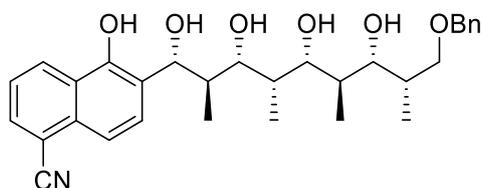


Stereoselektive Polyolsynthese
zur Untersuchung von Wasserstoffbrückenbindungen
mittels IR-Spektroskopie



Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
Der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Sven Ueberlein

aus Bockum-Hövel

Bonn, 2020

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche
2. Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen

Tag der Promotion: 04.09.2020

Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2015 bis April 2020 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. Dirk Menche angefertigt.

Danksagung

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dirk Menche für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die intensive Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken. Das nette und produktive Arbeitsklima sowie die hervorragende Laborausstattung ermöglichten mir erst die Vollendung meiner Arbeit. Herrn Prof. Dr. Arne Lützen danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Des Weiteren bedanke ich mich bei allen von mir betreuten Studierenden, insbesondere Muhammed Benzer, die mich durch ihre synthetischen Arbeiten unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei der analytischen Abteilung der Universität Bonn für die Unterstützung. Der gesamten NMR Abteilung um Frau Dr. Senada Nozinovic danke ich für die Vermessung der Substanzen. Bei Frau Dr. Marianne Engeser, Christine Sondag, Karin Peters-Pflaumbaum und Nora Schocher bedanke ich mich für die massenspektroskopischen Analysen. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Andreas Schneider für die zahlreichen HPLC Analysen und Stofftrennungen. Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der chemischen Institute, die in der Verwaltung, der Glasbläserei, den Werkstätten arbeiten und somit die Forschung am Institut ermöglichen.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Arbeitskolleginnen und Arbeitskollegen für eine freundliche Arbeitsatmosphäre und für die interessanten Gespräche. Besonders danke ich Hermann Gleich, Alexander Kilian, Stefanie Spindler und Paul Brünker für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung zu jeder Zeit.

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional	MS	Massenspektrometrie
Å	Ångström	nm	Nanometer
ACN	Acetonitril	NMR	<i>nuclear magnetic resonanz</i>
AcOH	Essigsäure	NOESY	<i>nuclear overhauser enhancement spectroscopy</i>
ADP	Adenosindiphosphat	quant.	quantitativ
Äq.	Äquivalente	ⁱPr	<i>iso</i> -propyl
ATP	Adenosintriphosphat	ps	Picosekunde
Bn	Benzyl	PT	Protonentransport
Bz	Benzoyl	PTTS	<i>proton transfer to solvent</i>
Cy	Cyclohexyl	RT	Raumtemperatur
DC	Dünnschichtchromatographie	SEGPPOS	<i>4,4'-Bi-1,3-benzodioxole-5,5'-diylbis(diphenylphosphane)</i>
DCM	Dichlormethan	SET	<i>Single electron transfer</i>
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	SG	Schutzgruppe
DIPEA	Diisopropylethylamin	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DMAP	Dimethylaminopyridin	TBAF	Tetra- <i>n</i> -Butylammoniumfluorid
DMF	Dimethylformamid	Tf	Triflat
DMSO	Dimethylsulfoxid	THF	Tetrahydrofuran
DNA	Desoxyribonukleinsäure	TMEDA	Tetramethylethyldiamin
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis	TMS	Trimethylsilyl
DTBS	Di- <i>tert</i> -Butylsilyl	UV	ultraviolette Strahlung
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	ÜZ	Übergangszustand
ESI	Elektronenspray-Ionisation		
EtOAc	Essigsäureethylester		
fs	Femtosekunden		
FTIR	Fourier-Transformations Infrarot		
H-Brücke	Wasserstoffbrückenbindung		
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond coherence</i>		
HRMS	<i>high-resolution mass spectrometry</i>		
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>		
IR	Infrarot		
K	Kelvin		
kj	Kilojoule		
L	Liter		
LASER	<i>light amplification by stimulated emission of radiation</i>		
MO	Molekülorbital		
MOM	methoxymethyl		

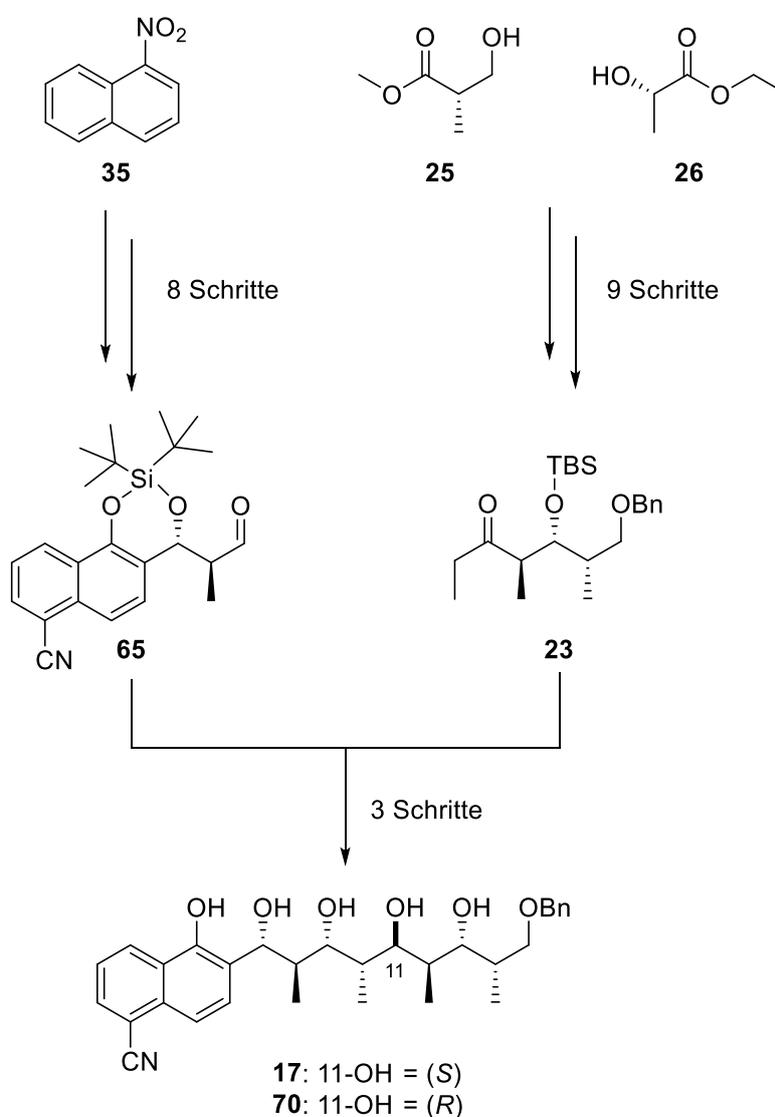
Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	V
Lebenslauf.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Kurzzusammenfassung.....	1
1 Einleitung.....	3
2 Grundlagen und Kenntnisstand.....	5
2.1 Wasserstoffbrückenbindungen.....	5
2.2 Pump-Probe-Spektroskopie mit Femtosekunden IR-Laserpulsen.....	7
2.3 Niedermolekulare Modellsysteme für die IR-Spektroskopie.....	9
2.4 Lineare Ketten und ausgedehnte Wasserstoffbrückennetzwerke.....	11
2.5 Linearer Protonentransport (PT) und Grotthuß-Mechanismus.....	13
2.7 Photosäuren als Schalter für ultraschnellen Protonentransfer.....	16
2.8 Molekulare Drähte.....	20
3 Motivation und Zielsetzung.....	22
4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17.....	24
4.1 Retrosynthetische Analyse.....	24
4.2 Synthese des Ostfragments.....	26
4.2.1 Aufbau des Ethylketons 22.....	27
4.2.2 Aufbau des Aldehyds 21.....	29
4.2.3 Stereoselektive Paterson-Aldolreaktion als Schlüsselschritt.....	30
4.2.4 Abschluss der Synthese des Ostfragments.....	33
4.3 Synthese des Westfragments 1. Generation.....	35
4.3.1 Synthese des Naphthols.....	36
4.3.2 Studien zur Formylierung am Naphthol.....	39
4.3.3 Schlüsselschritt Crotylierung.....	42
4.3.4 Abschluss der Synthese des Westfragments.....	48
4.4 Abschluss der Syntheseroute 1. Generation.....	49
4.4.1 Schlüsselschritt Aldolreaktion.....	49
4.4.2 <i>Syn</i> -Reduktion und globale Entschützung.....	58
4.5 Syntheseroute 2. Generation.....	63
4.5.1 Aufbau des Westfragments 2. Generation.....	63
4.5.2 Verknüpfung der Fragmente durch Aldolreaktion.....	65

4.5.3	Abschluss der Totalsynthese	67
4.6	Säurelabilität von 7-OH	73
5	Zusammenfassung und Ausblick	77
6	Experimenteller Teil.....	80
6.1	Generelle Anmerkungen	80
6.2	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4	82
6.2.1	Synthese des Ostfragments.....	82
6.2.2	Synthese des Naphthols.....	92
6.2.3	Formylierungsreaktionen und Schützungen am Naphthol	97
6.2.4	Crotylierungsreaktionen am Naphthaldehyd.....	104
6.2.5	Abschluss der Synthese der Westfragmente	113
6.2.6	Verknüpfung von Ost- und Westfragment	117
6.2.7	Studien zur Entschützung von Diol 54.....	127
6.2.8	Abschluss der Totalsynthese	132
6.2.9	Zyklisierung von Pentol 17	137
7	Spektrenanhang	138
8	Literaturverzeichnis.....	226

Kurzzusammenfassung

Um die anomalen Eigenschaften des Wassers gänzlich zu verstehen, ist die intensive Untersuchung von Wasserstoffbrücken erforderlich. IR-spektroskopische Messungen vernetzter Flüssigkeiten liefern dabei eine Fülle an Informationen, stoßen aber bei oligomeren Strukturen auf Probleme.^[1] Durch Eingrenzung des Wasserstoffbrückennetzwerks auf ein einzelnes Molekül, können die Komplikationen umgangen und neue Erkenntnisse gewonnen werden. In dieser Arbeit wurden dazu die beiden Polyalkohole **17** und **70** stereoselektiv synthetisiert (siehe Schema 1), die über ein ausgedehntes Netzwerk an Wasserstoffbrücken verfügen. Der modulare Aufbau der Synthese gestattet die Darstellung weiterer Stereoisomere.



Schema 1: Totalsynthese der Polyalkohole **17** und **70**.

Kurzzusammenfassung

Ausgehend von 1-Nitronaphthalin (**35**) konnte in acht Schritten der Aldehyd **65** aufgebaut werden. Die Einführung der beiden Stereozentren wurde durch eine schutzgruppenfreie Brown-Crotylierung mit hervorragender Enantio- und Diastereoselektivität realisiert.^[2] Ethylketon **23** wurde aus den enantiomerenreinen Startmaterialien Ethyl-(*S*)-Laktat (**26**) und dem (*R*)-Roche-Ester (**25**) synthetisiert. Der Schlüsselschritt war eine hochselektive Paterson-Aldolreaktion.^[3]

Die Verknüpfung der Fragmente **65** und **23** zum Aufbau des Zentralgerüsts erfolgte durch eine substratgesteuerte 1,2-*syn*-1,4-*anti*-selektive Aldolreaktionen unter Verwendung von Lithiumdiphenylamid als Base.^[5] Die Reduktion des β -Hydroxyketons und die anschließende globale Entschützung lieferten die Pentole **17** und **70**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung der synthetisierten Zielverbindungen soll in der Arbeitsgruppe von Prof. Vöhringer durchgeführt werden.

Literatur

- [1] M. Olschewski, S. Knop, J. Lindner, P. Vöhringer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9634–9654.
- [2] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- [3] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9535–9544.
- [4] F. Arikani, J. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521–3524.

1 Einleitung

Wasser gehört zu den vermeintlich banalsten und selbstverständlichsten Substanzen unseres Planeten. Dabei sind die anomalen Eigenschaften dieser Flüssigkeit, die als Ursprung des Lebens gilt, bis heute nicht vollständig verstanden und seit Jahrzehnten Gegenstand vieler Forschungsarbeiten.^[1] Im Gegensatz zu anderen niedermolekularen Teilchen wie zum Beispiel CO_2 oder H_2S ist Wasser unter Normalbedingungen flüssig und nicht, wie bei einem so geringen Molekulargewicht zu erwarten wäre, gasförmig. Zudem wird die maximale Dichte des Wassers bei einer Temperatur von etwa $4\text{ }^\circ\text{C}$, also oberhalb der Erstarrungstemperatur und somit im flüssigen Zustand, erreicht. Weitere ungewöhnliche Eigenschaften sind unter anderem die hohe Dielektrizitätskonstante sowie der schnelle Transport von H^+ und OH^- Ionen.^[1c] Um diese Eigenarten besser verstehen zu können und deren Ursprung aufzuklären, wurden bereits diverse Experimente durchgeführt. Diese beinhalteten unter anderem Untersuchungen zu den dielektrischen Eigenschaften im Millimeterwellenbereich,^[2] zur dynamischen Lichtstreuung,^[3] sowie verschiedene Messungen mittels Ferninfrarot,^[4] Raman-spektroskopie^[5] und NMR-Spektroskopie.^[6]

Ursache für eine Vielzahl dieser Phänomene ist die Präsenz von Wasserstoffbrückenbindungen (kurz H-Brücken). Beispiele für diese Art der intermolekularen Wechselwirkungen finden sich vielfach in der Natur wieder. So verdankt die menschliche DNA ihre Form als Doppelstrang Helix unter anderem der Ausbildung von H-Brücken.^[7] Aber auch die Wiedererkennung von Substraten durch Enzyme, das von Emil Fischer beschriebene Schlüssel-Schloss-Prinzip, verläuft über Wasserstoffbrückenbindungen.^[8] Diese Art der Wechselwirkung kann auch von intramolekularer Natur sein, wie sie in Proteinen zu finden ist. Die daraus entstehende Sekundär- und Tertiärstruktur bestimmt die Funktion dieser Makromoleküle.^[9]

Mit der Ausbildung von Wasserstoffbrücken gehen hochspezifische und stark anisotrope Wechselwirkungen einher. Wassermoleküle neigen dazu, sich mit vier ihrer nächsten Nachbarmoleküle tetraedrisch zu umgeben. Dabei werden jeweils zwei Bindungen durch die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs akzeptiert und zwei weitere durch die Wasserstoffatome doniert. Das dadurch entstehende Netzwerk hat viel von der für hexagonales Eis charakteristischen Nahordnung beibehalten.^[10] Es beinhaltet makroskopisch verbundene, zufällige H-Brücken, die sich kontinuierlich neu formieren, indem Bindungen gebrochen und wieder neu geknüpft werden.^[1c] Diese Strukturumwandlungen des Netzwerks verlaufen mit enormer Geschwindigkeit. In früheren Arbeiten^[3,6b,11] konnte festgestellt werden, dass diese

1 Einleitung

Prozesse und deren Dynamik im Bereich von weniger als einer Pikosekunde ps, also weniger als 10^{-12} Sekunden stattfinden.

Dieser Teilbereich der Chemie, in dem Vorgänge im Bereich von mehreren Femtosekunden (10^{-15} Sekunden) beschrieben werden, wird als Femtochemie bezeichnet. Durch die Erfindung von Techniken, die eine Erzeugung ultrakurzer (kürzer als 1 ps) Lichtimpulse möglich macht, konnte dieses Teilgebiet in den 1980er Jahren experimentell zugänglich gemacht werden. Ein Pionier auf dem Gebiet der Femtochemie war Ahmed Zewail, der für seine Arbeiten im Jahr 1999 den Nobelpreis erhielt.^[12]

Um einen besseren Einblick in die ultraschnellen, dynamischen Prozesse und die Geometrie von Wasserstoffbrücken in Wasser und anderer vernetzter Flüssigkeiten zu bekommen, erwies sich die Methode der Zeitaufgelösten Infrarot(IR)-Spektroskopie mit Femtosekunden(fs)-Laserpulsen als besonders geeignet.^[13] Mithilfe der OH-Streckschwingung als empfindliche Sonde können somit genauere Aussagen über die Struktur von Wasserstoffbrücken getroffen werden. Die bestehende Korrelation von OH-Streckschwingungsfrequenz und Bindungsstärke der H-Brücke spielen dabei eine wichtige Rolle. Denn je schwächer eine Wasserstoffbrücke ist, desto stärker ist die entsprechende OH-Streckschwingung und umgekehrt. Dies äußert sich durch eine Verschiebung zu höheren bzw. niedrigeren Schwingungsfrequenzen.^[14] Eine Erweiterung dieser Methode stellt die zweidimensionale IR-Spektroskopie (2D-IR) dar, die erstmals Ende der 1990er Jahre von Hamm, Lim und Hochstrasser zur Untersuchung der Amid-I-Bande von Peptiden angewendet wurde.^[15] Ähnlich wie in zweidimensionalen NMR-Experimenten können Korrelationen zwischen Strukturelementen sichtbar gemacht werden. Im Gegensatz zur eindimensionalen IR-Spektroskopie lassen sich so Fragestellungen über die thermisch induzierten Dynamiken, also die eigentliche Strukturdynamik der Wasserstoffbrücken, beantworten, die über die lineare Absorptionsspektroskopie hinausgehen.

2 Grundlagen und Kenntnisstand

In dem folgenden Kapitel sollen einige Grundlagen für das Verständnis von Wasserstoffbrückenbindungen sowie der Protonentransport innerhalb von H-verbrückten Netzwerken besprochen werden. Dabei werden unter anderem anhand von Experimenten die spektroskopischen Eigenschaften erläutert sowie dynamische Prozesse auf molekularer Ebene näher durchleuchtet.

2.1 Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrückenbindungen sind nicht-kovalente Wechselwirkungen, deren attraktive Interaktion auf Dipol-Dipol-Kräften beruht. Sie bestehen mindestens aus einem H-Brücken-Donor (D-H) und mindestens einem H-Brücken Akzeptor (A). Es können also auch Kombinationen aus einer unterschiedlichen Anzahl von Donoren und Akzeptoren entstehen. Die daraus entstehenden Bindungsgeometrien sind sehr vielfältig (vgl. Abb. 2.1.1). Üblicherweise wird eine H-Brücke als D-H··A beschrieben, wobei Donor und Akzeptor in den meisten Fällen elektronegative Atome wie O, N oder F sind.

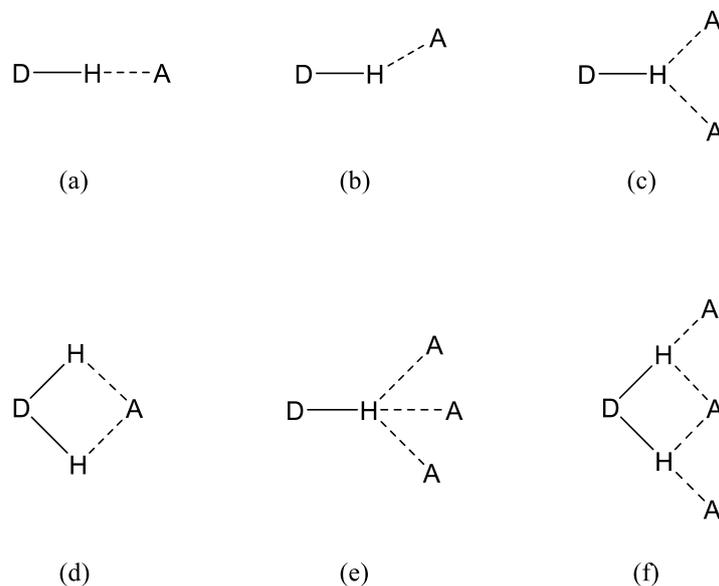


Abbildung 2.1.1: Verschiedene Geometrien von Wasserstoffbrückenbindungen; (a) linear, (b) gewinkelt, (c) gegabelt (donating bifurcated), (d) gegabelt (accepting bifurcated), (e) dreifach akzeptiert (trifurcated), dreizentrig gegabelt (three centre bifurcated).^[7]

Die Bindungsstärke von H-Brücken reicht von 120 kJ/mol beim in wässrigen Medien aziden HF_2^- mit hohem kovalenten Charakter, über moderate Stärken von 16 – 60 kJ/mol in Alkoholen

2 Grundlagen und Kenntnisstand

und Säuren bis hin zu schwachen Wechselwirkungen mit rein elektrostatischem Charakter von weniger als 12 kJ/mol bei C-H Gruppen und aromatischen π -Systemen. Wasserstoffbrückenbindungen zählen damit zu den stärksten nicht-kovalenten Wechselwirkungen und reichen bis in den Bereich von Ionenbindungen (100 – 350 kJ/mol).^[7]

Um das Auftreten von H-Brücken nachzuweisen bedarf es einer klaren Definition. Pimentel und McClellan^[16] beschrieben bereits 1960, was eine Wasserstoffbrückenbindung im Wesentlichen ausmacht. Eine umfassendere Definition lieferte 2011 die internationale Union für reine und angewandte Chemie (IUPAC), die sechs Kriterien als Nachweis für das Bestehen von H-Brücken nennt:^[17]

- „Zu den Kräften, die an der Bildung einer Wasserstoffbrücke beteiligt sind, gehören solche elektrostatischen Ursprungs, solche, die durch Ladungstransfer zwischen Donor und Akzeptor entstehen und zu einer partiellen kovalenten Bindung zwischen H und A führen, und solche, die auf Dispersion zurückzuführen sind.“
- „Die Atome D und H sind kovalent gebunden und die Bindung D-H ist polarisiert, die Stärke der A··H Bindung steigt mit steigender Elektronegativität von A.“
- „Der Winkel D-H··A ist für gewöhnlich linear (180°) und je näher er an 180° ist, desto stärker ist die H-Brücke und umso kürzer ist die Distanz H··A.“
- „Die Länge der H-Brücke führt normalerweise zu einer Rotverschiebung der D-H-Absorption im IR-Spektrum und einer Zunahme der Absorptionsquerschnitte, wobei die D-H-Bindung umso länger in D-H··A wird, je stärker die H-Brücke in H··A wird. Gleichzeitig entstehen dabei neue Schwingungsmoden, die mit der H··A-Bindung verbunden sind.“
- „Die D-H··A Wasserstoffbrücke führt zu charakteristischen NMR-Signalen mit Protonenabschirmung in H··A, die durch Spin-Spin-Kopplungen zwischen D und H und durch den Kern-Overhauser-Effekt bedingt sind.“
- „Die Gibbs-Energie der Bildung der H-Brücke sollte größer sein als die thermische Energie des Systems, um eine Wasserstoffbrücke nachzuweisen.“

Diese Bedingungen grenzen den Kreis für das Auftreten von Wasserstoffbrückenbindungen ein und bieten doch jede Menge Spielraum. So beinhalten diese Aussagen keine konkreten Informationen über Struktur oder Dynamik.

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Die typischen Anregungsenergien von Schwingungen liegen im Bereich von $10^{-20} - 10^{-19}$ J, was entsprechend der elektromagnetischen Strahlung einer Frequenz der Größenordnung von 10^{13} bis 10^{14} Hz ergibt. Da sich diese Frequenzen im Infrarot-Bereich befinden, ist die IR-Spektroskopie somit bestens geeignet, um Schwingungsübergänge zu beobachten.^[18] Weiterhin konnten Rundle und Parasol^[19] sowie auch Lord und Merrifield^[20] eine Korrelation zwischen dem O-H··O-Abstand $d(\text{OO})$ in Kristallen (Oxalsäure, Harnstoffoxalat, u. a.) und der Frequenz bei maximaler Absorption der OH-Streckschwingung feststellen. Diese auf empirischen Daten beruhende Annahme veranlasste Novak^[21] dazu, eine Einteilung von Wasserstoffbrückenbindungen in Festkörpern vorzunehmen. Er unterschied dabei schwache, mittelstarke und starke H-Brücken. Für schwache H-Brücken gab er eine OH-Streckschwingung größer 3200 cm^{-1} mit einem O-O-Bindungsabstand von $2,70 \text{ \AA}$, für mittelstarke eine OH-Streckschwingung von $3100 - 2800 \text{ cm}^{-1}$ und einem O-O-Bindungsabstand von $2,60 - 2,70 \text{ \AA}$ und für starke eine OH-Streckschwingung von $2700 - 700 \text{ cm}^{-1}$ und einen O-O-Bindungsabstand von $2,60 - 2,40 \text{ \AA}$.

Strukturelle und geometrische Eigenschaften lassen sich zum Beispiel in verschiedenen Beugungsexperimenten untersuchen. Mithilfe von Neutronen- und Röntgenstreuung^[22] können so Daten für die Radiale Verteilungsfunktion ermittelt werden. Daraus ergibt sich ein Bild, welches die durchschnittliche Verteilung der Moleküle in der jeweiligen Flüssigkeit widerspiegelt.^[23] Informationen über die Dynamik von Flüssigkeiten können mithilfe von Ferninfrarot-Spektroskopie^[24] oder Raman-induzierter optischer Kerr-Effekt-Spektroskopie^[25] ermittelt werden. Da Wasserstoffbrückenbindungen jedoch ein höchst dynamisches Phänomen sind, die in ultraschneller Zeit gebrochen und wieder neu geknüpft werden, geben diese Arten der Spektroskopie, zu der auch Reflexionsanisotropiespektroskopie (RAS)^[3] gehört, nur die gemittelte Struktur über einen längeren Zeitraum wieder. Zur Untersuchung dynamischer Prozesse, die auf der Zeitskala in weniger als 1 ps stattfinden, wird daher eine Methode mit höherer Zeitauflösung benötigt. Die Zeitaufgelöste Infrarot(IR)-Spektroskopie mit Femtosekunden(fs)-Laserpulsen nutzt im Gegensatz zu den bisher genannten Spektroskopischen Methoden intramolekulare Schwingungen als Sonde für die lokale Umgebung in wasserstoffverbrückten Netzwerken und ist somit die Methode der Wahl.

2.2 Pump-Probe-Spektroskopie mit Femtosekunden IR-Laserpulsen

Ein Pump-Probe-Experiment (auf Deutsch Anregungs-Abfrage-Experiment) kann in zwei Vorgänge unterteilt werden. Zuerst wird das betrachtete System mithilfe eines kurzen

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Laserpulses (Pumpimpuls) in einen angeregten Zustand versetzt. Vor diesem Ereignis, welches als zeitlicher Nullpunkt definiert ist, erfolgt in der Regel die Messung der Referenz. Anschließend findet die Abfrage durch einen zweiten, zeitlich verzögerten Lichtpuls statt, welcher zum Beispiel durch eine Umleitung über einen verlängerten Strahlengang erfolgen kann (vgl. Abbildung 2.2.1). Innerhalb dieser kurzen Verzögerungszeit kann die Anregungsenergie übertragen werden und eine Relaxation des Systems stattfinden. Dadurch können strukturelle Änderungen wie das Brechen und Knüpfen von Wasserstoffbrückenbindungen herbeigeführt werden. Dieses Ereignis wird dann durch ein Kreuzsignal im 2D-IR-Spektrum wiedergespiegelt.^[26]

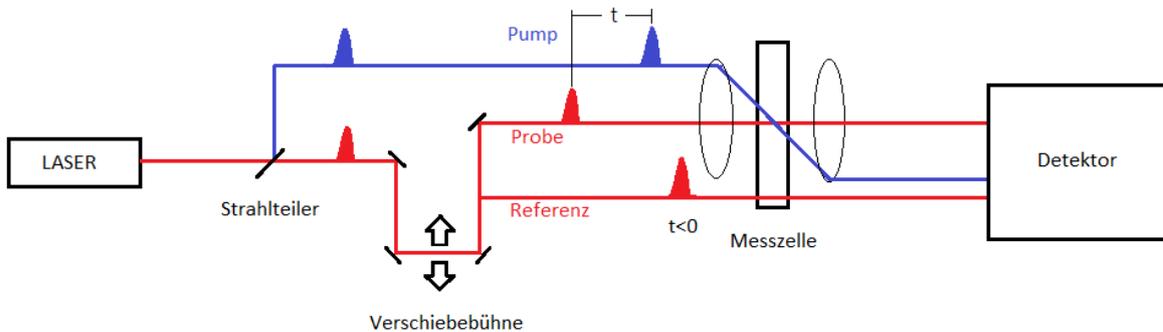


Abbildung 2.2.1: Schematische Darstellung des Aufbaus zur zweidimensionalen Infrarot-Spektroskopie.

Für die Erzeugung ultrakurzer Lichtpulse werden heute in der Regel Festkörperlaser, wie der Titan-Saphir-Laser (Ti:Sa-Laser), verwendet. Durch Messung der Intensitäten ergibt sich die Transmission, die als Quotient der Probenintensität zur Referenzintensität definiert ist ($T = I_{\text{Probe}}/I_{\text{Referenz}}$). Durch Logarithmieren der inversen Transmission wird die Optische Dichte OD erhalten ($OD = \log(1/T)$). Die zeitabhängige Änderung der Optischen Dichte in Abhängigkeit der Verzögerung des Probepulses ist hierbei die zu bestimmende Messgröße im Experiment.

Damit ein Schwingungsspektrum überhaupt aufgenommen werden kann, muss die allgemeine Auswahlregel erfüllt sein: *Das elektrische Dipolmoment eines Moleküls muss sich während der Schwingung ändern.* Das bedeutet, dass alle Schwingungen in einem Molekül mit Symmetriezentrum, die symmetrisch zum Molekülzentrum erfolgen, IR-verboden sind.

Demnach sind homonukleare, zweiatomige Moleküle IR-inaktiv, wobei heteronukleare, zweiatomige Moleküle IR-aktiv sind.^[18]

2.3 Niedermolekulare Modellsysteme für die IR-Spektroskopie

Da 2D-IR-Spektren von Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Wasser, immer über ein Ensemble gemittelt gemessen werden, fällt es schwer genauere Informationen über die lokale Umgebung von H-Brücken zu gewinnen. Der Grund dafür liegt in der Inhomogenität des Wassers. Diese resultiert aus der statistischen Verteilung der verschiedenen Geometrien des Netzwerks. Daraus ergibt sich eine Reihe von rot- und blauverschobenen Absorptionen, die im IR-Spektrum als eine einzelne sehr breite Bande zu erkennen sind. Daher wurden bereits verschiedene Modellsysteme^[10,26,27] untersucht, um zunächst die intramolekularen Wechselwirkungen bezüglich ihrer Dynamik und Struktur zu erforschen.

