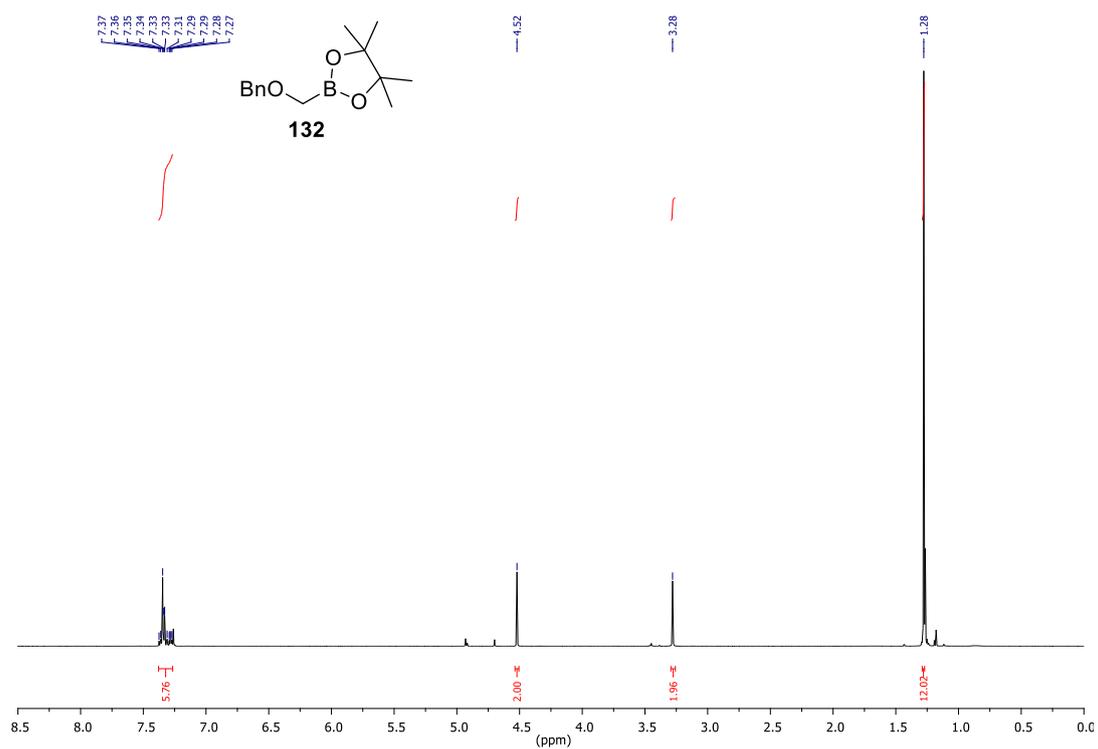
6. Anhang



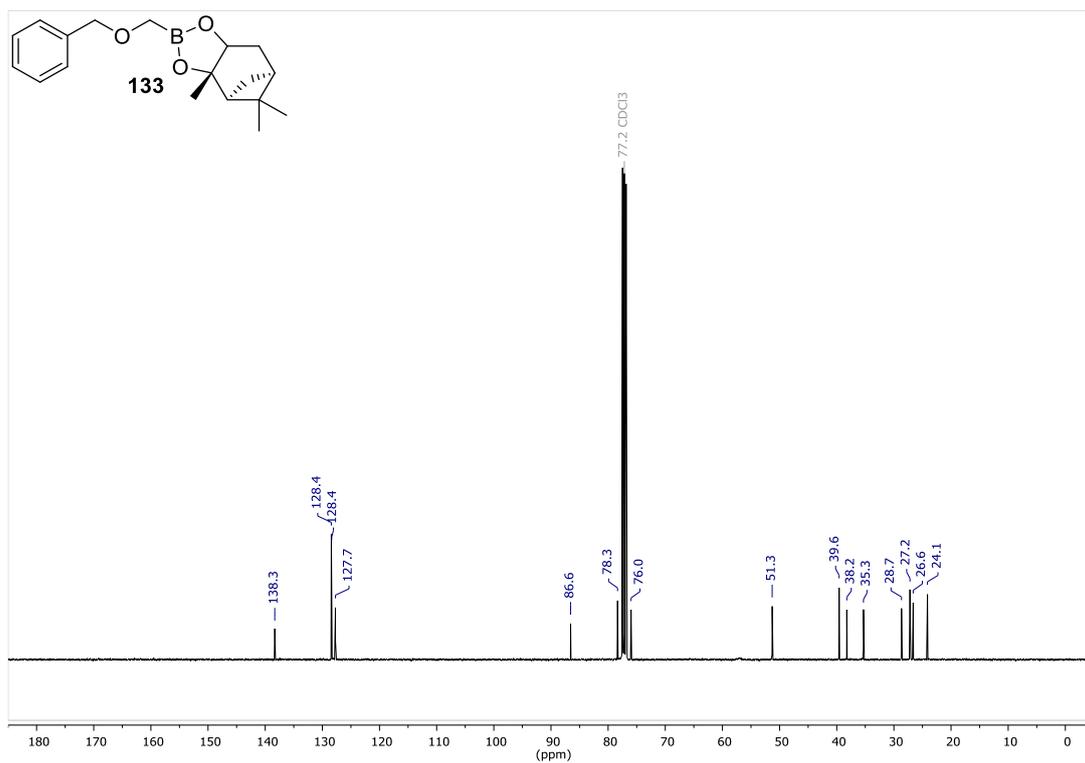
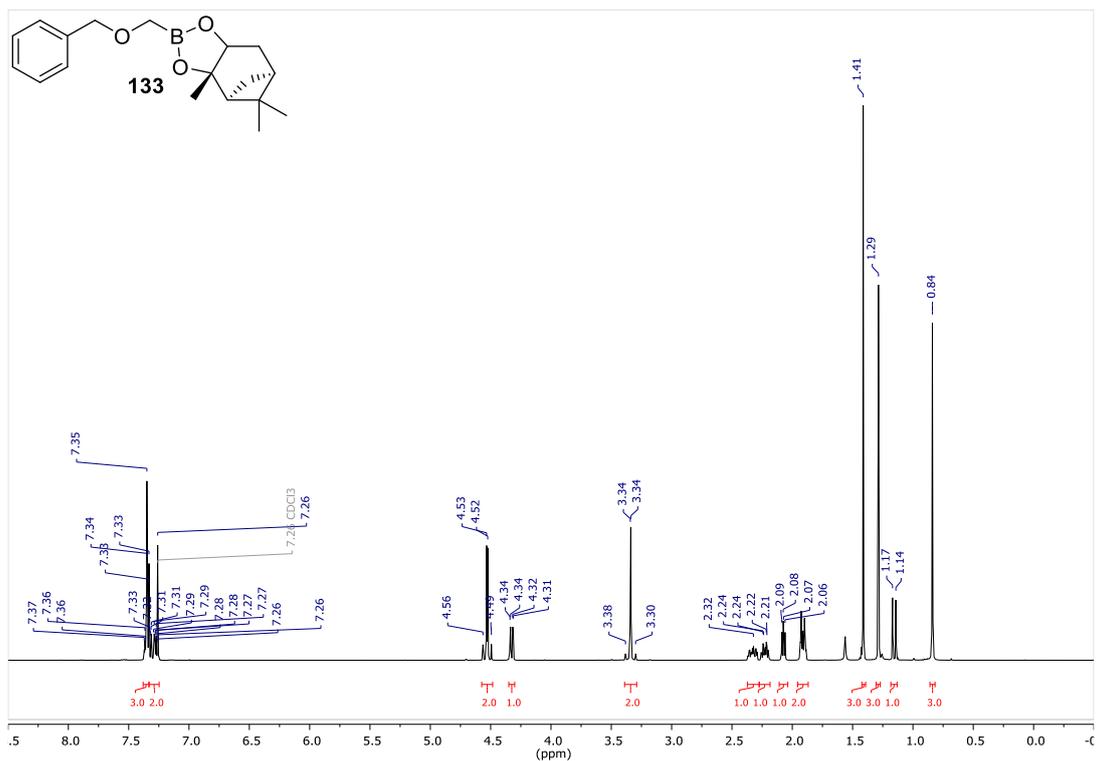
6. Anhang



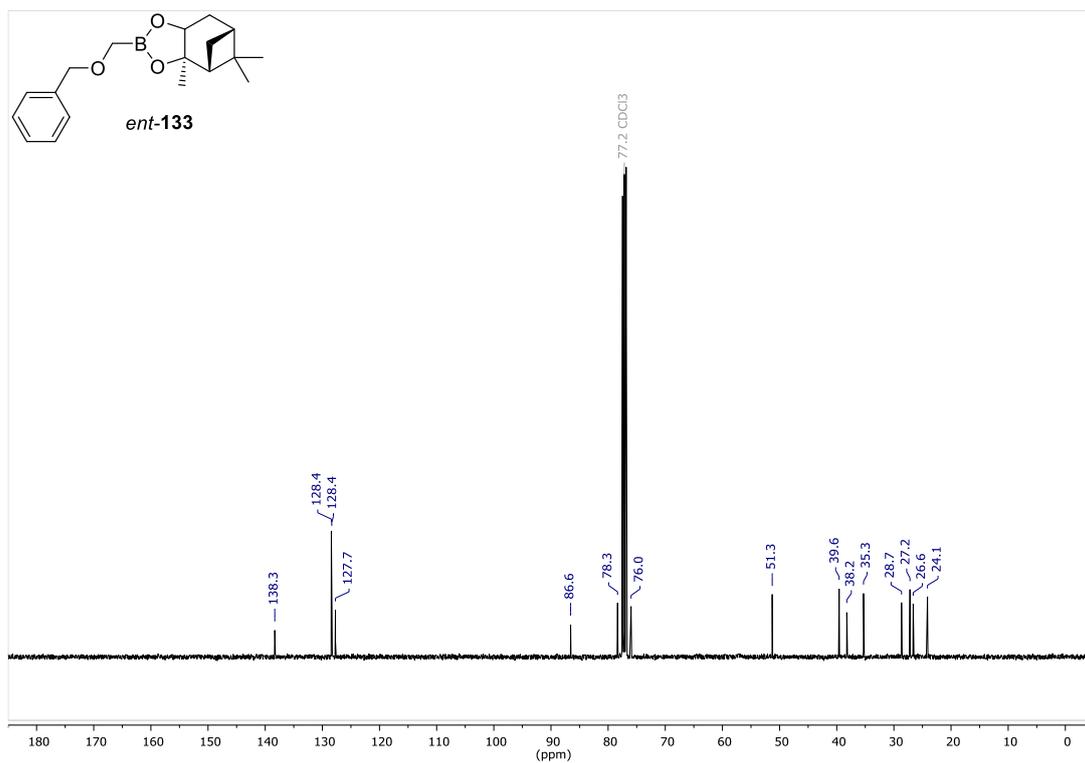
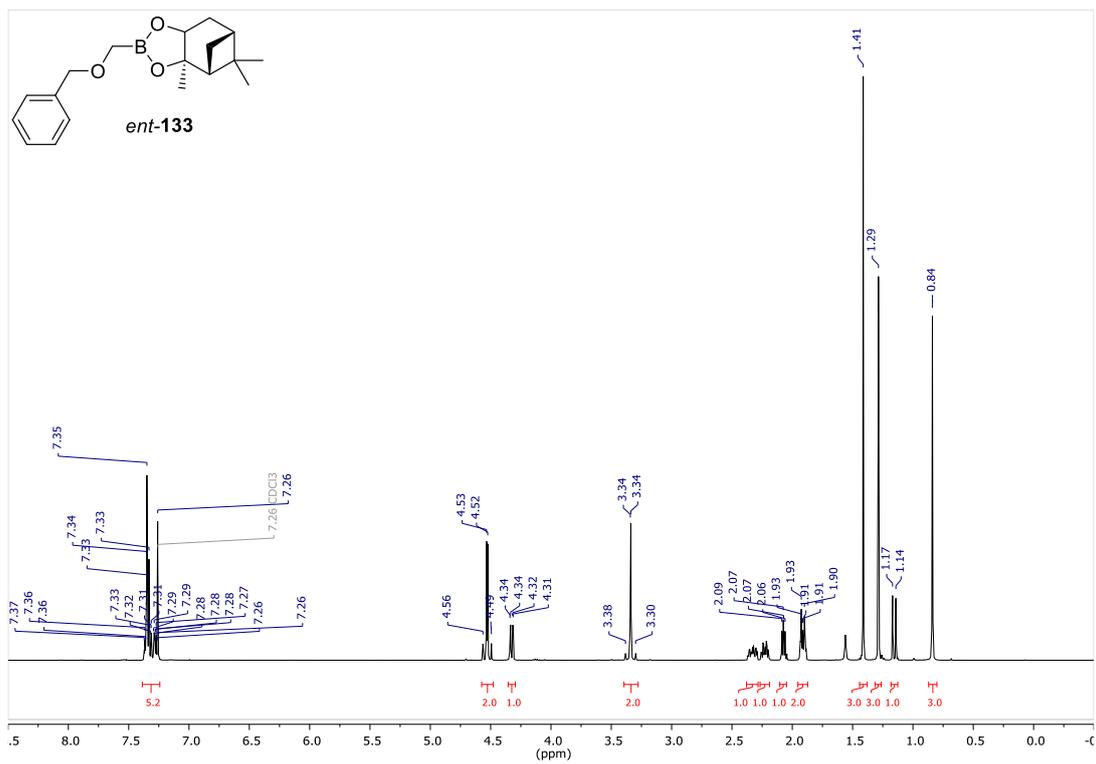
6. Anhang



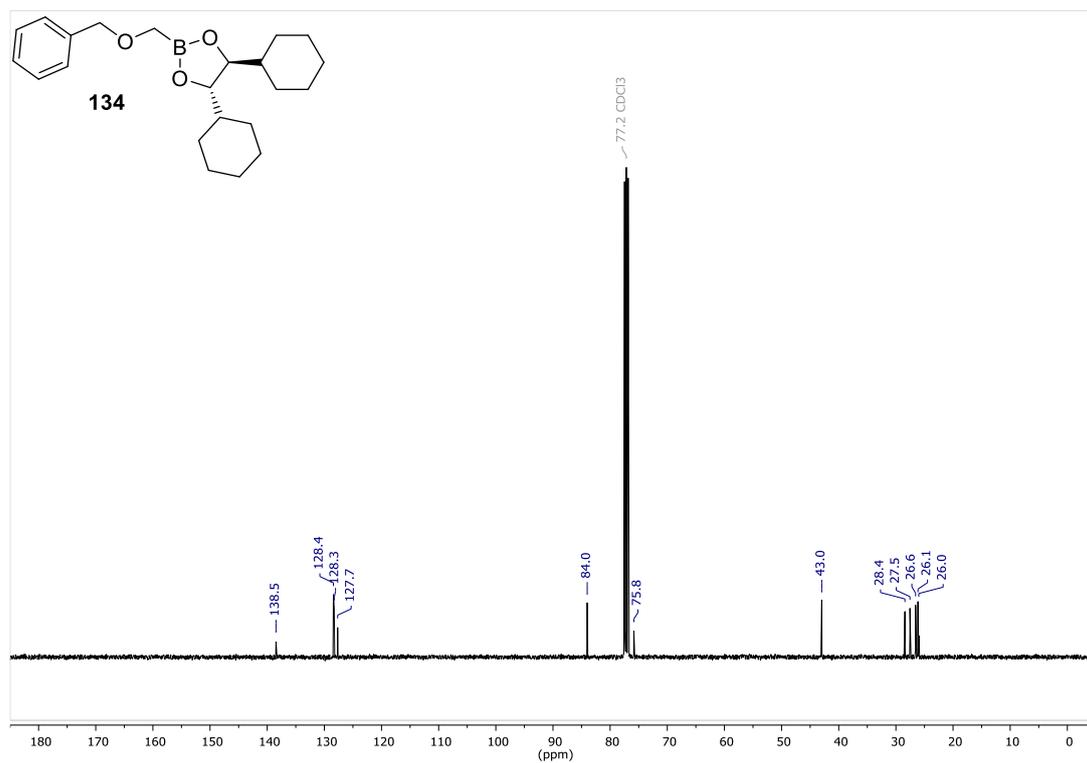
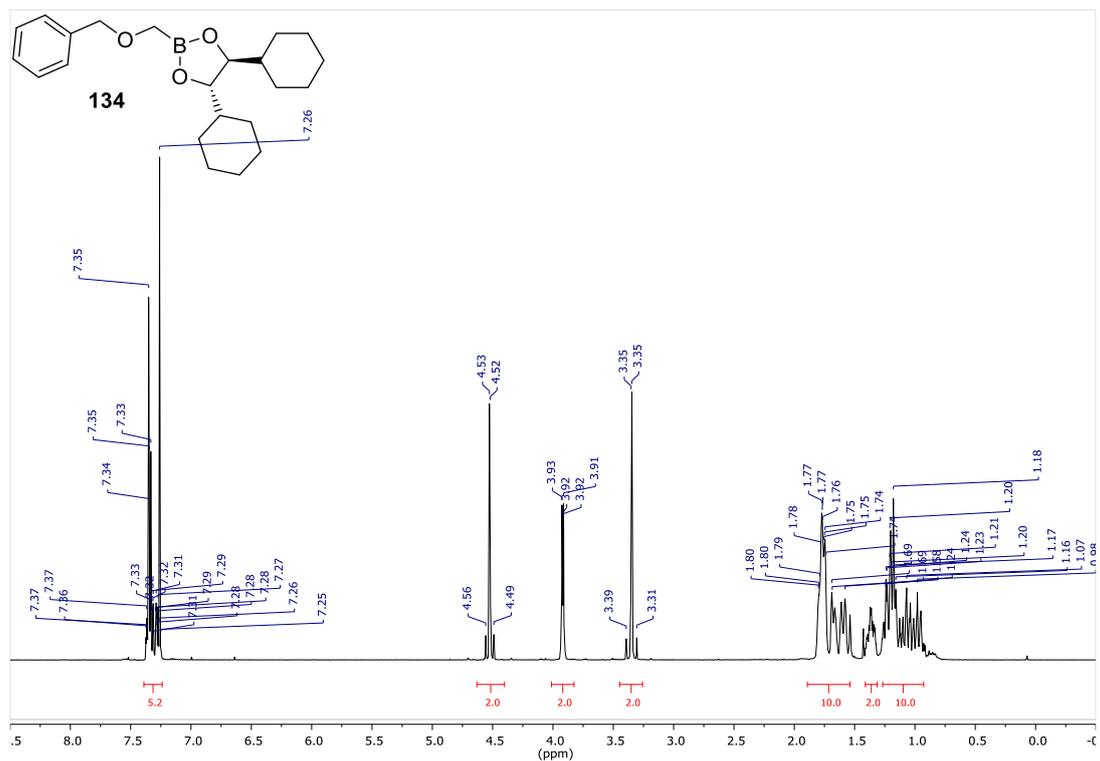
6. Anhang



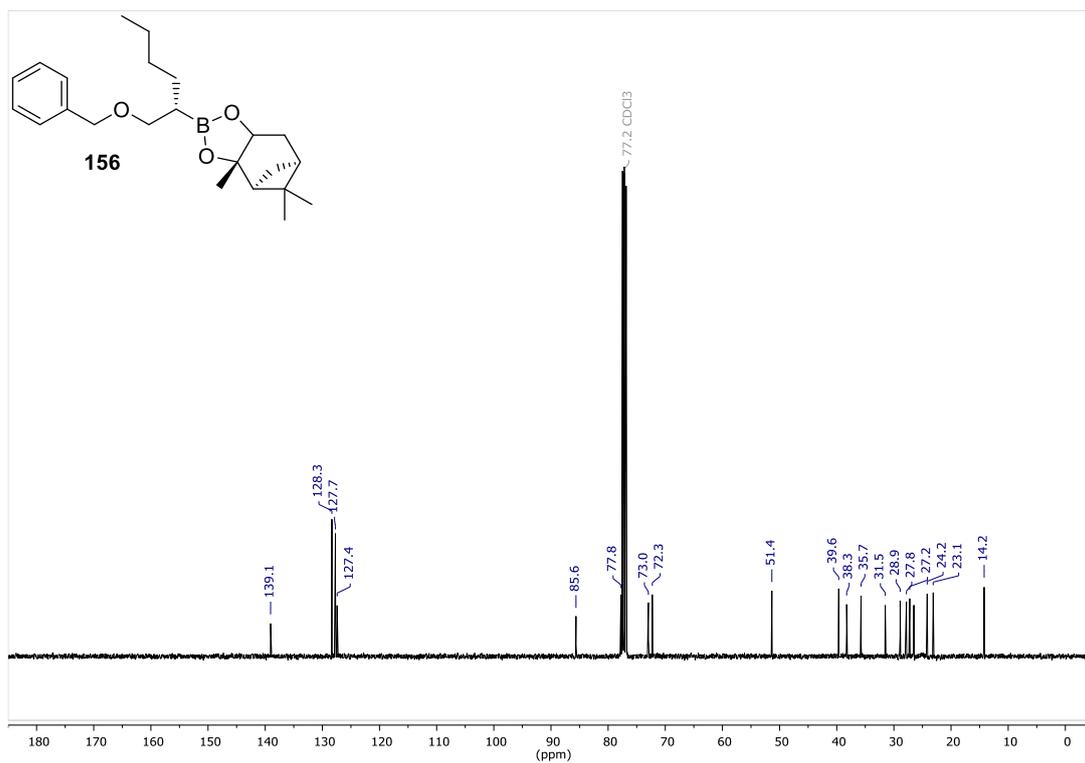
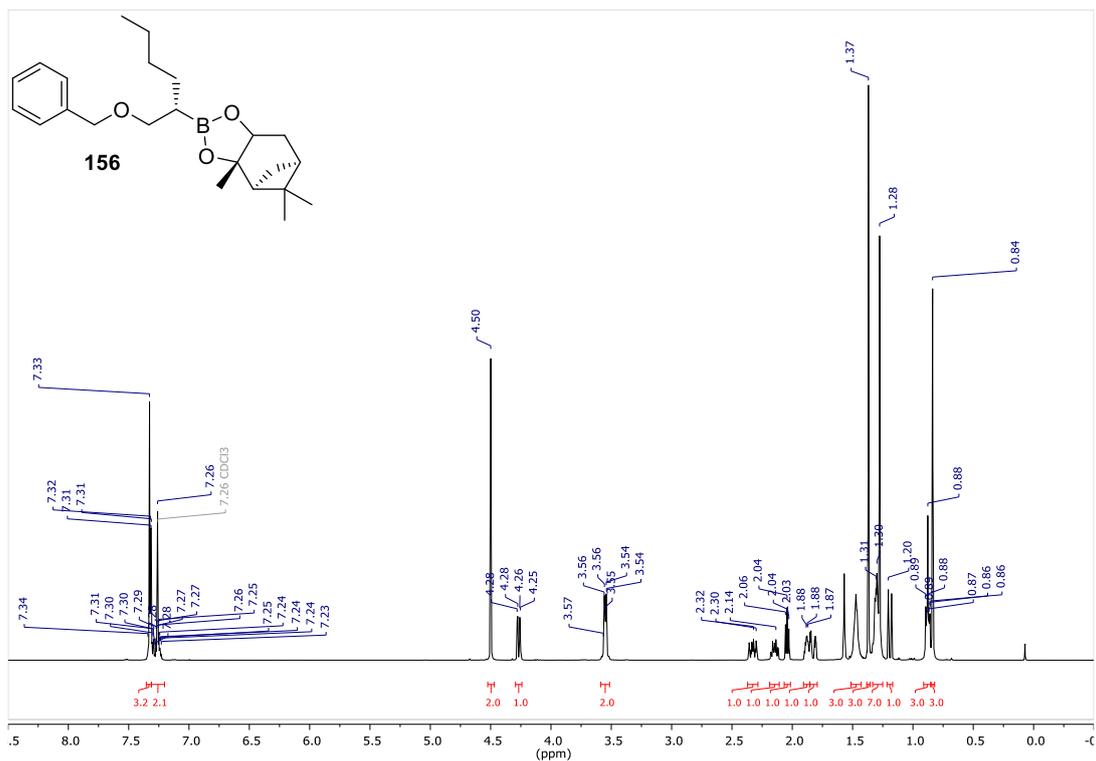
6. Anhang