Diole mit starrem Grundgerüst, wie das 1,8-Dihydroxynaphthalin **1** (DHN) oder das 1,2-Dihydroxybenzol **2** (DHB), bieten sich hervorragend als einfache „Dimere“ mit H-verbrückten Hydroxygruppen an (vgl. Abb. 2.3.1).

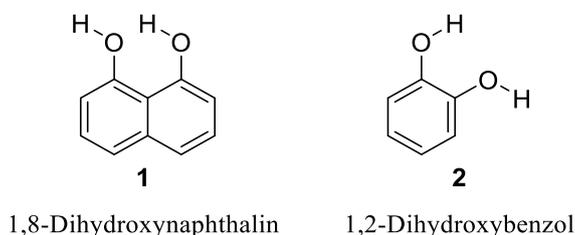


Abbildung 2.3.1: Strukturformeln von 1,8-Dihydroxynaphthalin **1** (DHN) und 1,2-Dihydroxybenzol **2** (DHB).

Am Beispiel des vollkommen planaren DHN **1** konnte gezeigt werden, dass die beiden OH-Gruppen im FTIR-Spektrum deutlich anhand ihrer OH-Streckschwingungsbanden zu unterscheiden sind. Dabei konnte die eher schmale Bande bei einer Wellenzahl von 3585 cm^{-1} der als H-Brückenakzeptor auftretenden Hydroxyfunktion zugeordnet werden. Die zweite, eher breite und rotverschobene (niederfrequenter) Bande ließ sich eindeutig dem H-Brückendonor zuordnen. Diese Verschiebung zu kleineren Frequenzen kann dadurch erklärt werden, dass Elektronendichte vom nichtbindenden Orbital des H-Akzeptor-Sauerstoffs in das antibindende

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Orbital der H-donierenden Hydroxygruppe übertragen wird^[27a], was zu einer Abschwächung der Bindungsstärke und somit zu einer Vergrößerung des Bindungsabstandes führt.

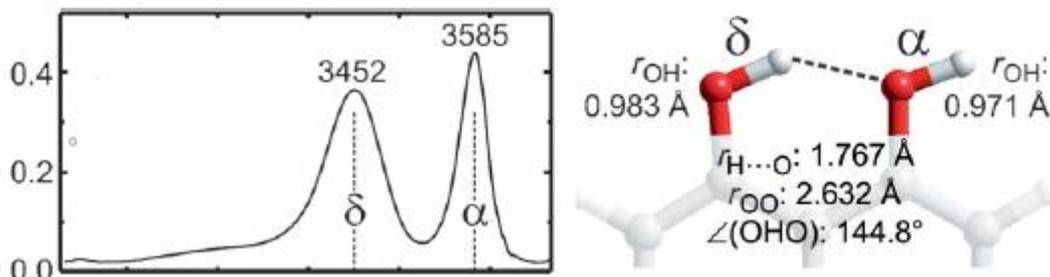


Abbildung 2.3.2: FTIR-Spektrum im OH-Streckschwingungsbereich (links) und DFT-optimierte Geometrie und Strukturparameter der H-Brücke von DHN **1**.^[10]

Aus dem zweidimensionalen IR-Spektrum wurde geschlossen, dass beide Oszillatoren gekoppelt sind, also miteinander wechselwirken, und sich einen gemeinsamen Grundzustand teilen. Das bedeutet, dass bei Anregung der einen OH-Schwingung (z.B. der α-Bande), auch die andere beeinflusst wird und eine Energieverteilung stattfindet. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Schwingungslebensdauern der Oszillatoren für gebundenes (H-Donor, 0,7 ps) und ungebundenes (H-Akzeptor, 1,4 ps) OH verschieden sind.^[10]

In 1,2-Dihydroxybenzol ist die räumliche Anordnung der beiden OH-Gruppen verschieden zu der in DHN **1**. Der größere O...O-Abstand sowie der weiter aufgespannte Winkel von H-Akzeptor und H-Donor schwächen deren Wechselwirkung miteinander. Erwartungsgemäß ist auch die Bande der OH-Streckschwingung des H-Donors bei einer höheren Frequenz anzufinden. Die veränderte Geometrie der Wasserstoffbrückenbindung hat außerdem zur Folge, dass die OH-Streckoszillatoren vollständig entkoppelt sind.

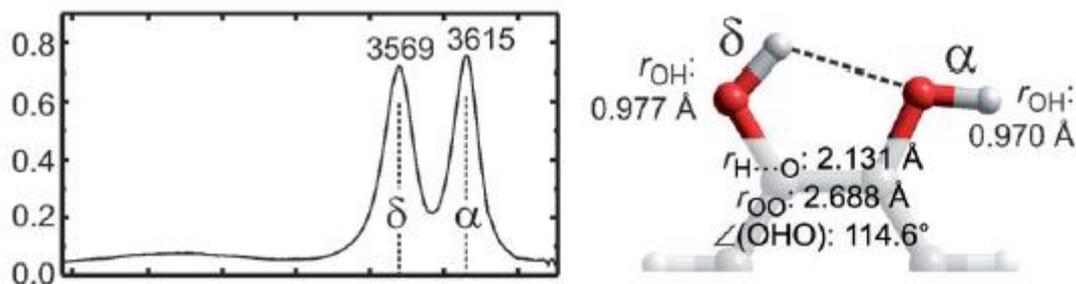


Abbildung 2.3.3: FTIR-Spektrum im OH-Streckschwingungsbereich (links) und DFT-optimierte Geometrie und Strukturparameter der H-Brücke von DHB 2.^[10]

Im zweidimensionalen IR-Spektrum von DHN 1 konnte nach 10 ps die Entstehung neuer Kreuzpeaks außerhalb der Diagonalen beobachtet werden. Als Ursache dafür wurden zwei verschiedene Mechanismen in Betracht gezogen: Einerseits ein Energietransfer zwischen gebundenem und ungebundenem OH oder andererseits ein Strukturumwandlungsprozess innerhalb des Moleküls. Dabei wird in einem sogenannten Flip-Flop die Orientierung der Wasserstoffbrücke umgekehrt und H-Donor und H-Akzeptor tauschen ihre Funktion. Dieser Prozess konnte bereits bei in CCl_4 gelöstem Pinakol^[27a] und in kristallinem β -Cyclodextrin^[28] beobachtet werden.

2.4 Lineare Ketten und ausgedehnte Wasserstoffbrückennetzwerke

Da Wasserstoffbrücken nicht nur ein intramolekulares Phänomen sind, sondern in der Natur vor allem in ausgedehnten, dreidimensionalen Netzwerken zu finden sind^[29], ist die Untersuchung von komplexeren, aus mehr als zwei OH-Oszillatoren bestehenden Modellsystemen notwendig. Um weiterhin die Größe und Ausdehnung des zu analysierenden Netzwerks zu begrenzen, haben Vöhringer und seine Mitarbeiter lineare, eindimensionale Ketten von OH-Oszillatoren als Objekte ausgewählt.^[10]

Paterson und Scott entwickelten Ende der 90er Jahre eine iterative Aldolkondensation, mit deren Hilfe Polyole von verschiedener Länge stereoselektiv aufgebaut werden können.^[30] Alle untersuchten Polyole wiesen ein alternierendes Hydroxyl-Methyl-Muster auf, wobei die Methylgruppen immer 1,3-*anti* zueinander angeordnet sind (vgl. Abb. 2.4.1). Untersucht wurden je zwei diastereomere Diole ($n = 1$), Tetrole ($n = 2$) und Hexole ($n = 3$).

2 Grundlagen und Kenntnisstand

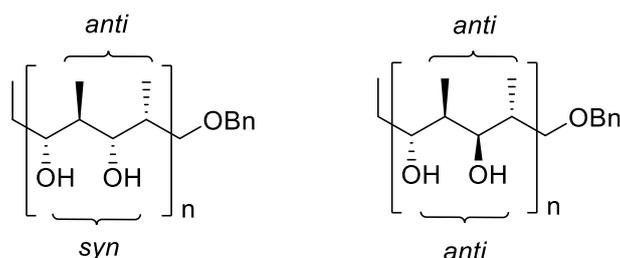


Abbildung 2.4.1: Allgemeine chemische Strukturen der untersuchten Polyole. Links: all-*syn*-Polyol, rechts: all-*anti*-Polyol, $n = 2, 4$ oder 6 .

Die unterschiedliche Taktizität der OH-Gruppen führt zu zwei grundsätzlich verschiedenen Konformationen. In der all-*syn* Konformation sind die Hydroxylgruppen in 1,3-Position nebeneinander aufgereiht und können so eine quasi lineare, eindimensionale H-Brückenkette ausbilden. Die Neigung der Methylgruppen, *syn*-pentan-Wechselwirkungen zu minimieren, begünstigt eine lineare Konformation, wodurch die Ausbildung eines intramolekularen Wasserstoffbrückennetzwerks favorisiert wird. Im Gegensatz dazu wird in der all-*anti* Konformation der OH-Gruppen die Ausbildung von H-Brücken geschwächt oder gänzlich unterdrückt.

In ersten NMR-Experimenten mit den drei diastereomeren Paaren konnten Paterson und Scott zeigen, dass im Falle des all-*syn*-Hexols jede Hydroxyl-Gruppe als einzelnes, isoliertes Singulett zu finden war. Dieser Befund bestärkt die Annahme eines ausgedehnten H-Brückennetzwerks innerhalb des Moleküls. Wie zu erwarten konnte bei der all-*anti*-Konformation kein Indiz für das Bestehen eines Netzwerks auf der NMR-Zeitskala gefunden werden. Alle OH-Signale kollabieren in einem einzigen, gemeinsamen breiten Signal.^[30a]

Vöhringer und Mitarbeiter untersuchten intensiv die drei diastereomeren Paare in diversen Infrarot-Experimenten und zogen MD (Molecular Dynamics) – Simulationen zur weiteren Aufklärung hinzu.^[10,26,27b] Um einen Einblick in die Strukturvariationen der Verbindungen bei Raumtemperatur zu bekommen, wurden dynamische Trajektorien aus Computerexperimenten (Langevin-MD, AMBER) ausgewertet. Durch eine zeitabhängige Analyse der CC-OH-Diederwinkel, die Aufschluss über die relative Orientierung der OH-Gruppen im Netzwerk und somit über die Stärke der H-Brücke geben, konnte die Beständigkeit des H-Brückennetzwerks im all-*syn*-Diastereomer bestätigt werden (vgl. Abb. 2.4.2).

2 Grundlagen und Kenntnisstand

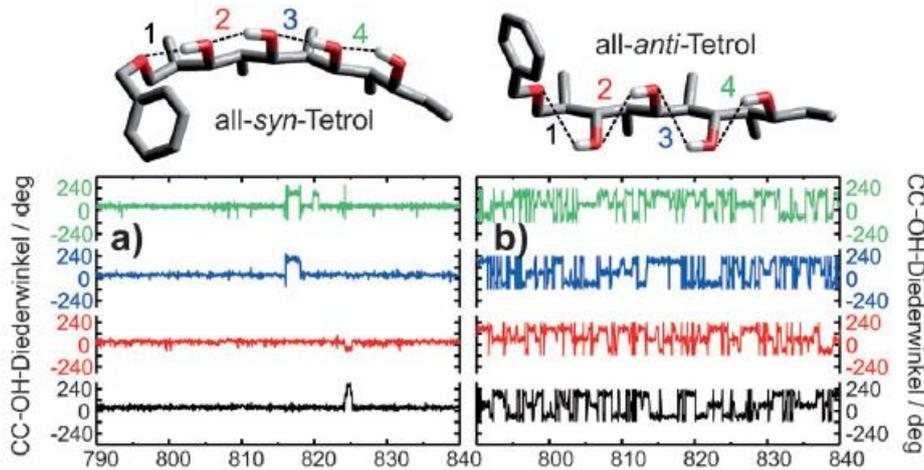


Abbildung 2.4.2: Abbildung von Trajektorien, berechnet aus molekül-dynamischen Langevin-Simulationen. Simulationstemperatur: 300 K , Reibungskoeffizient 0,1 ps. a),b) Zeitabhängige Torsionswinkel.^[10]

Auf einer Zeitskala von 50 ps wurden nur wenige Bindungsbrüche registriert, was an einem Diederwinkel von ca. 180 ° zu erkennen war. Beim all-*anti*-Diastereomer hingegen wurde eine Vielzahl von Bindungsbrüchen, sogar innerhalb von 1 ps, beobachtet. Diese Beobachtung ist mit der Annahme konsistent, dass sich kein strukturell definiertes Wasserstoffbrückennetzwerk ausbilden kann.

2.5 Linearer Protonentransport (PT) und Grotthuß-Mechanismus

Die bisher besprochenen Experimente beschäftigten sich hauptsächlich mit den Dynamiken von isolierten, H-verbrückten Netzwerken, bei denen Strukturumwandlungen als chemische Austauschprozesse stattfinden. Bindungsbrüche sind dabei nur innerhalb des Netzwerks in Form von Neuorientierungen der OH-Gruppen aufgetreten. Um aber zum Beispiel die hohe Ionenbeweglichkeit von H⁺-Ionen bzw. H₃O⁺-Ionen (H⁺ : 3,6 x 10⁻³ cm² S⁻¹ V⁻¹, K⁺ (vergleichbarer hydrodynamischer Radius wie H⁺) : 0,8 x 10⁻³ cm² S⁻¹ V⁻¹)^[31] zu erklären, müssen weitere Versuche hinzugezogen werden.

Bereits vor über 200 Jahren legte Theodor von Grotthuß den Grundstein für heutige Überlegungen, indem er behauptete, dass das Wassermolekül aus einem positiven und einem negativen Teilchen bestehen würde. In einem elektrischen Feld können diese Teilchen dissoziieren und sich über „Ketten von Molekülen“ verbreiten.^[32] Obwohl Grotthuß eine falsche Vorstellung von der chemischen Formel von Wasser hatte (OH statt H₂O), hat seine

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Grundaussage zur Protonenwanderung bis heute Bestand. Dieser Vorgang des „Protonenhoppings“ wird heute allgemein Grotthuß-Mechanismus genannt. Die zwei grundlegenden Schritte sind einerseits der Protonensprung (hop) und andererseits die Drehung (turn) des Überträgermoleküls^[33] (vgl. Abb. 2.5.1), dessen Notwendigkeit Danneel erst einhundert Jahre später beschreibt.^[34] In Abbildung 2.5.1 ist die sehr schematische Darstellung dieses Vorgangs gezeigt. Bei einem elektrochemischen Gradienten links nach rechts nähert sich ein Proton dem vordersten Molekül der Wasserkette an, mit der Wahrscheinlichkeit eine kovalente Bindung zu diesem auszubilden. Kommt es dazu, so wird ein bereits kovalent gebundener Wasserstoff mit dem benachbarten Wassermolekül geteilt und es bildet sich ein Zundel-Komplex^[35] $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_2^+$ (Reihe 2). Dieser Vorgang (Hop), bei dem sich das Dipolmoment des Wassermoleküls umkehrt, führt sich durch die Wasserkette fort. Bei Annäherung eines weiteren Protons von der linken Seite muss die Wasserkette nun eine Drehung (Turn) vollziehen, um das gesamte Dipolmoment wieder umzukehren und der Prozess beginnt erneut.^[32]

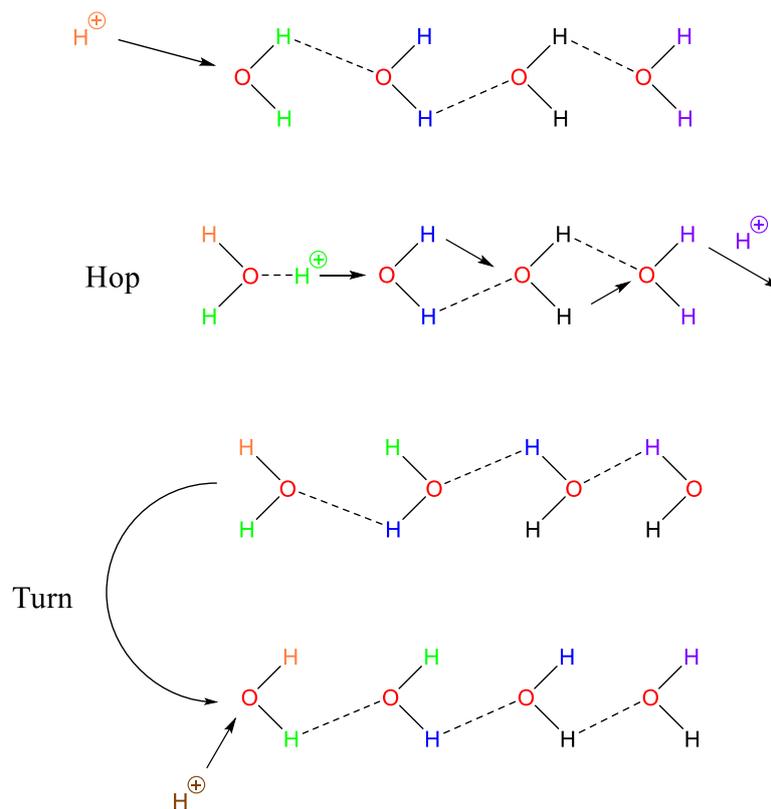


Abbildung 2.5.1: Schematische Darstellung eindimensionaler Ketten von vier H-verbrückten Wassermolekülen. Dieser vereinfacht dargestellte Mechanismus der Protonenwanderung in Wasser ist auch als Grotthuß-Mechanismus bekannt und galt seit Beginn des 20. Jahrhunderts als klassische Erklärung.^[32]

Die Bewegung des Protons entlang dieser Wasserkette führt aber nicht zur Übertragung einer Einheitsladung, da sie die Wasserkette in einem polarisierten Zustand überlässt. Soll nun ein weiteres Proton aufgenommen werden, so muss sich die Kette über den Transport eines Bjerrum-*D*-Defekts neu ordnen (Turn). Erst die kombinierte Bewegung von Proton und *D*-Defekt überträgt die Einheitsladung.^[36] Als Alternative zum Grotthuß-Mechanismus können „Protonen-Löcher“, die durch Generierung von OH⁻ entstanden sind, in diesem zweistufigen Prozess mittels der Diffusion eines *L*-Defekts entlang einer Wasserkette wandern.^[37]

2.6 Strukturen in protonenüberschüssigem Wasser

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Protonenbewegung entlang einer eindimensionalen, linearen Wasserkette besprochen. Da das Wasserstoffbrückennetzwerk in Wasser jedoch nicht eindimensional ist, sondern sich über alle drei Raumrichtungen erstreckt, ist die obige Erklärung nicht ausreichend und es bleiben einige Frage zu klären. Wie sieht die direkte, lokale Umgebung eines H⁺-Ions aus? Kann überhaupt von einem H⁺-Ion gesprochen werden? Welche und wie viele verschiedene lokale Strukturen gibt es in protonenüberschüssigem Wasser?

In den 60 er Jahren zeigte unter anderem Eigen, dass Protonen im wässrigen Medium nicht isoliert, sondern immer kovalent gebunden an ein Wassermolekül (erste Hydratisierung) auftreten. Dieses Hydronium-Ion H₃O⁺ wiederum besitzt starke Wechselwirkungen zu seiner ersten Hydrat-Hülle (zweite Hydratisierung) und bildet so im Abstand von jeweils 0,28 nm mit drei weiteren H-verbrückten Wassermolekülen den sogenannten Eigenkomplex H₉O₄⁺.^{[38][39]} Einige Jahre später konnte Zundel die Existenz des dimeren Wasserkomplexes H(H₂O)₂⁺ nachweisen und eine Beteiligung an der Protonenübertragung bestätigen.^[35] Bei Messungen von Wasserclustern in der Gasphase wurde ein O-O-Abstand dieses Zundelkations von 0,24 nm beobachtet, welcher deutlich kleiner als der in flüssigem Wasser (0,28 nm) ist.^[40] In den Zusammenhang mit dem Zundelkation wurde auch ein Protonenübertragungs-Mechanismus gebracht, bei dem der Tunneleffekt von Protonen eine wichtige Rolle spielt. Jedoch zeigten *ab initio* Rechnungen von Tuckerman,^[41] dass der Effekt des Protonentunnels hier vernachlässigbar klein ist. Das gemeinsame Proton in H(H₂O)₂⁺ verhält sich also weitestgehend klassisch. Der Grund hierfür besteht in der Abnahme des O-O-Abstandes der zwei flankierenden H₂O-Moleküle, wodurch die Energiebarriere verschwindet.^{[42][43]} Beide Komplexe sowie weitere Strukturen konnten in ultrakalten, protonierten Wasserclustern nachgewiesen werden, bei denen die Fluktuationen des H-Brückennetzwerks erstarrt waren.^[44] In flüssiger Umgebung bei Raumtemperatur dagegen unterliegen die Protonen wechselnden

2 Grundlagen und Kenntnisstand

elektronischen Kräften, die durch thermisch angeregte Bewegungen der Wasserdipole hervorgerufen werden.^[45] Mithilfe von ultraschneller eindimensionaler sowie mehrdimensionaler IR-Spektroskopie lassen sich diese Fluktuationen untersuchen und interpretieren. Bei Infrarot-Experimenten mit HClO_4 in Acetonitril/Wasser-Gemischen, in denen das hydratisierte Proton hauptsächlich als Zundelkation auftritt und das ClO_4^- -Anion durch Acetonitril vollständig solvatisiert ist, konnten die Schwingungslebensdauern des Zundelkations auf unter 100 fs beziffert werden.^[38] Die Diffusionsrate der Protonen hängt von den thermisch induzierten Bindungsbrüchen der H-Brücken in der zweiten Hydratisierungshülle ab.^[41]

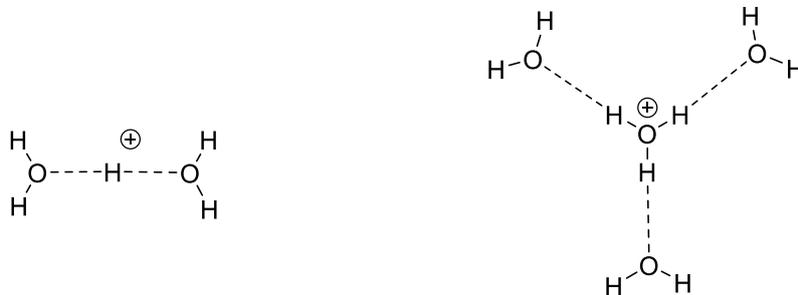


Abbildung 2.5.2: Links: Zundelkation (H_5O_2^+); rechts: Eigenkomplex (H_9O_4^+).

Auf die Frage, welche Spezies dominiert, kann bis heute keine genaue Antwort gegeben werden. Ein Grund dafür besteht darin, dass beide Formen fast iso-energetisch sind.^[13] Außerdem beschränken sich viele Experimente auf die Untersuchungen von Wasserclustern, bei denen der Einfluss von Gegenionen und Ionenpaarung außer Acht gelassen wird.^[43] Als gesichert gilt jedoch, dass Eigen-, Zundel- und weitere Spezies in protonenüberschüssigem Wasser vorherrschen und an der Protonenübertragung beteiligt sind.^[46] Auch hier hat sich als Methode die ultraschnelle 2D-IR-Spektroskopie in Kombination mit MD-Simulationen bewährt.

2.7 Photosäuren als Schalter für ultraschnellen Protonentransfer

In vielen Experimenten zur Untersuchung von Protonentransfermechanismen werden Lösungen von Säuren verwendet, bei denen sich das Gleichgewicht eingestellt hat, oder die bereits vollständig dissoziiert sind.^[43,45,46b] Als Vergleich werden die Lösungen dabei in verschiedenen Konzentrationen oder gegen eine Referenz wie zum Beispiel Wasser gemessen.

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Dadurch können aber hochdynamische Vorgänge, wie die Übertragung des Protons von der Säure zum Lösungsmittel, nur unzureichend untersucht werden. Einen Ausweg für dieses Problem findet sich in dem Einsatz von Photosäuren als optische Sonden für die Initiierung von Säure-Base-Reaktionen.

Die Entdeckung von photoaktiven Brønsted-Säuren geht in die Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts zurück.^[47] Förster erklärte damals folgerichtig die ungewöhnliche Stokes-Verschiebung in mehreren Farbstoffklassen als Hinweis auf Protonentransferreaktionen im angeregten Zustand, bei denen das Anion im angeregten Zustand verbleibt.^[48] Nach Theodor Förster ist auch der Förster-Zyklus benannt, mit dessen Hilfe man die Azidität, sprich den pK_a -Wert, einer Säure im angeregten Zustand abschätzen kann (vgl. Gl. 1).^[49] Er verbindet die optischen Eigenschaften der Photosäure und der konjugierten Base mit den thermodynamischen Eigenschaften des Protonentransfers im angeregten Zustand.

$$pK_a^* = pK_a - (h_{\nu 1} - h_{\nu 2}) / 2,3 RT \quad \text{Gl. (1)}$$

Der Grund für die erhöhte Azidität von Photosäuren im angeregten Zustand lässt sich gut anhand der MO-Theorie von Hückel am Beispiel eines Hydroxyarens erklären. Bei Betrachtung der deprotonierten Form im Grundzustand besitzt dieses ein mit Elektronen besetztes nichtbindendes Molekülorbital (NBMO) am Sauerstoff. Nach photochemischer Anregung wird eines der Elektronen daraus in das niedrigste, nicht besetzte Orbital (LUMO) angehoben. Dadurch verringert sich direkt die Basizität des Sauerstoffs bzw. die Azidität der konjugierten Säure wird erhöht.

2 Grundlagen und Kenntnisstand

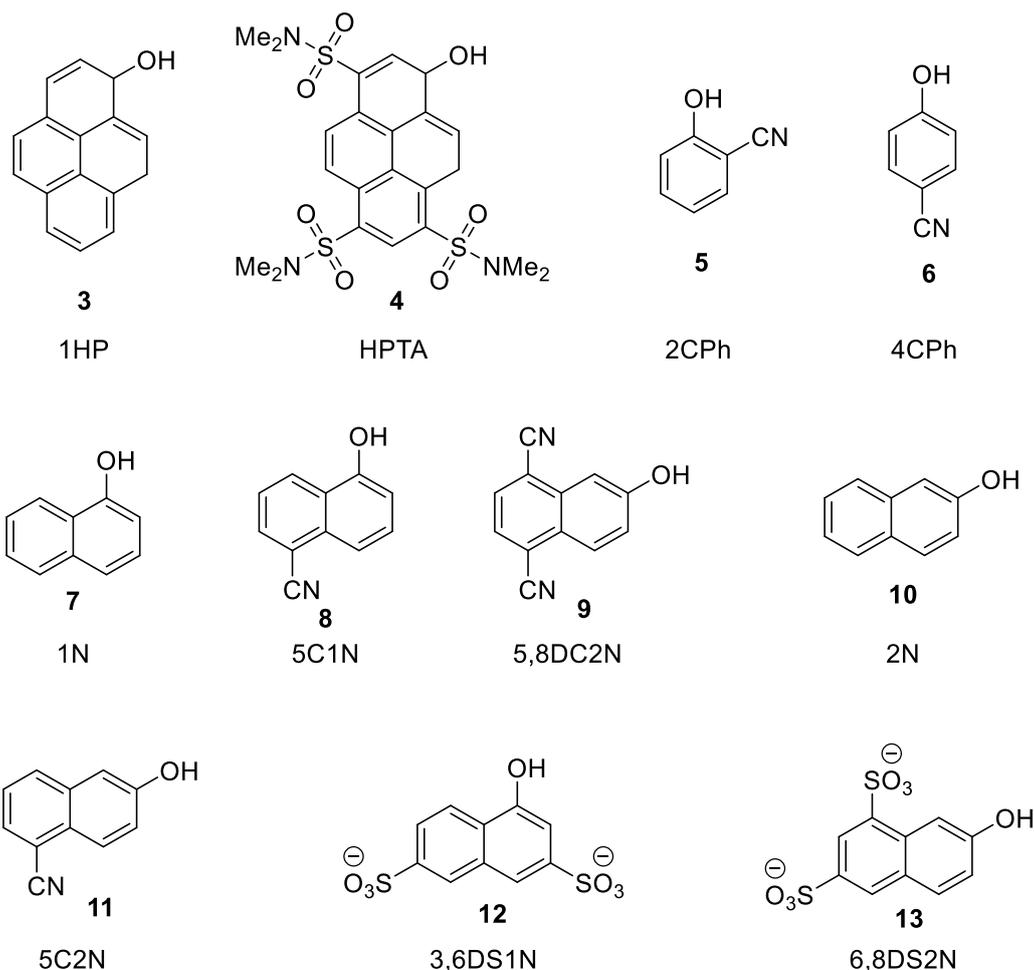


Abbildung 2.7.1: Pyren-, Naphthol – und Phenolderivate, die als Photosäuren genutzt werden: 1-Hydroxypyren (1HP), 8-Hydroxy-1,3,6-tris(N,N-dimethylsulfonamido)pyren (HPTA), 2-Cyanophenol (2CPh), 4-Cyanophenol (4CPh), 1-Naphthol (1N), 5-Cyano-1-Naphthol (5C1N), 5,8-Dicyano-2-Naphthol (5,8DC2N), 2-Naphthol (2N), 5-Cyano-2-naphthol (5C2N), 1-Naphthol-3,6-disulfonat (3,6DS1N), 2-Naphthol-6,8-disulfonat (6,8DS2N).