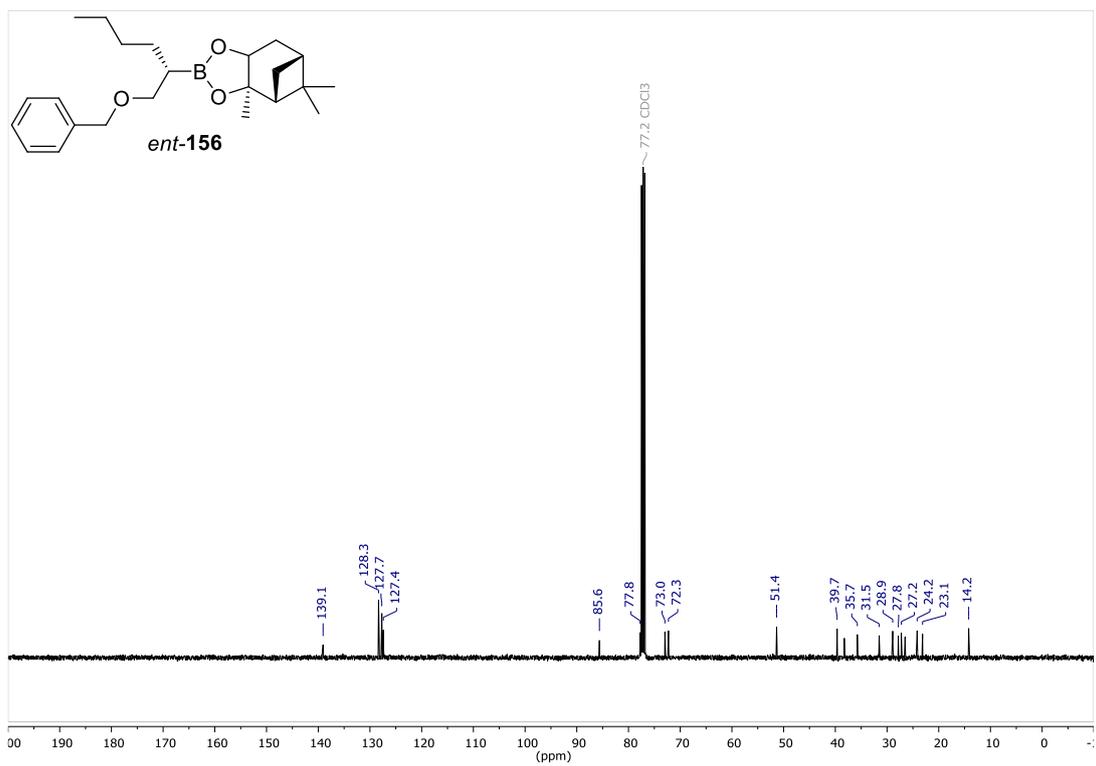
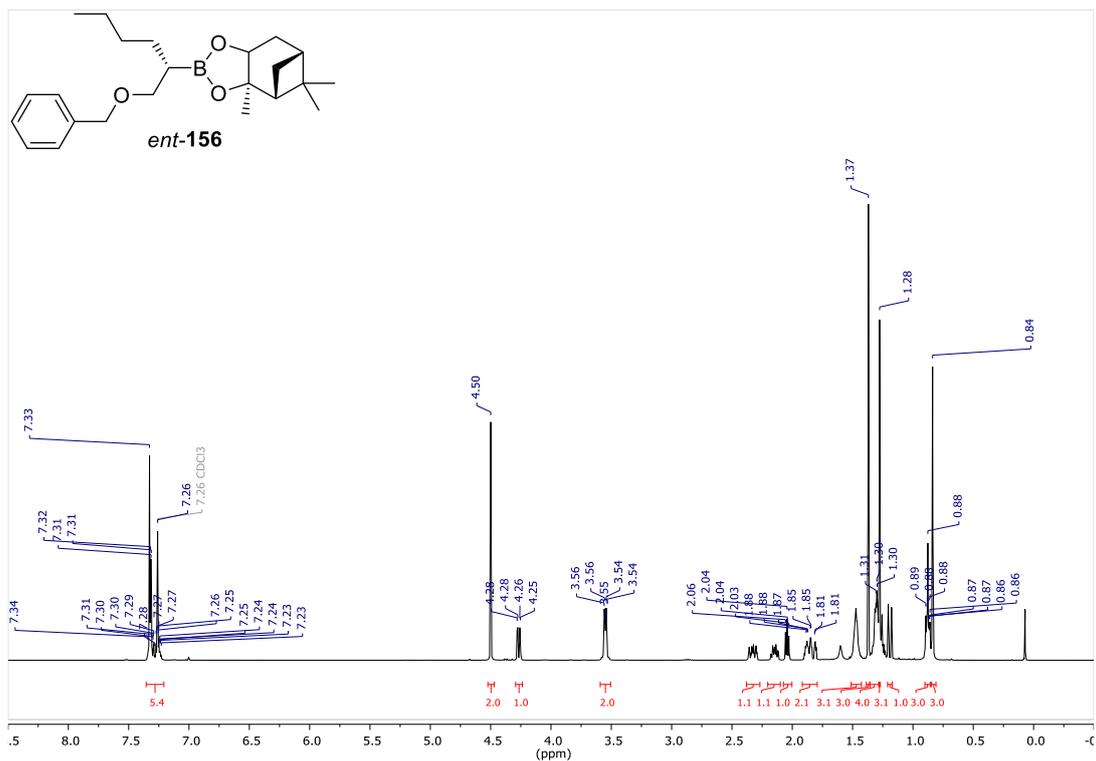
6. Anhang



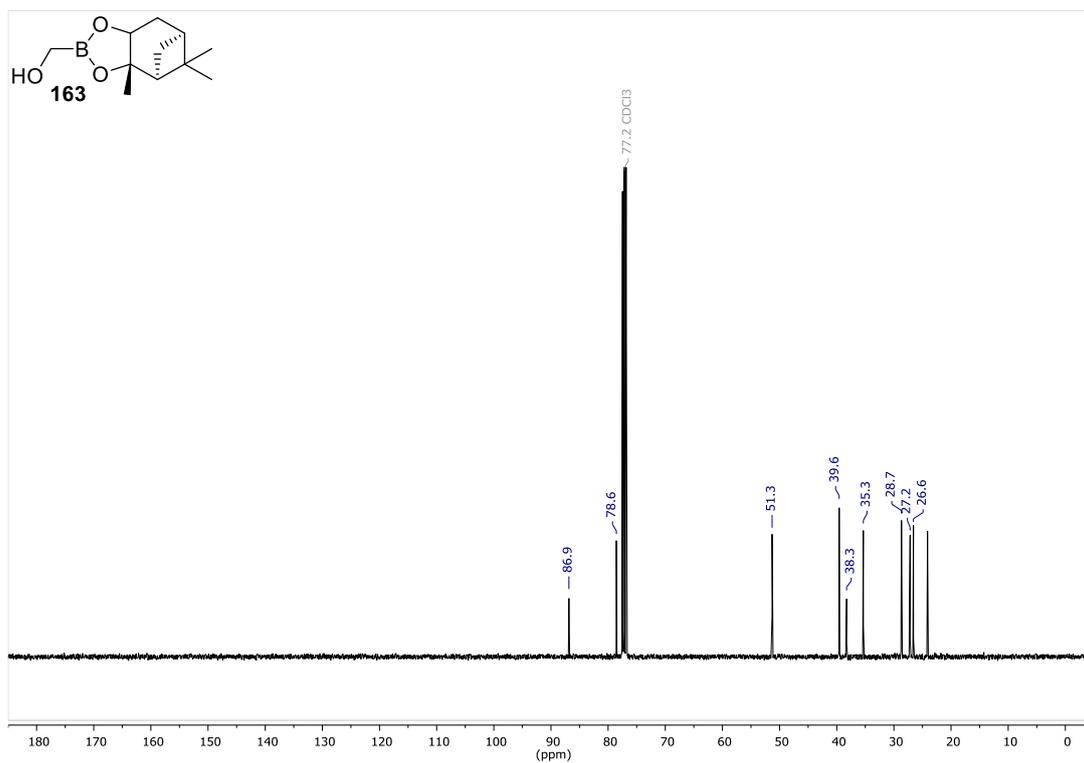
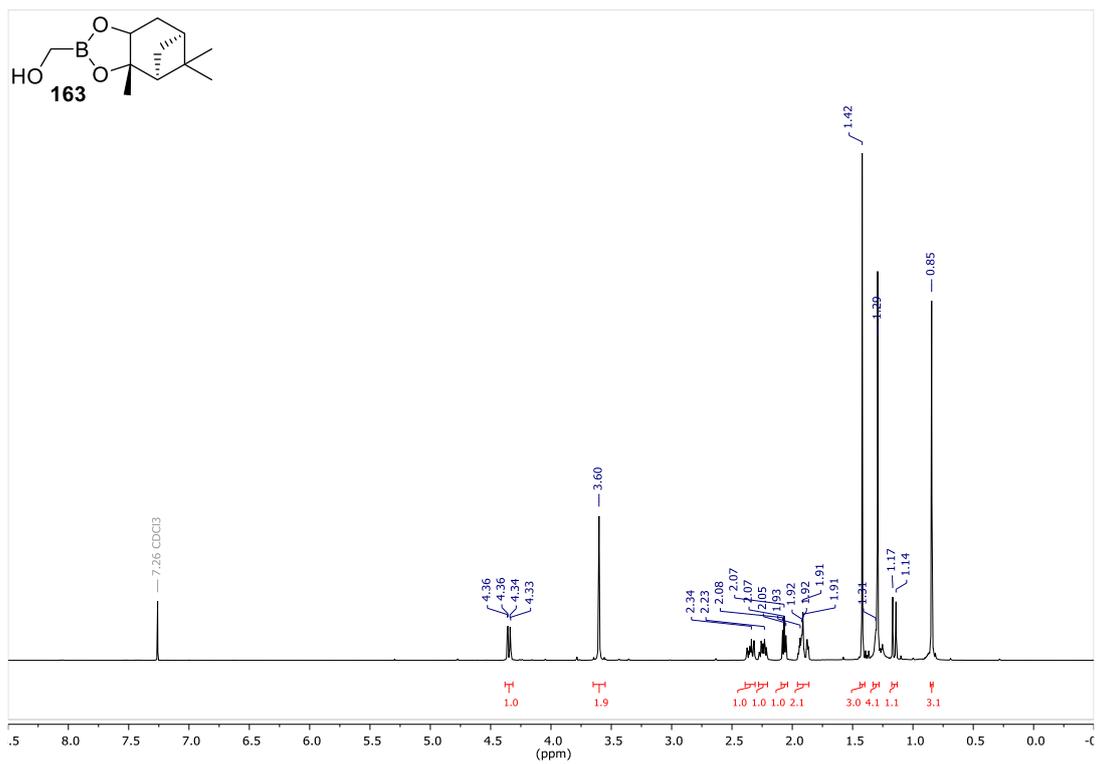
6. Anhang



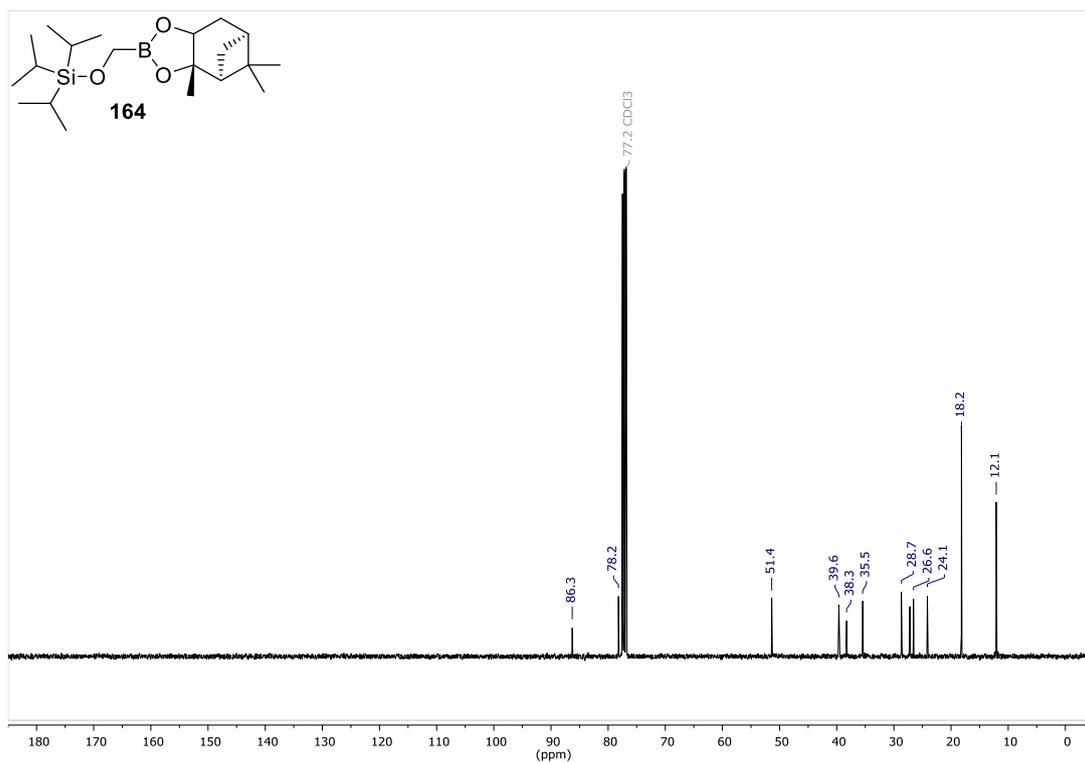
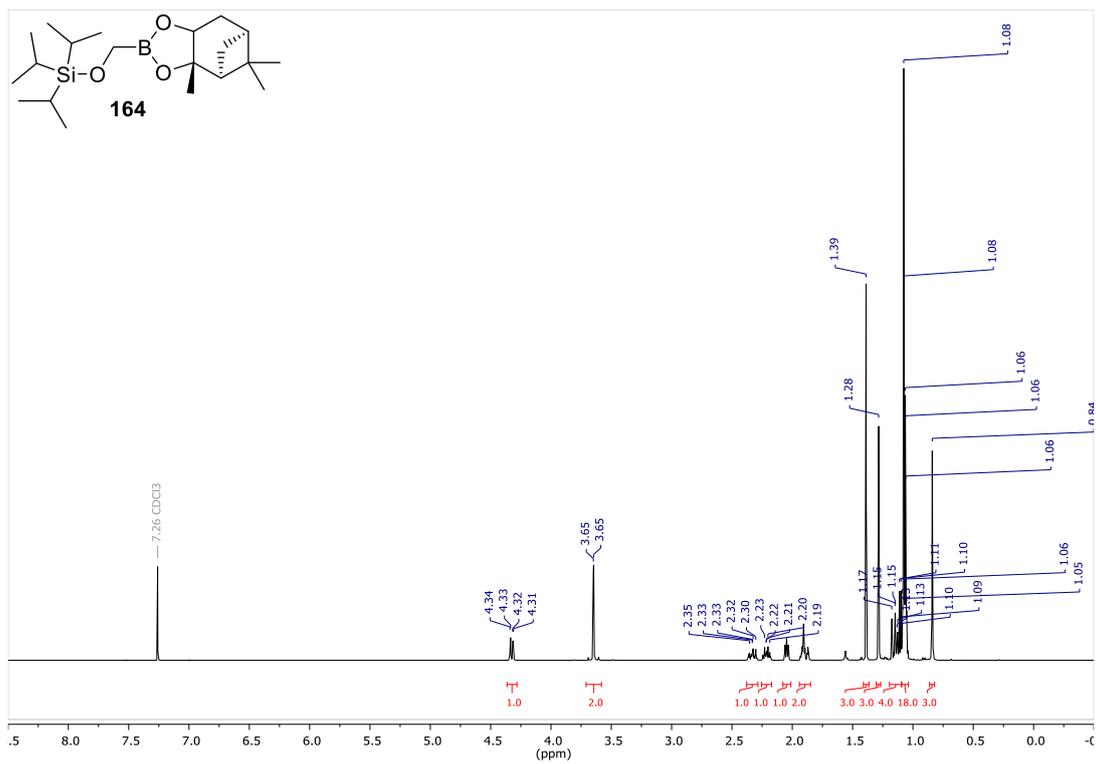
6. Anhang



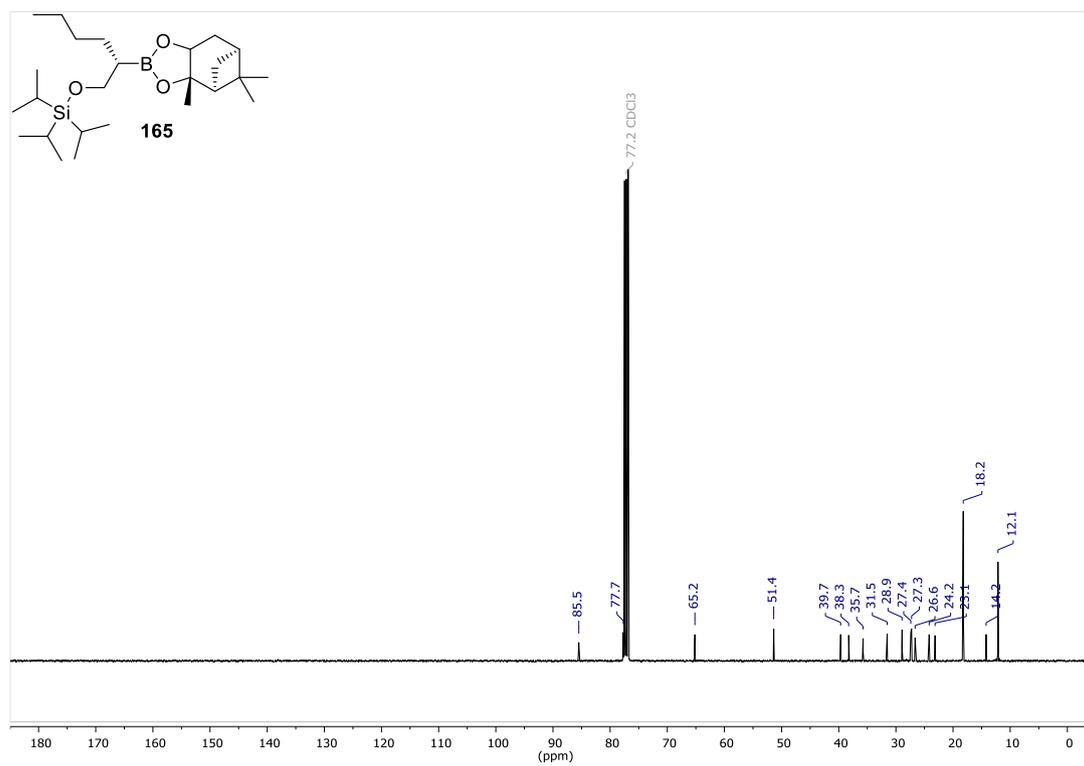
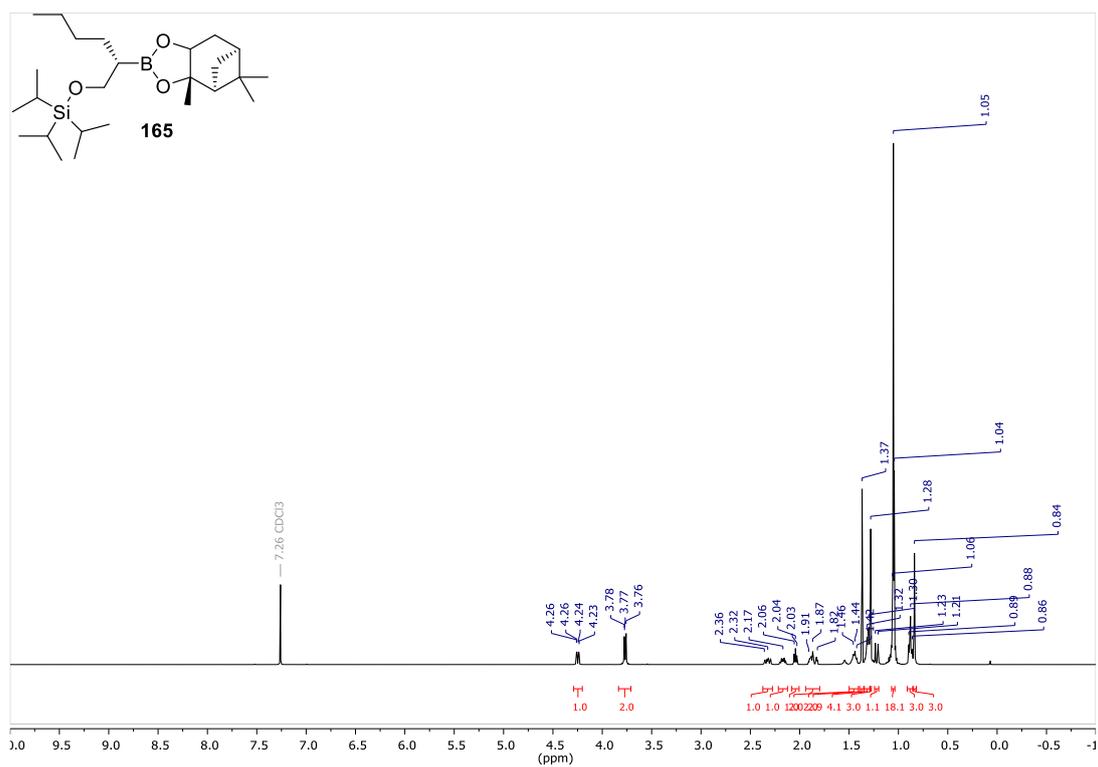
6. Anhang



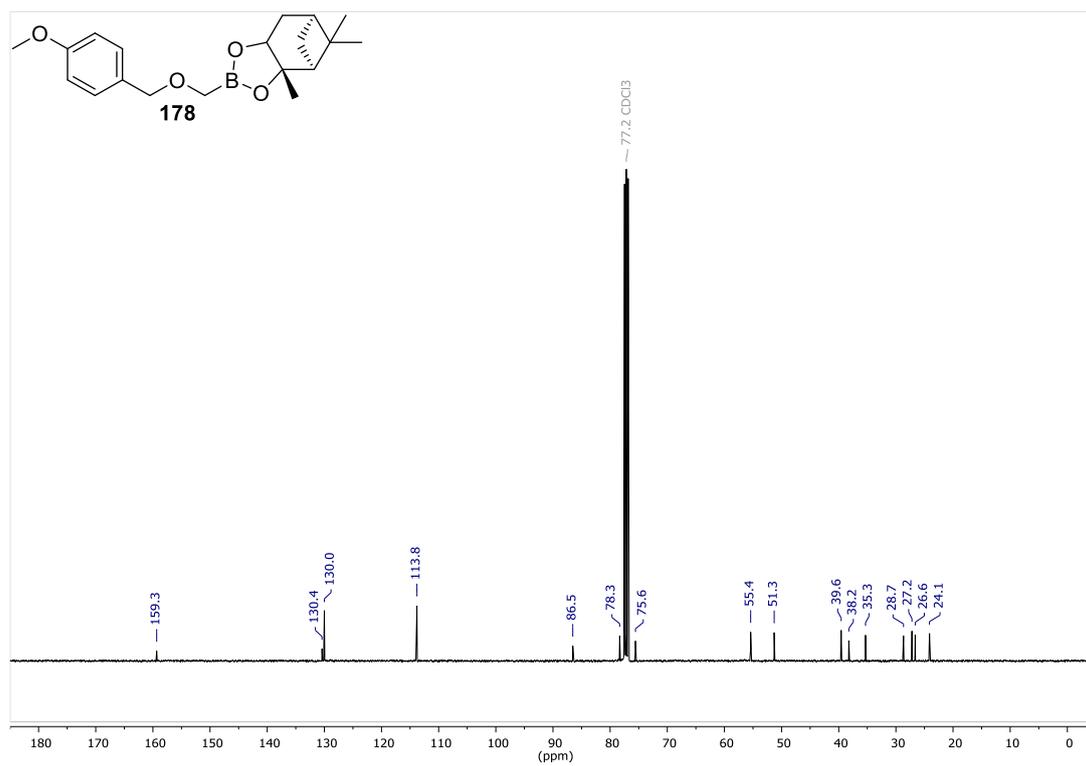
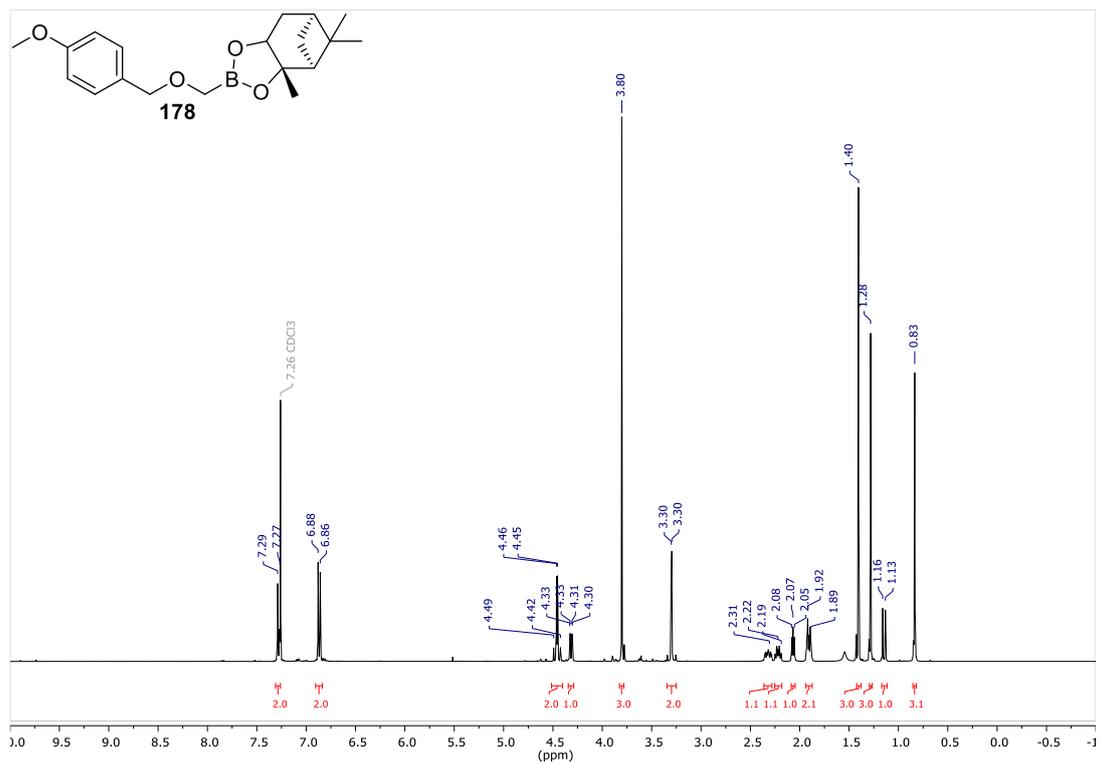
6. Anhang



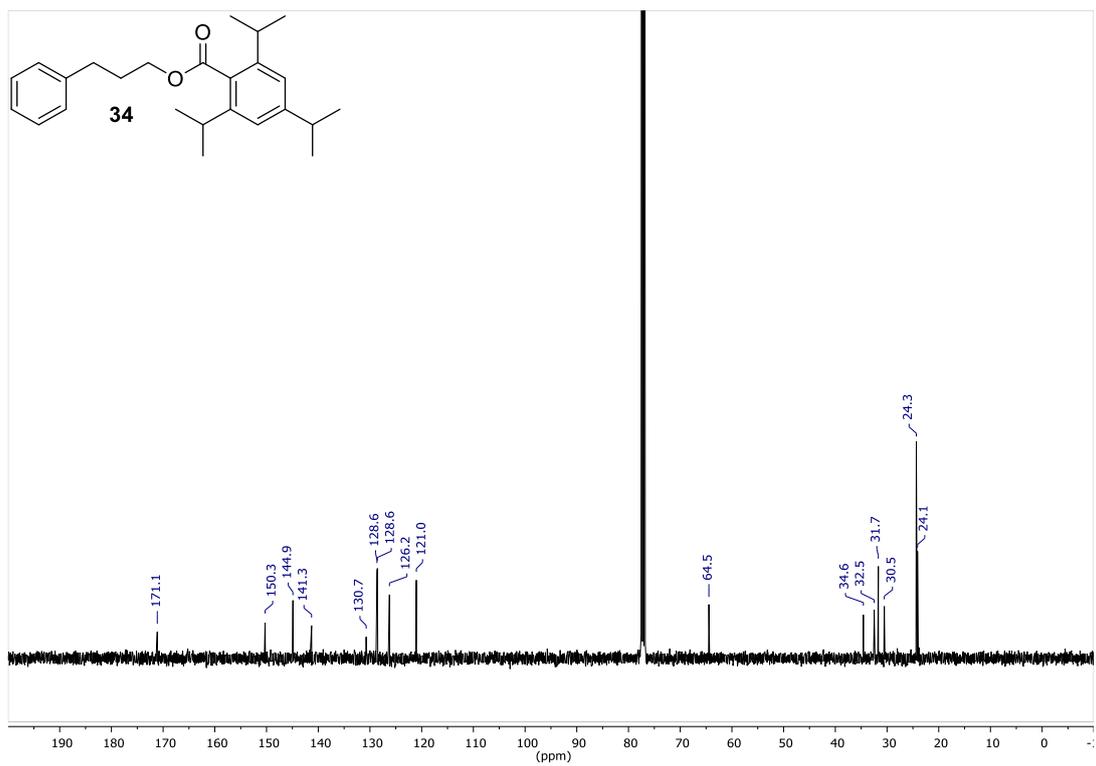
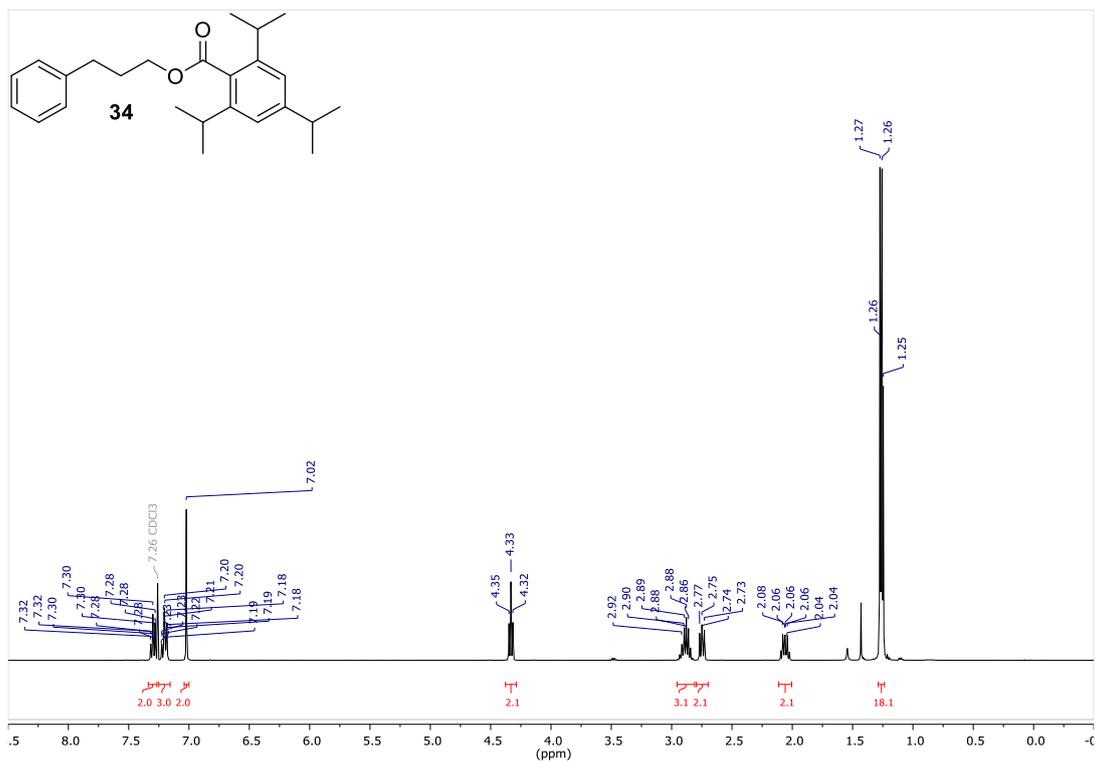
6. Anhang



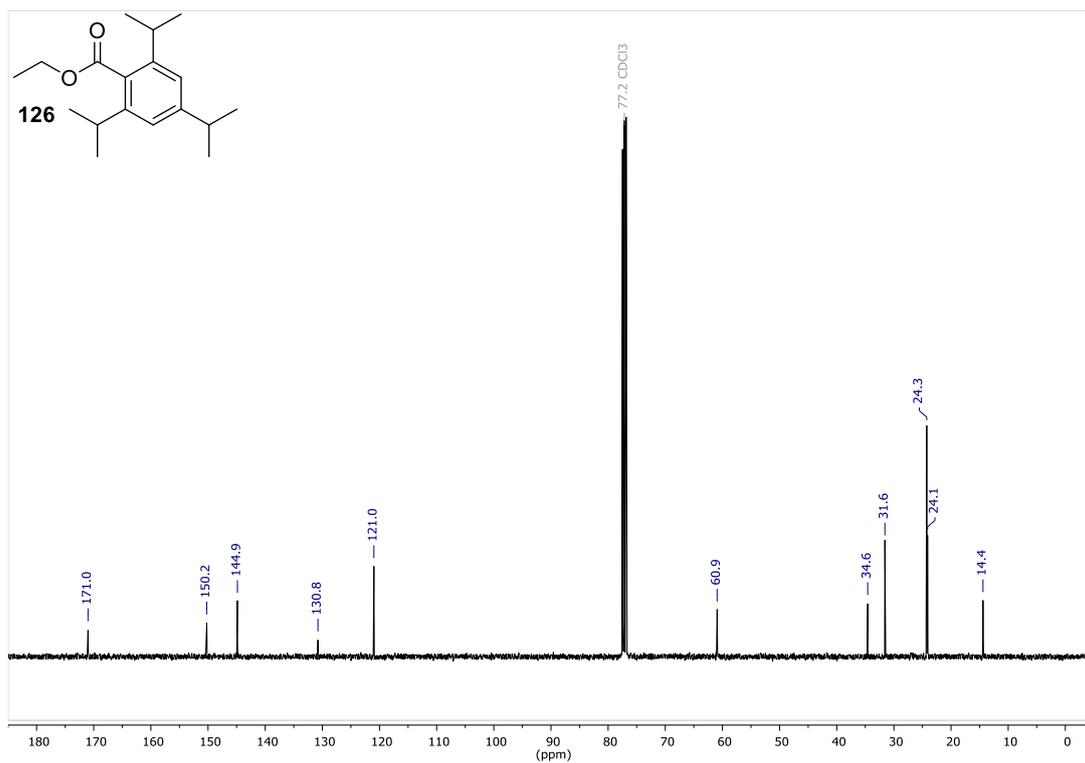
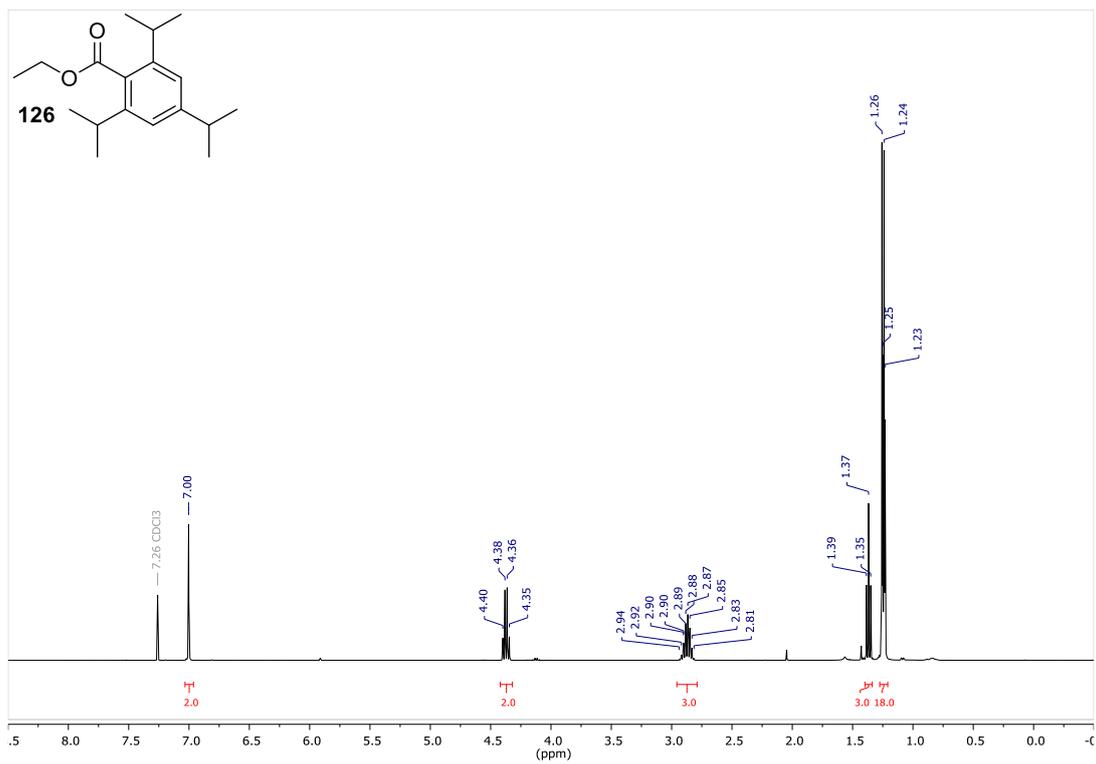
6. Anhang



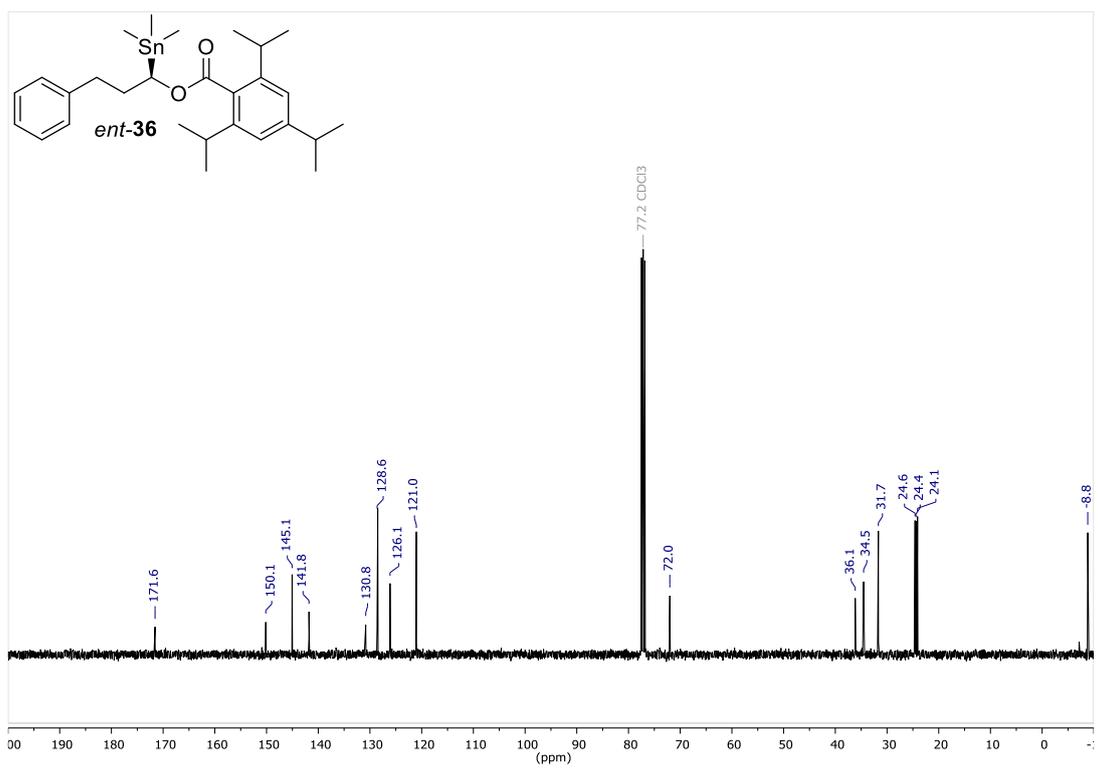
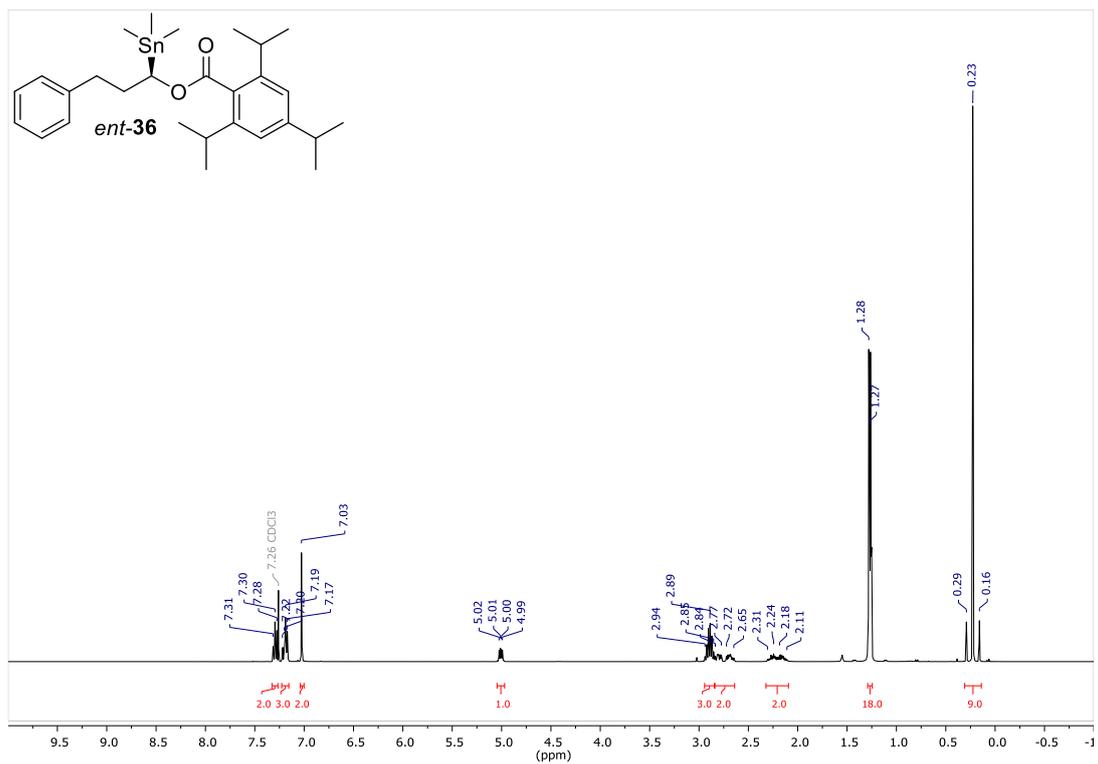
6. Anhang



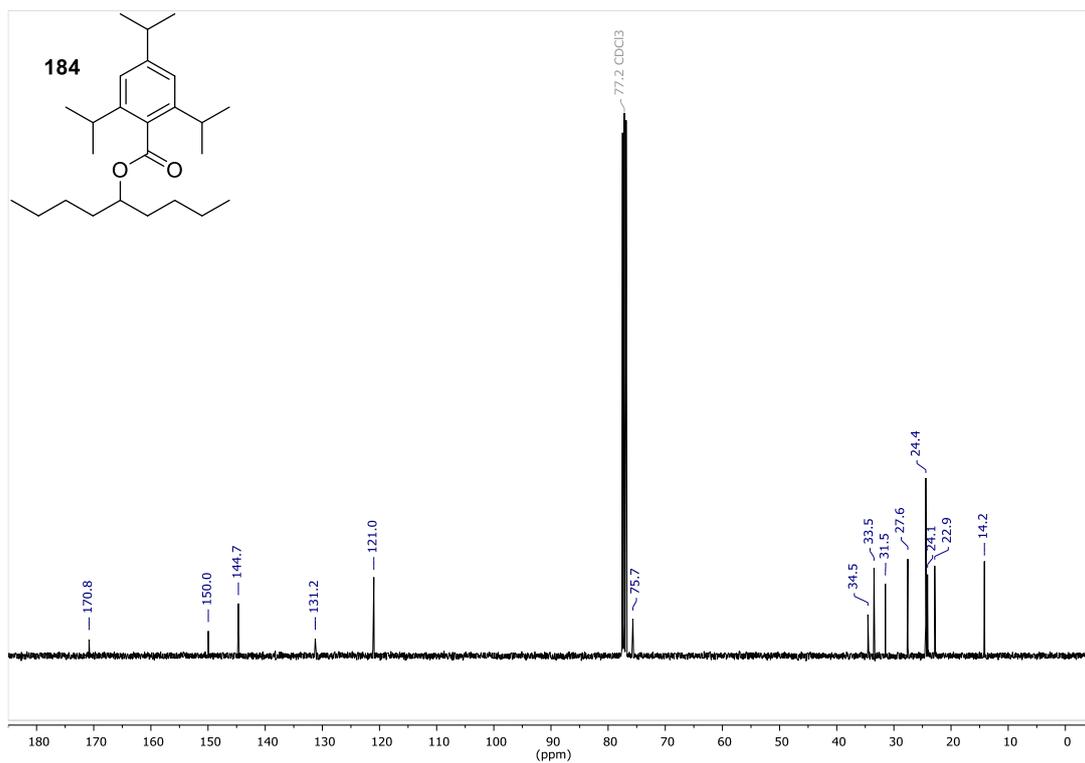
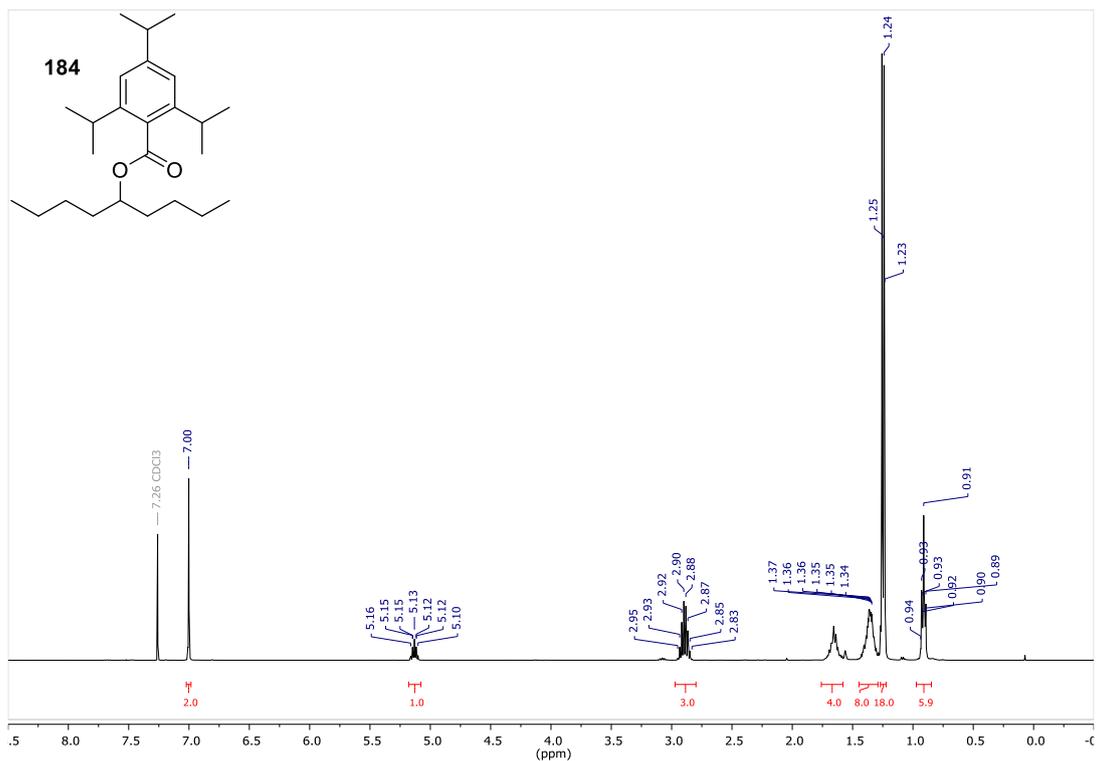
6. Anhang