Die Struktur von neutralen Photosäuren wird üblicherweise als R-X-H beschrieben, wobei R ein aromatischer Rest und X ein elektronegatives Atom wie O, N oder S ist. Durch photochemische Anregung findet eine Ladungsumverteilung statt, die bei voller Ausprägung in einer Ladungsseparierung (Protonentransfer) resultiert. Die Erhöhung der Azidität bei der Anregung vom Grundzustand (S_0) in den ersten angeregten Zustand (S_1) kann einen Sprung des pK_a -Werts von 5 – 12 Größenordnungen bewirken ($\Delta pK_a = pK_a(S_1) - pK_a(S_0) \approx 5 - 12$).^[13] Dies ist gleichzusetzen mit einer Anhebung der Freien Energie von 7 – 16 kcal/mol für die Dissoziation im angeregten Zustand.^[48]

2 Grundlagen und Kenntnisstand

Tabelle 1: pK_a - und pK_a^* -Werte der abgebildeten Photosäuren aus Abb. 2.7.1.^[48]

Photosäure	pK_a	pK_a^*
1-Hydroxypyren (1HP)	8,7	4,1
HPTA	5,6	-0,8
2-Cyanophenol (2CPh)	6,97	0,66
4-Cyanophenol (4CPh)	7,74	3,33
1-Naphthol (1N)	9,4	-0,2
5-Cyano-1-Naphthol (5C1N)	8,5	-2,8
5,8-Dicyano-2-Naphthol (5,8DC2N)	7,8	-4,5
2-Naphthol (2N)	9,6	2,8
5-Cyano-2-naphthol (5C2N)	8,75	-0,3
1-Naphthol-3,6-disulfonat (3,6DS1N)	8,56	1,1
2-Naphthol-6,8-disulfonat (6,8DS2N)	8,99	0,7

Korrelationen von Freier Energie und Reaktivität zeigten in Studien, dass ein enger Zusammenhang zwischen der Änderung des pK_a -Werts und der Protonentransferrate besteht.^[50] Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich Photosäuren bestens für IR-spektroskopische Untersuchungen zum Protonentransfer in Neutralisationsreaktionen (Säure-Base-Reaktion), zu Protonentransfer zum Lösungsmittel (PTTS) sowie zur Aufklärung von Transportmechanismen entlang H-verbrückter Ketten und Netzwerke.^[51]

Wie wir bereits wissen, kann die OH-Streckschwingung als Sonde für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung genutzt werden (vgl. Abschnitt 2.1). Bei Experimenten mit Femtosekunden-UV-IR Pump-Probe-Spektroskopie an Photosäure-Acetonitril-Komplexen konnten weitere Erkenntnisse gewonnen und dieser Sachverhalt bestätigt werden. Durch photochemische Anregung eines 2-Naphthol-Acetonitril-Komplexes wurde eine Verkürzung des N··O-Abstandes um 3 % bei gleichzeitiger Verlängerung des O··H-Abstandes um 0,8 % festgestellt. Dies ist gleichbedeutend mit einer Erhöhung der Azidität bei gleichzeitiger Stärkung der H-Brücke, denn die Wasserstoffbrückenstruktur bestimmt auch die potenziellen Energiekurven der Protonentransferkoordinate und korreliert dadurch mit der Säurereaktivität. Damit steht die Azidität (pK_a -Wert) in direkter Korrelation mit den OH-Streckschwingungen und der Stärke der H-Brücke.

2.8 Molekulare Drähte

Der Transport von Protonen ist in der Natur, vor allem bei der Zellatmung, von essenzieller Bedeutung. Transportvorgänge an Biomembranen, die mit zentralen chemischen Stoffwechselprozessen gekoppelt sind, werden Chemiosmose genannt. In den Mitochondrien wird durch die Aufrechterhaltung eines Protonengradienten zwischen Intermembranraum und Mitochondrienmatrix die sogenannte protonenmotorische Kraft gebildet. Die Protonen fließen ihren Gradienten folgend durch einen H^+ -Kanal in der ATP-Synthase, wo die protonenmotorische Kraft für die Phosphorylierung von ADP zu ATP genutzt wird.^[36,52] Solche Protonenkanäle beinhalten Protonendrähte, die sich innerhalb eines Proteins entlang der Aminosäurereste bilden. Sie bestehen aus Wasser und können Protonen mit immenser Geschwindigkeit transportieren. Gramacidin, ein Antibiotikum, ist in der Lage $2 \times 10^9 H^+/s$ durch seine engen Poren entlang einer H-verbrückten Wasserkette zu leiten.^[36,53] Inspiriert vom Grotthuß-Mechanismus in Protonendrähten wurden diverse, biotronische Systeme wie Transistoren, Speicher oder Wandler entwickelt.^[53]

Diese Art des Protonentransports entlang H-verbrückter Netzwerke ist nur von intermolekularer Natur. Im Gegensatz dazu finden sich für Elektronenbewegungen viele Beispiele für einen intramolekularen Transfer entlang eines konjugierten π -Systems.^[54] Dazu zählen unter anderem Caroviologene, die aus langgestreckten, elektronenleitenden Polyenen mit Pyridinium-Endgruppen bestehen. In Experimenten wurden diese molekularen Drähte in Vesikel-Membranen integriert. Dadurch konnte ein Elektronenfluss vom Reduktionsmittel außerhalb des Vesikels zum Oxidationsmittel innerhalb des Vesikels beobachtet werden.^[55] Es ist sogar bereits gelungen, diese molekularen Drähte mit einer photosensitiven oder redoxaktiven Gruppe, wie Ferrocen oder Porphyrin, zu funktionalisieren. Dadurch kann ein Elektronentransfer zeitgenau mittels photochemischer Anregung induziert werden und es kann von einem schaltbaren, molekularen Draht gesprochen werden (vgl. Abb. 2.8.1).^[56]

2 Grundlagen und Kenntnisstand

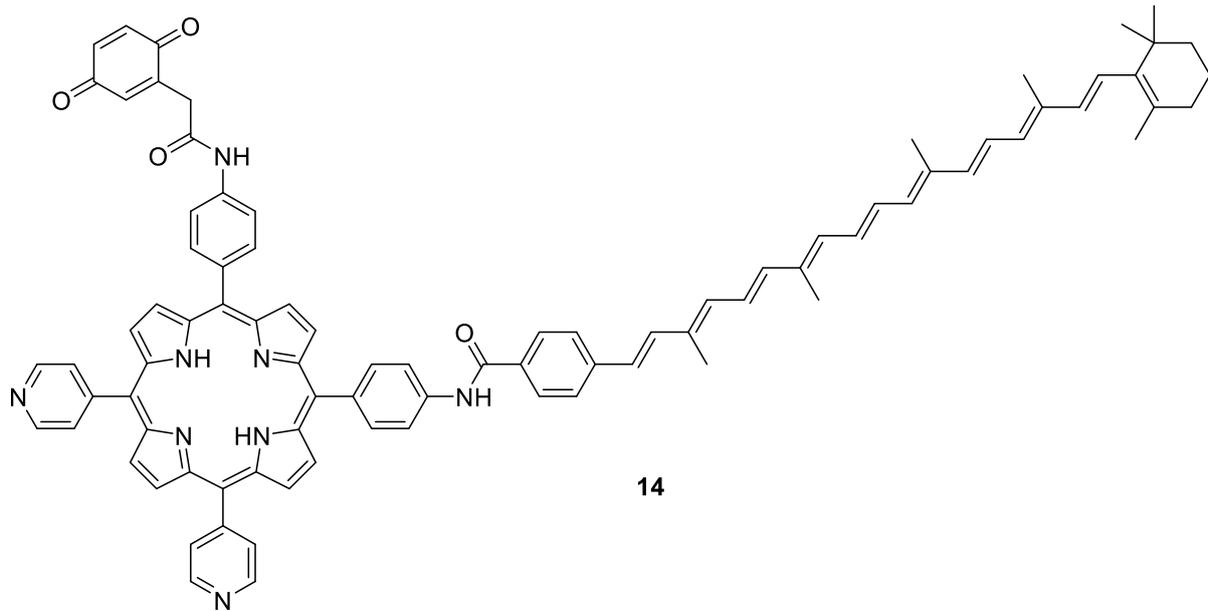


Abbildung 2.8.1: Von Seta *et al.* synthetisiertes Cartenoporphyrin **14** mit Quinon-Funktionalität für den intramolekularen Elektronentransfer.^[56]

3 Motivation und Zielsetzung

Trotz intensiver Forschung können die anomalen Eigenschaften des Wassers bis heute nicht vollständig verstanden werden. Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gelten als Ursache für diese Anomalien. Wenn die Besonderheiten von Wasser und anderen über H-Brücken vernetzten Flüssigkeiten gänzlich begriffen werden wollen, so ist die Aufklärung der molekularen Struktur sowie der dynamischen Prozesse dieser Wechselwirkungen unabdingbar.

Experimentelle Befunde helfen dabei, die Berechnungen für Struktur und thermodynamische Eigenschaften immer weiter zu verfeinern. Derart komplexe Systeme wie Wasser stellen diese Rechnungen allerdings vor eine schier unlösbare Aufgabe. Um sich einer umfassenden Theorie vernetzter Flüssigkeiten anzunähern, ist die Untersuchung vereinfachter Systeme ein geeignetes Mittel. Räumlich stark begrenzte oder isolierte Netzwerke können mithilfe der zweidimensionalen Infrarotspektroskopie bezüglich ihrer ultraschnellen, strukturdynamischen Prozesse erforscht werden. Minimale Strukturumwandlungen können auf der Femtosekunden-Zeitskala erfasst und mit MD-Simulationen verglichen und ausgewertet werden.

Im Arbeitskreis von Professor Vöhringer wurden bereits einige niederdimensionale, H-verbrückte Systeme hinsichtlich ihrer strukturdynamischen Eigenschaften in verschiedenen IR-Experimenten untersucht.^[10,26,27a,57] Unter anderem einige nach Paterson und Scott stereoselektiv synthetisierte Polyalkohole (vgl. Abb. 3.1).^[30a] Diese sind durch ein sich wiederholendes 1,3-*anti*-Methylierungsmuster in die Konformation einer linearen Kette gedrängt und bilden dadurch verschieden stark ausgeprägte, intramolekulare Wasserstoffbrückennetzwerke aus.

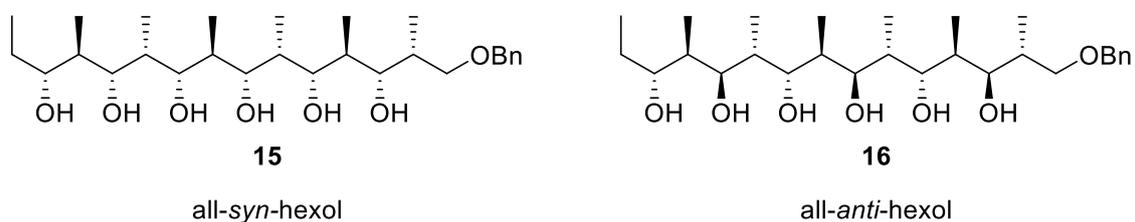


Abbildung 3.1: Nach Paterson und Scott synthetisierte Polypropionate. Im all-*syn*-hexol **15** (links) sind alle OH-Gruppen im 1,3-Abstand zur gleichen Seite ausgerichtet, wodurch die die Form einer quasi-linearen, eindimensionalen Kette angenommen und die Bildung eines kollektiven H-verbrückten Netzwerks bevorzugt wird. Im all-*anti*-hexol **16** (rechts) hingegen ist diese Netzwerkausbildung gehindert, wodurch sich andere, kurzlebigere Netzwerke ausbilden.

3 Motivation und Zielsetzung

Im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis von Professor Vöhringer sollte in der vorliegenden Arbeit die Synthese eines neuartigen, stereoselektiv synthetisierten Polyols für weitere Messungen verwirklicht werden.

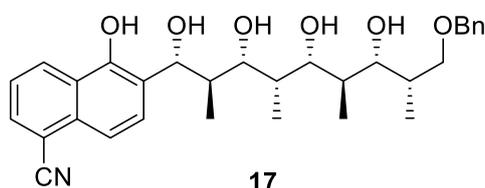


Abbildung 3.2: Die Zielverbindung ist das Pentol **17** als Naphthol-Derivat in der all-*syn*-Konfiguration.

Als besonderes Strukturmerkmal wurde die Einführung einer Photosäure geplant, bei deren photochemischer Anregung ein Protonentransfer ausgelöst und infrarotspektroskopisch analysiert werden kann. In der Struktur findet sich außerdem das repetitive 1,3-*anti*-Methylierungsmuster sowie die gleichseitig ausgerichteten Hydroxygruppen (all-*syn*) von Patersons Polypropionaten^[30a] wieder. Dadurch soll sich auch hier ein ausgedehntes, intramolekulares Wasserstoffbrückennetzwerk ausbilden. Ähnlich einem elektronenübertragenden, molekularen Draht könnte man sich so auch die Funktionsweise eines protonenübertragenden Molekulardrahts vorstellen. Dabei sollten die Protonen durch einen Grotthuß-ähnlichen Transfermechanismus von einem H-Donor (Photosäure) zu einem H-Akzeptor (endständiger Benzylether) über das ausgedehnte Wasserstoffbrückennetzwerk übertragen werden. Für diesen Fall der Informationsübertragung stellt das Auftreten der H \cdots O-Bn-Brücke die Sonde für den Transfer dar. Die Anregung der Photosäure gibt in diesem Fall den zeitlichen Nullpunkt an, wodurch die Geschwindigkeit des Protonentransfers gemessen werden und Rückschlüsse auf den Mechanismus des Transfers gezogen werden können. Die Bezeichnung für ein derartiges 2D-IR-Experiment, in dem durch vorherige photochemische Anregung Änderungen im Molekül hervorgerufen werden, ist transiente 2D-IR-Spektroskopie.

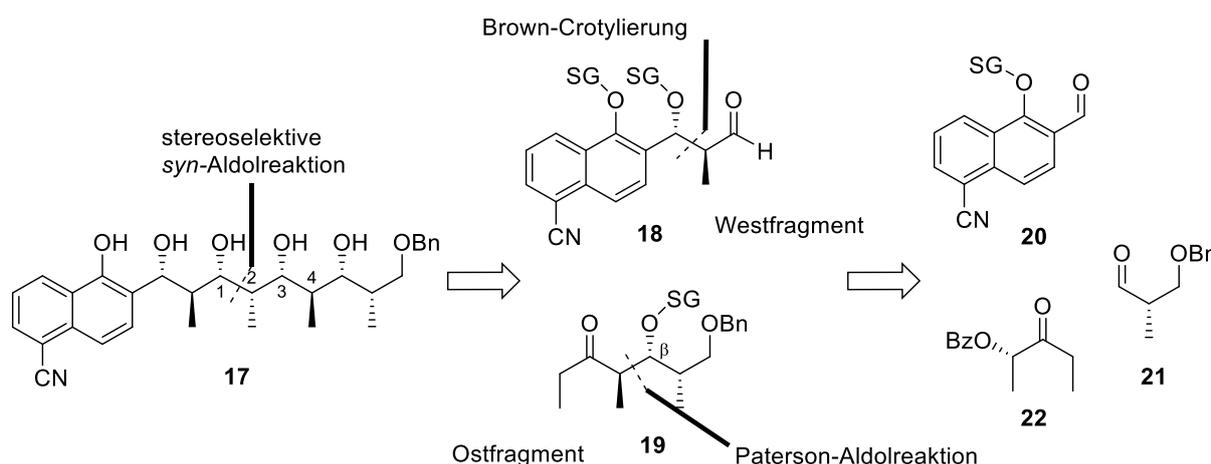
Im Gegensatz zu den bereits bekannten Polyolen von Paterson sollte das gewünschte Pentol **17** nicht über eine iterative, Bor-vermittelte Aldolreaktion dargestellt, sondern in einer konvergenten und modularen Syntheseroute synthetisiert werden. Diese Herangehensweise ermöglicht nicht nur einen kürzeren, sondern auch einen einfachen Zugang zur Synthese weiterer Stereoderivate, deren spektroskopische Untersuchung einen wertvollen Beitrag zu neuen Theorien leisten kann.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

In diesem Kapitel werden die retrosynthetischen Überlegungen sowie die Ergebnisse der durchgeführten Synthesen dargestellt.

4.1 Retrosynthetische Analyse

Bei der Planung der Retrosynthese des Pentols **17** wurde auf einen modularen Aufbau Wert gelegt, wodurch eine Derivatisierung einfach ermöglicht werden sollte. Dazu wurde das Pentol **17** zunächst in das Westfragment **18** und das Ostfragment **23** zerlegt, deren Kupplung durch eine substratkontrollierte Aldolreaktion das gewünschte 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukt ergeben sollte (vgl. Schema 4.1.1).



Schema 4.1.1: Modulare Retrosynthese des all-*syn*-Pentols **17**.

Durch den Einsatz einer geeigneten Schutzgruppe der β -Hydroxygruppe des Ethylketons **19** und individuell angepassten Reaktionsbedingungen wird ein möglicher Zugang zu allen weiteren Aldolprodukten geschaffen.^[58] Bei der Auswahl der Schutzgruppen wurde weiterhin darauf geachtet, dass eine globale Entschützung als finaler Syntheseschritt möglich ist.

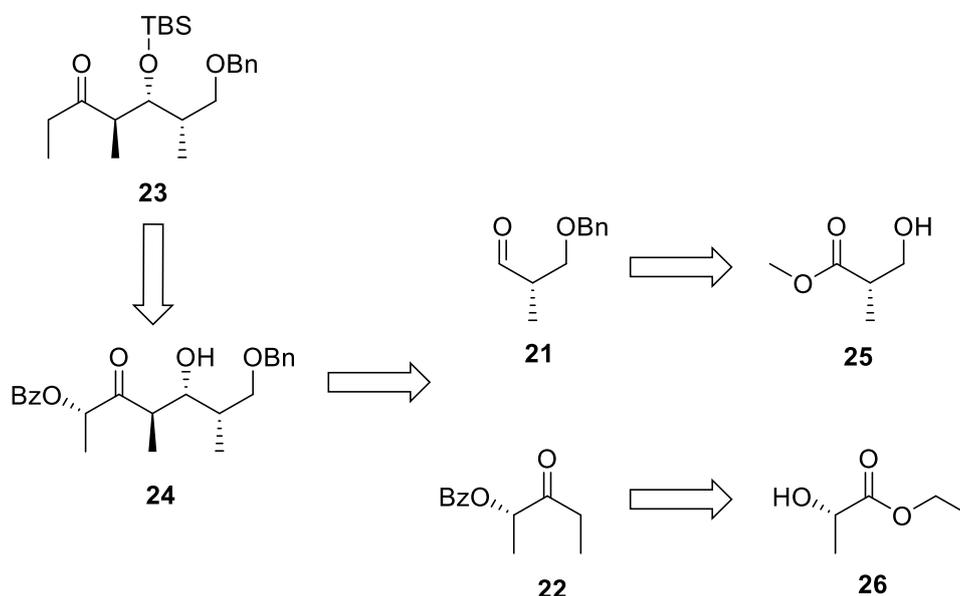
Der Schlüsselschritt für den Aufbau des Aldehyds **18** bestand in einer Crotylierungsreaktion des aromatischen Naphthaldehyds **20**, wodurch mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität zwei Stereozentren aufgebaut werden sollten.^[59] Das kommerziell erhältliche 1-Nitronaphthalin (**35**) wurde als preisgünstiges Startmaterial für die Synthese des Naphthaldehyds **20** ausgewählt.

Die Synthese des Ethylketons **19** konnte bereits in vorherigen Studien von Aljoscha Heindrichs während seiner Bachelorarbeit entwickelt werden.^[60] Ausgehend von Ethyl-(*S*)-Laktat (**26**) wurde das Ethylketon **22** in drei Schritten als Vorläufer für eine Paterson-Aldolreaktion dargestellt. Als Reaktionspartner diente dabei der Aldehyd **21**, dessen Stereozentrum bereits durch die Verwendung des kommerziell erhältlichen, enantiomerenreinen (*S*)-Roche-Esters (**25**) festgelegt war.

Da vor Beginn der Synthesearbeiten die benötigte Menge für die infrarotspektroskopischen Messungen nur sehr grob abgeschätzt werden konnte, wurden die Ansatzgrößen entsprechend groß gewählt. Dies lag unter anderem am bisher unbekanntem Extinktionskoeffizient des Polyols, der für die Bestimmung der Messkonzentration essenziell ist. Zudem konnte bisher noch keine Aussage über die Stabilität des Pentols **17** bei Anregung mit Wellenlängen im UV- bzw. IR-Bereich getroffen werden, da eine Zersetzung unter den geplanten Messbedingungen nicht auszuschließen war.

4.2 Synthese des Ostfragments

Durch die Arbeiten von Aljoscha Heindrichs konnte bereits eine hocheffiziente Route für den Aufbau des Ostfragments etabliert werden.^[60] Aufbauend auf der Methode von Paterson,^[61] die bei der Synthese des Ostfragments von Discodermolid sowie bei der Totalsynthese von Archazolid F^[62] und Archazolid A^[63] Anwendung fand, wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die nicht nur einen stereoselektiven Aufbau der Stereozentren, sondern auch das Arbeiten mit großen Ansätzen ermöglicht (vgl. Schema 4.2.1). Als Schlüsselschritte sind die Bor-vermittelte *anti*-Aldolreaktion der beiden Teilfragmente sowie die reduktive Entfernung der Benzoatgruppe mit SmI₂ im letzten Schritt hervorzuheben.



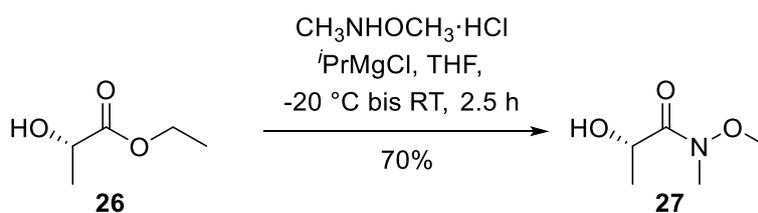
Schema 4.2.1: Retrosynthetische Analyse des Ostfragments ausgehend von Ethyl-(*S*)-Laktat **26** und dem (*S*)-Roche-Ester **25**.

Durch die Auswahl des enantiomerenreinen (*S*)-Roche-Esters **25** als Ausgangsverbindung wurde das Stereozentrum im benzylgeschützten Aldehyd **21** bereits im Voraus gesetzt. So sollte nach einer Benzylschützung, Reduktion und Oxidation die Stereoinformation beibehalten werden. Der Versuch, die Reduktion des Esters auf der Oxidationsstufe des Aldehyds anzuhalten, war leider misslungen. Die Analyse mittels Dünnschichtchromatographie offenbarte bereits die Bildung des Alkohols, als die Umsetzung des Esters noch nicht vollständig war.

Das Ethyl-(*S*)-Laktat **25**, welches sich wegen seiner geringen Anschaffungskosten besonders als Startmaterial eignet, sollte zunächst in das entsprechende Weinrebamid überführt und anschließend in einer Grignard-Reaktion zum Ethylketon **22** umgewandelt werden. Die Konfiguration der Hydroxylgruppe dieser enantiomerenreinen Verbindung ist von entscheidender Bedeutung für die hohe Diastereoselektivität der Paterson-Aldolreaktion (vgl. Abschnitt 4.2.3). Nach abschließender Benzoyl-Schätzung des Alkohols konnten beide Teilfragmente zum β -Hydroxyketon **24** verknüpft werden. Die anschließende TBS-Schätzung des sekundären Alkohols lieferte den Vorläufer für den letzten Syntheseschritt. Diese Samariumdiodid-vermittelte, reduktive Entfernung der Benzoat-Gruppe verläuft über einen doppelten SET (*single electron transfer*).^[64] Eine einfache Durchführung und quantitative Ausbeute dieser Reaktion lassen über die höheren Kosten des Reagenzes hinwegsehen.

4.2.1 Aufbau des Ethylketons **22**

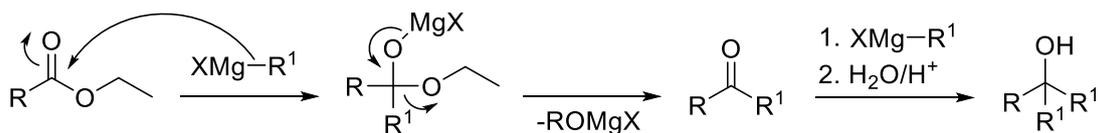
Zunächst soll die Synthese des Ketonbausteins besprochen werden, der für die Paterson-Aldolreaktion benötigt wird. Der erste Schritt bestand in der Überführung des Laktats **26** in das Weinrebamid **27** (vgl. Schema 4.2.2). Isopropylmagnesiumchlorid wurde hier als starke Base verwendet. Durch die Zugabe von 4 Äquivalenten dieser Base wird das *N,O*-Dimethylhydroxylamid-hydrochlorid doppelt deprotoniert und kann in einer nucleophilen Substitutionsreaktion das Weinrebamid **27** ausbilden.



Schema 4.2.2: Synthese des Weinrebamids **27**.

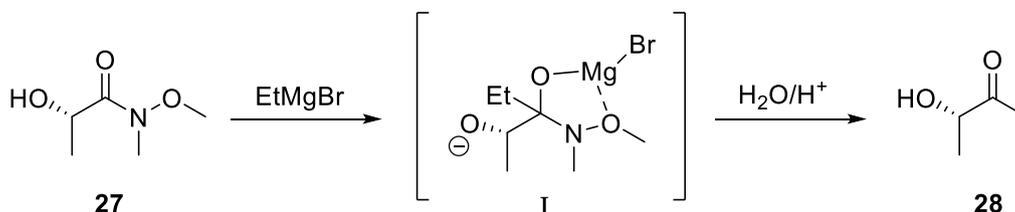
Die Relevanz der Weinrebamidsynthese wird im nächsten Schritt ersichtlich. Bei der direkten Umsetzung von Estern zu Ketonen mithilfe von Grignard-Reagenzien oder Organolithium-Verbindungen besteht die Gefahr einer „Überaddition“ zum tertiären Alkohol (vgl. Schema 4.2.3).

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17



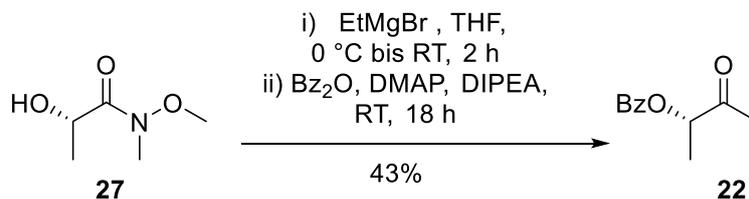
Schema 4.2.3: „Überaddition“ durch Grignard-Reagenz.

Durch die Verwendung des Weinrebamids **27** bildet sich nach der Substitution der Ethoxy-Gruppe ein stabiler Chelatkomplex **I** aus (vgl. Schema 4.2.4), der eine weitere Addition durch das Grignard-Reagenz auch bei hohem Überschuss verhindert. Erst durch die anschließende Hydrolyse wird das Ethylketon **28** aus dem Halbaminal freigesetzt.^[65]



Schema 4.2.4: Weinrebamid-Ketonsynthese über einen stabilen, fünfgliedrigen Chelatkomplex **I**.

Das Ethylketon **28** wurde nach Extraktion und ohne weitere Aufreinigung mittels Benzoesäureanhydrid zum gewünschten benzoyl-geschützten Ethylketon **22** verestert.

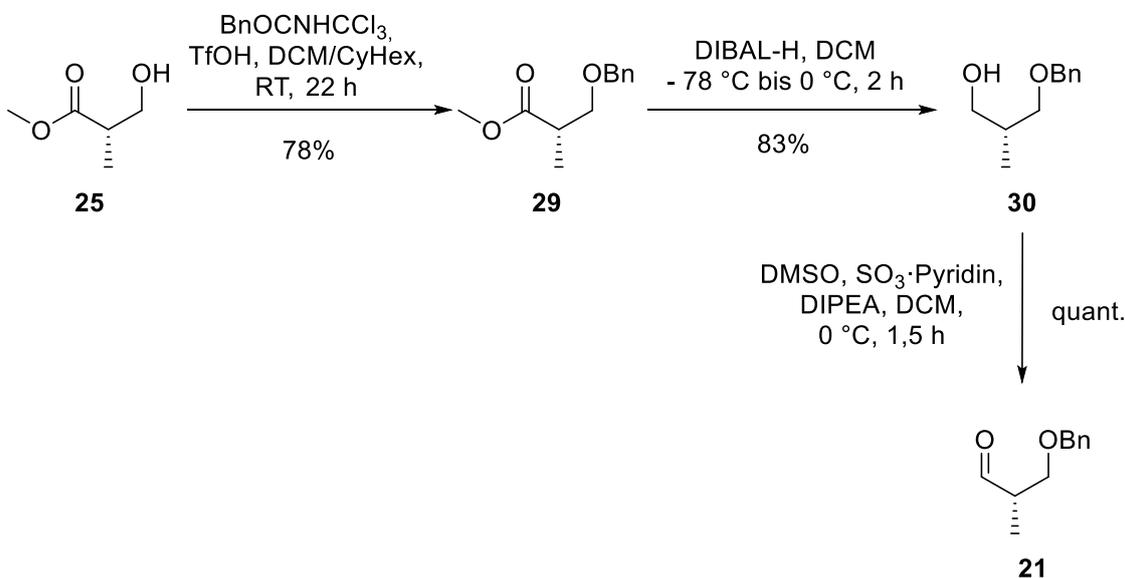


Schema 4.2.5: Abschließende Sequenz zur Synthese des Ethylketons **22**.

4.2.2 Aufbau des Aldehyds 21

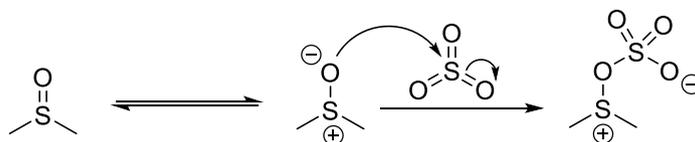
Analog zu Patersons Poylolsynthese sollte auch das in dieser Arbeit hergestellte Pentol **17** mit einem H-Brücken-Akzeptor abschließen. Durch die Veretherung des Roche-Esters **25** mit einem Benzylrest wird die terminale OH-Gruppe geschützt und kann somit nicht mehr als H-Brücken-Donor dienen. Ein anderer Grund für die Schützung war der weitere Verlauf der Synthese, der eine Schützung des Alkohols spätestens bei der Oxidation erforderlich machte. Als geeignete Methode wurde die Ethersynthese mittels Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidat und katalytischen Mengen Säure gewählt,^[66] da die Einführung der Benzylgruppe unter basischen Bedingungen unter Umständen eine Spaltung des Esters oder eine Racemisierung zur Folge hätte.

Im nachfolgenden Schritt war die Reduktion des benzylgeschützten Esters **29** zum Aldehyd geplant. Heindrichs konnte jedoch in seinen Arbeiten bereits die Bildung des Alkohols bei nicht vollständiger Umsetzung des Esters beobachten.^[60] Deshalb wurde die Reduktion mit einem Überschuss an DIBAL-H durchgeführt und der nun ausschließlich erhaltene Alkohol **30** in einer Parikh-Doering-Oxidation quantitativ in den entsprechenden Aldehyd **21** überführt.



Schema 4.2.6: Synthesesequenz zum Aufbau des für die Paterson-Aldolreaktion benötigten Aldehyds **21**.

Die Parikh-Doering Oxidation verläuft mechanistisch ähnlich zur Swern-Oxidation. Aktiviertes DMSO dient auch hier als Oxidationsmittel, wobei die Aktivierung allerdings durch das Schwefeltrioxid erfolgt (vgl. Schema 4.2.7).^[67] Als Pyridinkomplex wird diese reaktive Verbindung leichter handhabbar gemacht.

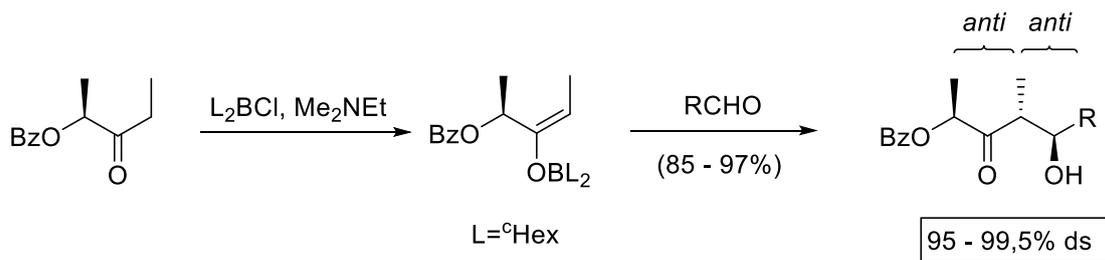


Schema 4.2.7: Generierung der aktivierten DMSO-Spezies durch Schwefeltrioxid bei der Parikh-Doering-Oxidation.

Der Aldehyd **21** konnte daraufhin ohne säulenchromatographische Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet werden.

4.2.3 Stereoselektive Paterson-Aldolreaktion als Schlüsselschritt

Eine gängige Methode zum Aufbau von Stereozentren bei β -Hydroxy-Ketonen ist die von Ian Paterson entwickelte, Bor-vermittelte Aldolreaktion.^[68] Die Vorzüge dieser Reaktion liegen in einer hohen Stereoselektivität bei gleichzeitig hervorragenden Ausbeuten (vgl. Schema 4.2.8).



Schema 4.2.8: Von Paterson et al. durchgeführte anti-Aldolreaktionen mit Cy_2BCl und verschiedenen achiralen Aldehyden.^[68]

Im ersten Schritt dieser Reaktion findet eine Enolisierung des Ethylketons **22** statt. Das Verhältnis der E/Z-Geometrie des Enolats ist dabei verantwortlich für ein hohes *anti* / *syn*-Verhältnis der Aldolprodukte. Für eine Erklärung der Selektivität der Enolisierung müssen zum einen die sterischen und elektronischen Eigenschaften der komplexierenden Lewisäure sowie

die Deprotonierung am α -ständigen Kohlenstoff durch die Aminbase betrachtet werden.^[69] Im Falle von Cy_2BCl wird regioselektiv das freie Elektronenpaar des Carbonylsauerstoffs komplexiert, welches *cis*-ständig zum weniger substituierten Alkylrest steht, um die negative Ladung besser zu stabilisieren. Das diesem Alkylrest zugewandte Chloratom induziert eine partielle negative Ladung im α -Kohlenstoff, wodurch eine *cis*-Deprotonierung der ungehinderten Aminbase favorisiert wird (vgl. Abbildung 4.2.1 und Abbildung 4.2.2, Übergangszustand A).

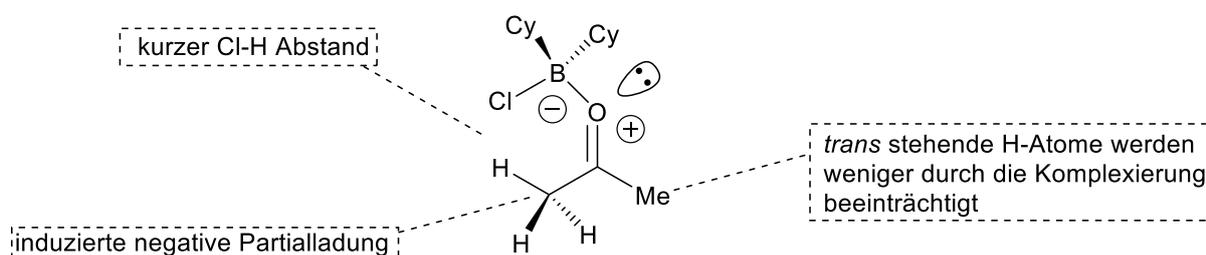


Abbildung 4.2.1: Effekt der Komplexbildung durch die Lewisäure Cy_2BCl am Beispiel von Aceton.^[69]

Dies hat die bevorzugte Bildung des (*E*)-Enolats gegenüber der (*Z*)-Konfiguration zur Folge.

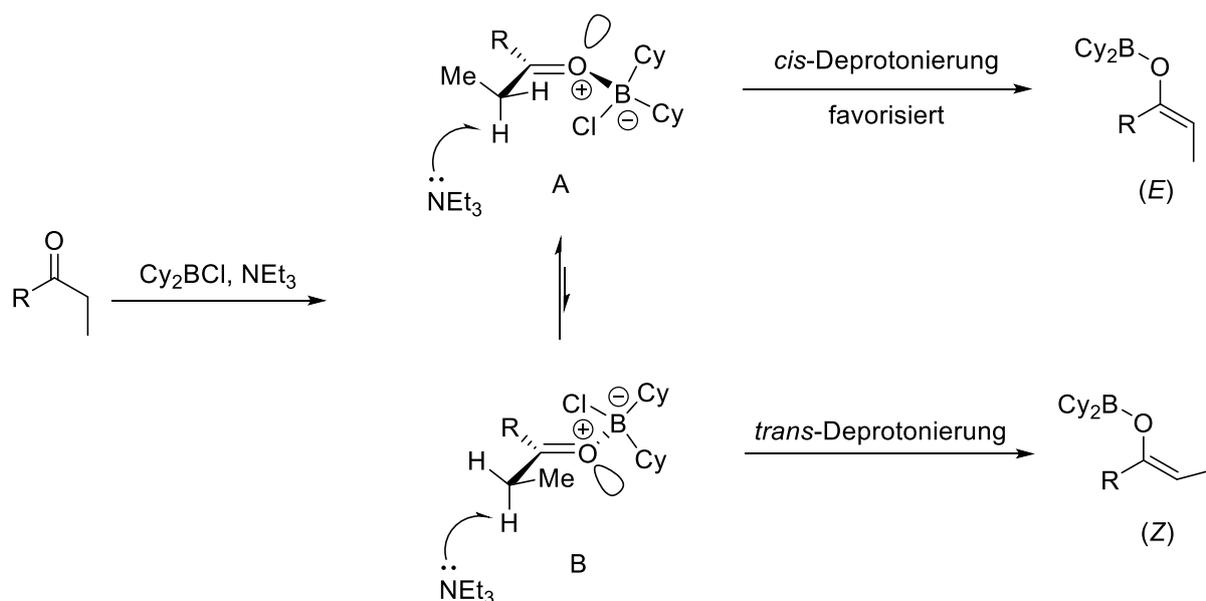


Abbildung 4.2.2: Modell nach Goodman und Paterson zur Enolisierung von Ketonen.^[69]

Durch die Verwendung des chiralen Auxiliars **22** kann eine hohe Diastereoselektivität erreicht werden. In Verbindung mit chiralen Aldehyden übersteigt die π -faciale Selektivität des Auxiliars sogar die Felkin-Anh Induktion des α -chiralen Aldehyds. Eine Erklärung liefert ein Blick auf den Zimmermann-Traxler artigen, sesselförmigen Übergangszustand (vgl. Abbildung 4.2.3). Bei einem *si*-Seitenangriff in **ÜZ-I** zeigt die Benzoatgruppe nach innen und ist durch die 1,3-Allylspannung dort fixiert. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Benzoat-Sauerstoff und dem Formyl-Wasserstoff stabilisiert diesen Zustand. Im Übergangszustand **ÜZ-II** hingegen liegt die Benzoatgruppe außerhalb des Sessels und kann diese H-Brücke daher nicht ausbilden. Außerdem führt die Abstoßung der freien Elektronenpaare des Benzoat-Sauerstoffs und des Enolat-Sauerstoffs zu weiterer Destabilisierung.^[68]

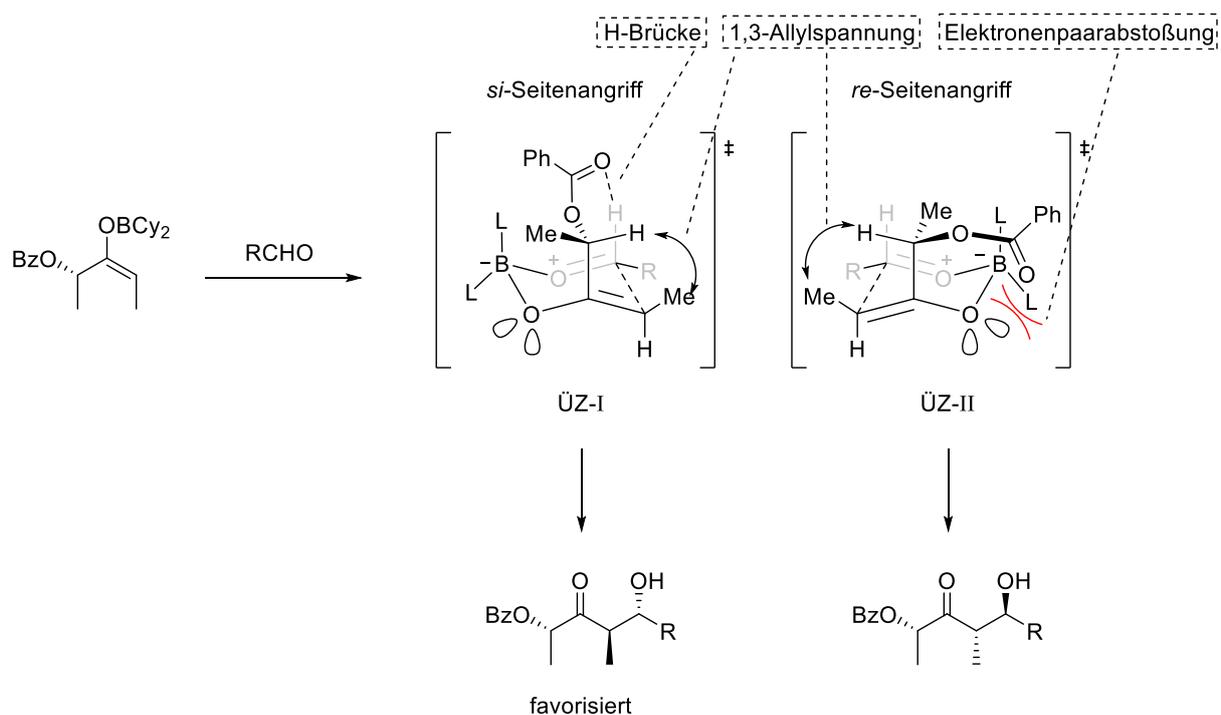
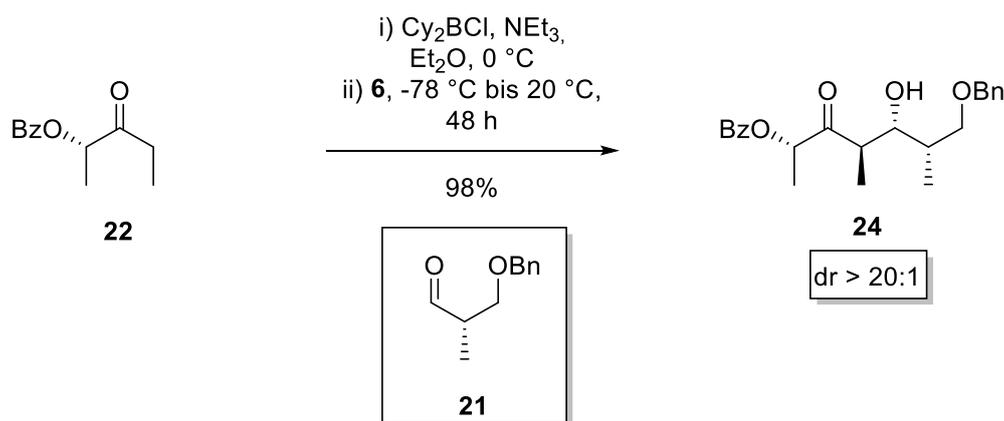


Abbildung 4.2.3: Die gewünschte Diastereoselektivität wird über den stabilisierten und favorisierten Übergangszustand **ÜZ-I** erreicht.^[68]

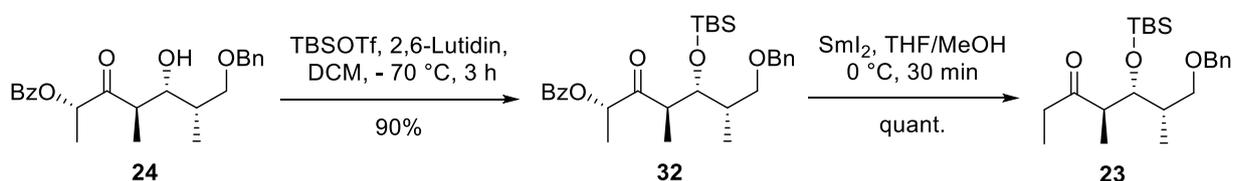
Für die hier vorliegende Aldolreaktion aus dem α -chiralen Aldehyd **21** sowie dem Auxiliar **22** ergibt sich hinsichtlich des Felkin-Anh-Modells sogar ein „matched“ Fall, was in einem Diastereomerenverhältnis von mehr als 20:1 für das gewünschte β -Hydroxyketon **24** resultiert (siehe Schema 4.2.9).



Schema 4.2.9: Stereoselektive Paterson-Aldolreaktion des chiralen Auxiliars **22** mit dem chiralen Aldehyd **21**.

4.2.4 Abschluss der Synthese des Ostfragments

Zu den abschließenden Schritten für die Synthese des Ostfragments **3** zählten die Schützung der entstandenen Hydroxy-Gruppe sowie die reduktive Entfernung des Benzoats.

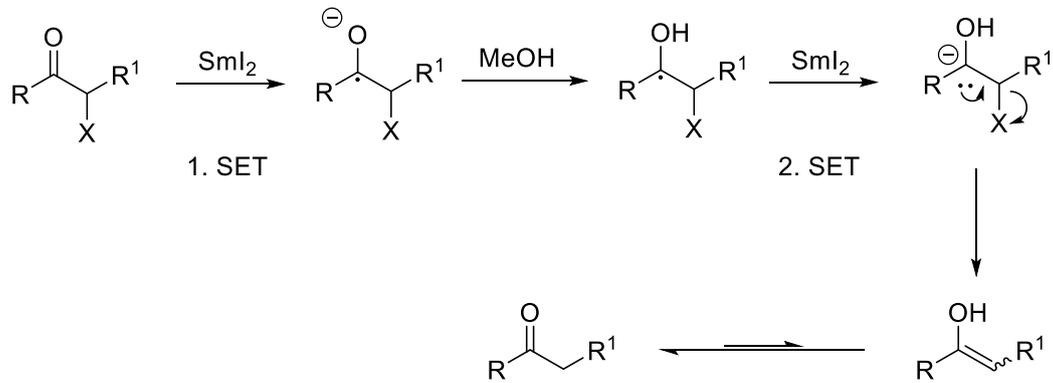


Schema 4.2.10: TBS-Schützung und anschließende reduktive Entfernung des Benzoats zum Erhalt des Ostfragments **23**.

Im Rahmen einer globalen Schutzgruppenstrategie wurde an dieser Stelle eine TBS-Schützung vollzogen. Dadurch sollte im letzten Schritt der Synthesesequenz eine Abspaltung aller Schutzgruppen unter den gleichen, sauren Bedingungen ermöglicht werden.

Für die Entfernung der Benzoat-Gruppe wurde die von Molander und Hahn^[64] entwickelte Methode zur Reduktion von α -heterosubstituierten Ketonen mit Samariumdiodid gewählt. Die Verwendung dieses Lanthanoid-Derivats zeichnet sich durch sehr milde Reaktionsbedingungen sowie eine hohe Chemoselektivität aus. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in Schema 4.2.11 gezeigt. Durch die Übertragung eines Elektrons vom SmI_2 auf das Keton wird ein Radikalanion gebildet, welches augenblicklich von Methanol protoniert wird. Nach einem

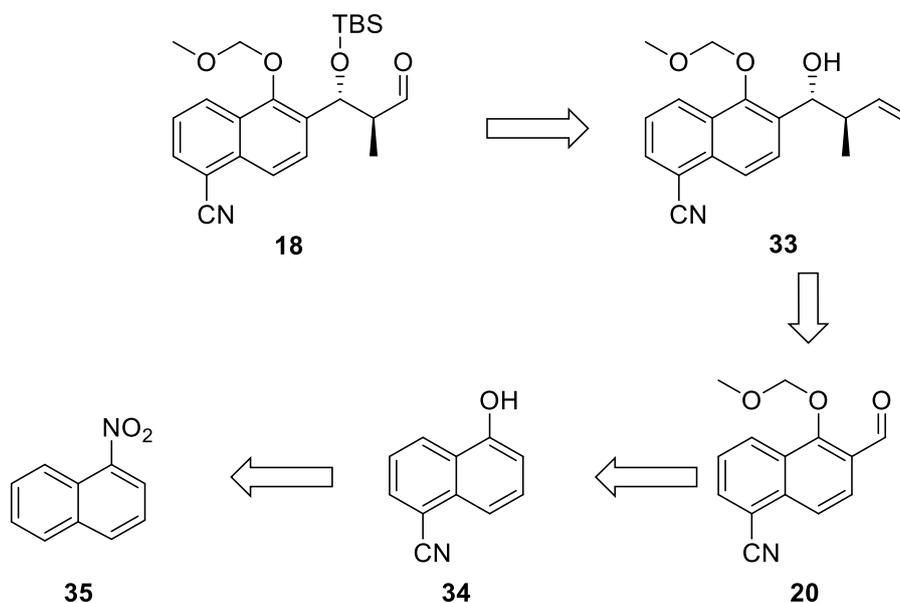
weiteren Ein-Elektronentransfer wird nach Bildung des Carbanions das Benzoat in einer β -Eliminierung abgespalten. Durch Tautomerisierung des entstandenen Enols wird das Keton erhalten.



Schema 4.2.11: Von Molander und Hahn vorgeschlagener Mechanismus zur reduktiven Entfernung des Benzoats mit SmI₂ durch einen doppelten Ein-Elektronentransfer (engl.: *Single electron transfer* (SET)).^[64]

4.3 Synthese des Westfragments 1. Generation

Im folgenden Abschnitt wird die erste Generation der Synthese des Westfragments **18** besprochen (vgl. Schema 4.3.1). Als Schlüsselschritt dieser Fragmentsynthese kann zweifelsohne die Crotylierung des Naphthaldehyds bezeichnet werden. In den letzten Jahrzehnten wurden immer mehr Crotylierungsverfahren entwickelt und verbessert.^[59,70] In dieser Arbeit wurden die Verfahren von Krische,^[70a] Brown^[59b] und Roush^[71] getestet. Nach anschließender TBS-Schätzung des bei der Crotylierung entstandenen Alkohols **33** sollte nach Dihydroxylierung der Doppelbindung und Glykolsplaltung der Aldehyd **18** gewonnen werden.



Schema 4.3.1: Retrosynthetische Analyse zum Aufbau des Westfragments **18**.

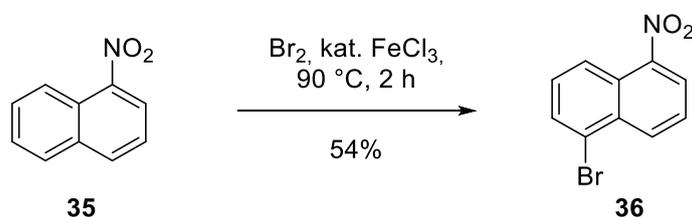
Durch die Wahl der Schutzgruppen des Westfragments sollte eine globale Entschätzung im letzten Reaktionsschritt durch saure Reaktionsbedingungen ermöglicht werden. Im Rahmen dieses Konzepts fiel die Wahl der Schutzgruppe für das Naphthol **34** auf einen Methoxymethylether (MOM), der mittels Brønsted- oder Lewisäuren gespalten werden kann.

Der für die Crotylierung benötigte Aldehyd **20** war über eine Formylierung des Naphthols **34** zugänglich. Dabei wurde eine Vielzahl von Formylierungsreaktionen getestet. Der Versuch einer *ortho*-Lithiierung^[72] mit anschließender Formylierung mithilfe von DMF scheiterte ebenso wie eine Vilsmeier-Haack-Reaktion.^[73] Erste Erfolge mit geringen Ausbeuten lieferten die Rieche-Formylierung^[74] sowie die Duff-Reaktion,^[75] bevor eine Magnesiumdichlorid vermittelte, selektive *ortho*-Formylierung^[76] eine Methode mit zufriedenstellender Ausbeute darbot.

Die Synthese des Naphthols **34** war bereits Teil der Bachelorthesis von Lukas Lauterbach.^[77] In einer vierstufigen Sequenz, ausgehend von 1-Nitronaphthalin (**35**), wurde die Synthese nach den Vorschriften von Shen^[78] sowie von Gray und Jones^[79] abgeschlossen.

4.3.1 Synthese des Naphthols

Zunächst soll die Synthese des Naphthols **34** besprochen werden, welches für die anschließende Formylierung benötigt wird. Im ersten Schritt wird dazu das kommerziell erhältliche 1-Nitronaphthalin regioselektiv bromiert (Schema 4.3.2).^[80] Die Reaktion wird ohne Lösungsmittel bei 90 °C durchgeführt und mittels FeCl₃ katalysiert.



Schema 4.3.2: Regioselektive Bromierung von 1-Nitronaphthalin (**35**).^[80]

Die regioselektive Bildung des 1-Bromo-5-naphthalins **36** wurde mittels elektrophiler aromatischer Substitution (Ar-S_E) realisiert und lässt sich anhand der unterschiedlichen Stabilitäten der jeweiligen Wheland-Komplexe erklären (siehe Abb. 4.3.1). Für die Stabilität entscheidend sind dabei zum einen die Anzahl der beschriebenen Sextett-Formen und zum anderen deren Qualität. Resonanzformen, in denen das aromatische System erhalten bleibt, liefern einen höheren Beitrag zur Stabilisation als Resonanzformeln, bei denen die Aromatizität aufgehoben wird.^[81]

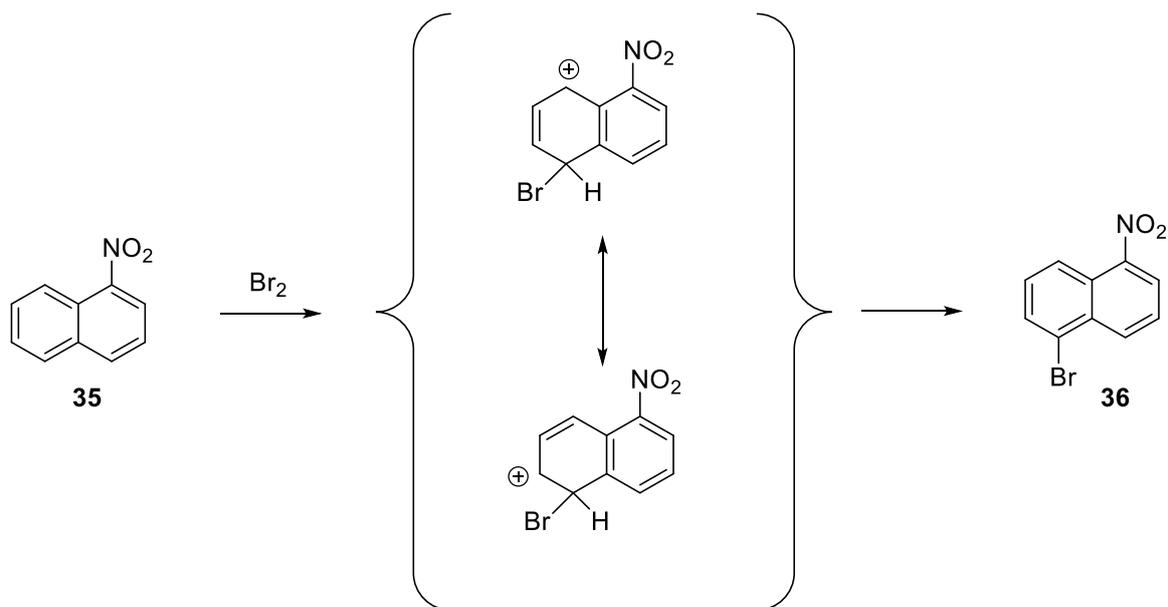
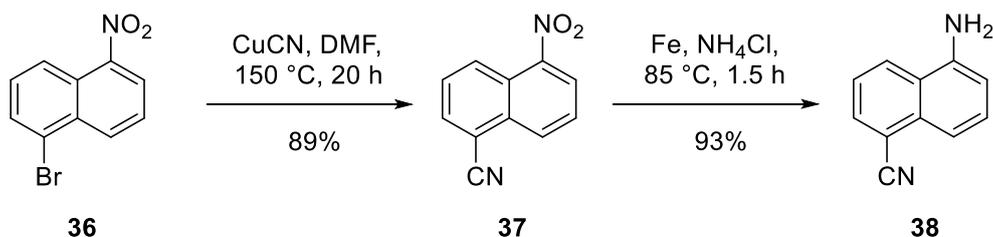


Abbildung 4.3.1: Elektrophile Substitution (Ar-S_E) von Brom an 1-Nitronaphthalin (**35**). Abgebildet ist die Bildung des kinetisch favorisierten Produktes 1-Bromo-5-nitronaphthalin (**36**) via des stabilsten Wheland-Komplexes, von dem nur zwei mesomere Grenzformeln gezeigt sind. In den 4 weiteren Resonanzformeln wird die Aromatizität aufgehoben.

Im Anschluss erfolgte die Einführung des Nitrils über eine Rosenmund-von-Braun-Reaktion^[82] sowie die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin mithilfe der Béchamp-Reduktion.^[83]



Schema 4.3.3: Einführung des Nitrils sowie Reduktion der Nitro-Gruppe zu Amin **38**.

In Abbildung 4.3.2 ist der Ablauf der Rosenmund-von-Braun-Reaktion wiedergegeben. Im ersten Schritt insertiert die aktive Kupfer(I)-Spezies über eine oxidative Addition in die Kohlenstoff-Brom-Bindung. Nach einem Halogen-Cyanid-Austausch wird das Nitril unter reduktiver Eliminierung freigesetzt. Die Reaktion erfordert zwar hohe Temperaturen (150 °C) und stöchiometrische Mengen Kupfercyanid, jedoch konnte eine hohe Ausbeute von fast 90% erzielt werden. Das überschüssige Cyanid wird bei der Aufarbeitung durch FeCl_3 komplexiert, sodass die Gefahr der Blausäurebildung minimiert wird. Aufgrund der hervorragenden

Ausbeute sowie des präparativ geringen Aufwands wurden mildere Methoden mit Zusatz von Kaliumiodid, *N*-/*O*-Liganden und anderen Cyanidquellen nicht in Betracht gezogen.^[84]

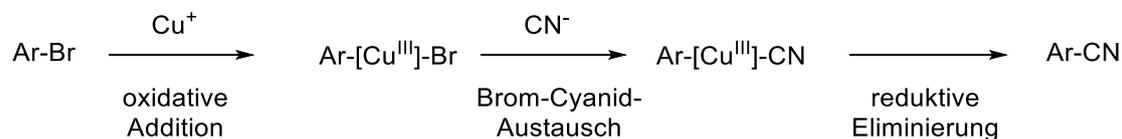
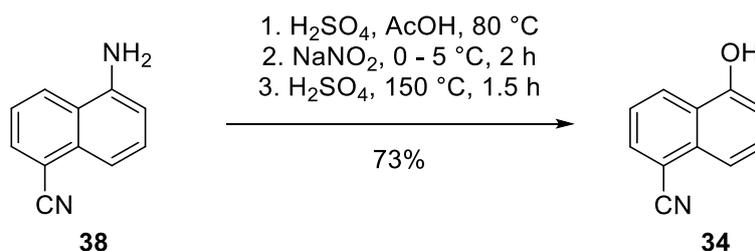


Abbildung 4.3.2: Mechanistische Schritte der Cu(I)-vermittelten aromatischen Substitution von Bromid durch Cyanid.

Die nachfolgende Béchamp-Reduktion zu Amin **38** wird heutzutage eher im großtechnischen Maßstab verwendet und wurde in Laboratorien weitestgehend durch die katalytische Hydrierung ersetzt.^[85] Wegen einer simplen präparativen Durchführung, hoher Kosteneffizienz sowie hervorragenden Ausbeuten wurde in dieser Arbeit auf diese Methode zurückgegriffen. Als Reduktionsmittel wurden Eisenspäne verwendet.

Das Naphthol **34** wurde nach einer Vorschrift von Gray und Jones aus dem Jahr 1954 dargestellt.^[79] Die Reaktionsbedingungen zu dieser „Phenolverkochung“ sind in Schema 4.3.4 abgebildet.



Schema 4.3.4: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Naphthols **34** aus dem Amin-Vorläufer **38**.