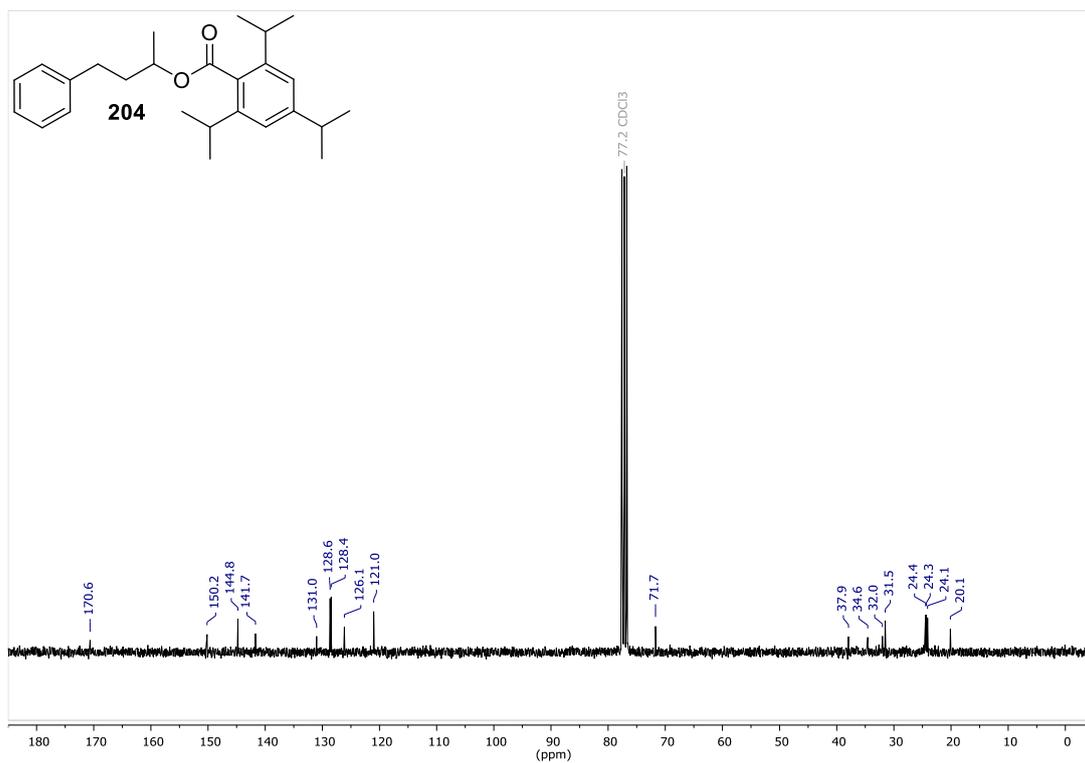
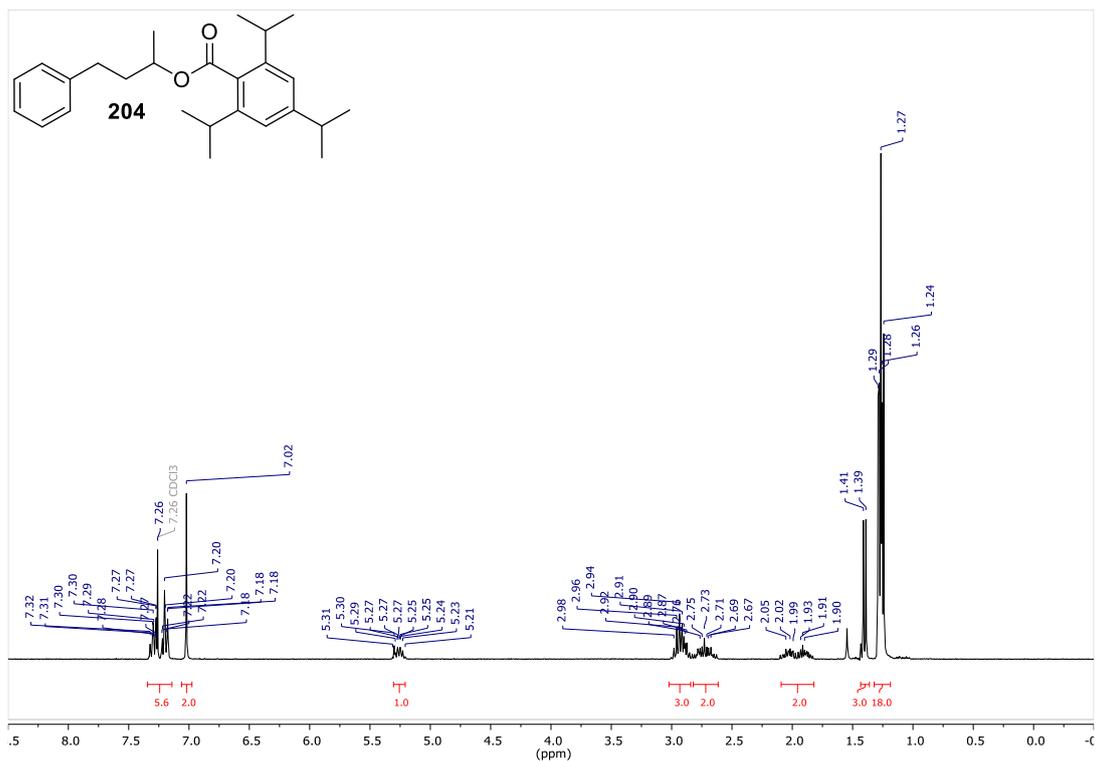
6. Anhang



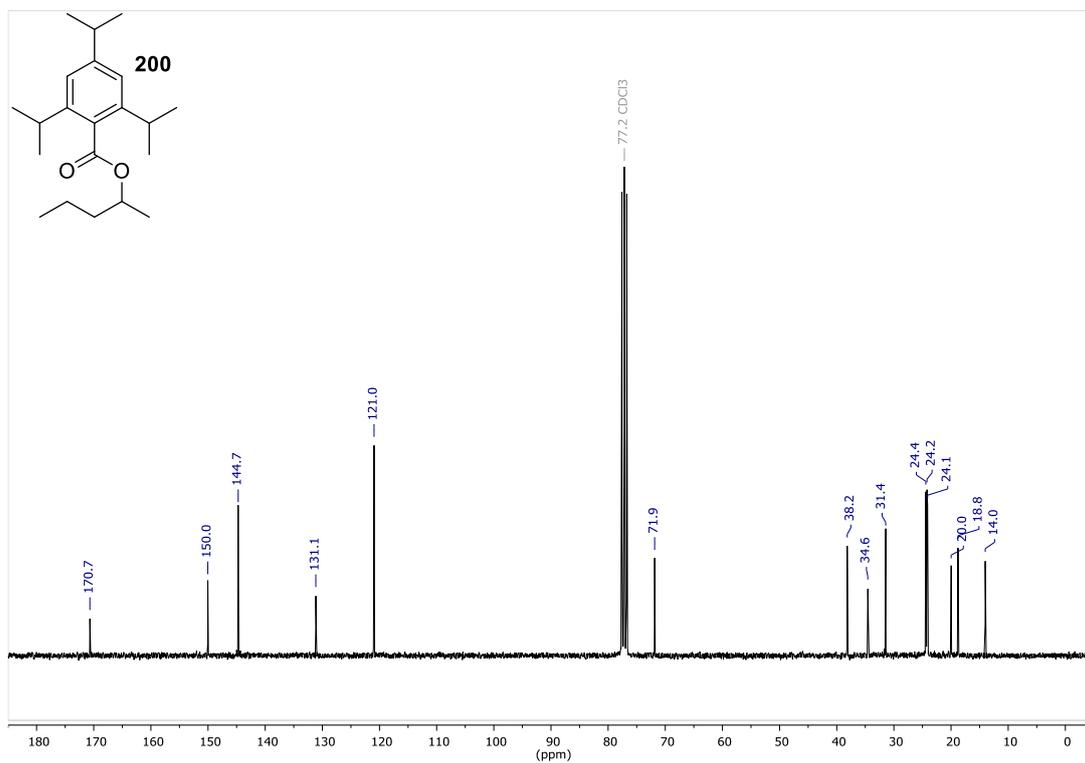
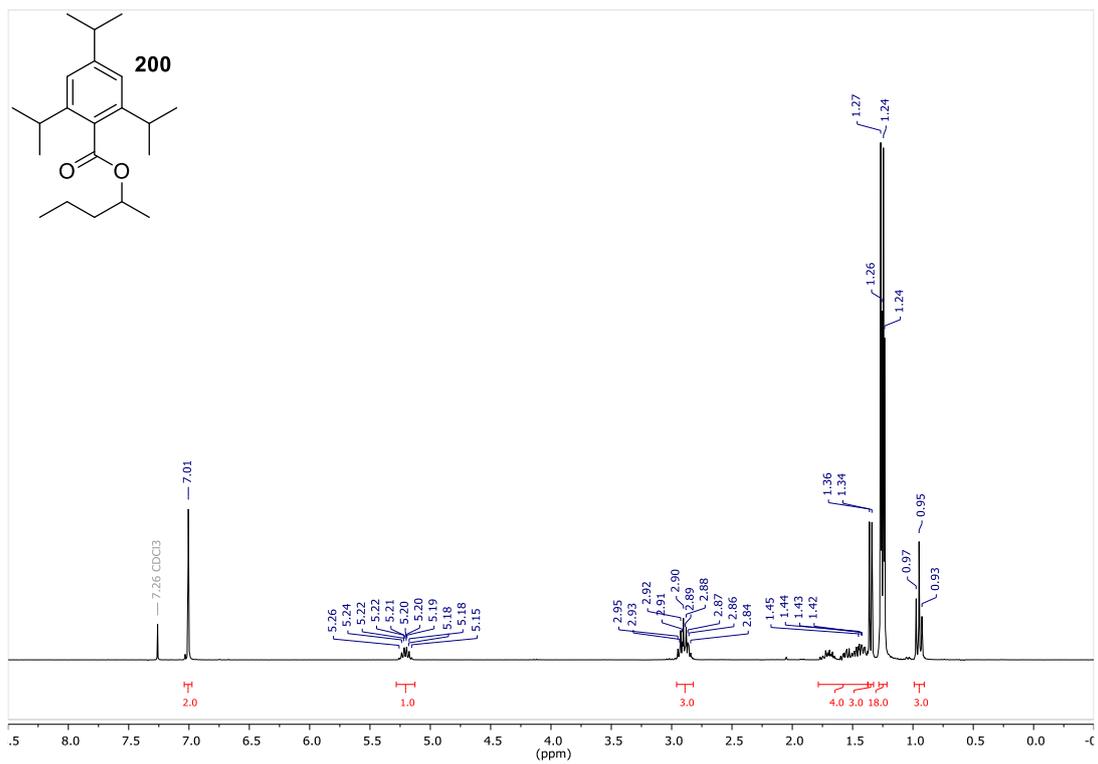
6. Anhang



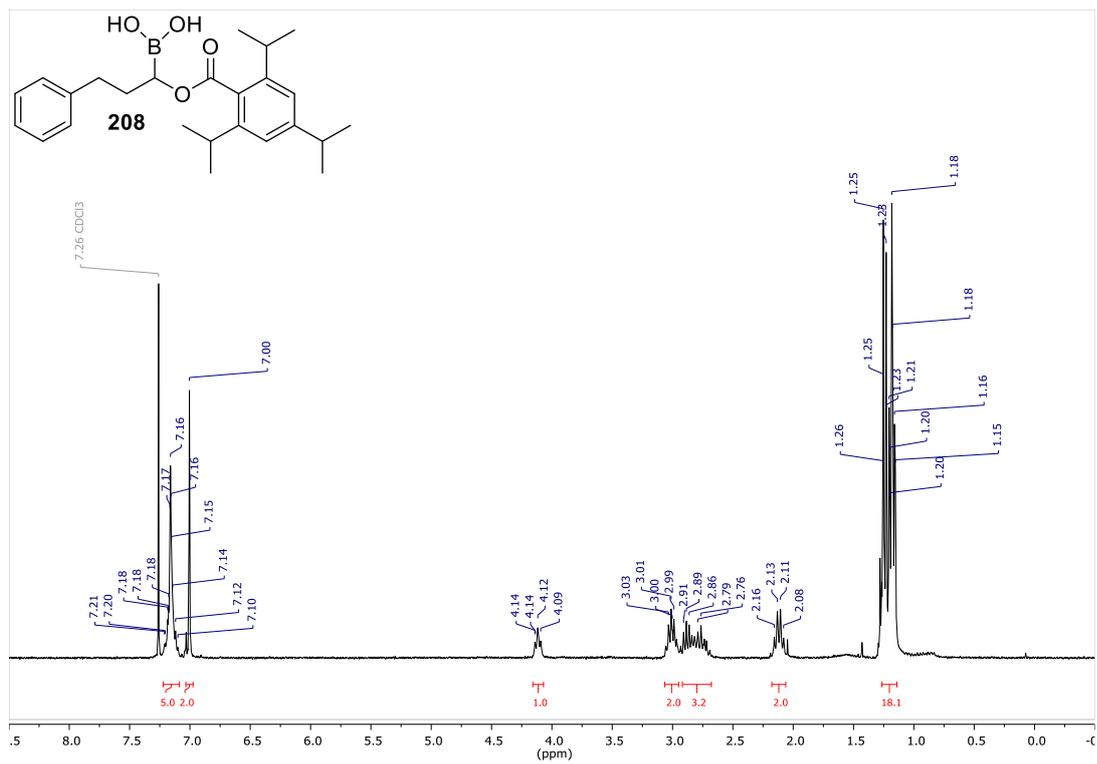
6. Anhang



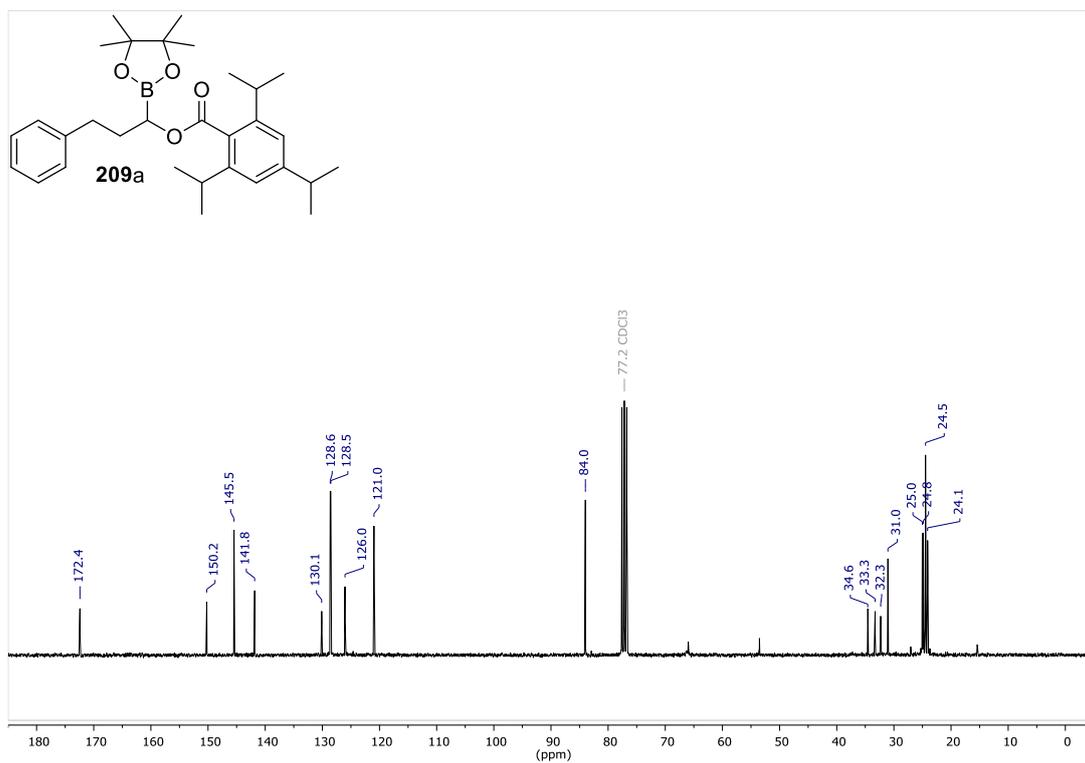
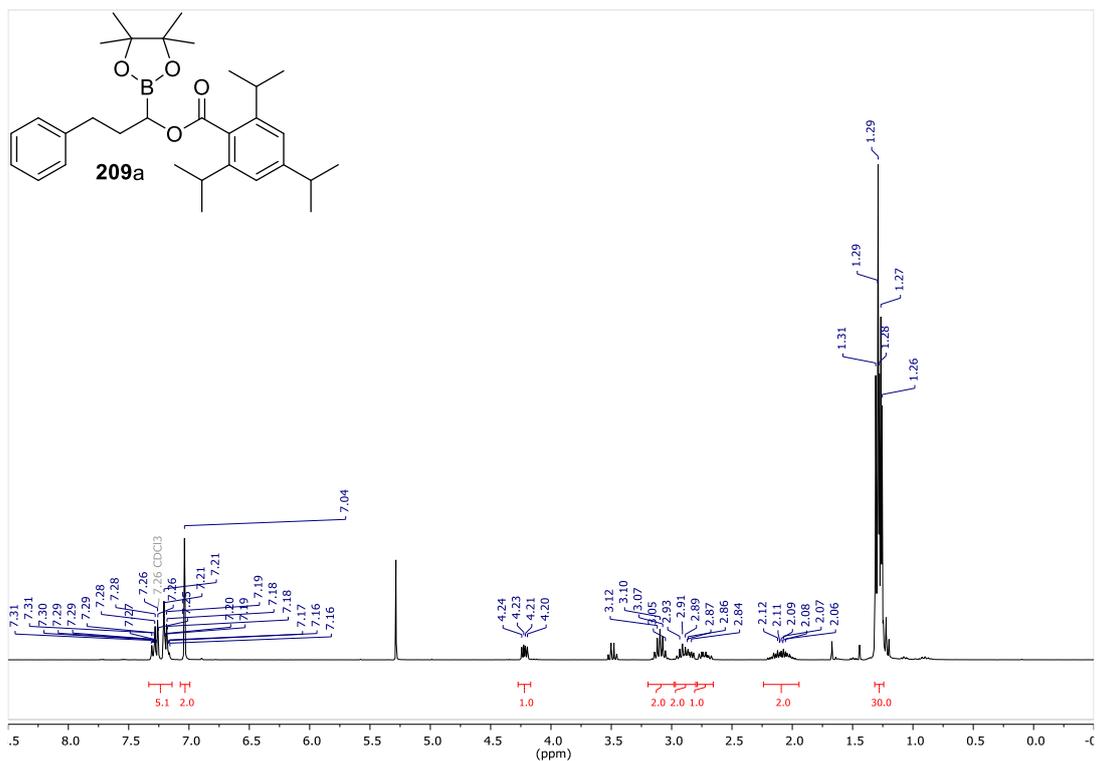
6. Anhang



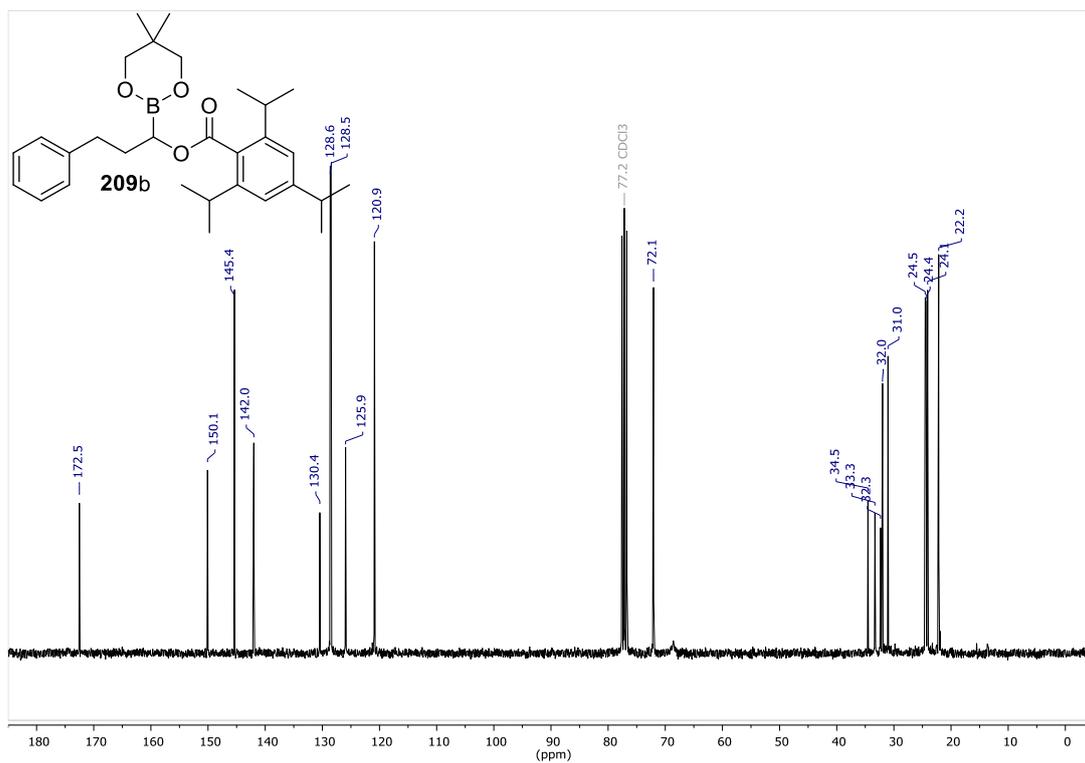
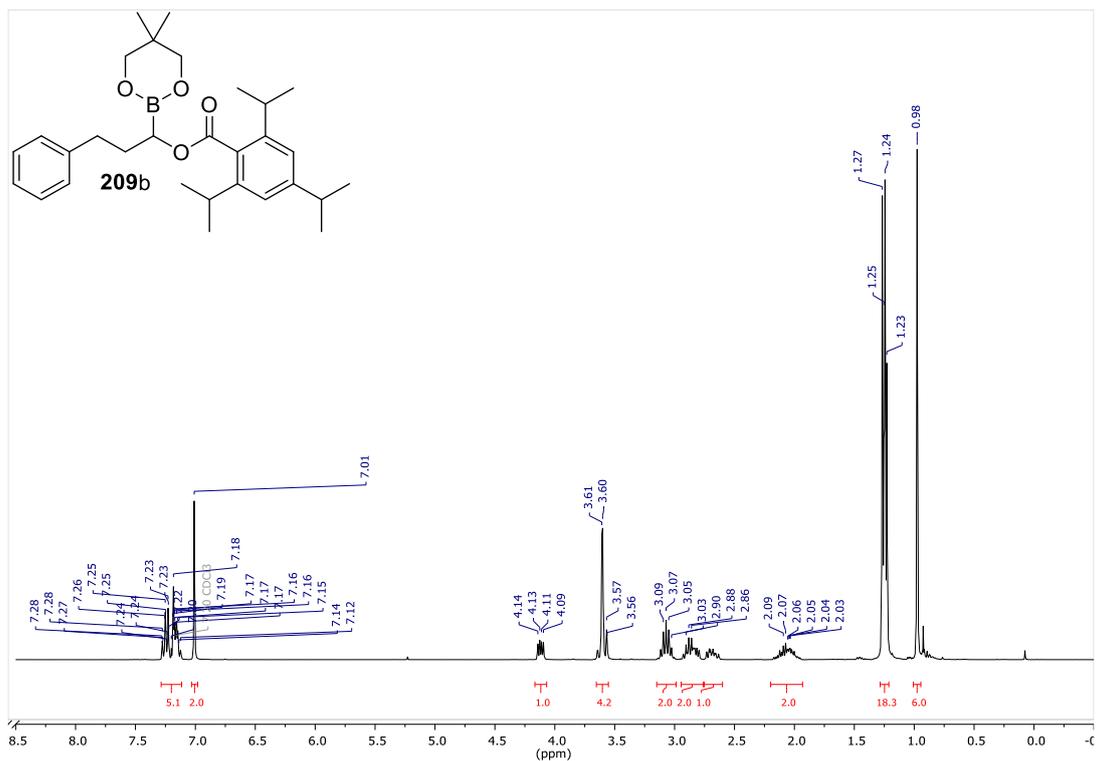
6. Anhang



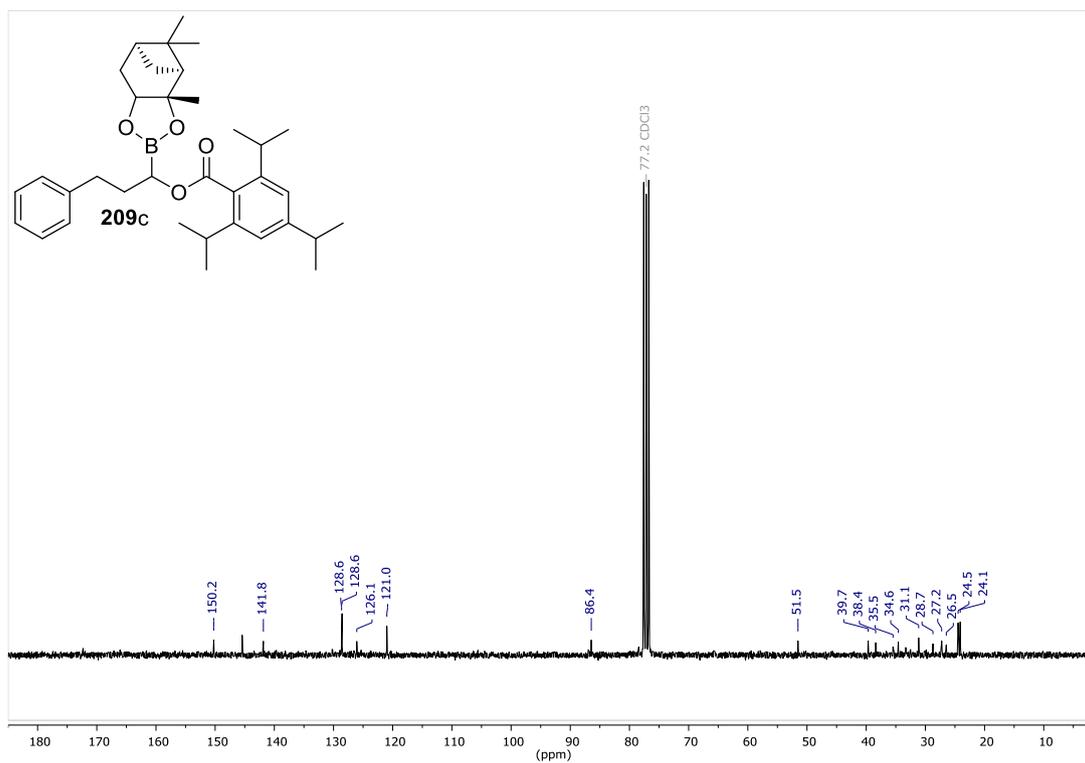
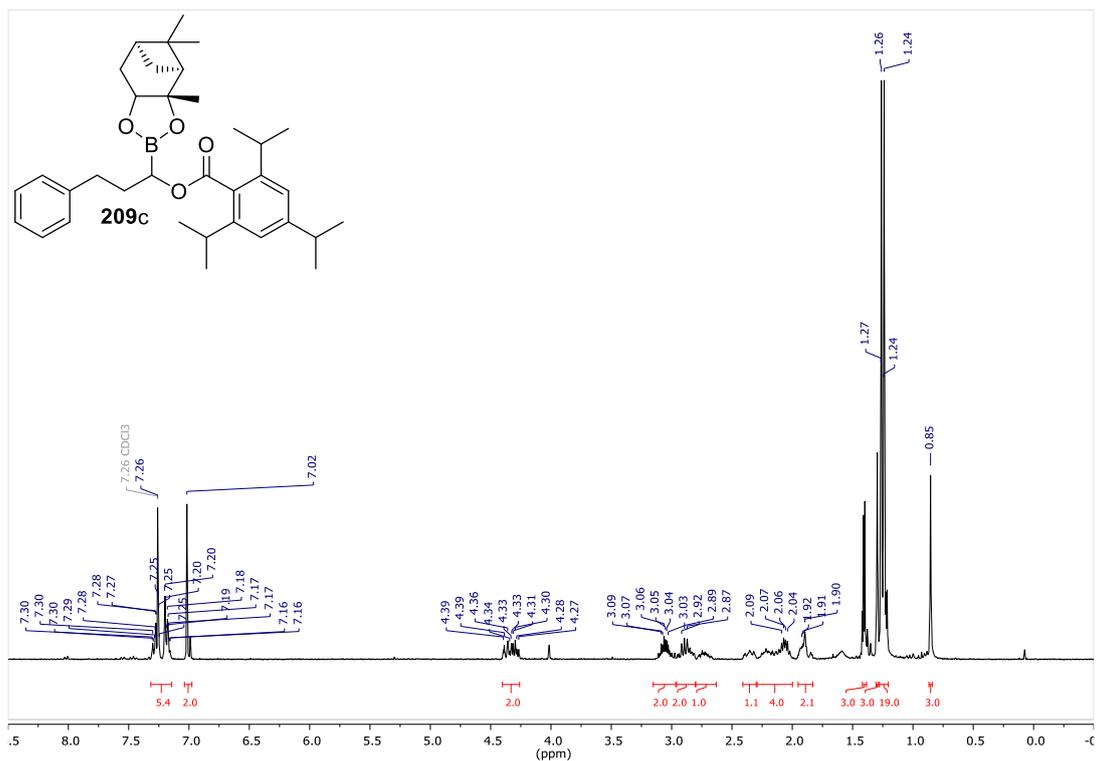
6. Anhang