Durch die Zugabe von Natriumnitrit zur schwefelsauren Reaktionslösung wird *in situ* das Nitrosylkation hergestellt, welches mit Amin **38** unter Abspaltung von Wasser das Diazoniumion **I** ausbildet (siehe Abbildung 4.3.3). Dieses ist unterhalb einer Temperatur von 5°C stabil. Bei Zugabe der Diazoniumsalzlösung zu einer 40-gewichtsprozentigen Schwefelsäurelösung wird elementarer Stickstoff freigesetzt und es entsteht das Arylkation **II**. Die positive Ladung ist in diesem Arylkation nicht delokalisiert, sondern befindet sich in einem

energiearmen sp^2 -Atomorbital. Die Bildung eines derart instabilen Kations kann nur über Diazoniumionen ermöglicht werden, da das Freisetzen des zweiten Reaktionsproduktes N_2 , welches kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch entweicht, einen hohen Energiebeitrag liefert. Als starkes Elektrophil reagiert das Arylkation sogar mit schwachen Nucleophilen. Im vorliegenden Fall erfolgt der nucleophile Angriff durch Wasser unter Bildung des Naphthols **34**.^[81]

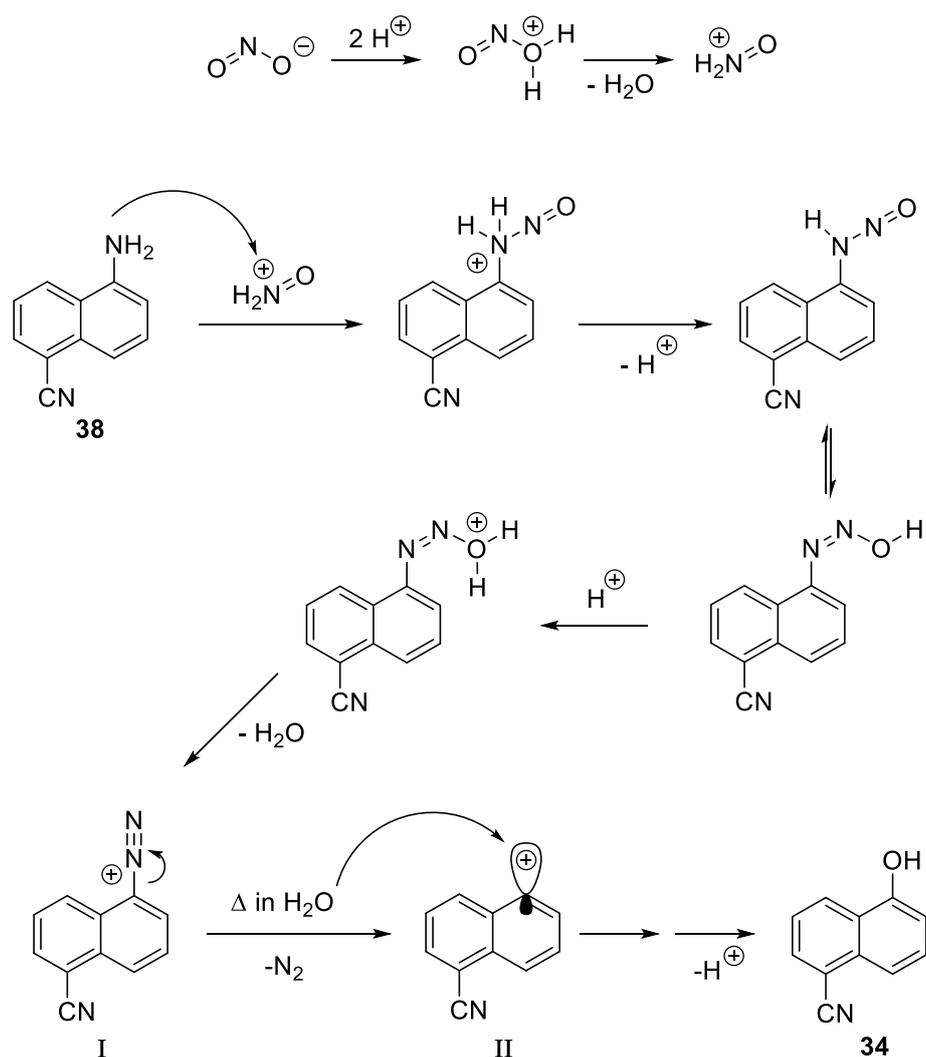


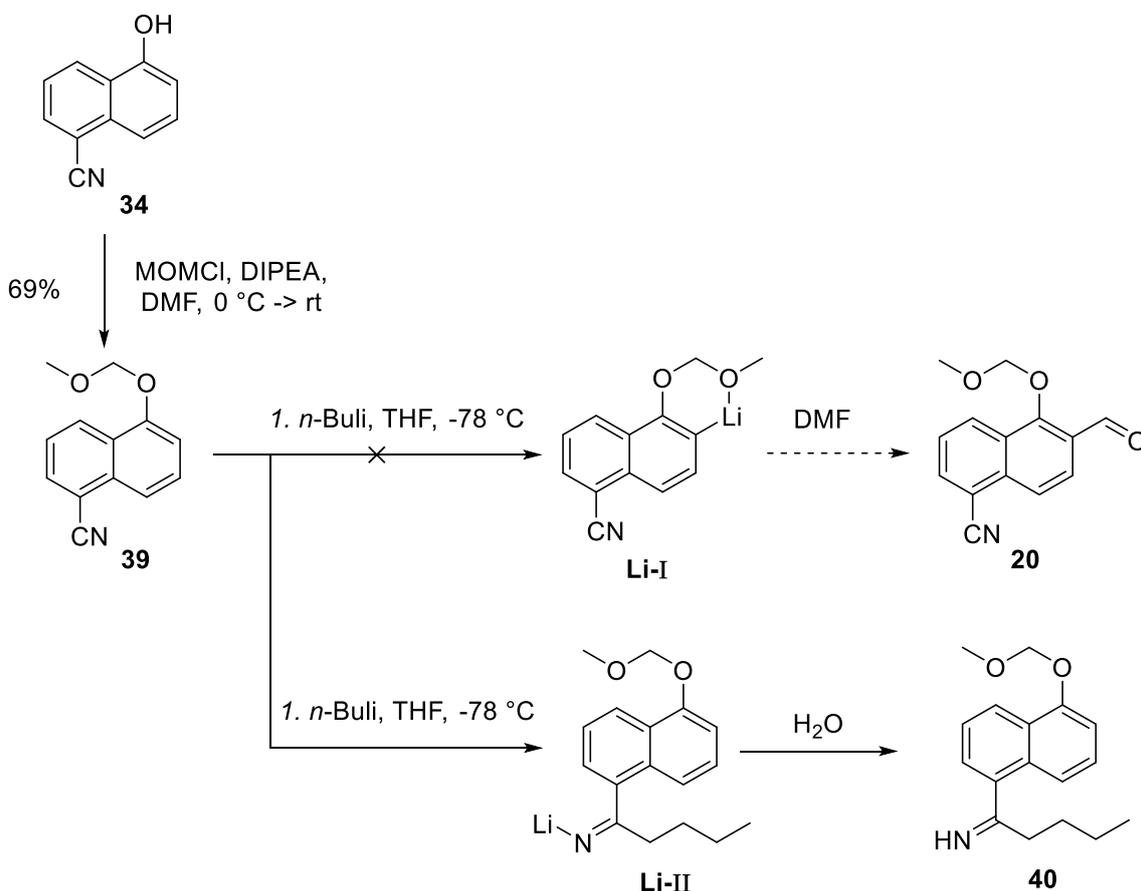
Abbildung 4.3.3: Oben: Generierung des Nitrosylkations aus Natriumnitrit und Schwefelsäure. Unten: Diazotierung des Amins **38** und anschließende „Verkochung“ des Diazoniumions **I** unter Freisetzung von N_2 zur Bildung des Naphthols **34**.^[81]

4.3.2 Studien zur Formylierung am Naphthol

Als erster Versuch wurde eine Formylierung nach Rieche getestet.^[74] Dabei wurde Titan(IV)-chlorid als Katalysator und (Dichlormethyl)-methylether als Formylierungsreagenz verwendet.

Wegen einer geringen Ausbeute von ca. 5 % wurden weitere Verfahren untersucht. Bei einer Zink(II) bzw. Cadmium(II) vermittelten Vilsmeier-Haack-Reaktion konnte keine Reaktion beobachtet werden.^[73]

Eine weitere gängige Methode für *ortho*-Formylierungen ist eine *ortho*-Metallierung (hier *ortho*-Lithiierung) über einen dirigierenden Substituenten. Durch Abfangen der neu entstandenen Organyl-Lithium-Spezies mit DMF soll der entsprechende Aldehyd gewonnen werden.^[72] Als dirigierende Gruppe wurde der ins Schutzgruppenkonzept passende MOM-Ether gewählt, wodurch eine bessere Stabilisation des *ortho*-lithiierten Intermediats gegenüber der *ortho*-Position des Nitrils erreicht und selektiv der Aldehyd **20** gebildet werden sollte (vgl. Schema 4.3.5). Dazu wurden verschiedene Lithiumbasen und Bedingungen getestet.



Schema 4.3.5: MOM-Schutzung des Naphthols **34** und anschließende *ortho*-Lithiierung.

Tabelle 2: Testreihe mit verschiedenen Reaktionsbedingungen zur Formylierung über *ortho*-Lithiierungen.

#	Base	Additiv	LM	Temp.	Elektrophil	40	41	42
1	<i>n</i> -Buli	TMEDA	THF	-30 °C	DMF	-	10%	-
2	<i>n</i> -Buli	TMEDA	Et ₂ O	-50 °C	DMF	20%	-	-
3	<i>sec</i> -Buli	TMEDA	THF	-50 °C	H ₂ O	-	-	94%
4	<i>n</i> -Buli	TMEDA	THF	-40 °C	H ₂ O	83%	-	-

In den durchgeführten Tests wurden jedoch lediglich die unten aufgeführten (vgl. Abb. 4.3.4) Derivate **40-42** als Hauptprodukte isoliert und identifiziert. Keine der getesteten Bedingungen brachte die gewünschte Bildung des Naphthaldehyds **20** hervor.

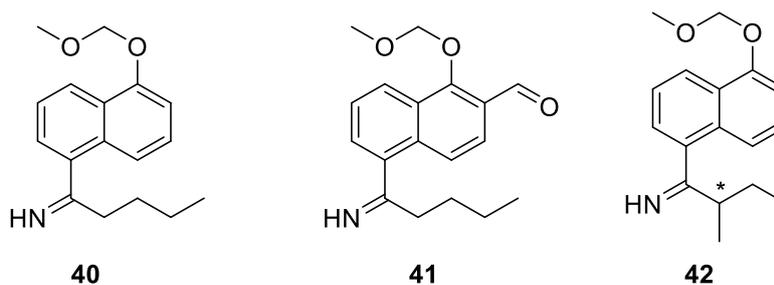


Abbildung 4.3.4: In der Testreihe isolierte Imine, die nach Addition der Lithiumbase an das Nitril gewonnen wurden.

Anstatt einer *ortho*-Metallierung wurde die nucleophile Addition des Lithium-Organyls an die Cyano-Gruppe präferiert (vgl. Schema 4.3.5, **Li-II**). Die daraus entstandenen Imine konnten in Ausbeuten von 20–94% erhalten werden.

Ein weiteres, weniger bekanntes Verfahren zur Formylierung ist die Verwendung von Ameisensäure unter lewis-sauren Bedingungen,^[86] welche leider ergebnislos blieb. Eine geringe Ausbeute von 17 % des gewünschten Aldehyds wurde mithilfe der Duff-Reaktion^[75] erzielt, bei der Urotropin als Quelle der eingeführten Carbonylfunktion eingesetzt wird. Erst die Methode von Hofsløkken und Skattebøl^[76b] für die *ortho*-selektive Formylierung von Phenolen erreichte reproduzierbare Ausbeuten um 70 %. Dabei wird mittels Magnesiumchlorid und Triethylamin ein Phenoxy-magnesiumchlorid-Salz gebildet, welches mit Formaldehyd über eine Cyclohexadienon-Struktur zum Salicylalkohol umgesetzt wird (Abb. 4.3.5). In einer

Redoxreaktion mit einem weiteren Äquivalent Formaldehyd wird der Aldehyd und Methanol freigesetzt.

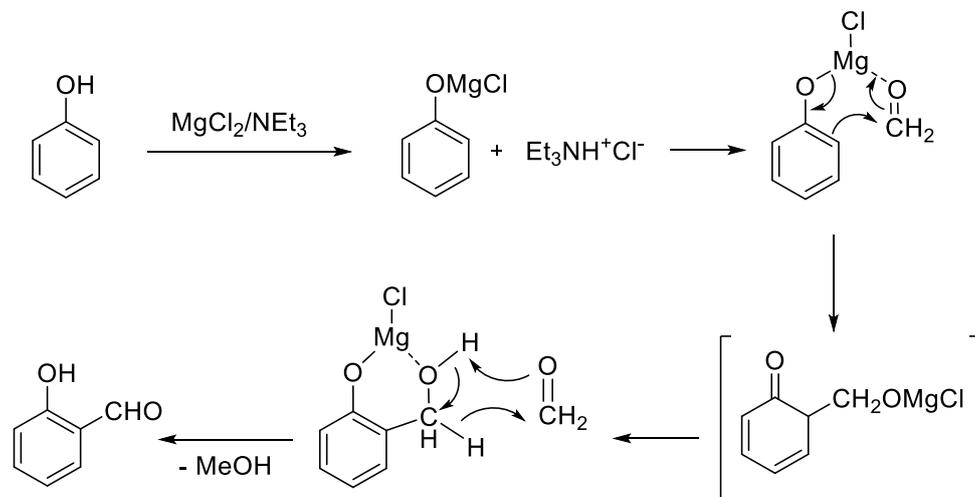
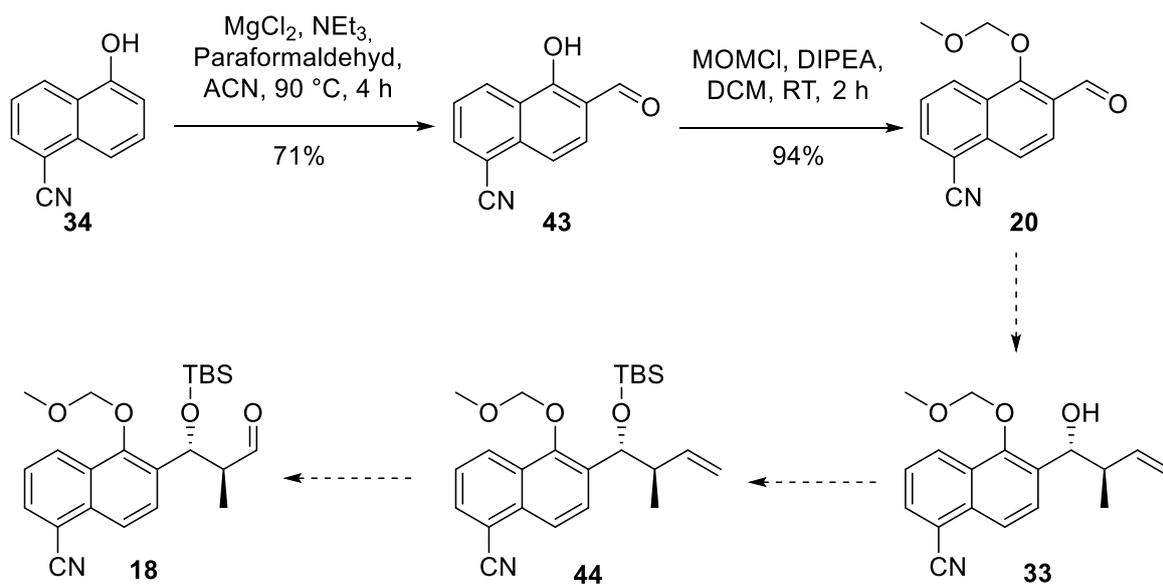


Abbildung 4.3.5: Allgemeiner Reaktionsmechanismus zur Formylierung von Phenolen mittels Magnesiumchlorid, Triethylamin und Paraformaldehyd.^[76b]

4.3.3 Schlüsselschritt Crotylieung

Nach erfolgreicher Synthese des Naphthaldehyds **43** und anschließender MOM-Schützung sollte im nächsten Schritt die *anti*-diastereoselektive Crotylieung zu Alkohol **33** erfolgen (siehe Schema 4.3.6).



Schema 4.3.6: Teilsynthese des Westfragments **18** ausgehend von Naphthol **34**.

Krische-Crotylierung

Eine elegante und ressourcenschonende Variante stellt die iridiumkatalysierte Crotylierung nach Krische dar.^[70a,70d] Diese verspricht bei geringer Katalysatorbeladung eine hohe Enantio- und Diastereoselektivität.

Der Reaktionsmechanismus kann mithilfe des in Abbildung 4.3.6 gezeigten allgemeinen Katalysezyklus erläutert werden. Iridium-Hydrid **I** wird in Anwesenheit von Caesiumcarbonat deprotoniert und bildet in einer oxidativen Addition von 1-Methyl-allylacetat den Iridium- π -Crotyl-Komplex **III** aus. Nach Isomerisierung wird über den (E)- σ -Crotyliridium-Komplex **IV** durch einen sesselförmigen Übergangszustand der *anti*-Homoallyl-Komplex **V** gebildet. Dieser ist wegen der Besetzung der freien Koordinationsstelle durch die Allyleinheit stabil gegenüber einer β -Hydrideliminierung, weshalb diese erst nach Substitution durch *iso*-Propanol stattfindet und unter Freisetzung von Aceton den *ortho*-zyklometallierten Komplex **I** zurückbildet.

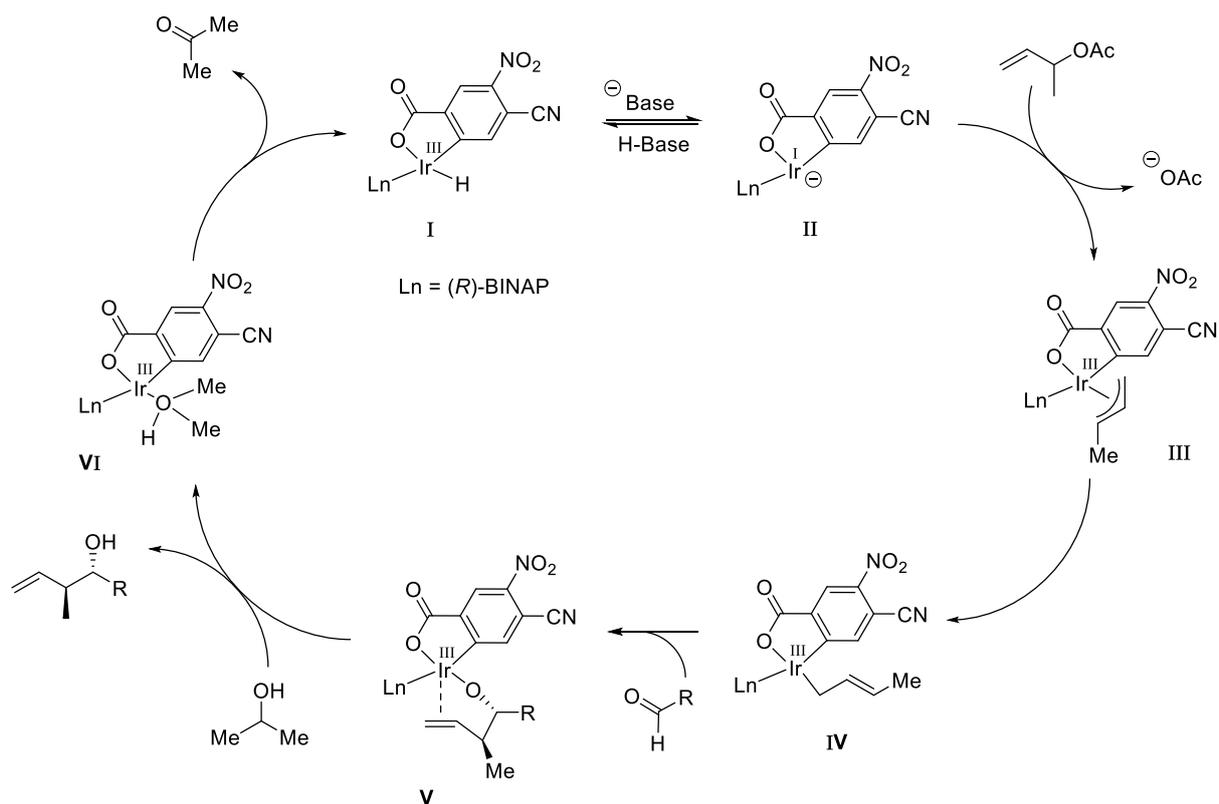
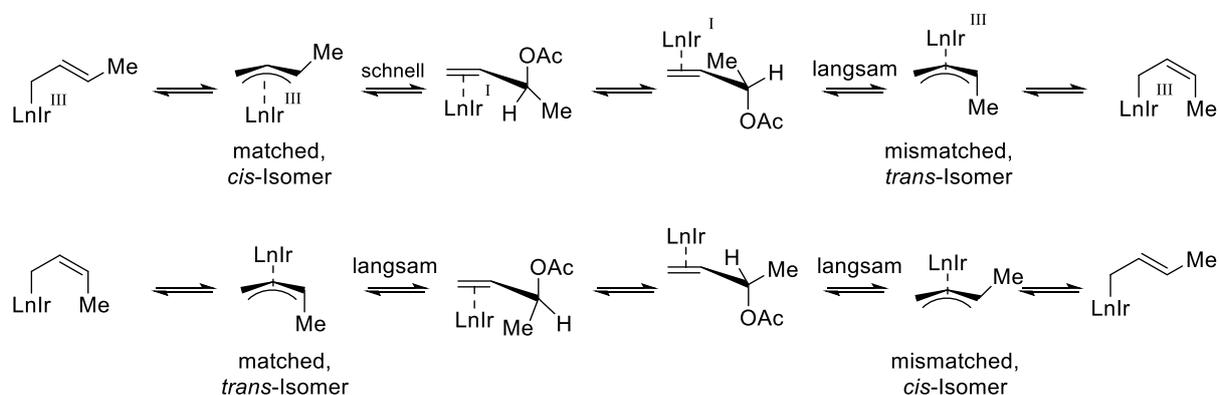


Abbildung 4.3.6: Vereinfachter Katalysezyklus der iridiumkatalysierten Crotylierung nach Krische.^[70a]

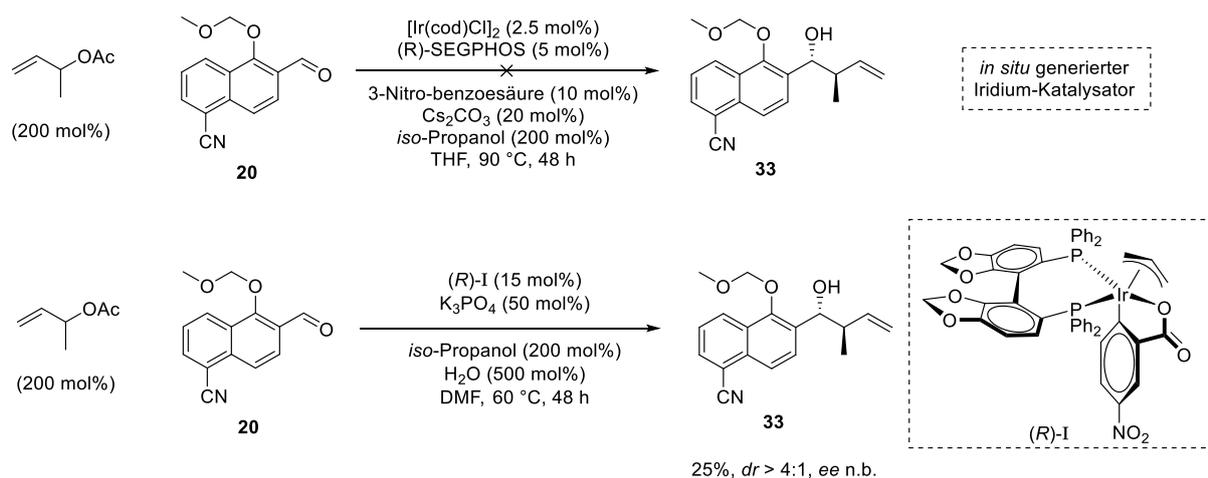
Die Diastereoselektivität der Reaktion wird über die schnellere Bildung des *cis*-Isomers des π -Crotyl-Komplexes erreicht, wodurch der Aldehyd mit dem (E)-Crotyl-Iridiumintermediat zum *anti*-Diastereomer reagiert (siehe Schema 4.3.7). Durch die Verwendung von entweder (*R*)-

oder (*S*)-SEGPHOS wird die Enantioselektivität gesteuert. Dabei wird der Aldehyd bevorzugt in derjenigen Position addiert, in der der Carbonylwasserstoff in Wechselwirkung mit dem π -System eines Phenylrings des SEGPHOS-Liganden treten kann.



Schema 4.3.7: Stereochemie der Bildung und Isomerisierung des Crotyl-Iridium-Intermediats. (Ln = (*S*)-SEGPHOS und 4-Cyano-3-nitrobenzoesäure).^[70a]

Präparativ stehen für diese Methode zwei verschiedene Varianten zur Verfügung. Zum einen die Generierung des Katalysators *in situ* und zum anderen die Verwendung des vorher synthetisierten und isolierten Iridium-Katalysators (*R*)-**I** (vgl. Schema 4.3.8).^[87]



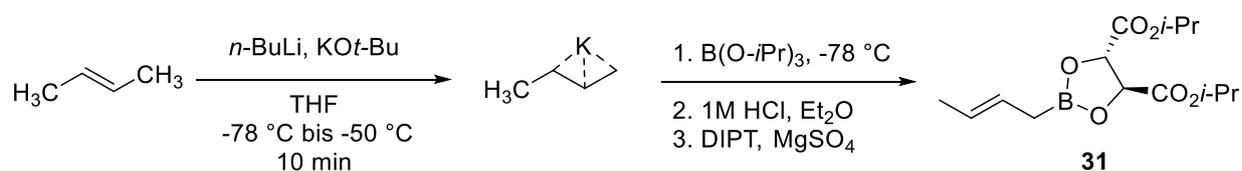
Schema 4.3.8: Zwei Varianten der Crotylierung nach Krische.^[70a,87] Oben: Beim Versuch der Crotylierung mit *in situ* generiertem Iridium-Katalysator erfolgte kein Umsatz des Startmaterials. Unten: Die Crotylierung mit vorher isoliertem Iridium-Katalysator verlief nur mit geringer Ausbeute und moderatem Diastereomerenverhältnis.

Jedoch erbrachten beide Varianten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Grund dafür könnte unter anderem die geringe Löslichkeit des Aldehyds **20** in den verwendeten Lösungsmitteln THF, DCM und DMF sein, welche eine Verdünnung der Reaktionslösung auf unter 0.5 mol/L zur Folge hatte. Ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Reaktionslösung und der Diastereoselektivität wurde bereits von Krische diskutiert, wobei die höchste Selektivität bei einer Konzentration von 1.0 mol/L erreicht wurde.^[70a] Zudem wurde wegen Lieferschwierigkeiten lediglich 3-Nitro-benzoesäure anstatt der 4-Cyano-3-nitro-benzoesäure verwendet, wodurch die Diastereoselektivität wahrscheinlich zusätzlich herabgesetzt wurde.^[70a] Die maximale Ausbeute von 25 % wurde in DMF mit einem Diastereomerenverhältnis von ungefähr 4:1 erreicht.

Roush-Crotylierung

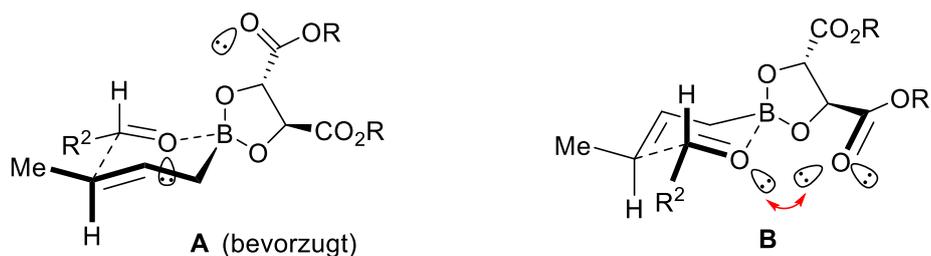
Bei dieser Methode werden Crotyl-Boronate aus Boronsäureester, Buten und Diisopropyltartrat verwendet. Gute Ausbeuten, hohe Diastereoselektivität sowie moderate Enantioselektivität konnten mit diversen Substraten beobachtet werden.^{[88][89][60a,72]} Ein weiterer Vorteil liegt in der relativ hohen Stabilität des Crotylierungs-Reagenzes, wodurch eine Lagerung unter Argonatmosphäre in Toluol mit Molsieb für mehrere Monate bei unter -20 °C kein Problem darstellt.^[90]

Die Darstellung des Reagenzes erfolgt ausgehend von *trans*-Buten, welches mithilfe der Schlosser-Base deprotoniert wird. Nach Zugabe von Borsäuretriisopropylester, Salzsäure und (*S,S*)-Diisopropyltartrat wird das Boronat **31** erhalten (Schema 4.3.9).

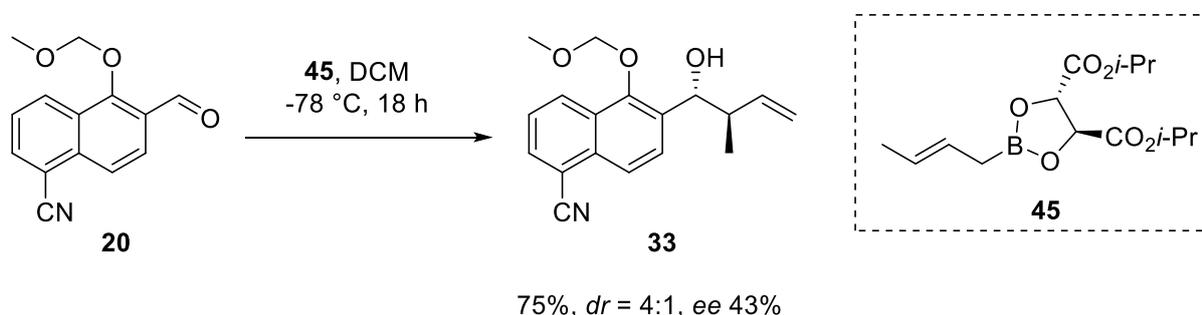


Schema 4.3.9: Darstellung des Bor-Reagenzes **31** für die Crotylierung nach Roush.^[90]

Die Enantioselektivität der Roush-Crotylierung kann mithilfe der beiden Übergangszustände **A** und **B** aus Abbildung 4.3.7 erklärt werden.

Abbildung 4.3.7: Übergangszustände der Roush-Crotylierung.^[71,91]

Die in Übergangszustand **B** auftretenden repulsiven Wechselwirkungen zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff des Aldehyds und dem Sauerstoff der Esterfunktion wirken destabilisierend, was zu einer Favorisierung von **A** führt. Sterische Wechselwirkungen zwischen dem Aldehyd-Rest und dem Tartrat-Ester spielen wegen der großen Entfernung zueinander eine untergeordnete Rolle für die Enantioselectivität. Bei entsprechender Wahl von entweder *cis*- oder *trans*-Buten sind sowohl das *syn*-Diastereomer wie auch das *anti*-Diastereomer zugänglich.

Schema 4.3.10: Roush-Crotylierung an Aldehyd **20**.

Durch die Roush-Crotylierung (Schema 4.3.10) konnte zwar eine Steigerung der Ausbeute erreicht werden, jedoch wurde aufgrund des niedrigen Enantiomeren-Überschusses nach einer besseren Lösung gesucht.