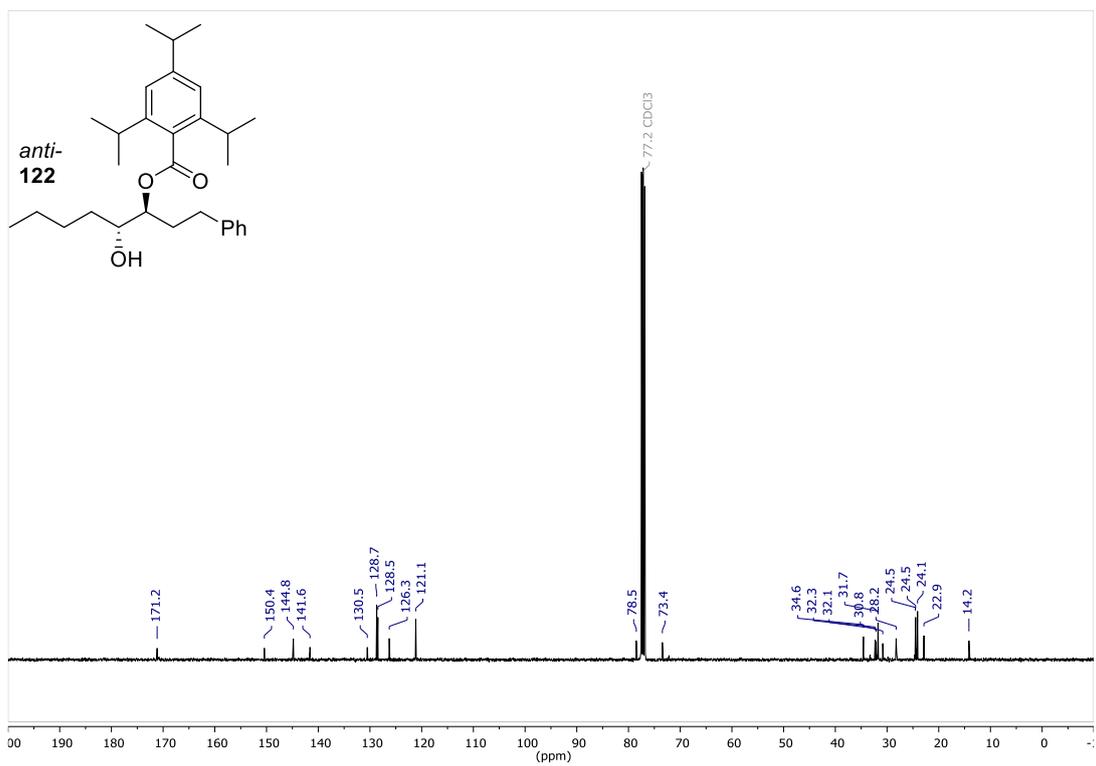
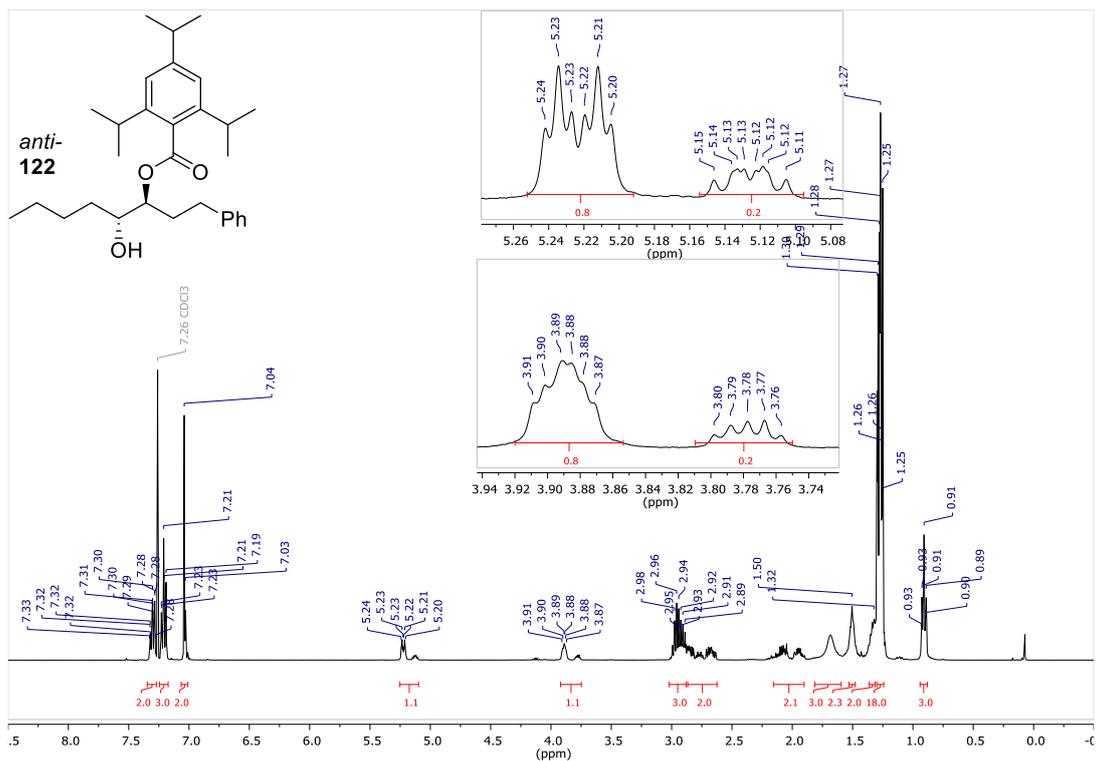
6. Anhang



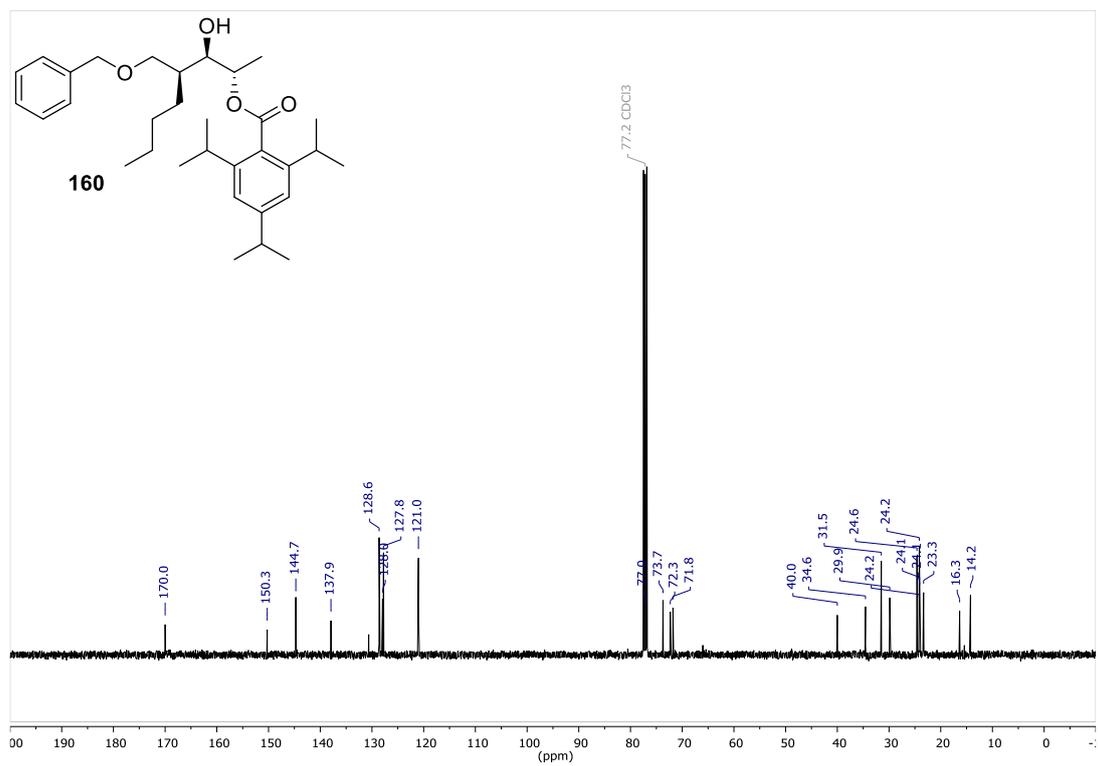
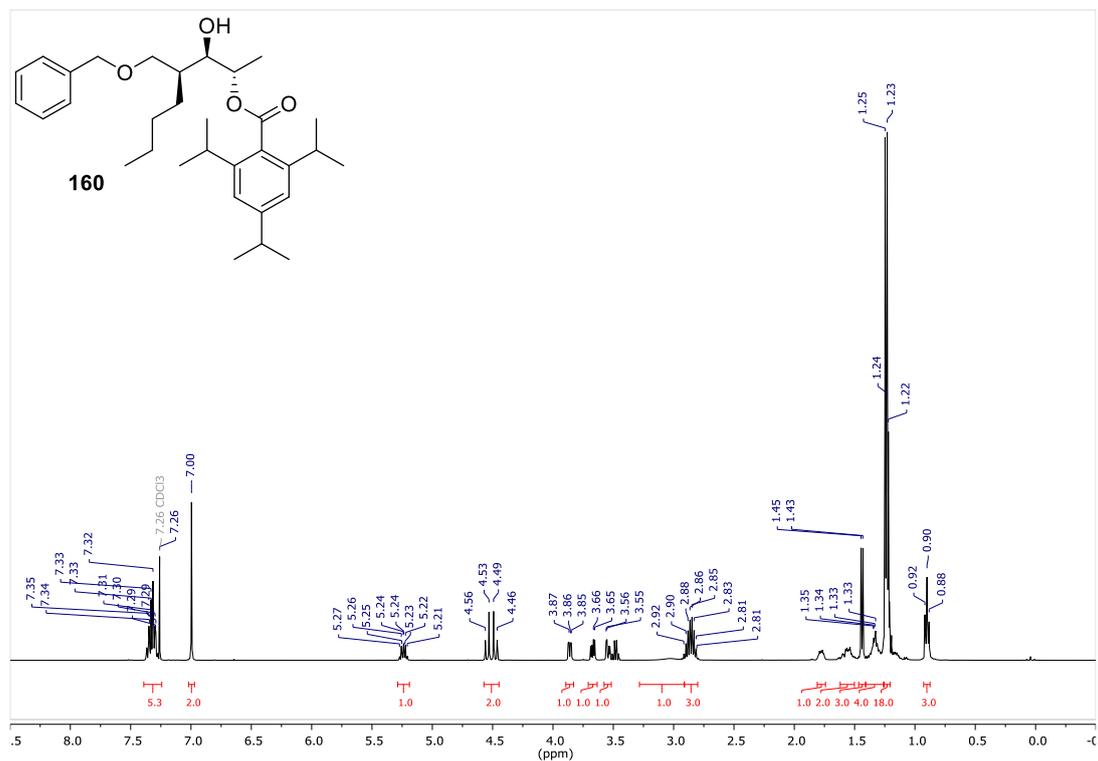
6. Anhang



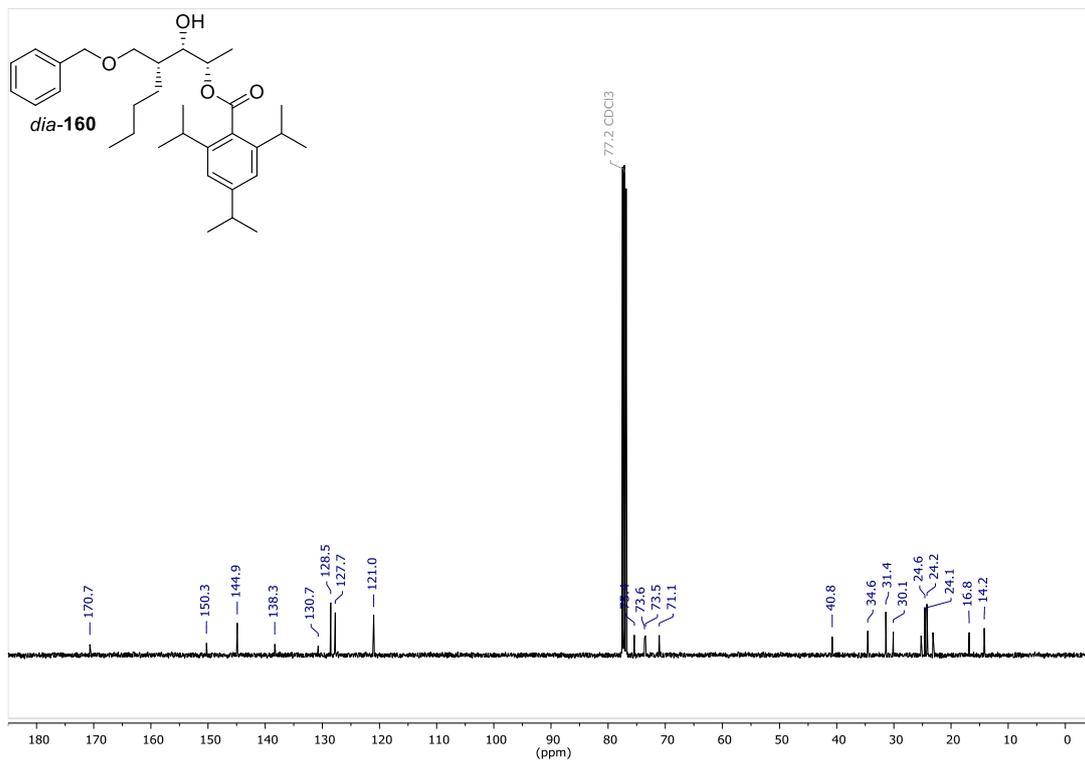
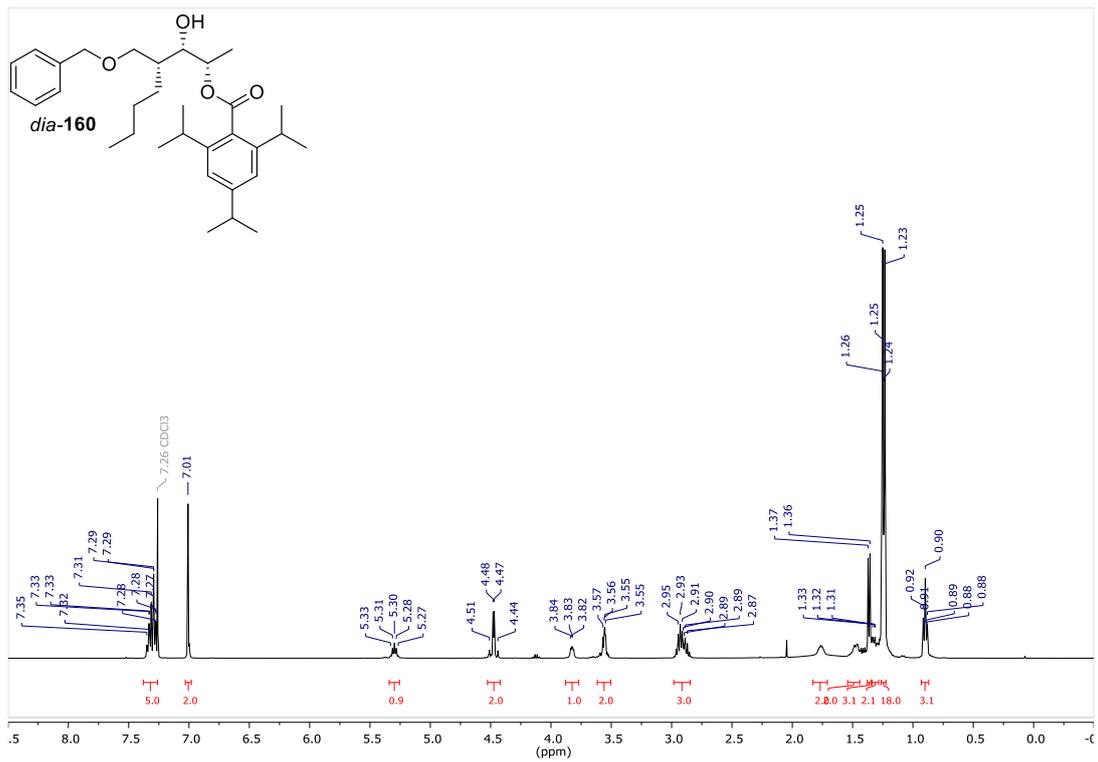
6. Anhang



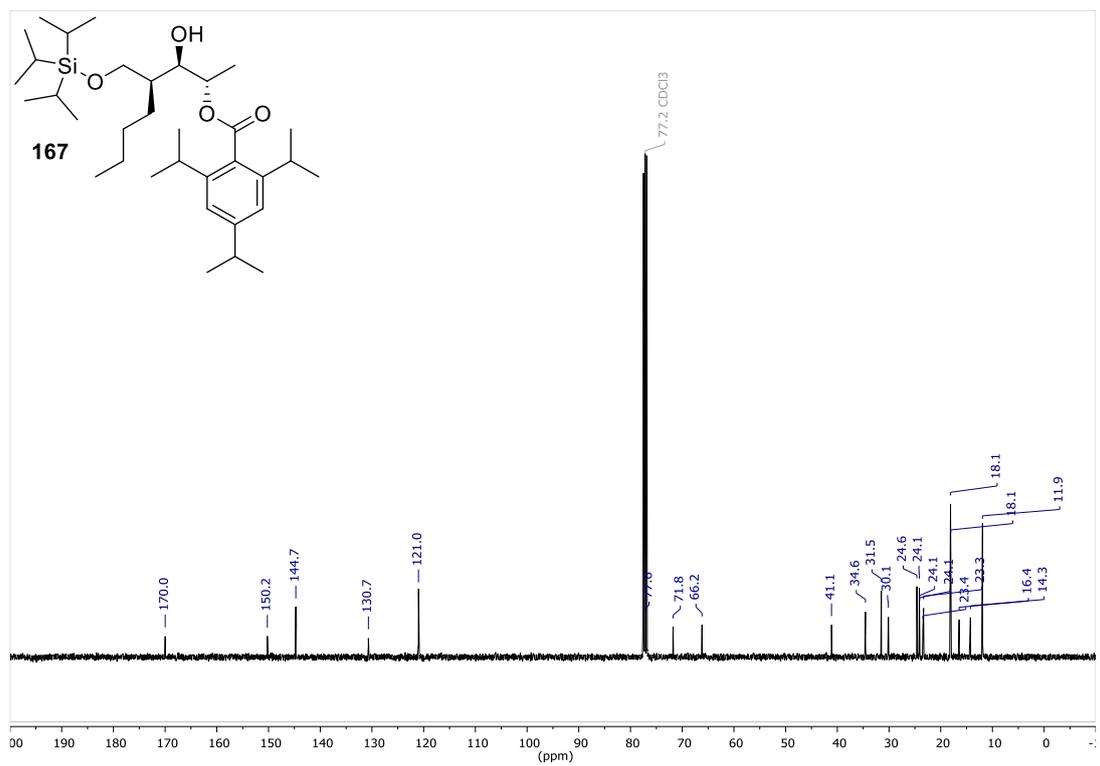
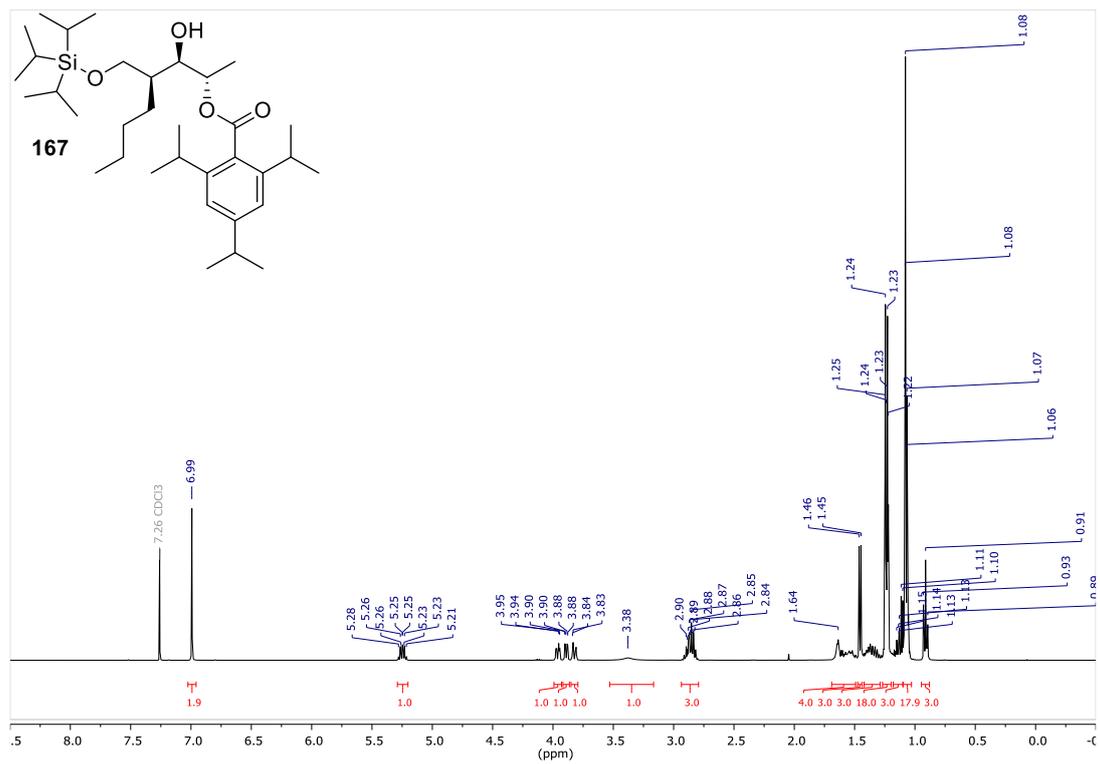
6. Anhang



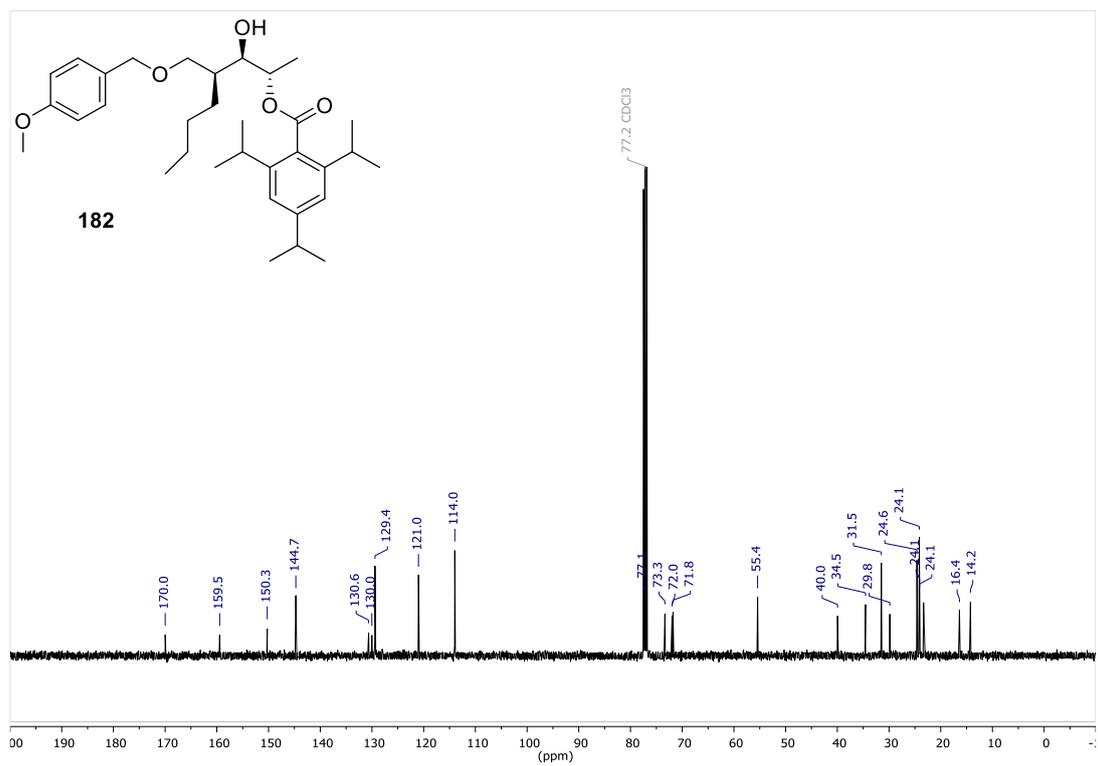
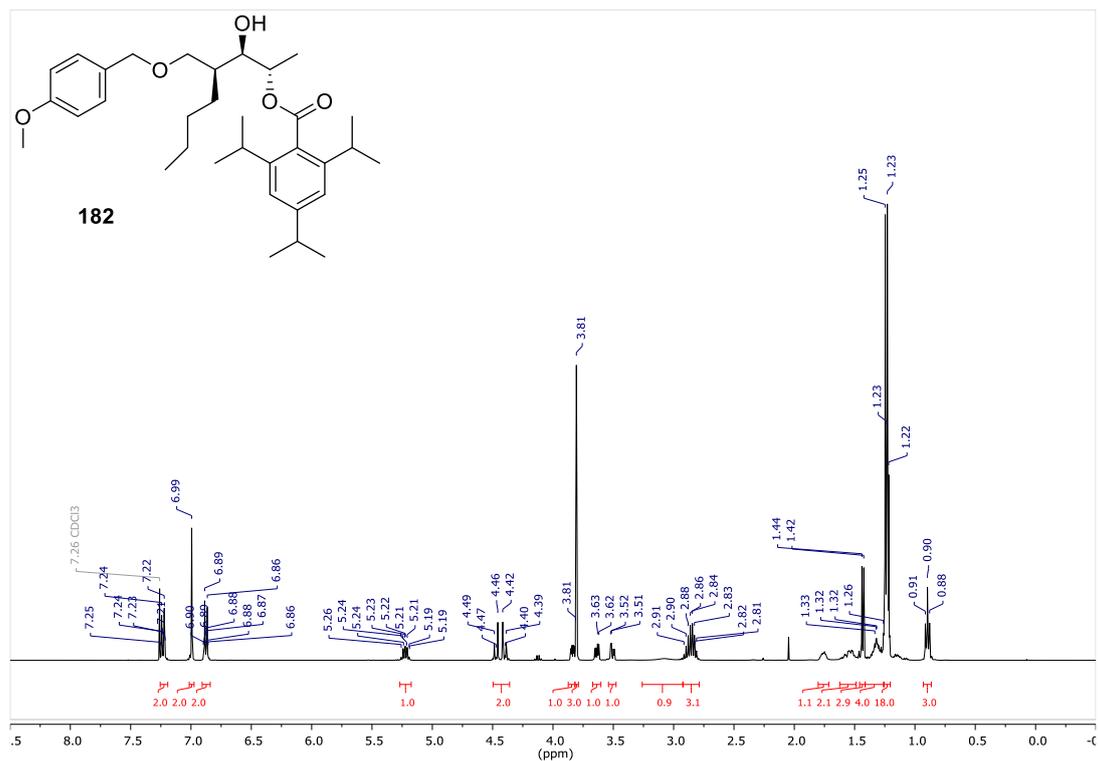
6. Anhang



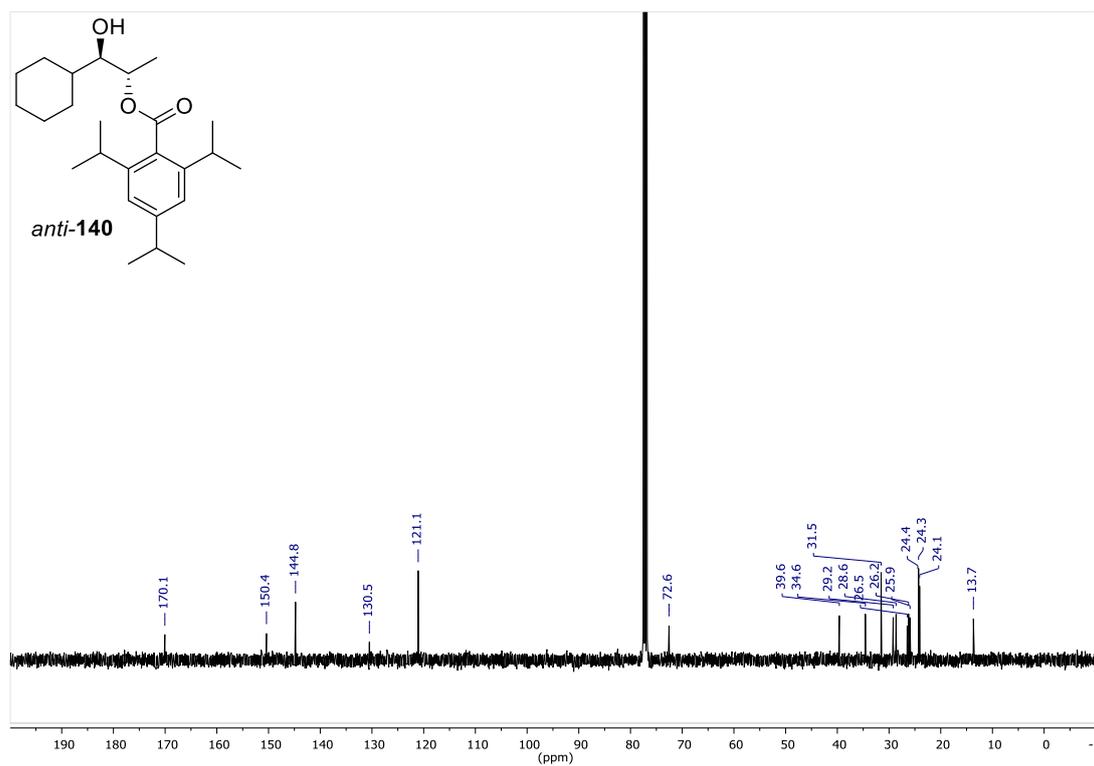
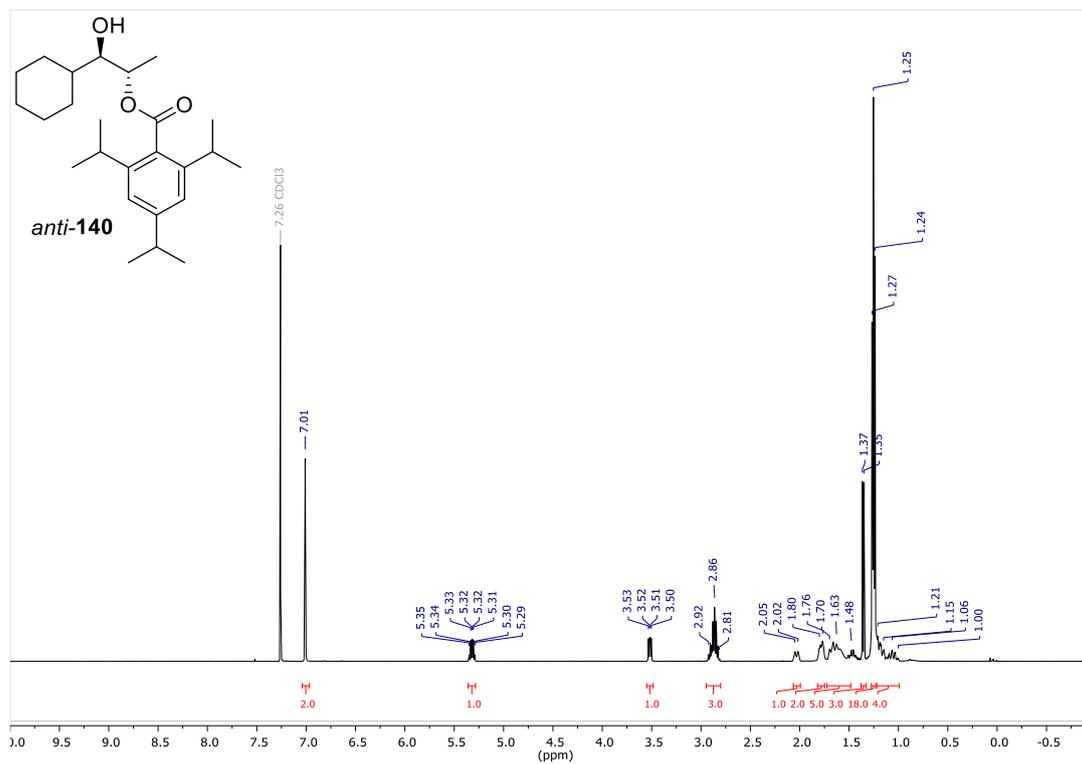
6. Anhang



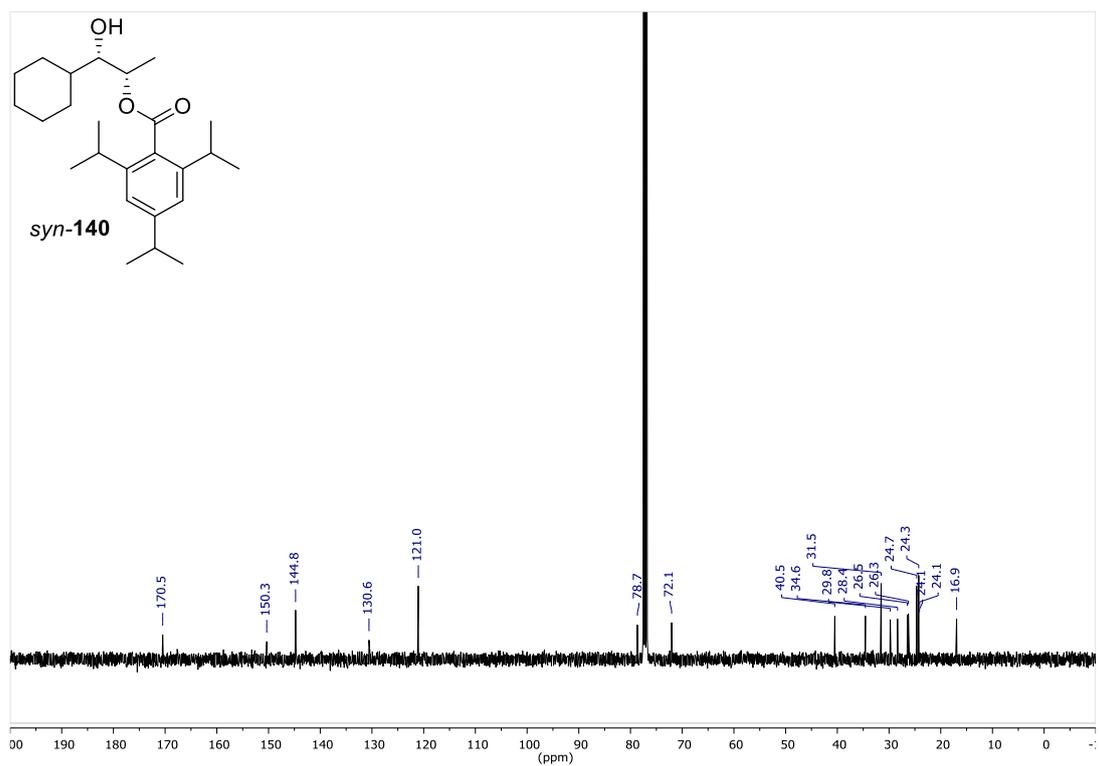
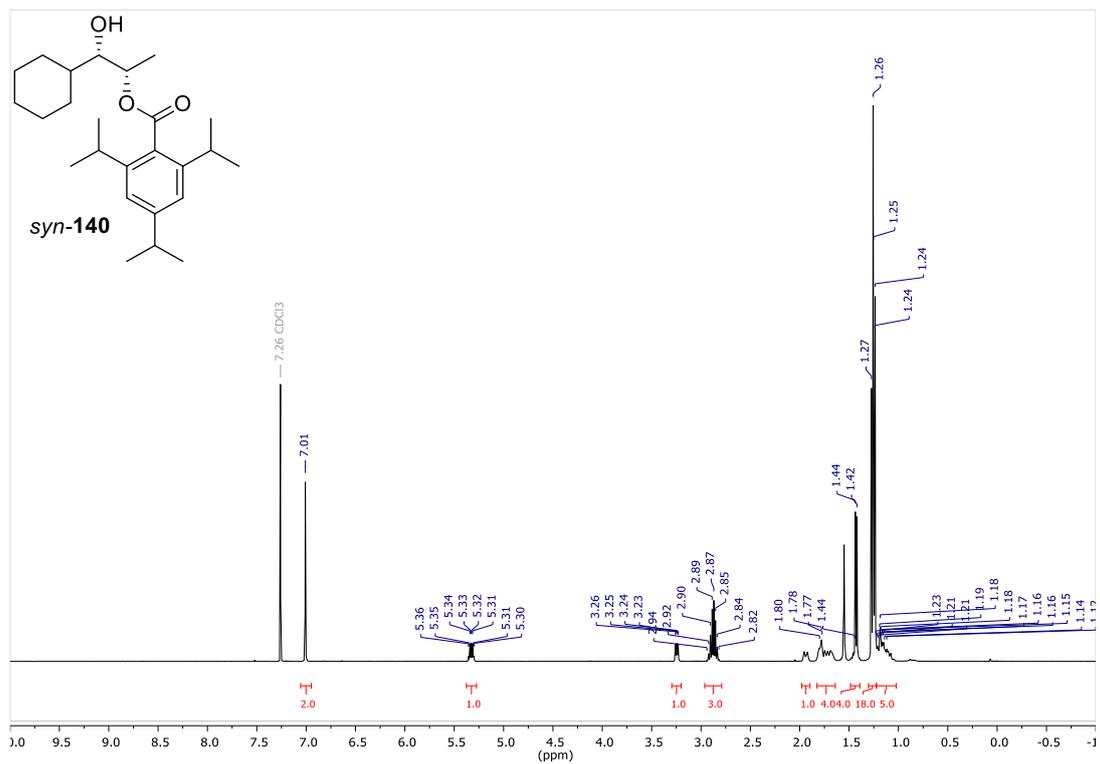
6. Anhang



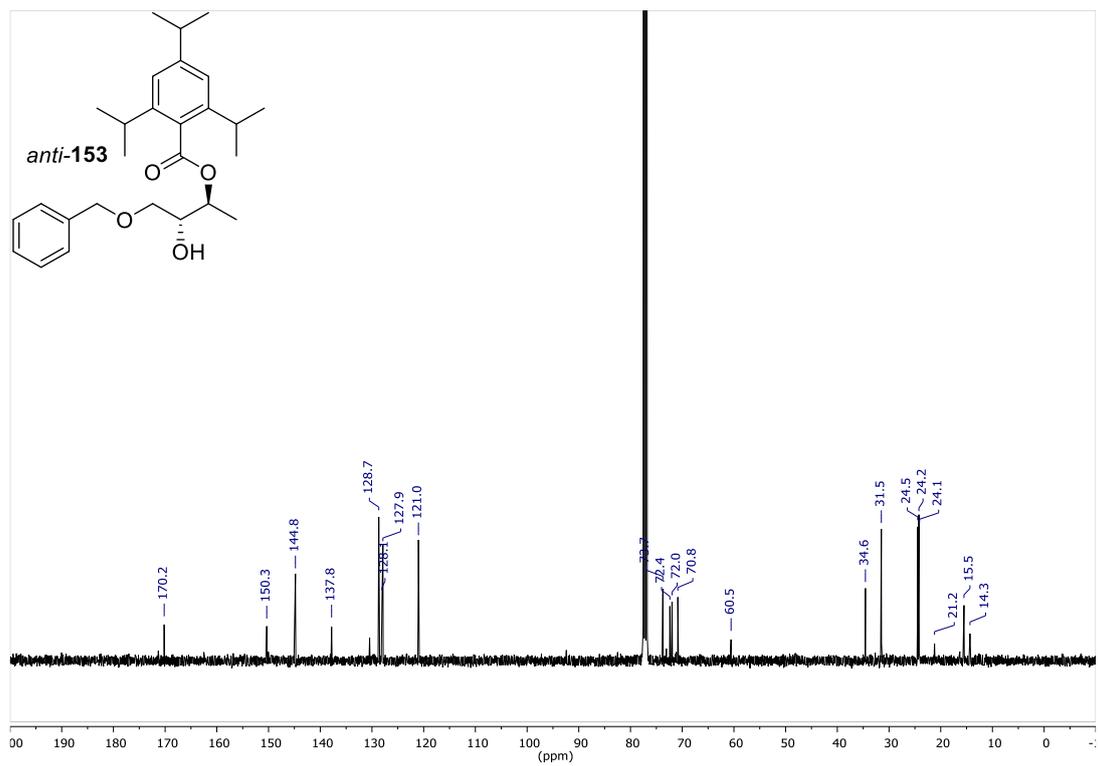
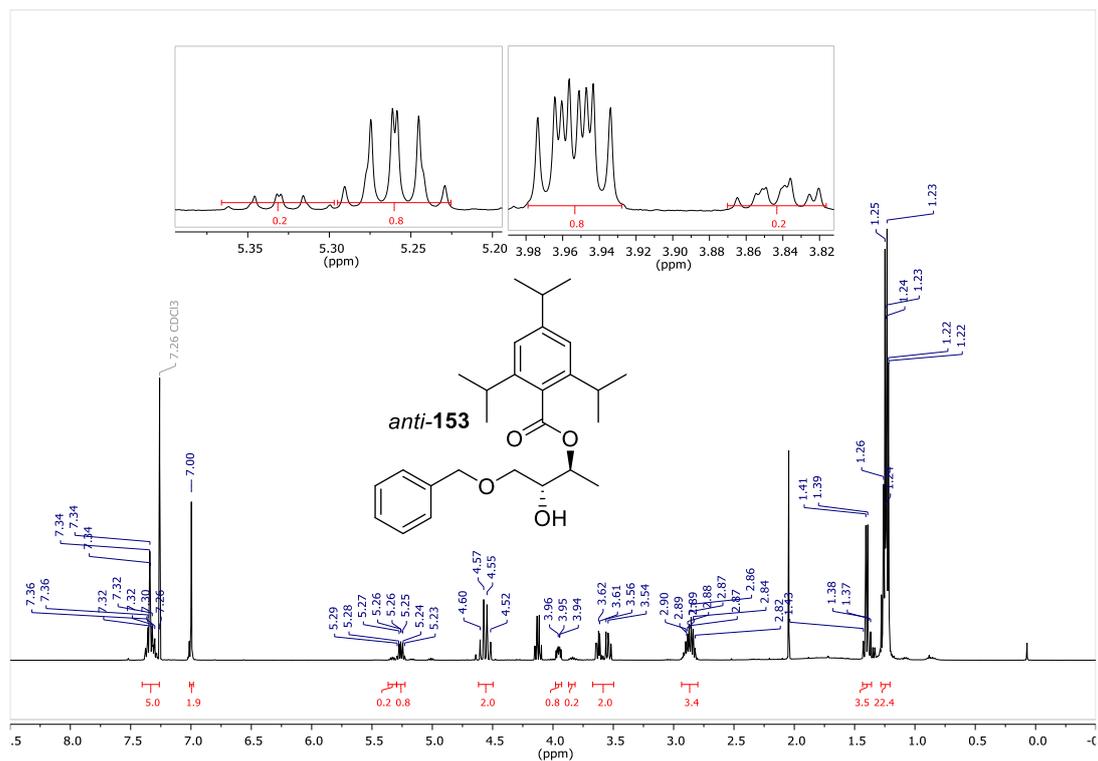
6. Anhang



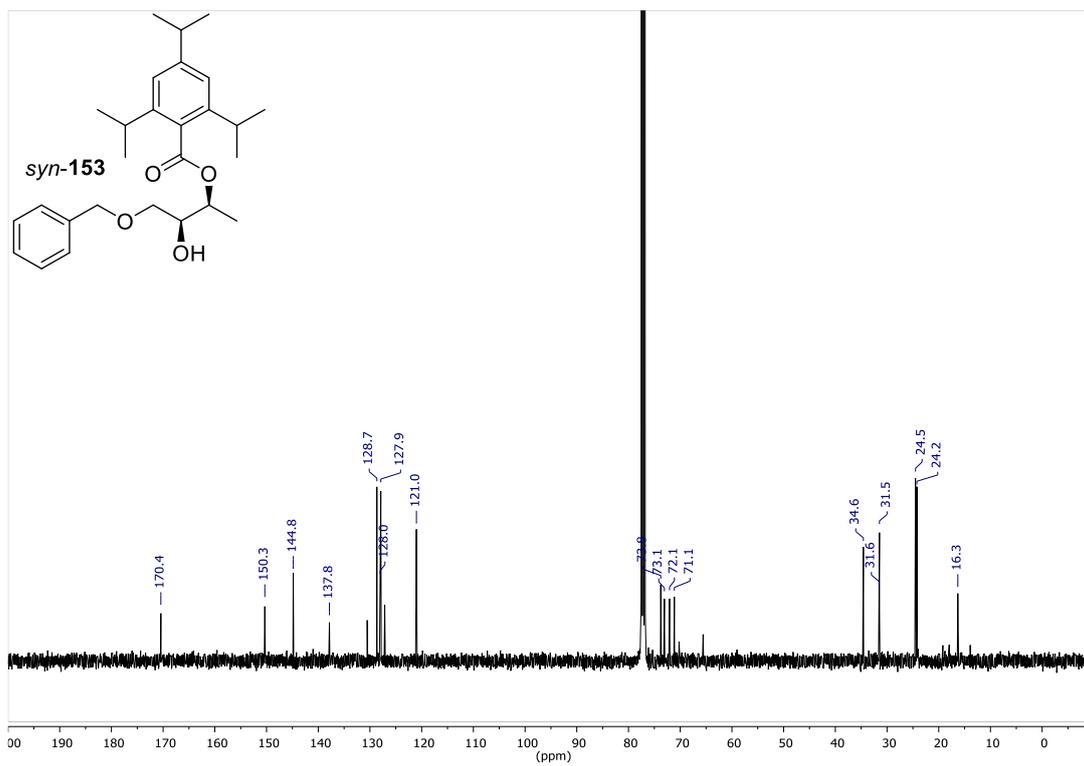
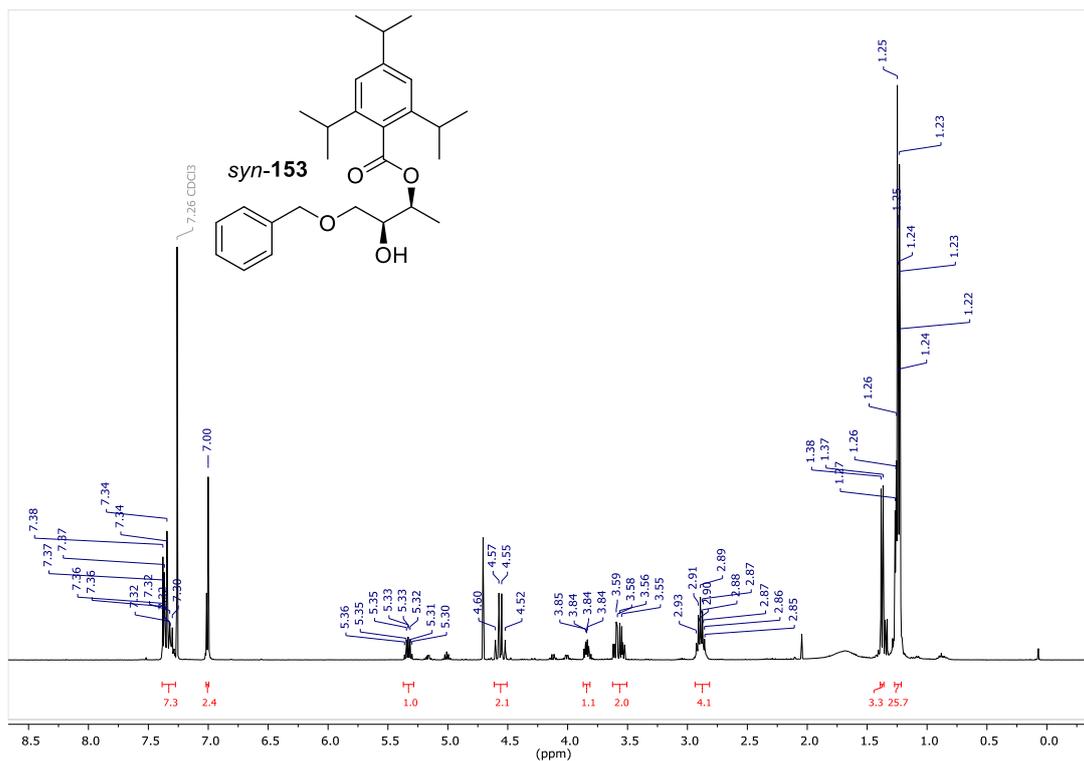
6. Anhang