Brown-Crotylierung

Fast zeitgleich zu Roush arbeitete Brown an asymmetrischen, borvermittelten Allylierungen und Crotylierungen.^[59b,92] Anstatt der Boronate verwendete Brown Trialkylborane mit sterisch anspruchsvollen, chiralen Alkylresten, wie zum Beispiel Crotyl-diisopinocampheylboran. Durch die Wahl von *trans*- oder *cis*-Buten sowie (+) - oder (-) - B-Methoxydiisopino-

campheylboran können alle vier möglichen Stereoisomere der β -Methylhomoallyl-Alkohole in hoher optischer Reinheit dargestellt werden. Im Gegensatz zur Roush-Crotylierung wird das Bor-Reagenz *in situ* hergestellt. Dabei ist darauf zu achten, dass der Aldehyd unmittelbar nach Zugabe des Bortrifluoriddiethyletherats hinzugegeben wird, da sonst die Gefahr einer (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung des Crotyls besteht (vgl. Abb. 4.3.8).

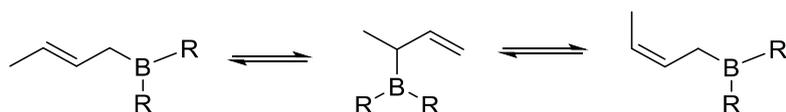
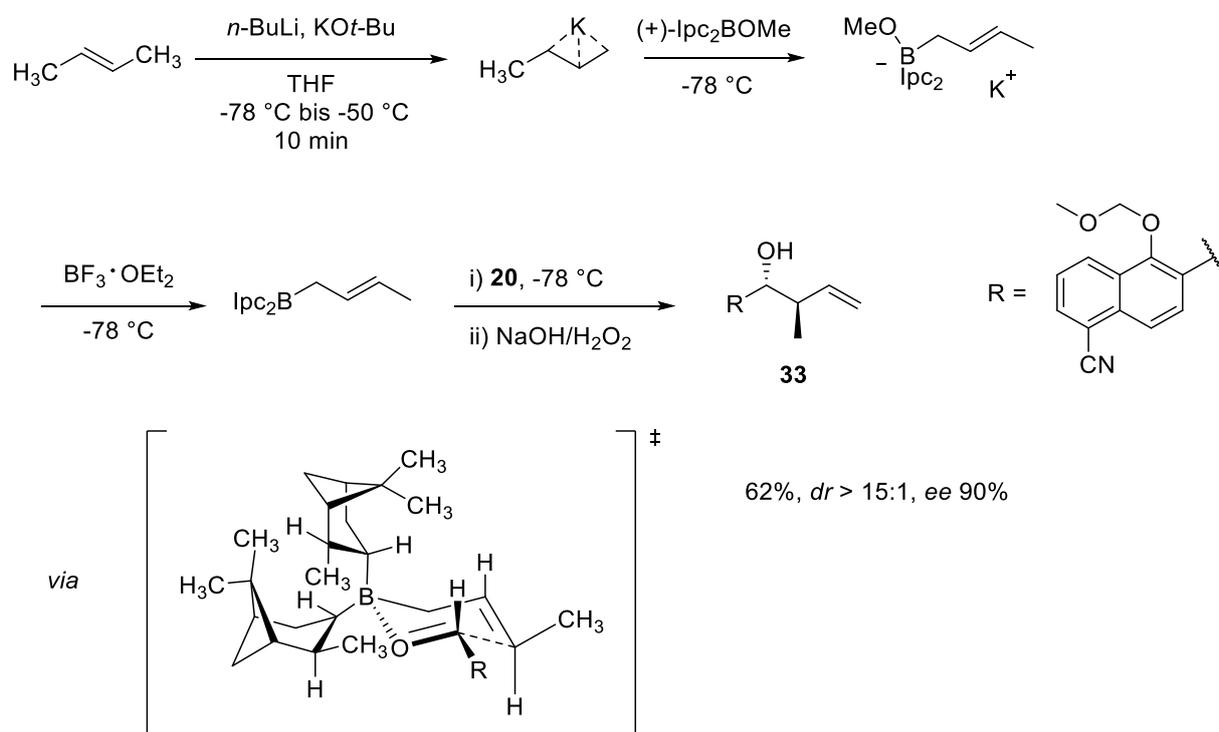


Abbildung 4.3.8: (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung des Crotylborans.

Die Addition des Crotyls verläuft auch hier über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, der die Konfiguration des Alkohols bestimmt (vgl. Schema 4.3.11).

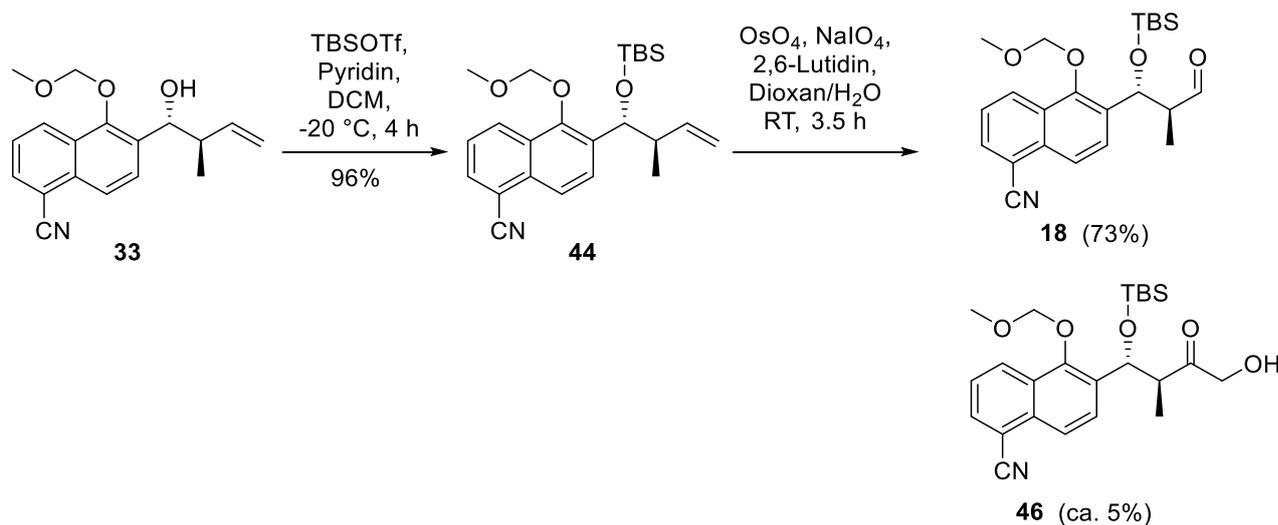


Schema 4.3.11: Bildung des Crotylborans und anschließende Addition an den Naphthaldehyd **20**. Ipc = Isopinocampheyl (abgeleitet von (+)- α -Pinen).

Die Brown-Crotylierung lieferte den Homoallyl-Alkohol **33** in guter Ausbeute von 62% und einer hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivität ($dr > 15:1$, ee 90%). Durch die geringe Löslichkeit des Aldehyds in THF, musste dieser als stark verdünnte Lösung (0.04 mol/L) über einen längeren Zeitraum (15 min) hinzugegeben werden, um eine Temperatur von unter $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ der Reaktionslösung zu halten.

4.3.4 Abschluss der Synthese des Westfragments

Die abschließenden Schritte zur Darstellung des Westfragments **18** beinhalteten eine TBS-Schützung des Alkohols **33** sowie eine Dihydroxylierung der Doppelbindung mit anschließender Glycolspaltung zu Aldehyd **18** (Schema 4.3.12).



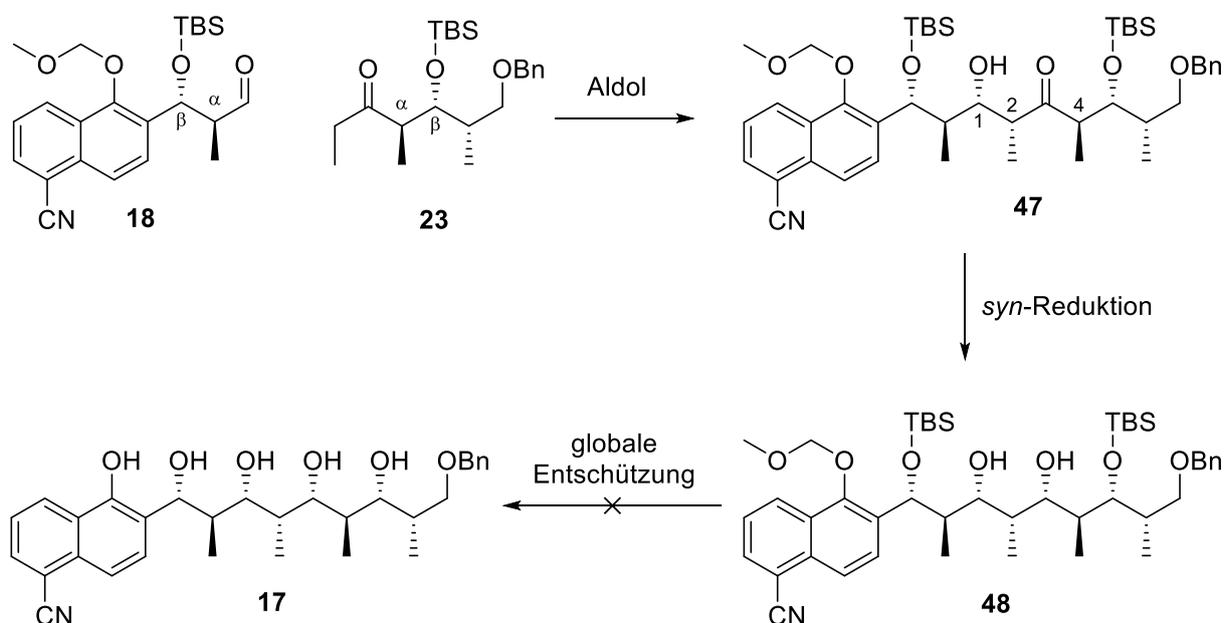
Schema 4.3.12: TBS-Schützung und oxidative Spaltung der Doppelbindung ausgehend von Homoallyl-Alkohol **33** zum Abschluss der Synthese des Westfragments **18**.

Die oxidative Spaltung von Doppelbindungen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen gehört zu den Standardmethoden in der organischen Synthese, um zum Beispiel Aldehyd-Funktionalitäten einzuführen, und es sind eine Vielzahl an Varianten in der Literatur beschrieben.^[93] Eine häufig angewandte Methode ist die Johnson–Lemieux-Oxidation,^[94] bei der es durch die Bildung von α -Hydroxyketonen zu Ausbeuteeinbußen kommen kann. Durch die Zugabe von 2,6-Lutidin konnten Jin *et al.* die Bildung dieses Nebenproduktes minimieren und die Ausbeute erheblich steigern.^[95] Durch die Anwendung dieser Methode

auf Olefin **44** wurde eine gute Ausbeute von 73% erreicht, wobei das α -Hydroxyketon **46** in geringem Maße von 5% entstanden ist.

4.4 Abschluss der Syntheseroute 1. Generation

Der Abschluss der Synthese sollte aus einer dreistufigen Sequenz aus Aldolreaktion der beiden Fragmente **23** und **18** mit anschließender *syn*-Reduktion des entstandenen Hydroxyketons **47** sowie globaler Entschützung des Diols **48** bestehen (Schema 4.4.1). Im folgenden Kapitel sollen die Aldolreaktion sowie die Gründe für das Fehlschlagen dieser Route ausführlich besprochen werden.



Schema 4.4.1: Synthesesequenz zum Abschluss der Syntheseroute 1. Generation.

4.4.1 Schlüsselschritt Aldolreaktion

Die Verknüpfung von Ostfragment **23** und Westfragment **18** durch eine Aldolreaktion zum Aufbau des Zentralgerüsts stellt den Schlüsselschritt bei der Synthese des Pentols **17** dar. Durch die bereits vorhandene Chiralität in beiden Fragmenten sollte in einer asymmetrischen, substratkontrollierten Aldoladdition auf den Einsatz von Auxiliaren und chiralen Reagenzien verzichtet werden. Ziel war es, das gewünschte 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Produkt selektiv durch die Stereoinduktion der α - und β -Substituenten des Ethylketons **23** und des Aldehyds **18** sowie

durch die Wahl der Base zu erhalten. Dazu werden im folgenden Abschnitt die Einflüsse der einzelnen Substituenten sowie der eingesetzten Base erläutert.

4.4.1.1 Diastereofaciale Selektivität des Ethylketons

Wie bereits in Abschnitt 4.2.3 besprochen, ist die Geometrie (*E* oder *Z*) des gebildeten Enolats entscheidend für die *anti/syn*-Selektivität des Aldolproduktes. Die folgenden Betrachtungen werden daher nur die (*Z*)-Enolate berücksichtigen.^[96]

Obwohl bei Ethylketonen mit α -chiralem Zentrum mehrere Faktoren zur Diastereoselektivität beitragen, führt die Betrachtung des Torsionswinkels der C-C-Bindung zwischen α -chiralem Zentrum und Enolat, welcher stark durch 1,3-Allylspannungen beeinflusst wird, zu guten Vorhersagen.^[97] Die Bildung des stabilsten Konformers bei α -Methylketonen mit großem R wird durch die 1,3-Allylspannung bestimmt, welche das α -H in Richtung des Vinyl-H und die Substituenten auf die gegenüberliegende Seite drängt. Dadurch sollte der Angriff des Aldehyds auf der Seite mit der geringsten sterischen Hinderung erfolgen (vgl. Abb. 4.4.1 links).

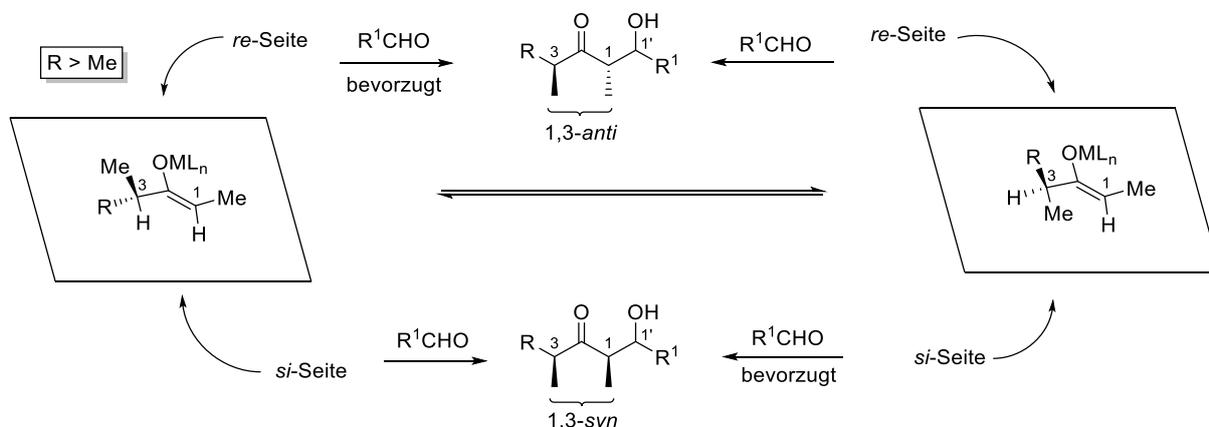


Abbildung 4.4.1: Diastereofaciale Selektivität von Ethylketonen mit α -chiralem Zentrum.^[96]

In der Literatur finden sich jedoch viele Beispiele für eine umgekehrte Selektivität. Diese wird durch die Bildung des Konformers hervorgerufen, bei dem die Methylgruppe zum Vinyl-H ausgerichtet ist. Die Stabilität dieses Konformers ist zwar minimal geringer (ca. 0.7 kcal/mol), allerdings wird hier ein ungehinderter Angriff des Aldehyds von einer Seite ermöglicht, was zu einer erhöhten Reaktivität führt (vgl. Abb. 4.4.1 rechts).

Bei Ethylketonen mit β -chiralem Alkoxy substituenten, aber ohne α -chiralem Zentrum, gibt es dagegen eine Vielzahl von Enolat-Konformationen mit niedriger Energie, wodurch häufig nur

erfolgt in der gestaffelten Konformation *anti* zum größten Rest bevorzugt auf der Seite mit der geringsten sterischen Hinderung über das Proton des α -Zentrums und führt zum sogenannten Felkin-Anh-Produkt. Das im Gegenzug nicht favorisierte Produkt wird *anti*-Felkin-Anh-Produkt genannt.^[98]

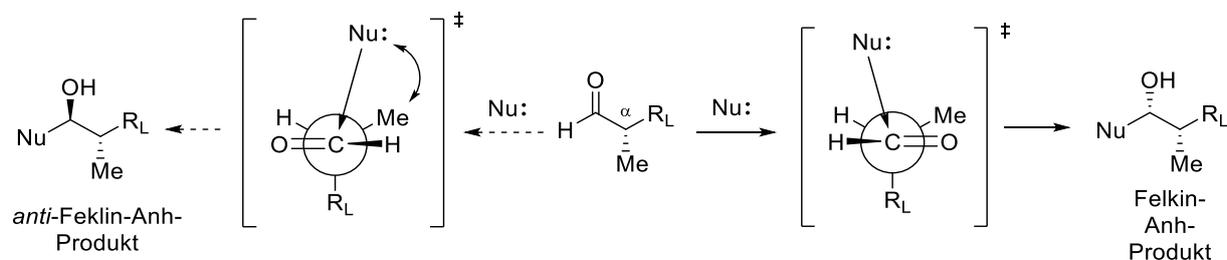


Abbildung 4.4.2: Modell der 1,2-asymmetrischen Induktion bei der nucleophilen Addition an α -chirale Aldehyde nach Felkin-Anh.^[98]

Der Einfluss von heteroatomaren β -Substituenten wie Chlorid oder Alkoxygruppen führt bei Aldehyden, denen ein chirales α -Zentrum fehlt, in der Regel zum 1,3-*anti*-Produkt. Dies gilt sowohl unter chelatisierenden als auch unter nicht-chelatisierenden Bedingungen. Die Gründe dafür können anhand der Übergangszustände in Abbildung 4.4.3 erläutert werden.^[103] Bei Verwendung einer Lewisäure mit mindestens zwei freien Koordinationsstellen (z. B. TiCl_4 , SnCl_4) kann von einer Chelatisierung des Aldehyd-Sauerstoffs und des β -Heteroatoms ausgegangen werden (Abb. 4.4.3 unten). Der Angriff des Nucleophils erfolgt dabei entweder von der weniger gehinderten Seite in der Boot-Konformation **C1** oder axial in der stabileren Halbsessel-Konformation **C2** mit äquatorialem Rest. Letztere wurde in spektroskopischen Untersuchungen von Keck^[104] (für LS = TiCl_4 ; SG > Methyl) als bevorzugt nachgewiesen, da hierbei die destabilisierenden *gauche*-Wechselwirkungen zwischen Schutzgruppe SG und Rest R minimal sind.

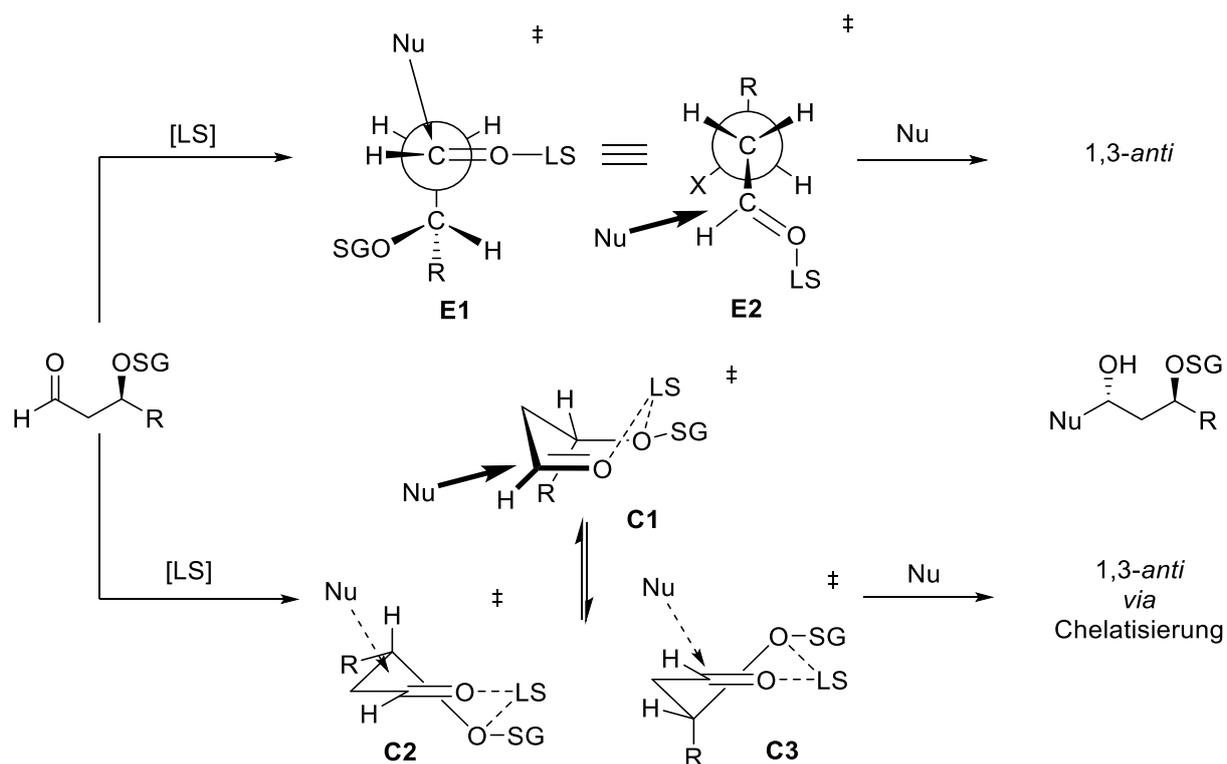


Abbildung 4.4.3: Faciale Selektivität von β -Alkoxy-substituenten unter chelatisierenden Bedingungen (unten) und nicht-chelatisierenden Bedingungen (oben).^[103]

Beim Einsatz von Lewisäuren, die nur eine freie Koordinationsstelle haben und somit nicht zur Chelatisierung führen (z. B. BF_3), muss ein anderes Modell hinzugezogen werden, um die 1,3-*anti*-Selektivität zu erklären (Abb. 4.4.3 oben). Ausgehend vom Felkin-Anh-Modell^[100a] zur Analyse von 1,2-asymmetrischer Induktion, wird auch in diesem Fall von einer gestaffelten Konformation zwischen α -Substituenten und neu geformter Bindung ausgegangen. Sterische Wechselwirkungen werden minimiert, wenn der Rest R *anti* zur $\text{C}_\alpha\text{-C=O}$ -Bindung orientiert ist. Zusätzlich müssen elektrostatische Aspekte berücksichtigt werden. Dipolare Wechselwirkungen zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff und dem β -Heteroatom (hier ebenfalls Sauerstoff) wirken destabilisierend, wodurch sich diese in entgegengesetzte Richtungen ausrichten. Die daraus resultierende Konformation ist in Abbildung 4.4.3 aus zwei Blickwinkeln zu sehen (**E1** und **E2**). Zusätzliche Stabilisation könnte das System durch attraktive elektrostatische Wechselwirkungen zwischen β -Heteroatom und polarisiertem Carbonyl-Kohlenstoff erhalten.^[105] Nach Evans kombiniertem Modell für chirale α,β -substituierte Aldehyde ergeben sich daraus unter nicht-chelatisierenden Bedingungen zwei verschiedene Szenarien. Bei 1,2-*syn*-substituierten Aldehyden wirken die Einflüsse entgegengesetzt, wodurch sterische und elektrostatische Wechselwirkungen konkurrieren und

geringere Selektivitäten zu erwarten sind. Im Gegensatz dazu verstärken sich bei 1,2-*anti*-substituierten Aldehyden die Einflüsse der Substituenten und führen selektiv zum 2,3-*syn*-1,3-*anti*-Produkt.

Anhand der Analyse im vorherigen Abschnitt sollten chirale α,β -substituierte Aldehyde in Aldolreaktionen mit achiralen (*Z*)-Ethylketonen daher eine erhöhte Selektivität für das 1,1'-*syn*-1',2'-*syn*-Produkt (Felkin-Anh-Produkt) aufweisen (vgl. Abb. 4.4.4). Die experimentellen Befunde zeigen jedoch eine bevorzugte Bildung des 1,1'-*syn*-1',2'-*anti*-Produktes (*anti*-Felkin-Anh-Produkt).^[106] Roush^[106] schlug daher ein weiteres Modell für den Übergangszustand vor, welches Gennari später mithilfe von computergestützten Studien verifizierte.^[107] In diesem sind die *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zwischen der Vinyl-Methylgruppe des Enolats und der α -Methylgruppe des Aldehyds minimal, wodurch sich die α -Methylgruppe *anti* zum angreifenden Nucleophil orientiert. Das daraus resultierende 1,1'-*syn*-1',2'-*syn*-Produkt wird jedoch umso weniger favorisiert, je größer der Rest R^{''} wird, welcher zum Nucleophil hin gerichtet ist. Dadurch wird ein 'Nicht-Felkin'-Übergangszustand wahrscheinlicher und das 1,1'-*syn*-1',2'-*anti*-Produkt wird bevorzugt gebildet.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

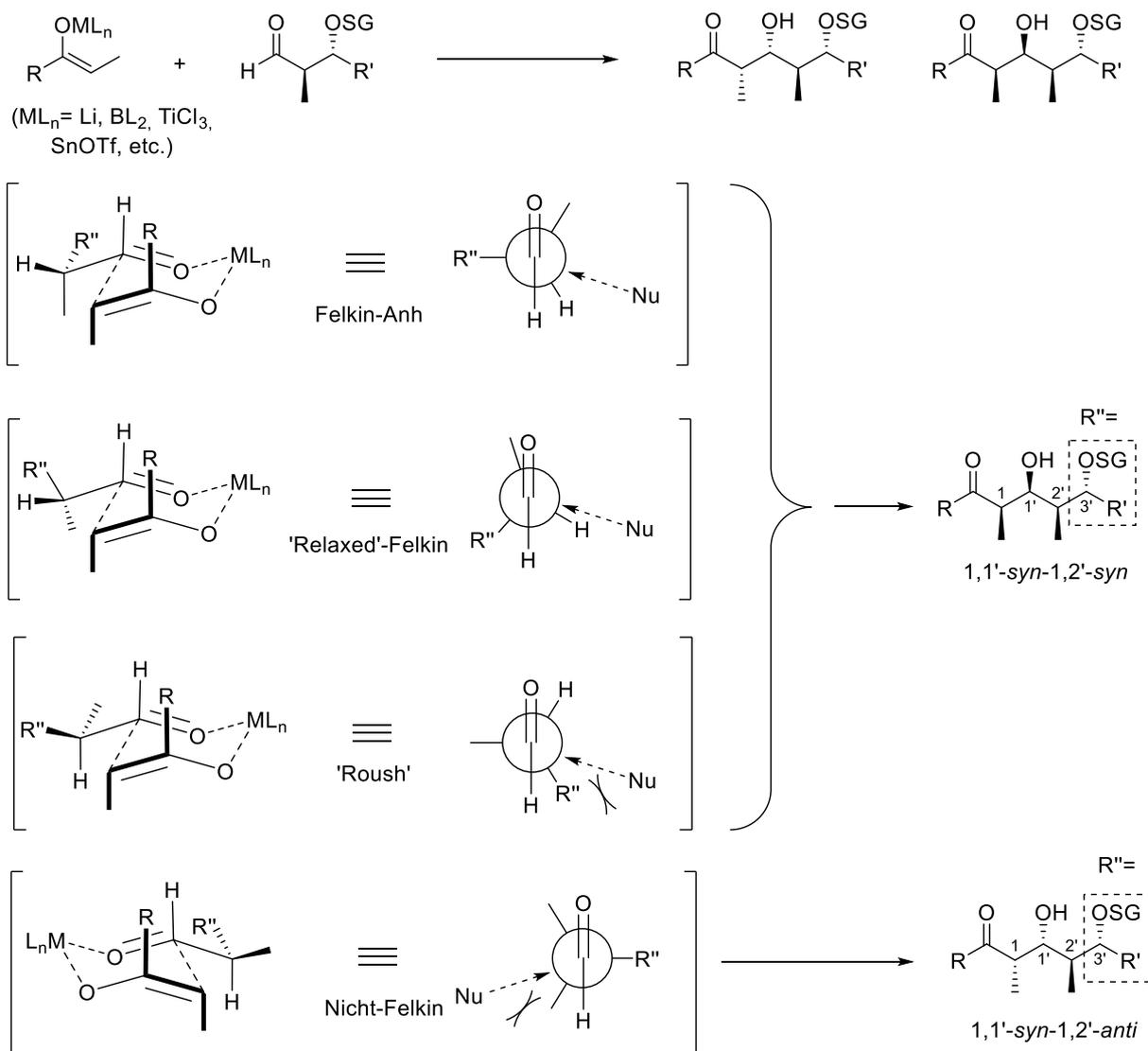


Abbildung 4.4.4: Verschiedene Modelle von Übergangszuständen zur Addition von achiralen (*Z*)-Enolaten an chirale 2-Methyl-3-alkoxyaldehyde.^[96]

In Studien zur modularen Synthese von Polypropionaten konnte in unserer Arbeitsgruppe bereits mit den in einer Aldolreaktion zwischen Aldehyd **49** und Ethylketon **50**, sowie mit LHMDS als Base in guten Ausbeuten das 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Produkt erhalten.^[58,108] Die Selektivität lässt sich anhand des Übergangszustands in Abbildung 4.4.5 erklären. Die Minimierung der 1,3-Allylspannung im Enolat bestimmt dessen Konformation. Dadurch orientiert sich der verhältnismäßig große Rest R_L zur *re*-Seite und lässt den Aldehyd von der *si*-Seite angreifen. Die Größe der Reste am α -Zentrum des Aldehyds ist der zweite entscheidende Faktor. Um die *syn*-Pentan-Wechselwirkungen möglichst gering zu halten, ist der α -Wasserstoff des Aldehyds axial ausgerichtet. Wegen des hohen sterischen Anspruchs der

TBDPS-Gruppe steht diese *anti* zum Enolat, welches somit bevorzugt die *re*-Seite des Aldehyds angreift und den Übergangszustand zusätzlich begünstigt.