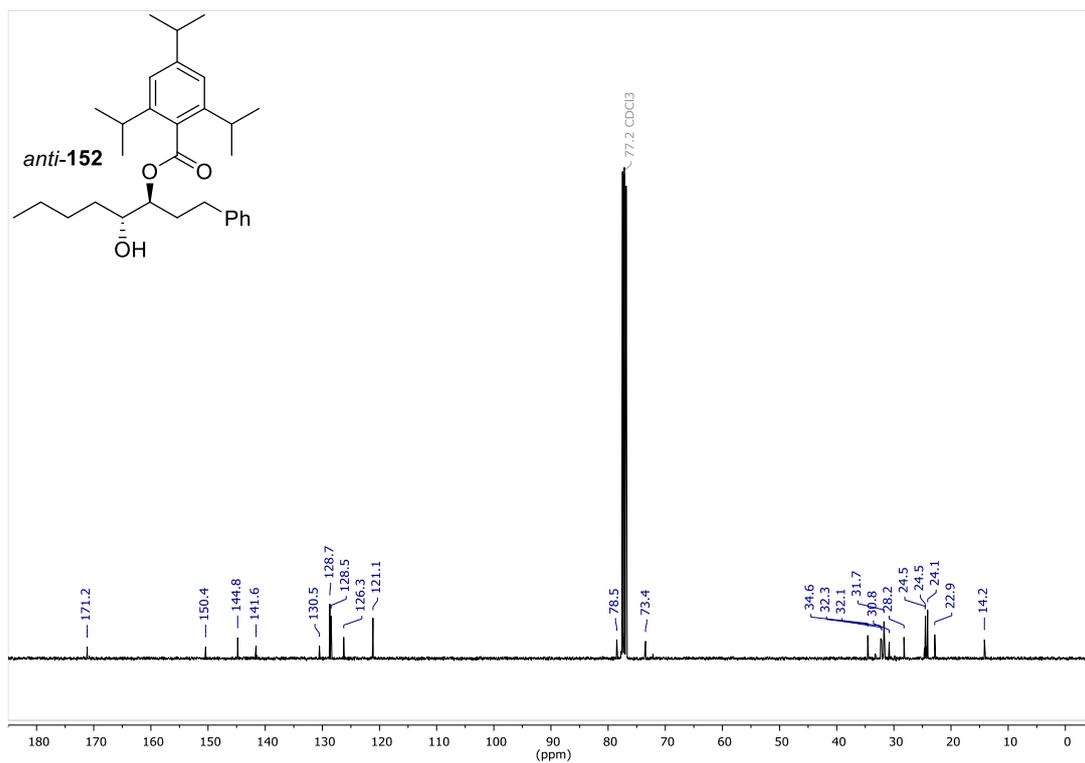
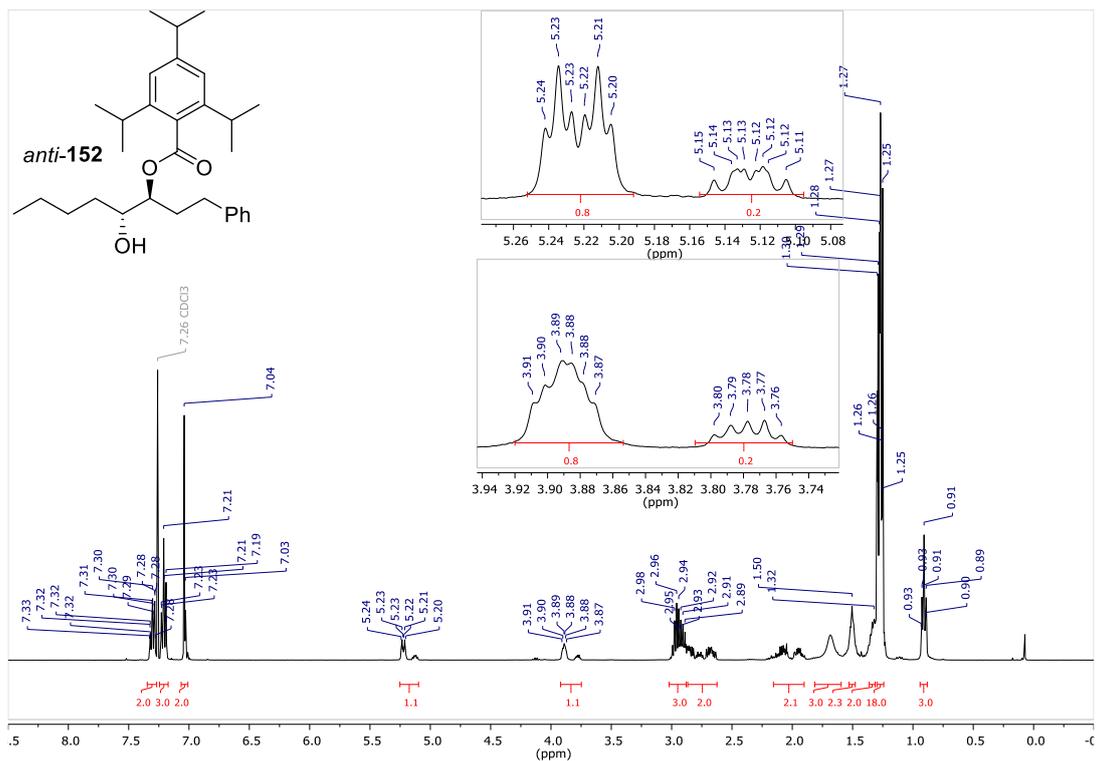
6. Anhang



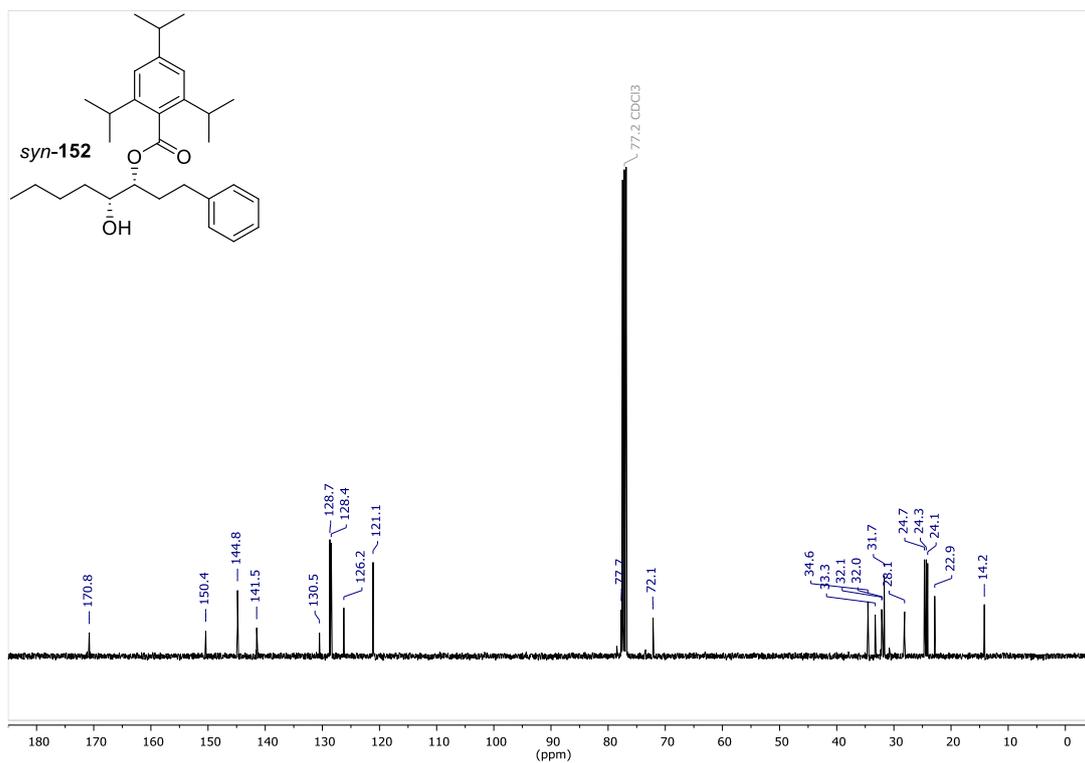
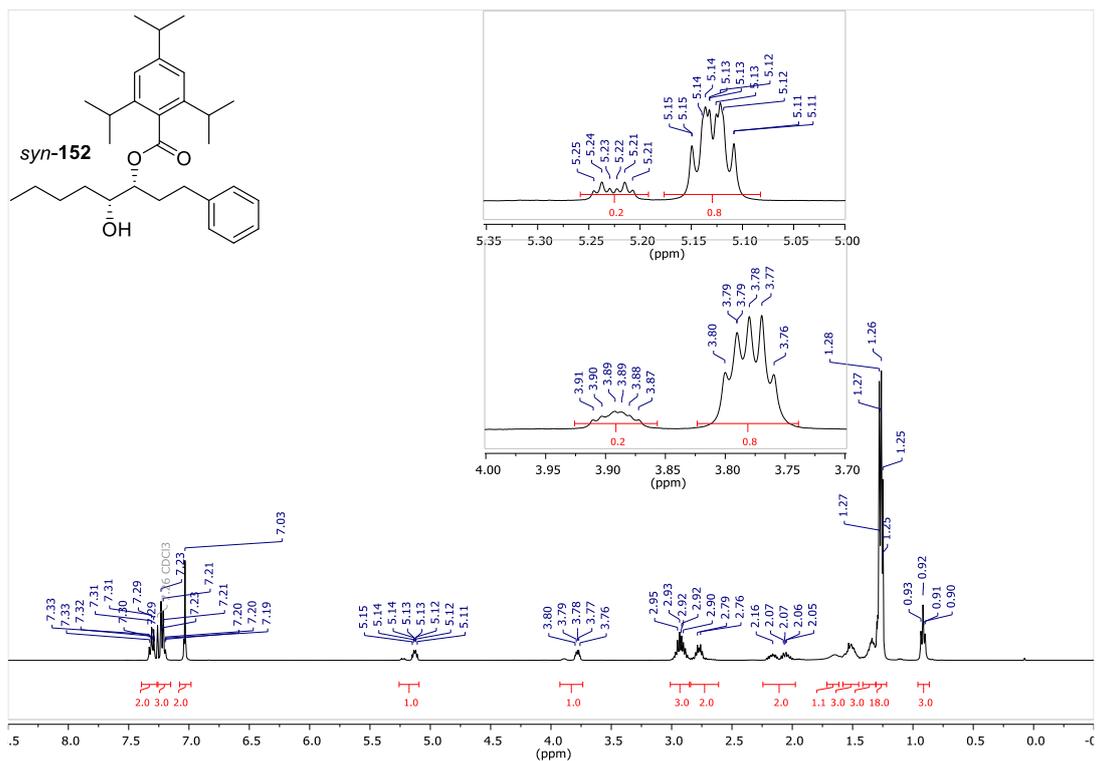
6. Anhang



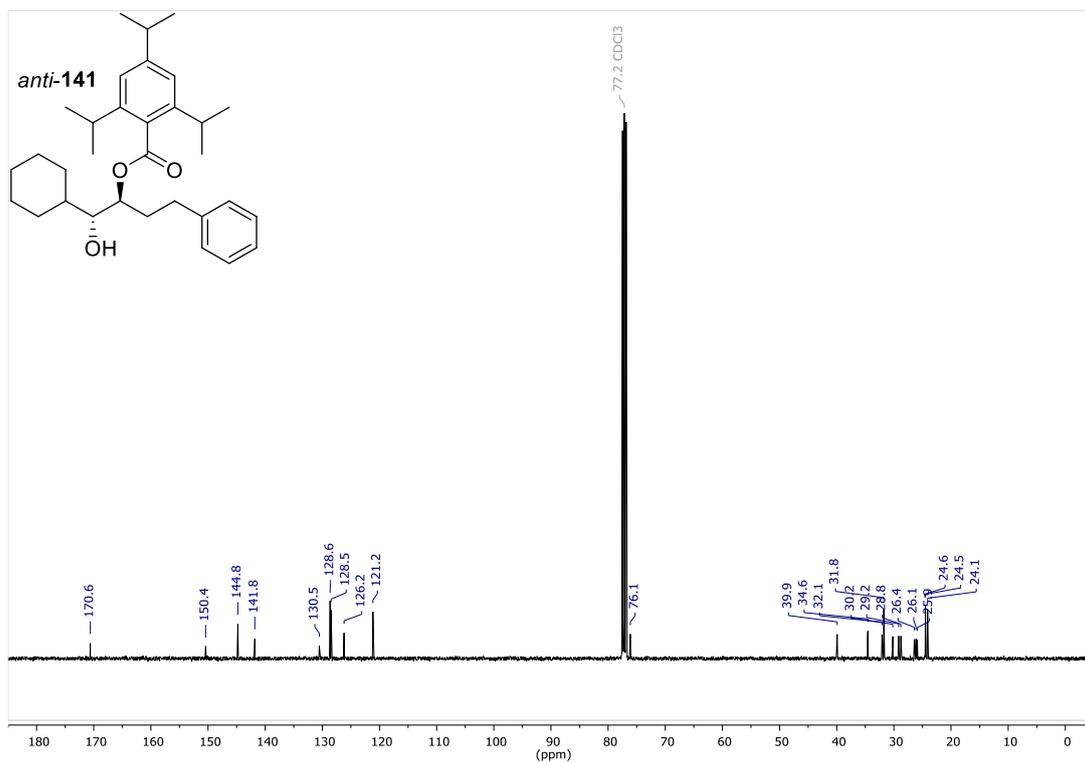
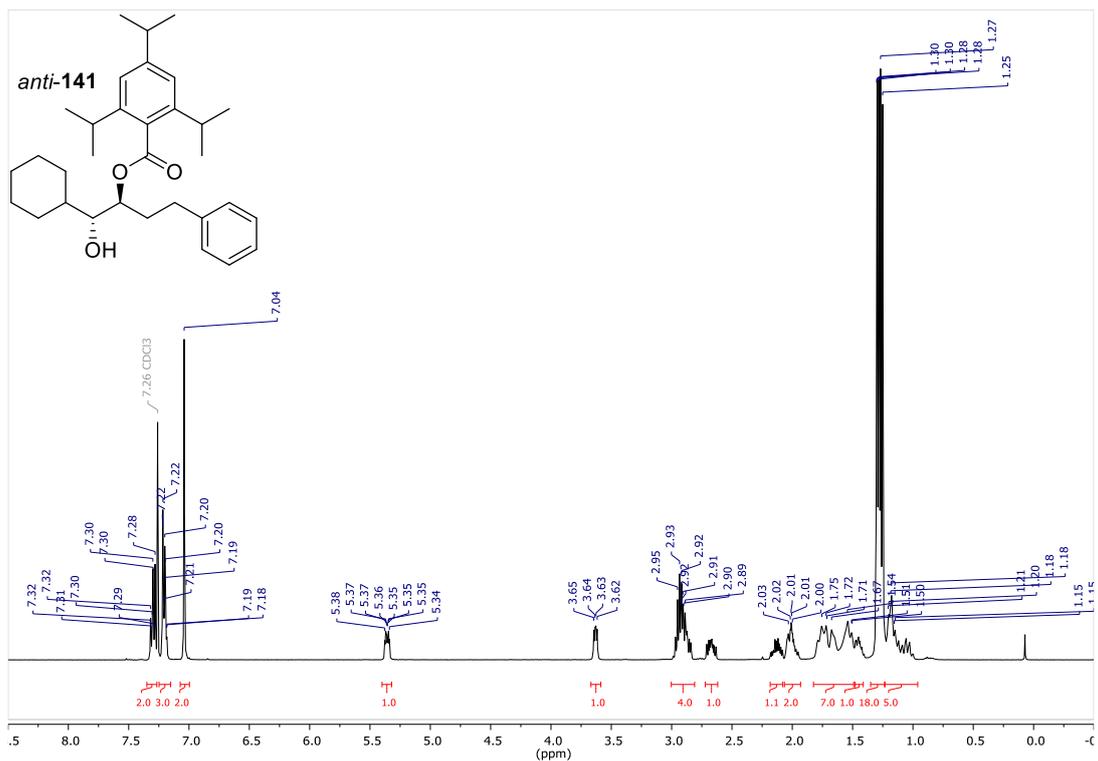
6. Anhang



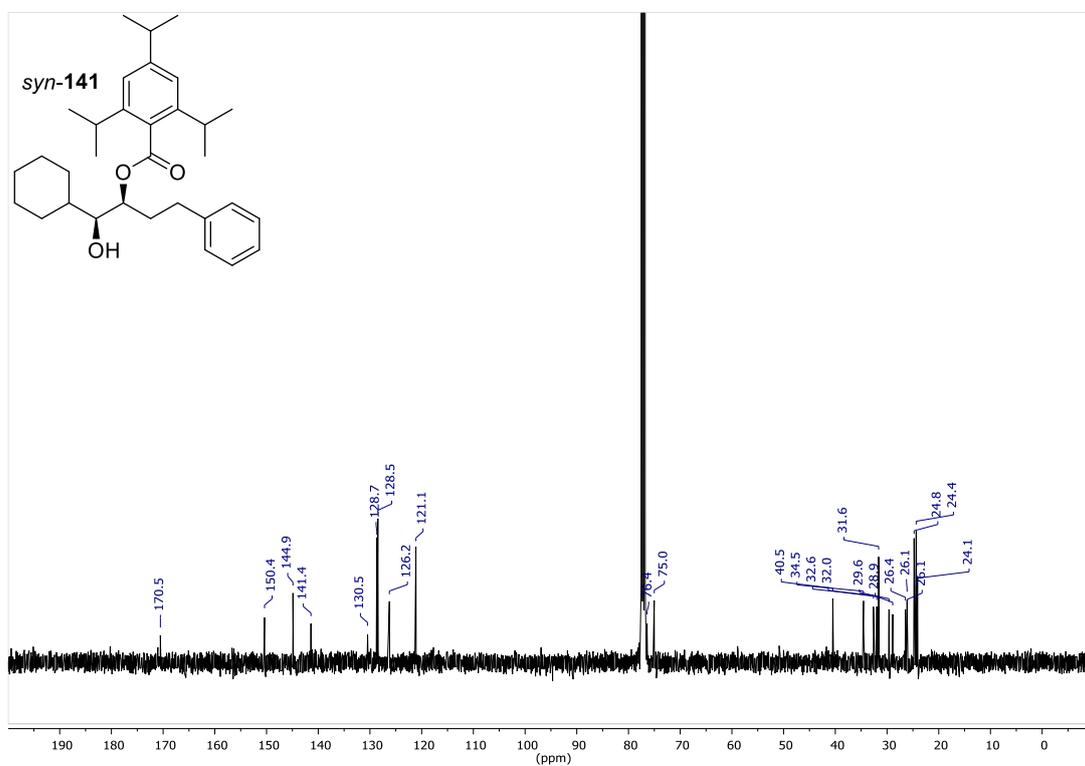
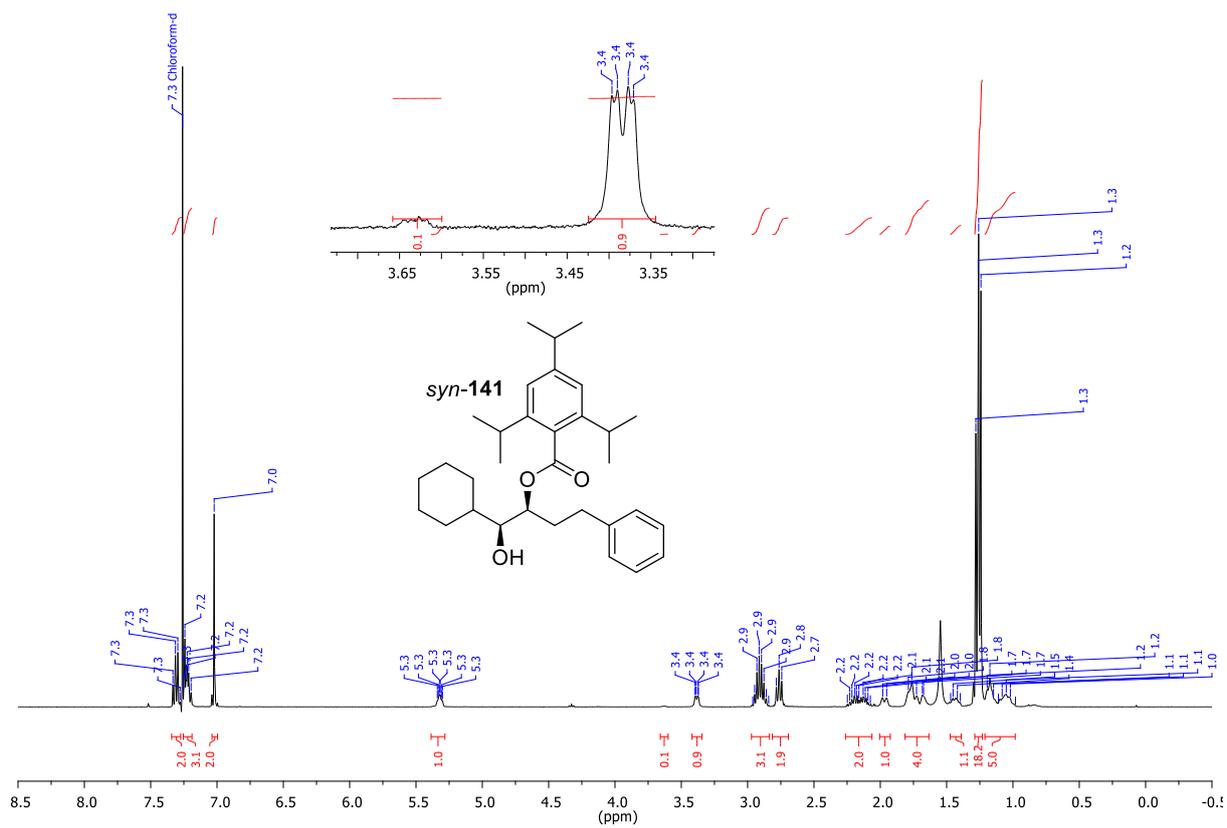
6. Anhang