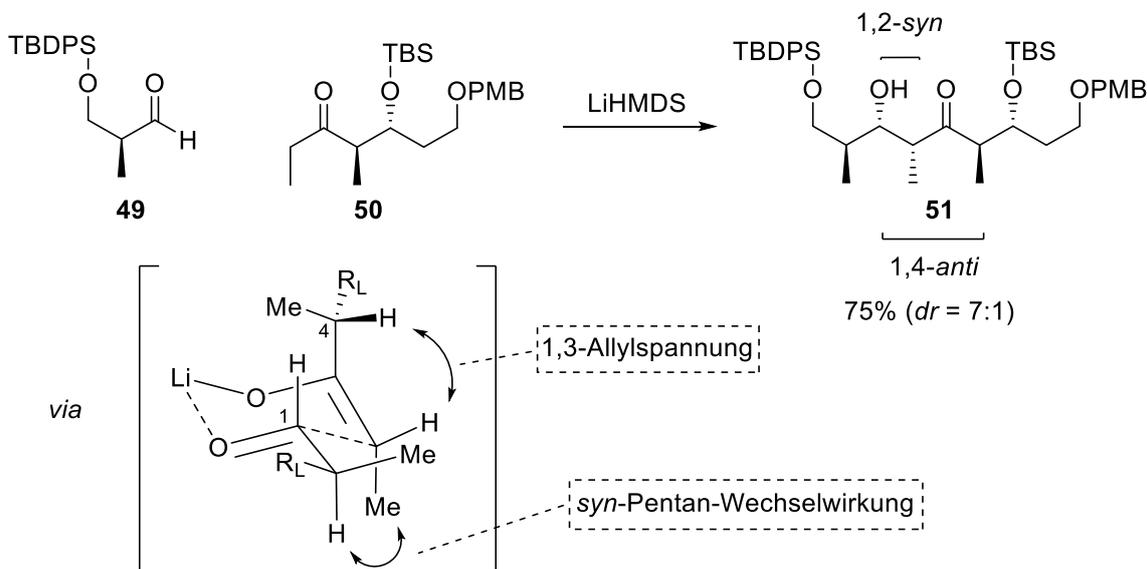
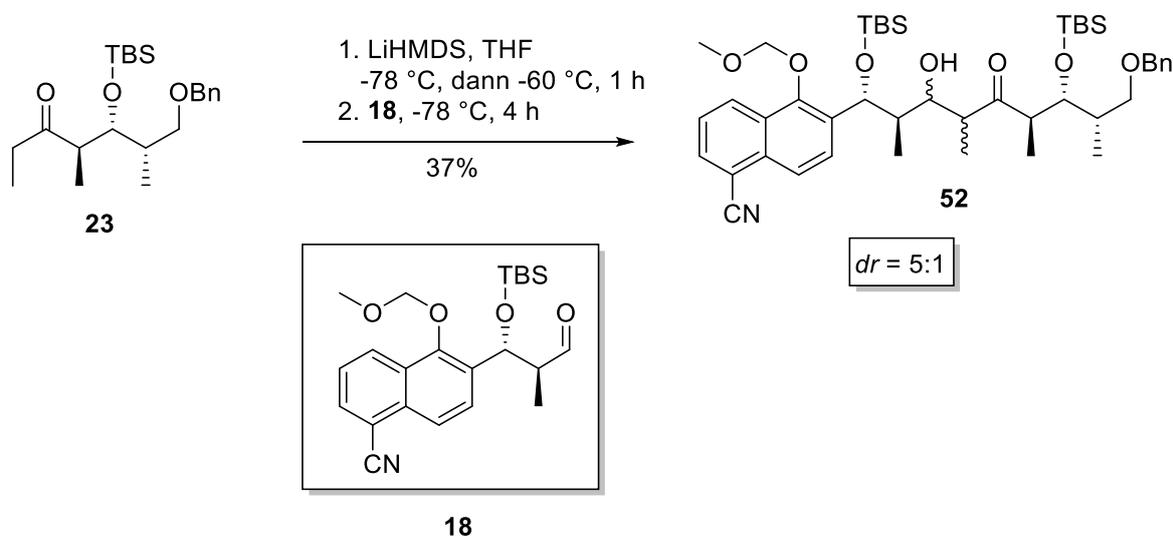


Abbildung 4.4.5: Von unserem Arbeitskreis durchgeführte 1,2-*syn*-1,4-*anti*-selektive Aldolreaktion zwischen dem TBDPS-geschütztem Aldehyd **49** und dem Ethylketon **50**. Die nicht-bindenden sterischen Wechselwirkungen sind im gezeigten Übergangszustand minimal.^[58,108]

4.4.1.3 Verknüpfung von Ost- und Westfragment 1. Generation

Die Reaktionsbedingungen für die Aldolreaktion zwischen dem Ostfragment **23** und Westfragment **18** wurden aufgrund der guten früheren Ergebnisse in unserem Arbeitskreis^[58] mit ähnlichen Substraten übernommen (siehe Schema. 4.4.3).



Schema 4.4.3: Reaktionsbedingungen für die Aldolreaktion zwischen den Fragmenten **23** und **18** zum Aufbau des Zentralgerüsts **52**.

Von den zwei isolierten isomeren Verbindungen konnte jedoch nur die Konfiguration einer Verbindung im weiteren Verlauf der Synthese identifiziert werden (siehe Kapitel 4.4.2). Alle Versuche, die absoluten Konfigurationen der beiden entstandenen Alkohole eindeutig durch eine Mosher-Ester-Analyse^[109] zu bestimmen, schlugen fehl. Deshalb wurde versucht, den TBS-geschützten Alkohol in 1,3-Position zu entschützen und anschließend eine von Rychnovsky^[110] entwickelte und von Evans^[111] erweiterte Methode zur Bestimmung der relativen Stereochemie bei 1,3-Diolen anzuwenden. In Testansätzen zur Entfernung der TBS-Schutzgruppe konnte durch den Einsatz von 1M HCl, CSA und TBAF jedoch weder das einfach noch das doppelt entschützte Produkt isoliert werden. Zwar wurde die Bildung mehrerer neuer Spezies *via* Dünnschichtchromatographie bestätigt, allerdings konnte die anschließende säulenchromatographische Aufreinigung über Kiesel nur Zersetzungsprodukte hervorbringen. Daraufhin sollte die Bestimmung der Konfiguration zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

4.4.2 *Syn*-Reduktion und globale Entschützung

Für die selektive Reduktion des 1,3-Hydroxyketons **52** zum 1,3-*syn*-Diol **53** wurde zunächst eine von Paterson^[112] weiterentwickelte Variante der Narasaka-Prasad-Reduktion^[113] verwendet. Die Reaktion verläuft über einen sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand, der durch die Chelatisierung des β -Hydroxyketons mit Dialkylboranen entsteht (siehe Abb. 4.4.6). Die konkurrierenden Einflüsse sind dabei zum einen die *Gauche*-Wechselwirkungen zwischen dem Rest R und der Methylgruppe in äquatorialer Position in **ÜZ I** sowie die diaxialen Wechselwirkungen zwischen Ligand L und dem Rest R in axialer Position in **ÜZ II**. Durch den Einsatz des sterisch anspruchsvolleren Cyclohexylliganden von Paterson werden die Spannungen durch die diaxialen Wechselwirkungen in **ÜZ II** deutlich größer im Vergleich zu den Spannungen, die mit den *n*-Butylliganden der einfachen Narasaka-Prasad-Reaktion entstehen. Dadurch wiegen die diaxialen Wechselwirkungen in **ÜZ II** deutlich schwerer als die *gauche*-Wechselwirkungen in **ÜZ I**. Der axiale Angriff des Hydrids erfolgt somit bevorzugt über **ÜZ I** und hat eine erhöhte *syn/anti*-Selektivität zur Folge.

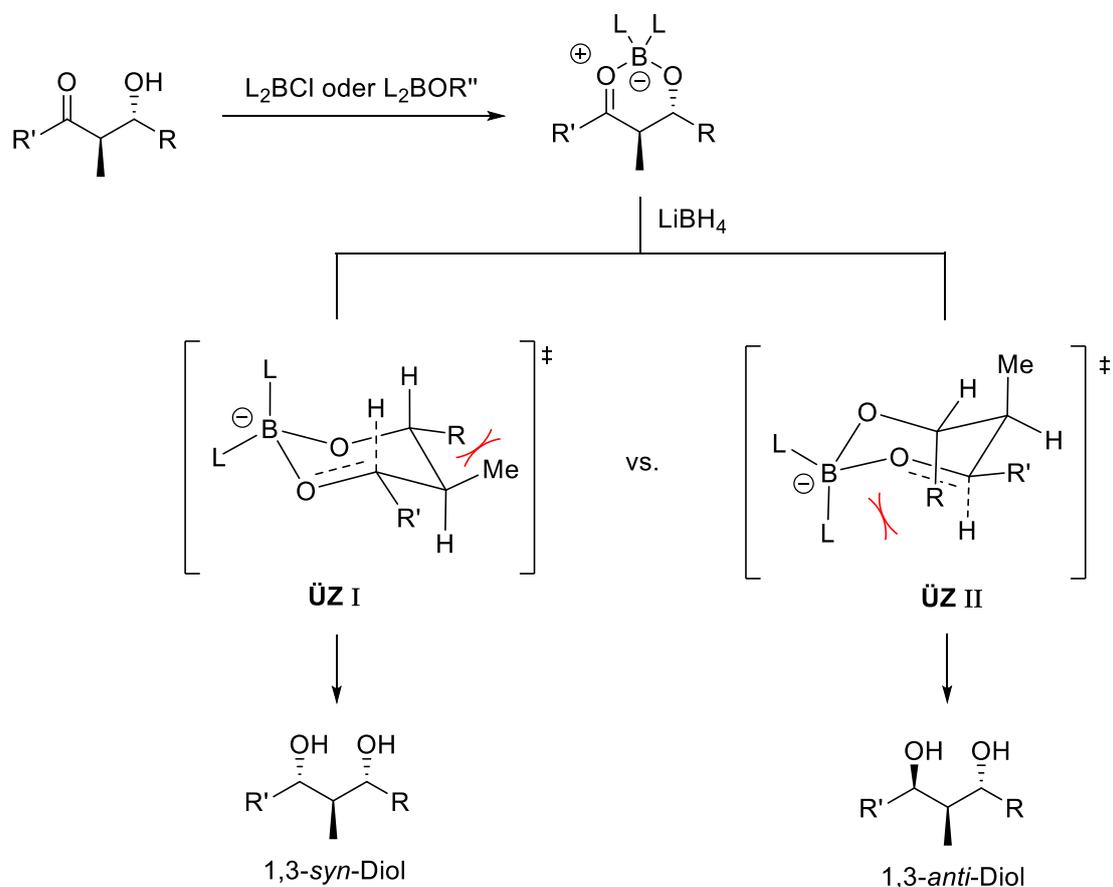


Abbildung 4.4.6: Konkurrierende Übergangszustände der borvermittelten Reduktion zum Diol.^[112]

Die Reaktion bereitete jedoch präparative Probleme und es ließen sich nach säulenchromatographischer Aufreinigung nur Zersetzungsprodukte isolieren. Deshalb wurde die Umsetzung anschließend mit Zinkborhydrid durchgeführt, welches mit ähnlichen Substraten gute Ergebnisse lieferte.^[58] Dabei konnte ein Diol (**54**) in 40 % Ausbeute isoliert werden, dessen Stereochemie zunächst nicht aufgeklärt werden konnte. Durch die globale Schutzgruppenstrategie sollten im letzten Schritt beide TBS-Schutzgruppen sowie der MOM-Ether unter sauren Reaktionsbedingungen entfernt werden. Der Einsatz von 20 mol% CSA in MeOH/DCM deutete die Analyse mithilfe von Dünnschichtchromatographie auf die Bildung mehrerer Spezies mit erhöhter Polarität hin. Nach 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt und analysiert. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte, dass alle Schutzgruppen erfolgreich entfernt wurden. Bei der Analyse des HMBC-Spektrums konnte jedoch ein Kreuzsignal zwischen H-1 und C-5 festgestellt werden, was auf einen Ringschluss schließen lässt. Diese Annahme wurde durch die um ca 18 u verringerte Masse der Probe, was einer Abspaltung von H₂O entspricht, im Massenspektrum bestätigt. Es wird vermutet, dass die Zyklisierung säurekatalysiert über einen S_N1-artigen Mechanismus verläuft (siehe Abb.4.4.7 auf der nächsten Seite).

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

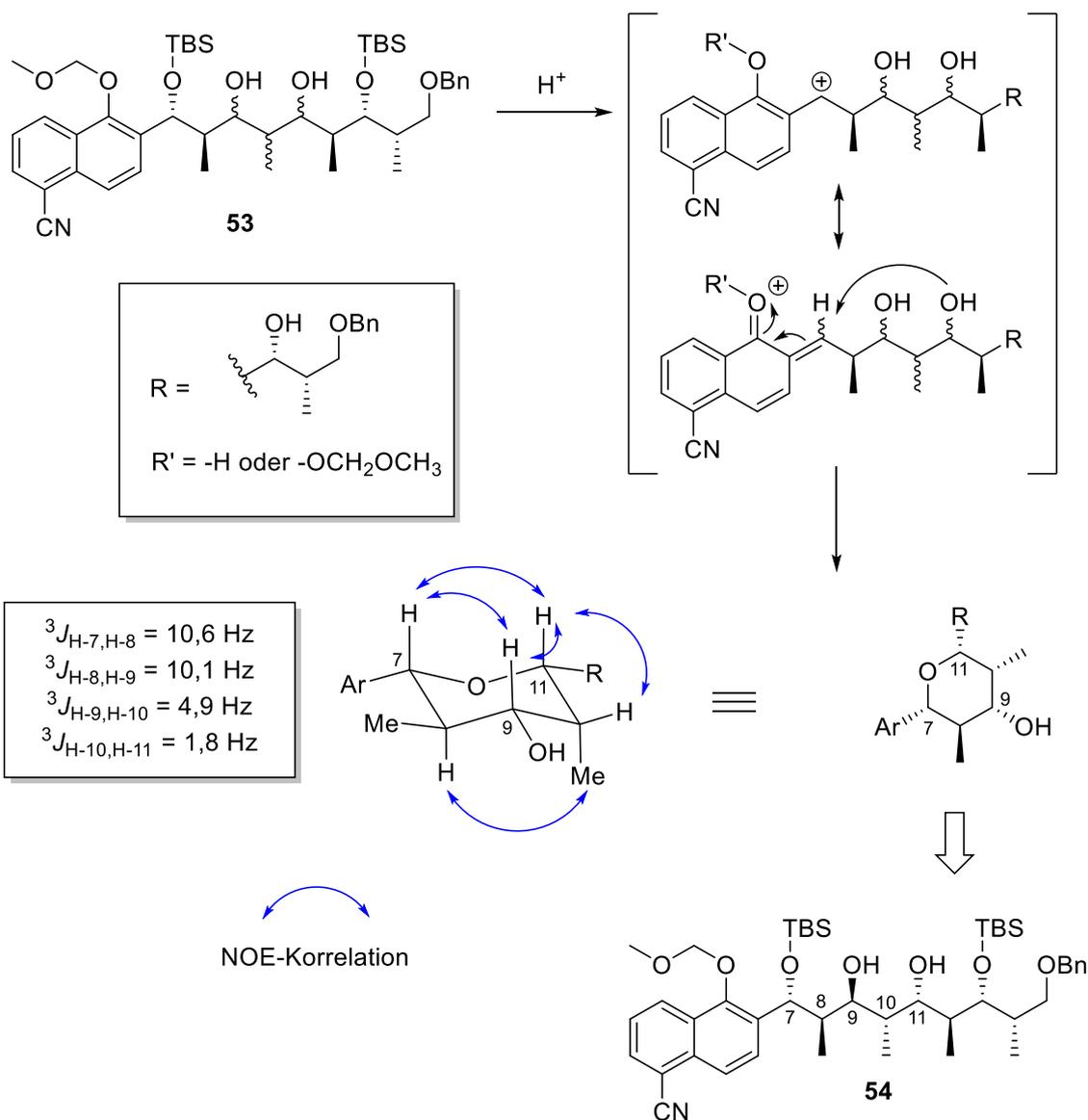


Abbildung 4.4.7: Säurekatalysierte Zyklisierung des Diols **53** unter sauren Reaktionsbedingungen. Durch die starre Ringkonformation lassen sich die Konfigurationen der am Ring beteiligten Stereozentren eindeutig über die Auswertung des ${}^1\text{H-NMR}$ - sowie NOESY-Spektrums bestimmen. Daraus können auch Rückschlüsse auf die Selektivität der vorangegangenen Aldolreaktion und Reduktion geschlossen werden.

Durch die starre Struktur des neu entstandenen Sechsrings lassen sich auch die Konfigurationen der neuen Stereozentren bestimmen. Die hohen Kopplungskonstanten zwischen H-1 und H-2 (10.6 Hz), sowie zwischen H-2 und H-3 (10.1 Hz) deuten auf eine *trans*-Stellung der drei Protonen zueinander hin. Diese Annahme wird durch die fehlenden NOE-Korrelationen zwischen H-1 und H-2, sowie zwischen H-2 und H-3 bestärkt. Des Weiteren finden sich NOE-Korrelationen zwischen H-1 und H-3, zwischen H-1 und H-5 als auch zwischen H-3 und H-5. Dadurch lässt sich die axiale Stellung von H-5 bestätigen. Durch die verhältnismäßig kleinen

Kopplungskonstanten von H-4, sowie dessen NOE-Korrelationen zu H-3 und H-5 kann auf eine äquatoriale Position von H-4 geschlossen werden. Diese Ergebnisse aus der Analyse des Zyklisierungsproduktes deuten auf eine 1,2-*anti*-1,4-*syn*-selektive Aldolreaktion hin, wobei die anschließende Reduktion des Ketons auch *anti* verlief. Eine Erklärung für die ungewöhnliche Selektivität der Aldolreaktion soll anhand der Übergangszustände in Abb. 4.4.8 aufgezeigt werden.

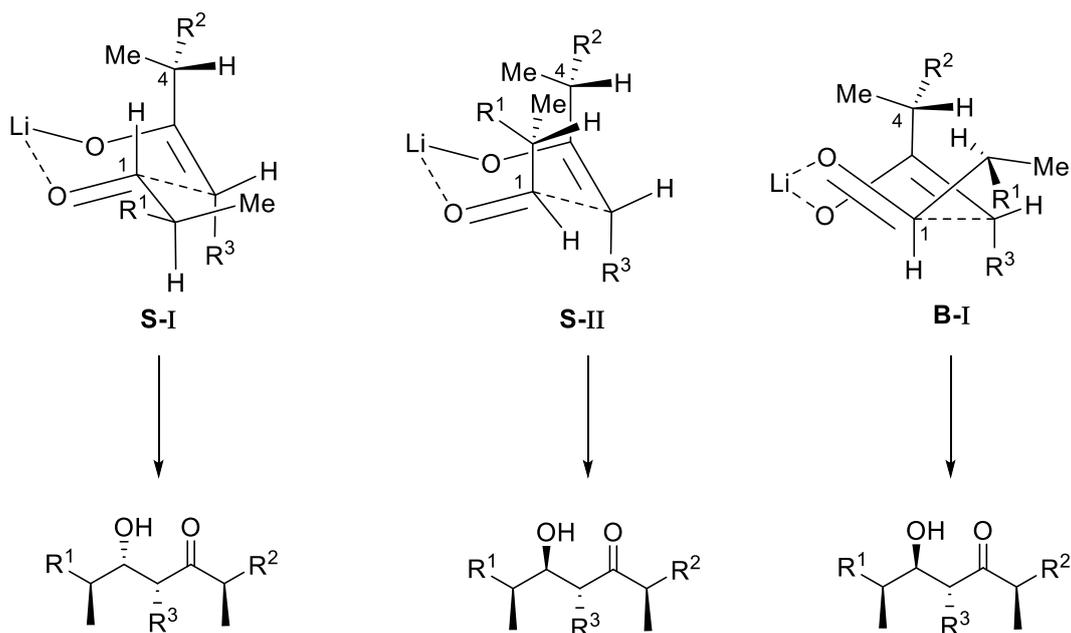


Abbildung 4.4.8: Modelle von Übergangszuständen zur Erklärung der Li-vermittelten Aldolreaktion.

Für die Zunahme der *syn*-Pentan-Wechselwirkungen in sesselförmigen Übergangszuständen (vgl. **S-I**) bei (*Z*)-Enolaten durch große R^3 am α -Zentrum des Enolats postulierte Evans,^[114] dass die Ausbildung eines bootsförmigen Übergangszustands (**B-I**) günstiger wird. Da im vorliegenden Fall jedoch $R^3 = \text{Methyl}$ gilt, ist diese Erklärung eher unwahrscheinlich. In Übergangszustand **S-II** sind zwar starke 1,3-diaxiale-Wechselwirkungen vorhanden, wodurch dieser destabilisiert wird. Durch eine zusätzliche Chelatisierung des Lithiums über den MOM-geschützten aromatischen Alkohol könnte dieser Übergangszustand allerdings begünstigt werden. Eine ähnliche Chelatisierung über einen δ -Substituenten hatte bereits Roush^[115] bei der Synthese von Bafilomycin A₁ vorgeschlagen. Ebenfalls denkbar ist eine Umwandlung des *syn*-Lithiumaldolats zum *anti*-Lithiumaldolat, welches durch das vorherrschende Gleichgewicht ermöglicht wird (vgl. Abb. 4.4.9).^[116] Längere Reaktionszeiten können die Bildung des

unerwünschten *anti*-Aldolats begünstigen, wie Roush bei der Synthese von Rutamycin B berichtete.^[117]

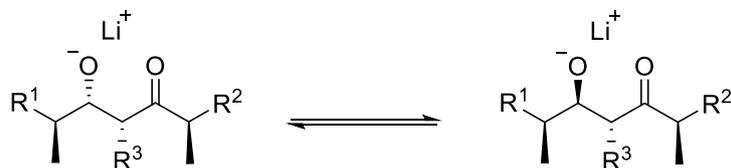


Abbildung 4.4.9: Gleichgewicht des Lithiumaldolats bei längeren Reaktionszeiten.

Bevor weitere Bedingungen für die Aldolreaktion getestet wurden, sollte zuerst die globale Schutzgruppenstrategie im letzten Reaktionsschritt überprüft werden. Dazu wurden mehrere Testreaktionen unter sauren Bedingungen mit Diol **53** vorgenommen, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Die dabei isolierten Produkte sind in Abbildung 4.4.10 gezeigt. Die TBS-Schutzgruppe in benzylicher Position stellte sich unter den getesteten sauren Reaktionsbedingungen als labilste heraus, gefolgt von der zweiten TBS-Gruppe. Die MOM-Schutzgruppe konnte hingegen nur unter drastischeren Bedingungen bei gleichzeitiger Zyklisierung entfernt werden. Dabei blieb allerdings unklar, ob die Zyklisierung bereits vor, oder erst nach der Entschützung stattfindet.

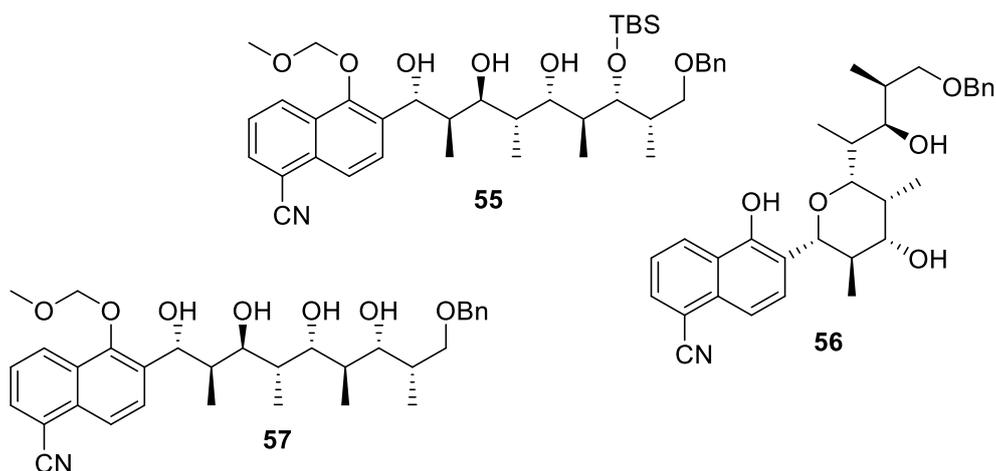


Abbildung 4.4.10: Produkte, die bei der sauren Entschützung von Diol **53** isoliert werden konnten.

Tabelle 3: Testreihe für die saure Entschützung von Diol **53**.

#	Säure	LM	Temp.	57	55	56
A	PPTS	MeOH/DCM	RT	68 %	13 %	-
B	CSA	MeOH/DCM	RT	-	-	68 %
C	Essigsäure	THF	80 °C	-	-	64 %
D	<i>B</i> -Bromocatecholboran	THF	0 °C	-	-	57 %
E	NaHSO ₄ ·SiO ₂	DCM	RT	-	-	41 %
F	TMSBr	DCM	-20 → RT	-	-	60 %

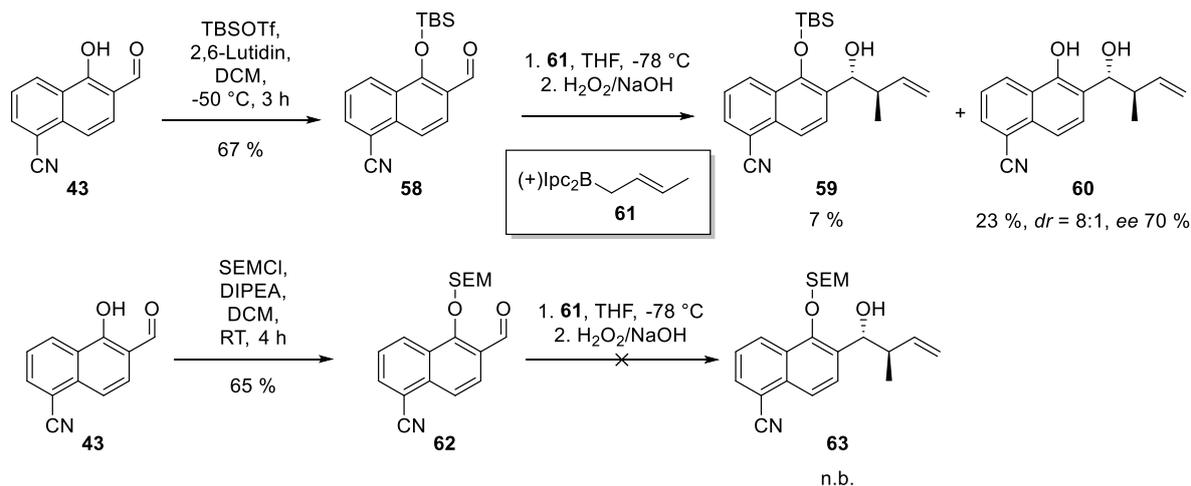
Um dieses Problem zu umgehen, wurde als nächstes eine neue Schutzgruppen-Strategie eingeführt.

4.5 Syntheseroute 2. Generation

4.5.1 Aufbau des Westfragments 2. Generation

Nachdem die Entfernung der stabilen MOM-Schutzgruppe unter sauren Reaktionsbedingungen gescheitert war, sollte diese durch eine Silylschutzgruppe ersetzt werden. Dadurch sollte eine mildere, globale Entschützung im finalen Schritt mithilfe von Fluoriden erreicht werden. Die Schützung des Naphthaldehyds **43** zum *tert*-Butyldimethylsilylether **58** sowie die darauffolgende Crotylierung zum Homoallylalkohol **59** wurde von Benzer^[118] während den Arbeiten zu seiner Bachelorthesis durchgeführt (siehe Schema 4.5.1). Bei der oxidativen Aufarbeitung der Crotylierung mit H₂O₂/NaOH erwies sich diese allerdings als zu instabil, was zu einer teilweisen Entschützung führte. Daraufhin wurde der Naphthaldehyd **43** mit einem SEM-Ether geschützt und erneut eine Crotylierung zum Homoallylalkohol **63** durchgeführt. Wegen der aufwendigen chromatographischen Aufreinigung, die auch nach mehrmaligem Säulen keinen Erfolg zeigte und keine vollständige Entfernung der Verunreinigungen ermöglichte, erwies sich diese Schutzgruppe allerdings ebenfalls als nicht geeignet.

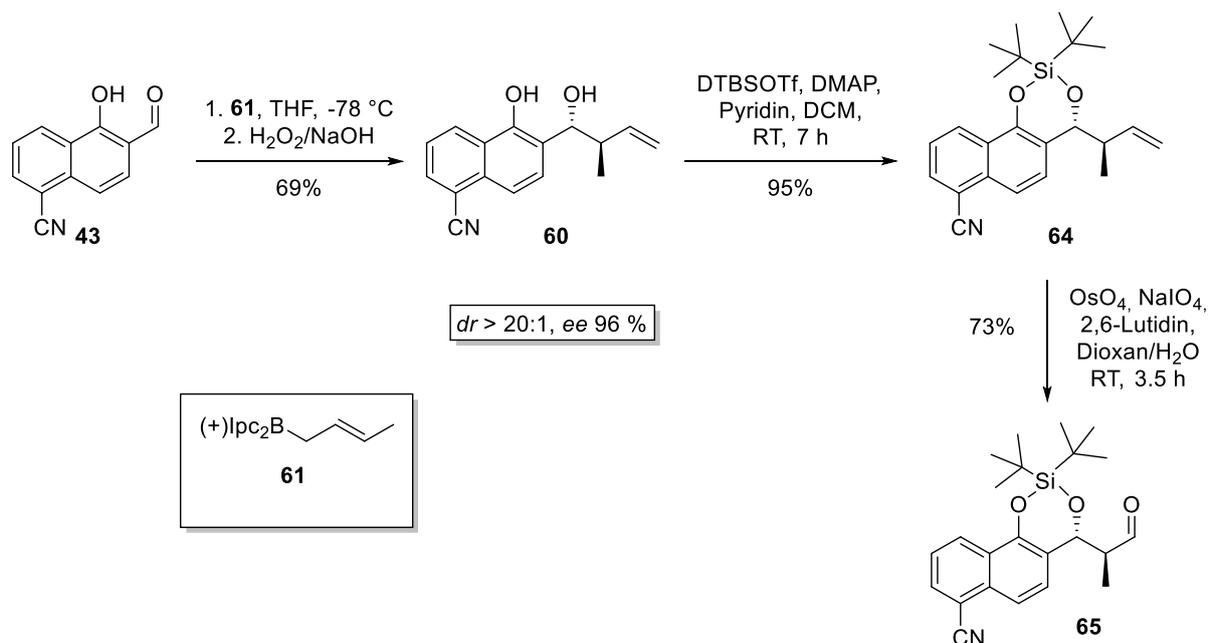
4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17



Schema 4.5.1: Test von TBS- und SEM-Schutzgruppen für die anschließende Crotylierung. Die Ausbeute sowie das Diastereomerenverhältnis von **63** konnten aufgrund der fehlgeschlagenen Aufreinigung nicht bestimmt werden.