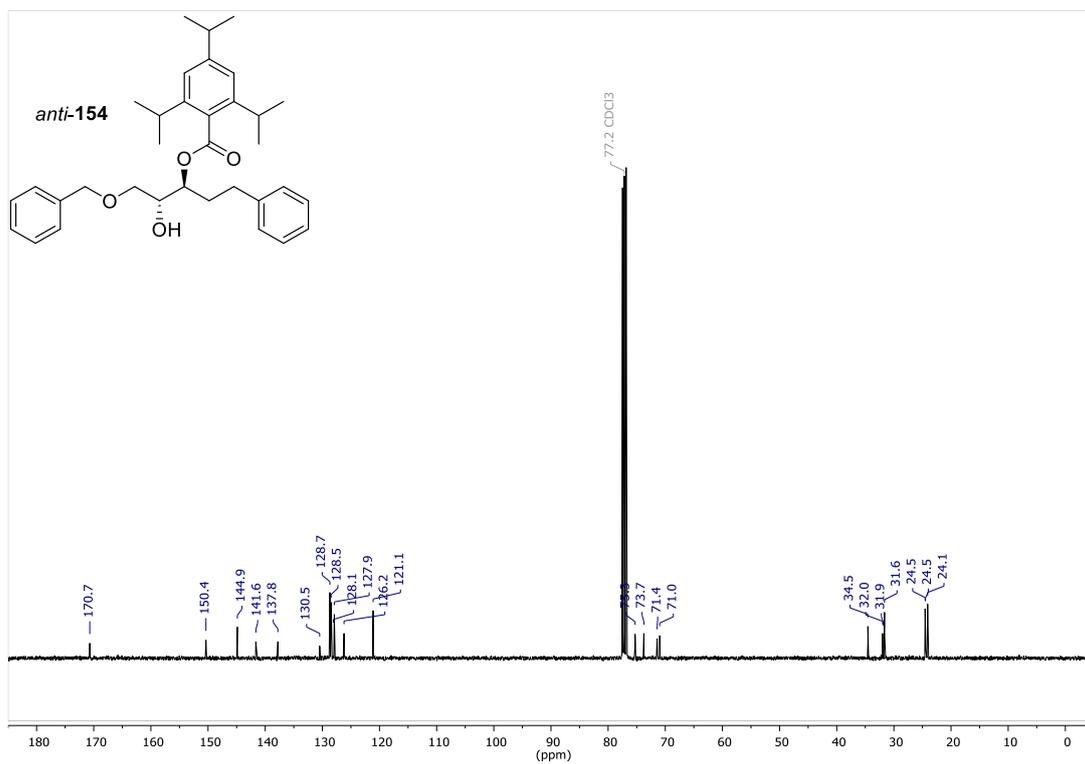
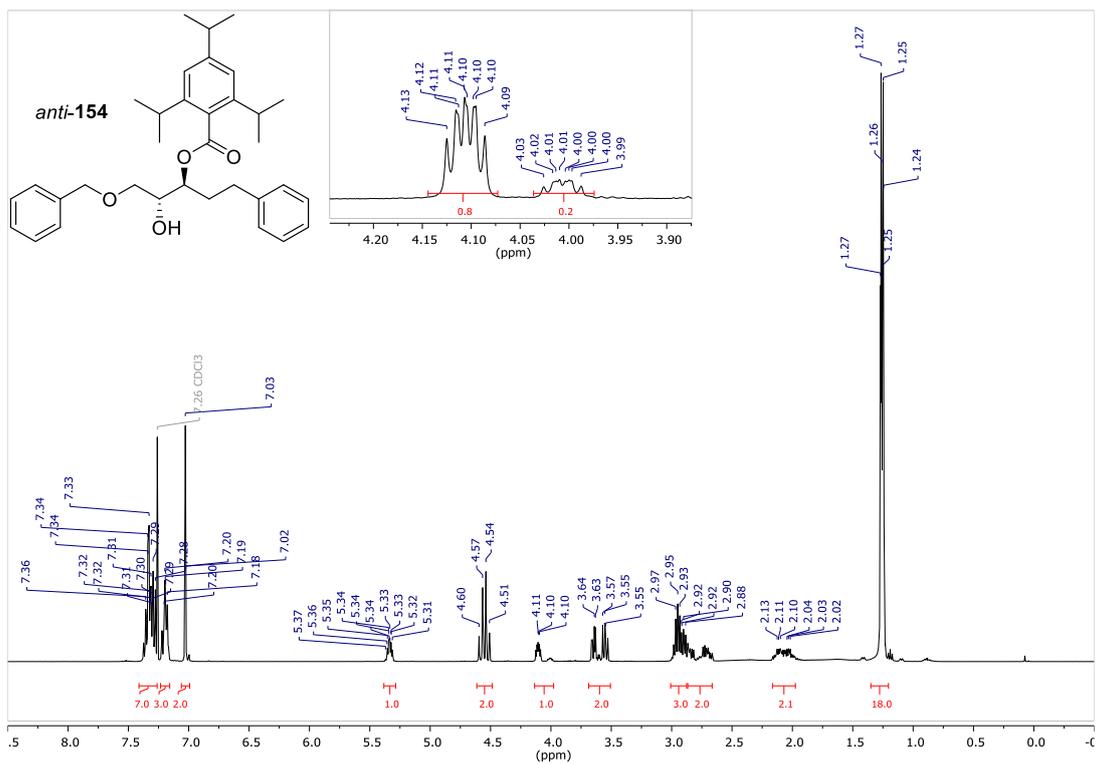
6. Anhang



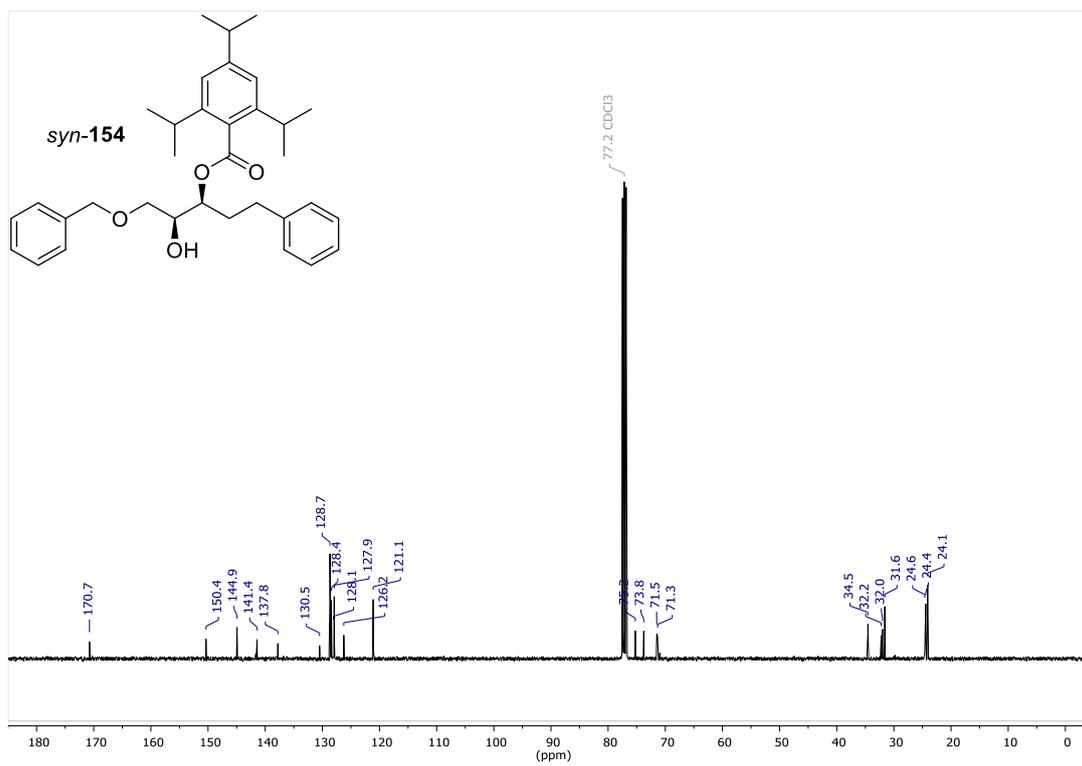
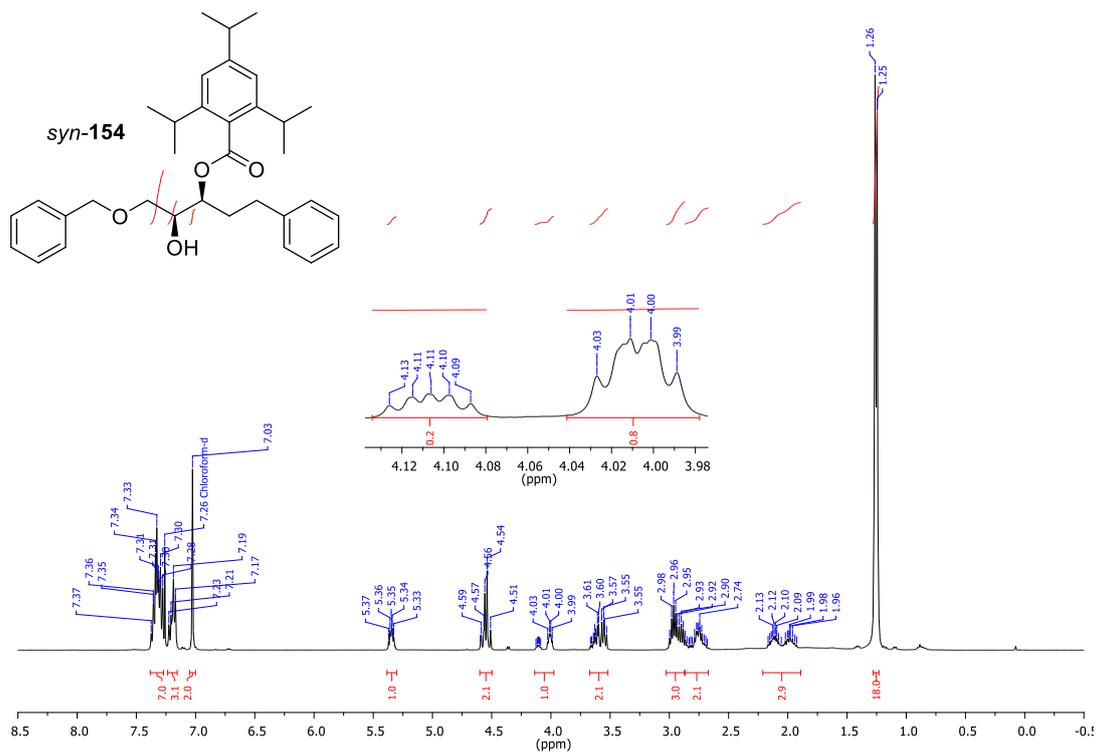
6. Anhang



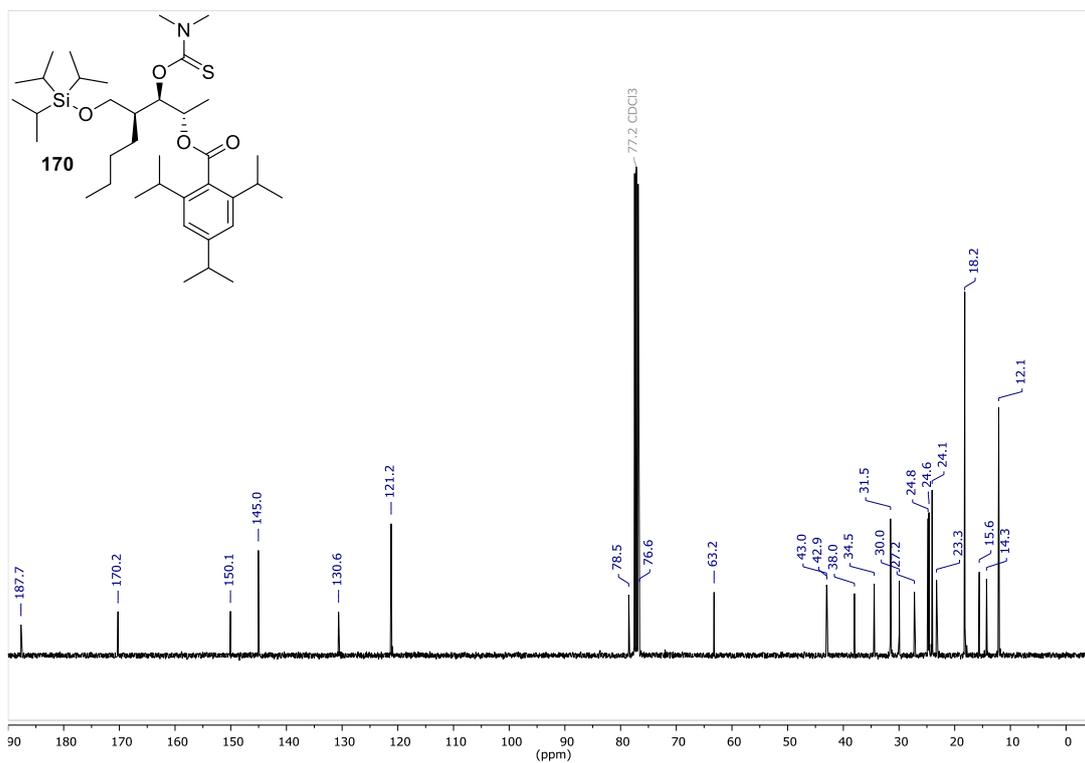
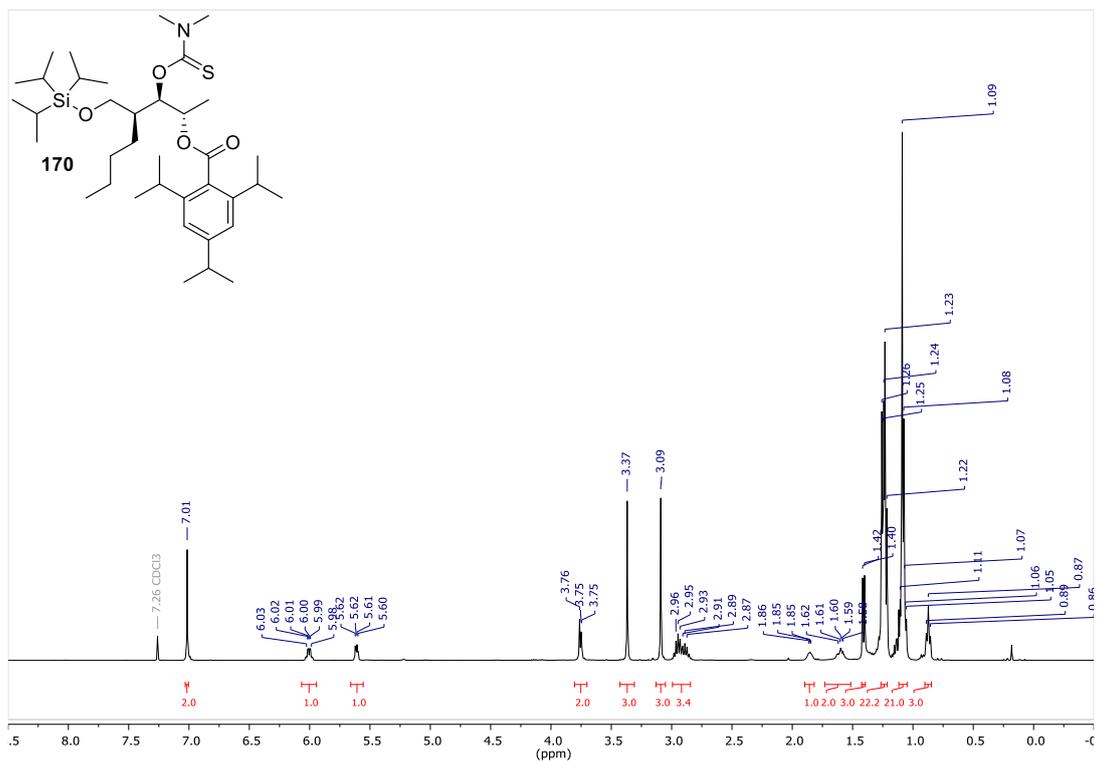
6. Anhang



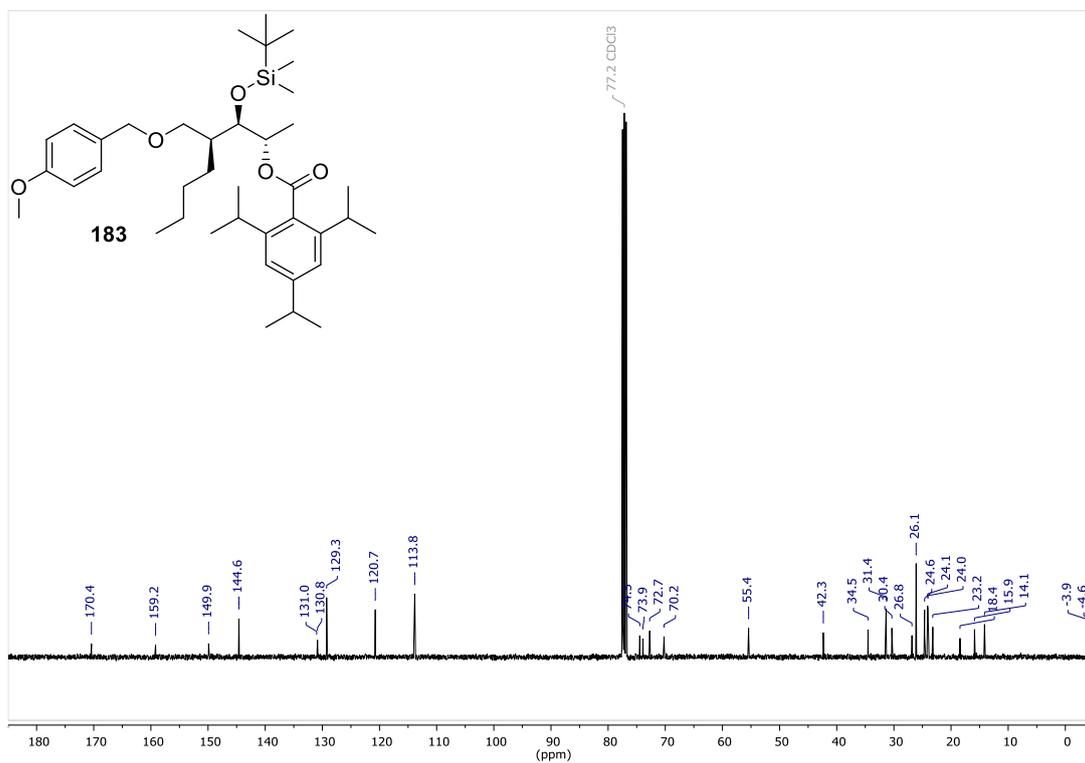
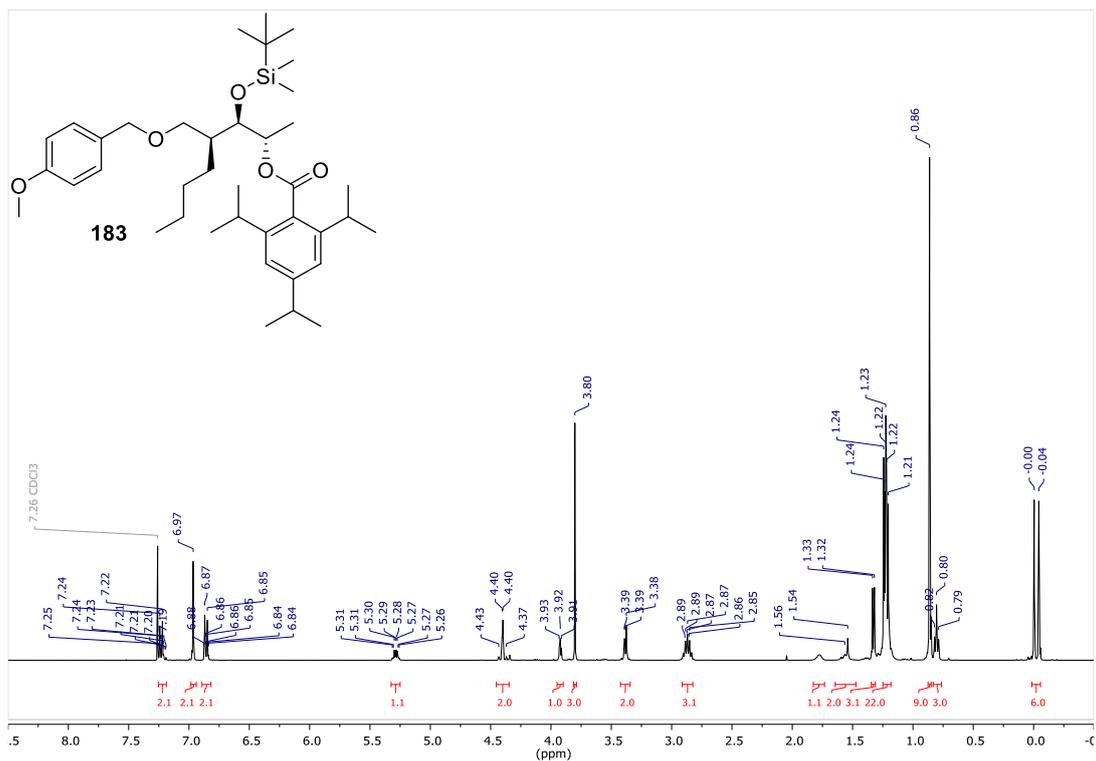
6. Anhang



6. Anhang



6. Anhang



7 Literatur

¹ (a) E. J. Corey, *Pure and Applied Chemistry* **1967**, *14*, 19–38; (b) J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford; New York, **2012**.

² (a) D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7588–7590; (b) D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591; (c) O. Andler, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4866–4870; (d) D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 1529–1535; Reviews: (e) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555–10607; (f) D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023; (g) S. P. Thomas, R. M. French, V. Jheengut, V. K. Aggarwal, *Chem. Record* **2009**, *9*, 24–39.

³ (a) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3711–3713; (b) V. Fasano, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2021**, *78*, 131810.

⁴ P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, *1990*, 200–206.

⁵ (a) S. W. Slayden, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2311–2314; (b) S. W. Slayden, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2753–2757; (c) V. K. Aggarwal, G. Y. Fang, X. Ginesta, D. M. Howells, M. Zaja, *Pure and Applied Chemistry* **2006**, *78*, 215–229.

⁶ (a) D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047–6051; (b) D. G. Hall, in *Boronic Acids* (Ed.: D.G. Hall), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2006**, pp. 1–99.

⁷ (a) W. E. Parham, E. E. Schweizer, in *Organic Reactions* (Ed.: John Wiley & Sons, Inc.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2011**, pp. 55–90; (b) G. Köbrich, A. Akhtar, F. Ansari, W. E. Breckoff, H. Büttner, W. Drischel, R. H. Fischer, K. Flory, H. Fröhlich, W. Goyert, H. Heinemann, I. Hornke, H. R. Merkle, H. Trapp, W. Zündorf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 41–52.

⁸ (a) P. Beak, B. G. McKinnie, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5213–5213; (b) P. Beak, M. Baillargeon, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4255–4256; (c) W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201–1202; (d) P. Beak, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363–2373; (e) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231–3239.

⁹ (a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422–1424; (b) D. Hoppe, A. Carstens, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1455–1456; (c) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316; (d) E. Beckmann, V. Desai, D. Hoppe, *Synlett* **2004**, 2275–2280.

¹⁰ R. C. Mykura, S. Veth, A. Varela, L. Dewis, J. J. Farndon, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14677–14686.

¹¹ (a) J. L. Stymiest, G. Dutheuil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491–7494; (b) R. Larouche-Gauthier, C. J. Fletcher, I. Couto, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12592; (c) M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *513*, 183–188.

¹² S. Kirupakaran, H.-G. Korth, C. Hirschhäuser, *Synthesis* **2018**, *50*, 2307–2322.

¹³ D. S. Matteson, K. Mathew. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.

¹⁴ D. S. Matteson, P. B. Tripathy, A. Sarkar, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4399–4402.

- ¹⁵ (a) K. Bojaryn, S. Fritsch, C. Hirschhäuser, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2218–2222; (b) Z. Wu, X. Sun, K. Potter, Y. Cao, L. N. Zakharov, P. R. Blakemore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12285–12289.
- ¹⁶ (a) E. Vedrenne, O. A. Wallner, M. Vitale, F. Schmidt, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 165–168; (b) E. Alwedi, L. N. Zakharov, P. R. Blakemore, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6643–6648.
- ¹⁷ N. Prieschajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.
- ¹⁸ (a) R. B. Woodward, F. V. Brutcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 209–211; (b) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 1973–1976; (c) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- ¹⁹ a) Y. Wu, Y.-Q. Yang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4296–4301; b) Y. Iijima, O. Kimata, S. Decharin, H. Masui, Y. Hirose, T. Takahashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4725–4732.
- ²⁰ A. P. Pulis, D. J. Blair, E. Torres, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16054–16057.
- ²¹ a) D. E. Applequist, D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743–748; b) W. F. Bailey, J. J. Patricia, *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, *352*, 1–46; c) D. Seyferth, *Organometallics* **2006**, *25*, 2–24.
- ²² M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2007**.
- ²³ Y. Mo, H. Jiao, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3493–3499.
- ²⁴ D. K. Barma, A. Bandyopadhyay, J. H. Capdevila, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4755–4757.
- ²⁵ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**.
- ²⁶ a) A. P. Pulis, A. Varela, C. Citti, P. Songara, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10835–10839; b) M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, in *Tin in Organic Synthesis*, Elsevier, **1987**, pp. 149–184; c) J. Scott. Sawyer, Andrew. Kucerovy, T. L. Macdonald, G. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 842–853.
- ²⁷ Y. Amaoka, S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9959–9969.
- ²⁸ M. Schlosser, *Journal of Organometallic Chemistry* **1967**, *8*, 9–16.
- ²⁹ P. Graña, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12511–12514.
- ³⁰ K. Bojaryn, C. Hirschhäuser, *Chemistry A European J* **2022**, *28*.
- ³¹ K. Debiec, M. Matuszewski, K. Podskocznyj, G. Leszczynska, E. Sochacka, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13309–13317.
- ³² F. R. Struth, C. Hirschhäuser, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 958–964.
- ³³ D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 135–140.
- ³⁴ D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5734–5741.
- ³⁵ X. Lu, Z. Zhang, L. Yu, B. Zhang, B. Wang, T. Gong, C. Tian, B. Xiao, Y. Fu, *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 11–18.
- ³⁶ D. J. Blair, C. J. Fletcher, K. M. P. Wheelhouse, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5552–5555.
- ³⁷ C. Shu, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3870–3874.
- ³⁸ D. S. Matteson, M. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116–5121.
- ³⁹ R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650–6653.
- ⁴⁰ D. S. Matteson, *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1425.
- ⁴¹ D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, *15*, 152–163.
- ⁴² R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16794–16797.

7. Literatur

⁴³ M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *513*, 183–188.

⁴⁴ D. J. Blair, D. Tanini, J. M. Bateman, H. K. Scott, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2898–2903.

⁴⁵ R. Sakamoto, M. Odagi, A. Izumiseki, K. Konuki, K. Nagasawa, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8084–8098.