Da die Silylether offenbar bei der oxidativen Aufarbeitung Probleme bereiteten, wurde die Crotylierung ein weiteres Mal durchgeführt, allerdings ohne die Verwendung von Schutzgruppen. Für die anschließenden Reaktionen sollte eine nach der Crotylierung eingeführte zyklische DTBS-Schutzgruppe dienen, die unter den Bedingungen der Dihydroxylierung und der Glykolspaltung stabil ist (vgl. Schema 4.5.2).

Durch den veränderten R_f-Wert des bei der Crotylierung entstandenen Diols gestaltete sich die säulenchromatographische Abtrennung des Isopinocampheols als schwierig. Die anschließende DTBS-Schützung bewirkte ebenfalls keine Verbesserung, da auch das Isopinocampheol silyliert wurde und weiterhin einen ähnlichen R_f-Wert aufwies. Dasselbe Problem beschrieben Hua und Jin^[119] und entwickelten ein Verfahren, mit dem 85 % des Isopinocampheols durch Sublimation entfernt werden können. Durch die hohe Viskosität des hier vorliegenden Gemisches aus Isopinocampheol und Alkohol **60** und der damit verbundenen schlechten Rührbarkeit konnten allerdings nur etwa 50% durch diese Methode des Nebenproduktes entfernt werden. Erst die Verwendung von Toluol/MeOH (39:1) als Eluent bei der säulenchromatographischen Trennung über Silica erzielte eine vollständige Entfernung des Isopinocampheols, ohne dass weitere Aufreinigungsschritte nötig waren.



Schema 4.5.2: Syntheseroute der zweiten Generation zur Darstellung des Aldehyds **65**.

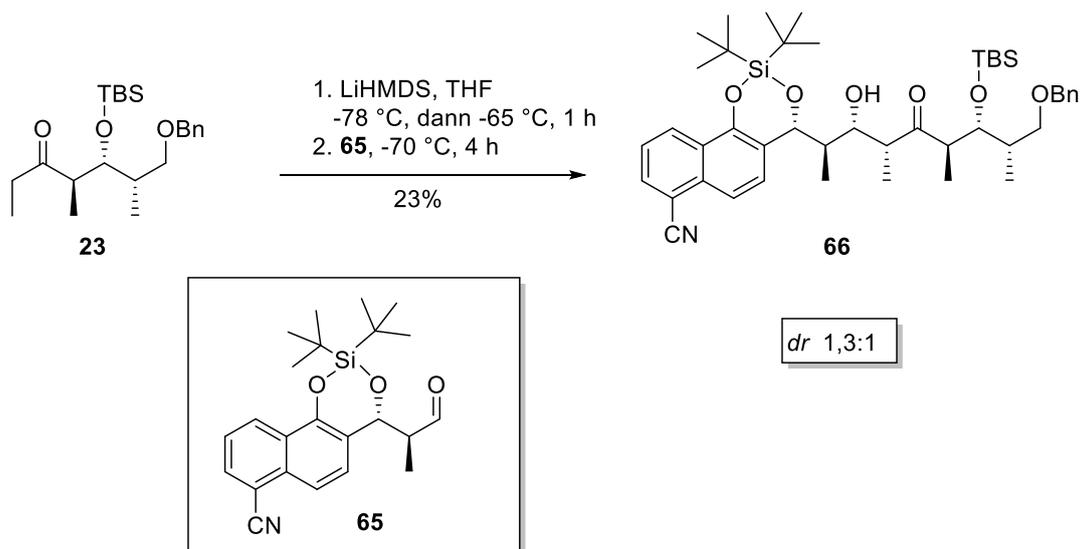
Die Crotylieierung verlief mit einer guten Ausbeute von 69 % sowie mit einer hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivität. Für die oxidative Spaltung des Olefins **64** wurde dasselbe Protokoll wie bereits beim Westfragment der 1. Generation verwendet und vergleichbare Ausbeuten erzielt.

4.5.2 Verknüpfung der Fragmente durch Aldolreaktion

Nach Abschluss der Synthese des Westfragments **65** der zweiten Generation mit veränderten Schutzgruppen konnten nun weitere Bedingungen für die Aldolreaktion mit dem Ostfragment **23** untersucht werden. Zunächst wurde erneut LHMDs als Base verwendet (siehe Schema 4.5.3). Nach der Trennung mittels HPLC wurden das 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Produkt sowie ein weiteres Diastereomer und eine Aldol-Spezies, bei der der aromatische Silylether hydrolytisch gespalten wurde, isoliert.¹

¹ Wie bereits bei der Syntheseroute 1. Generation (vgl. Abschnitt 4.4.1.3), war eine Bestimmung durch die Mosher-Ester-Methode nicht möglich. Die Bestimmung der Konfigurationen der neu entstandenen Stereozentren erfolgte daher erst im späteren Verlauf der Synthese und wird in Abschnitt 4.5.3 besprochen. Sie wird hier allerdings als bereits gegeben angesehen.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17



Schema 4.5.3: Lithiumaldolreaktion zwischen Ethylketon **23** und Aldehyd **65** zum Aufbau des Zentralgerüsts **66**.

Auch wenn Selektivität und Ausbeute noch verbesserungswürdig waren, konnte auf dem Ergebnis aufgebaut werden. Dazu wurde als nächstes mit Lithiumdiphenylamid eine weitere Base mit hoher Selektivität für das (*Z*)-Enolat getestet. Die durch die Phenylsubstituenten herabgesetzte Basizität führt zu einer schwächeren Koordination des Stickstoffs im Übergangszustand, welcher durch das Ireland-Modell^[120] beschrieben werden kann (vgl. Abbildung 4.5.1). Die damit verbundenen geringeren sterischen Wechselwirkungen zwischen axialem Ligand L der Base und axialem Rest R² des Ketons begünstigen die Bildung des (*Z*)-Enolats.

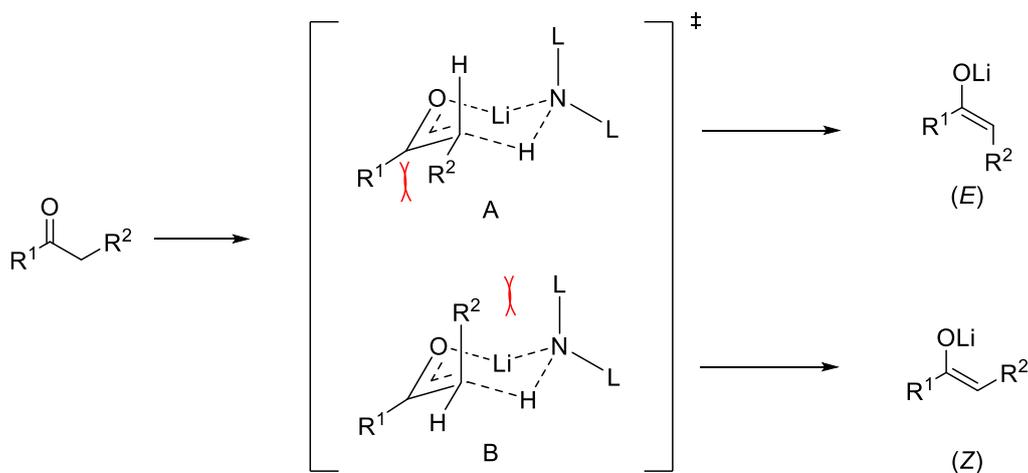
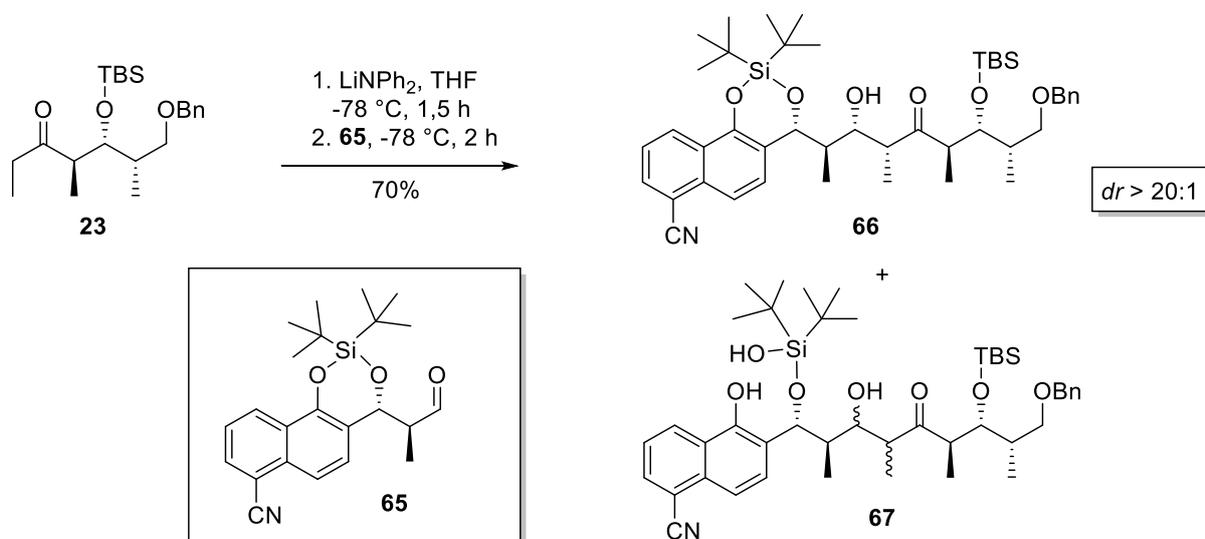


Abbildung 4.5.1: Ireland-Modell zur Beschreibung des sechsgliedrigen Übergangszustands für die Bildung von (*E*)- und (*Z*) Enolaten. Entscheidend für die Selektivität sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen Ligand L und Rest R² sowie zwischen Rest R¹ und Rest R².^[120]

In einer ersten Testreaktion unter Verwendung dieser Base konnte die Bildung des gewünschten 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukts **66** als einziges Diastereomer *via* HPLC bestätigt werden (vgl. Schema 4.5.4). Nach weiteren Optimierungen, die vor allem die Trocknung und Entgasung des Lösungsmittels betrafen, konnte die Ausbeute auf 70 % gesteigert werden. Wie bereits zuvor konnte auch hier die Bildung einer teilweise entschützten Spezies beobachtet werden. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der Labilität des aromatischen Silylethers gegenüber starken Basen.

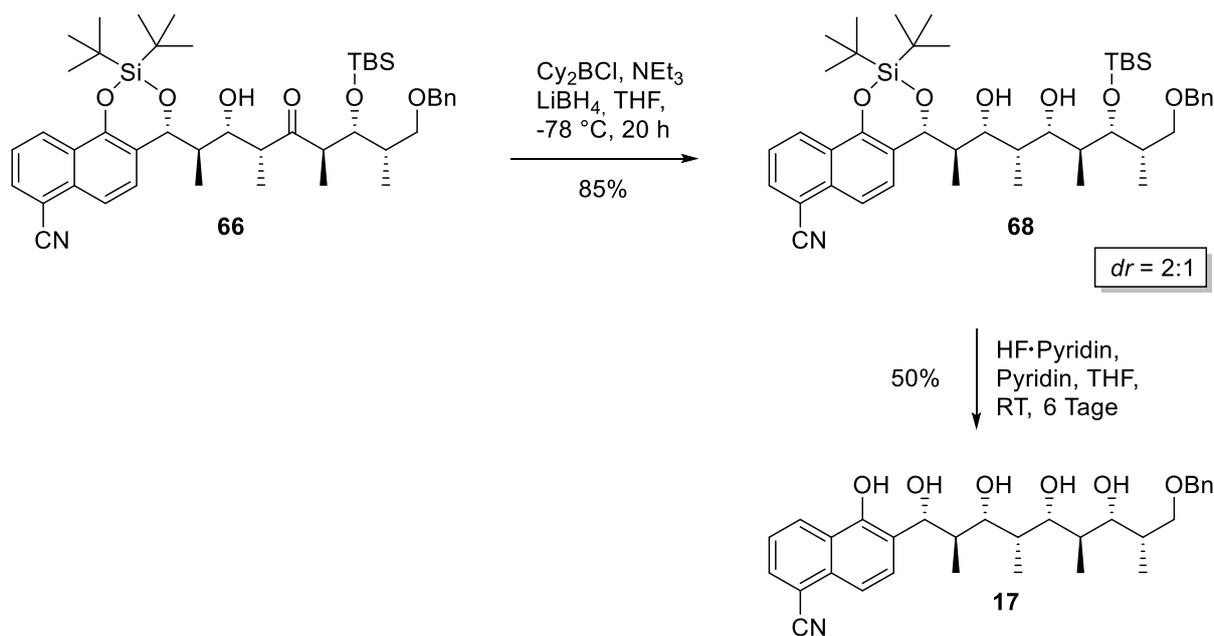


Schema 4.5.4: Aldolreaktion unter Verwendung von LiNPh_2 als Base. Die Konfigurationen der neu entstandenen Stereozentren im Nebenprodukt wurden nicht bestimmt.

4.5.3 Abschluss der Totalsynthese

Die abschließenden Schritte zum Abschluss der Synthese beinhalteten erneut die *syn*-Reduktion des β -Hydroxyketons **66** sowie die nachfolgende globale Entschützung (siehe Schema 4.5.5). Aufgrund der hohen Selektivität wurde zunächst wieder eine Reduktion mittels Cy_2BCl und LiBH_4 angestrebt, wobei nach oxidativer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel nur Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten. Eine Lösung zu diesem Problem wurde von Mickel, Paterson und Mitarbeitern bei der Synthese von (+)-Discodermolid gefunden, die ebenfalls über Ausbeuteeinbußen bei der oxidativen Aufarbeitung des Bor-Komplexes und der anschließenden Aufreinigung über Kieselgel berichteten.^[121] Nach abgeschlossener Reaktion wurde deshalb die Reaktionsmischung lediglich mit Wasser bzw. mit wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen und anschließend säulenchromatographisch über Reversed-Phase Silicagel gereinigt. Dadurch wurde eine hervorragende Ausbeute von

85 % bei einem mäßigen Diastereomerenverhältnis von 2:1 für das *syn*-Produkt **68** erreicht. Die Entfernung der Silylschutzgruppen im letzten Schritt erfolgte mit HF·Pyridin nach dem Protokoll von Scheeff.^[62a] Durch die Pufferung von HF·Pyridin mit weiterem Pyridin in THF konnte der pH-Wert auf ca. 7 eingestellt und somit eine Zyklisierung (vgl. Abschnitt 4.4.2) vermieden werden. Nach Aufreinigung mittels HPLC wurde so das Pentol **17** in 50 % Ausbeute erhalten.



Schema 4.5.5: Abschließende Sequenz zur Darstellung des all-*syn*-Pentols **17**.

Die Konfiguration der einzelnen Stereozentren sollte anhand der Kopplungskonstanten und Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum sowie durch 2D-NMR-Methoden bestätigt werden. Dabei dienten vor allem die Arbeiten Patersons zur iterativen Polypropionatsynthese als guter Vergleich für ähnlich aufgebaute Polyole.^[30a]

Um die *syn*-Pentan-Wechselwirkungen möglichst gering zu halten, richten sich die im 1,3-*anti*-Muster angeordneten Methylgruppen so an, dass auf dem Rückgrat des Pentols ein ausgedehntes Wasserstoffbrückennetzwerk entsteht. Diese beiden Effekte wirken synergistisch und stabilisieren die Konformation. Die Methinprotonen der Hydroxyltragenden Kohlenstoffe sollten somit jeweils eine große (> 9 Hz) Kopplungskonstante für die *anti*-Stellung und eine kleine (< 2 Hz) Kopplungskonstante für die *gauche*-Stellung aufweisen. In Abbildung 4.5.2 ist ein Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums des all-*syn*-Pentols **17** in Dichlormethan-*d*₂ gezeigt.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

Die beobachteten Kopplungskonstanten der Signale für die entsprechenden Methinprotonen zeigen das erwartete Muster (H-9: d, 9.6 Hz; H-11: dd, 9.0, 1.9 Hz; H-13: dd, 9.5, 1.5 Hz).

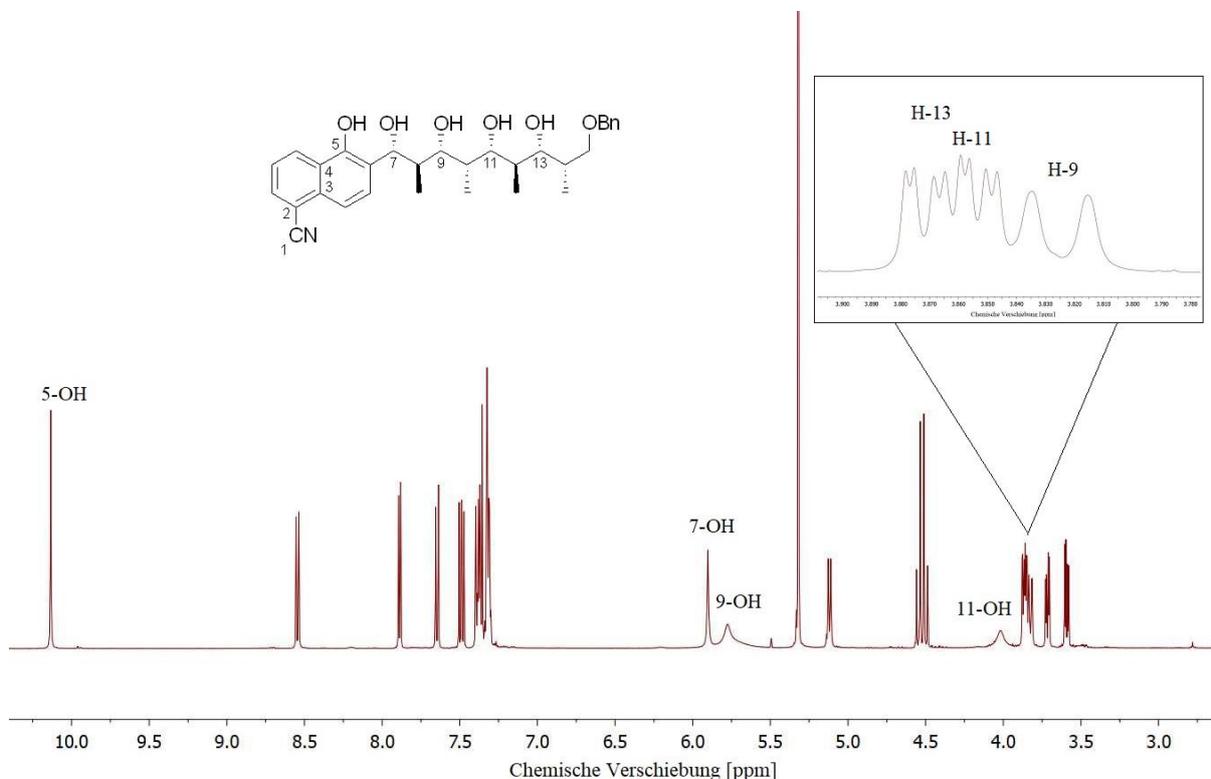


Abbildung 4.5.2: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Pentol 17.

Die starke Tieffeld-Verschiebung der Hydroxylprotonen (10.13 ppm (5-OH), 5.90 ppm (7-OH), 5.78 ppm (9-OH), 4.02 ppm (11-OH)) sowie deren Erscheinen als einzelne Singulett unterstützt die Annahme, dass es sich um ein ausgedehntes H-Brücken-Netzwerk handelt. Sowohl in seinen Berechnungen durch MD-Simulationen als auch in den realen Spektren beobachtete Paterson eine Unterteilung der Methylgruppen in zwei verschieden stark verschobene Gruppierungen. Durch die unterschiedliche chemische Umgebung der Methylgruppen vor und hinter der Ebene liegen auch beim all-*syn*-Pentol 17 zwei Gruppierungen vor. So sind 10-Me und 14-Me deutlich ins Tieffeld verschoben (1.00 und 1.06 ppm), wobei 8-Me und 12-Me eine Verschiebung zu kleineren ppm (0.66 und 0.73 ppm) aufweisen.

Die Schlussfolgerungen aus der Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums können durch die Signale im NOE-Spektrum bestätigt werden. Die Korrelation von H-10 sowohl zu H-9 und H-11 als auch zu 8-Me und 12-Me bekräftigen die Annahme einer fast linearen Struktur, bei der die

benannten Substituenten auf derselben Seite liegen. Durch eine leichte Krümmung, die auch in Patersons Polyolen vorhanden ist, korrelieren 8-Me und 12-Me nur schwach miteinander, wobei 10-Me und 14-Me einen stärkeren NOE aufweisen. Dieser Befund deutet darauf hin, dass 8-Me und 12-Me auf der konvexen Seite der Krümmung liegen und 10-Me und 14-Me auf der konkaven Seite.

Tabelle 4: Auflistung der NOE-Korrelationen für Pentol X mit ✓ für starker NOE, (✓) für schwacher NOE und ✗ für keinen erkennbaren NOE.

	H-7	H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13	H-14	8-Me	14-Me	12-Me
H-10	✗	(✓)	✓	-	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✓
H-11	n.b.	✗	n.b.	✓	-	n.b.	n.b.	n.b.	✗	✗	✓
10-Me	✗	✓	(✓)	✓	✗	✓	✗	✗	(✓)	✓	(✓)
12-Me	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)	(✓)	-

Die Aufnahme eines HSQC-HECADE-Spektrums^[122] lieferte weitere Sicherheit für diese Struktur. In diesem Experiment können vicinale Kohlenstoff-Wasserstoff Kopplungskonstanten ($^3J_{C,H}$) sowie geminale Kohlenstoff-Wasserstoff Kopplungskonstanten ($^2J_{C,H}$), bei denen ein Substituent über ein Sauerstoffatom verbunden ist (Ether, Hydroxy, etc.) ermittelt werden. Diese liefern wiederum Informationen über die Konformation. So kann zum Beispiel bei kleinen (0 bis -2 Hz) geminalen Kopplungen von einer *anti*-Stellung, bei großen (-5 bis -7 Hz) geminalen Kopplungen von einer *gauche*-Stellung ausgegangen werden.

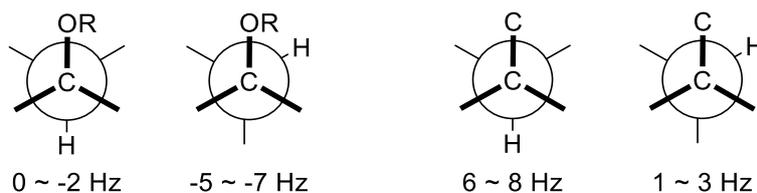


Abbildung 4.5.3: Diederwinkel in Abhängigkeit der 2J - und 3J -Kopplungskonstanten aus dem HSQC-HECADE-Spektrum.^[122]

Die Kopplungskonstanten können über die Kreuzsignale berechnet werden. Diese sind in zwei Signale aufgespalten. Aus der horizontalen Verschiebung der Signale zueinander ergibt sich die Kopplungskonstante (siehe Abbildung 4.5.4). $^1J_{C,H}$ -Kopplungen geben sich durch eine sehr große Aufspaltung von ca. 140 – 150 Hz zu erkennen.

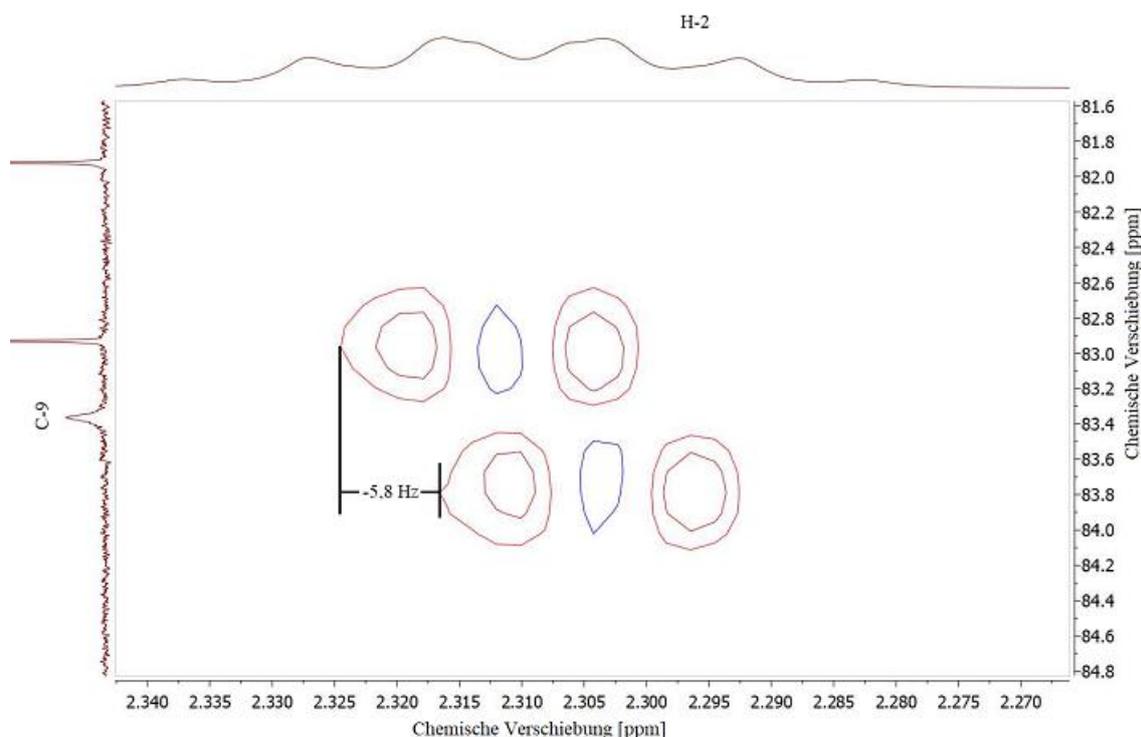


Abbildung 4.5.4: Ausschnitt aus dem HSQC-HECADE-Spektrum von Pentol **17**. Die Kopplungskonstante kann aus der horizontalen Verschiebung der beiden Kreuzsignale zueinander berechnet werden.

Mithilfe des HSQC-HECADE-Experiments, sowie NOESY- und ^1H -NMR-Spektren konnte die Konfiguration des Stereozentrums an C₉, bei gegebener Konfiguration von C₈ und C₇, bestätigt werden. Aus den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 9.6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-3, H-2}} = -5.8 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{8-Me, H-9}} = 1.4 \text{ Hz}$ sowie den NOE zwischen H-9 und H-7 und H-9 und 8-Me ergibt sich die *anti*-Stellung zwischen H-8 und H-9. Da die Kreuzsignale im HSQC-HECADE-Spektrum teilweise nur sehr schwach bis gar nicht ausgeprägt waren, konnte die *syn*-Anordnung von H-9 und H-10 nur anhand der Kopplungskonstante von $< 2 \text{ Hz}$ und durch NOE-Korrelation zwischen H-4 und 2-Me, 3-OH und 4-Me, H-2 und 4-Me sowie das durch das Fehlen der NOE-Korrelation zwischen 3-OH und H-4 bestätigt werden.

Das bei der Reduktion im vorletzten Schritt zum Teil entstandene *anti*-Diol **69** konnte ebenfalls nach dem Protokoll von Scheeff^[62b] durch HF·Pyridin geschützt werden, sodass das Pentol **70** nach HPLC-Aufreinigung in 55 % Ausbeute erhalten wurde. Im Gegensatz zum all-*syn*-Polyol **17** sollte durch die invertierte Hydroxyfunktion an C-11 kein über das gesamte Molekül ausgedehntes Wasserstoffbrückennetzwerk zu beobachten sein. Die Analyse der Konformation zeigt, dass sich das Molekül nur bis C-10 als eine quasi lineare Kette darstellt. Diese These wird dadurch gestützt, dass die Hydroxygruppen an C-5, C-7 und C-9 eindeutig als Singulets zu identifizieren sind, wobei 11-OH und 13-OH kein Signal zeigen. Die berechneten Kopplungskonstanten aus dem ¹H-NMR-Spektrum sowie aus dem HSQC-HECADE-Spektrum weisen auf eine verdrehte Struktur hin, wodurch die Ausbildung eines sich über das gesamte Molekül erstreckendes Wasserstoffbrückennetzwerk unterbunden wird.

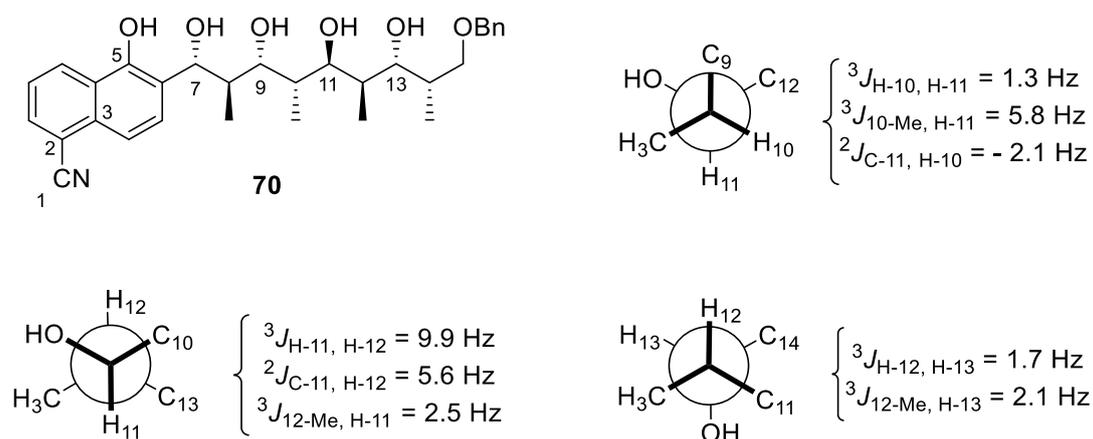


Abbildung 4.5.5: Die gezeigten Diederwinkel in der Newman-Projektion leiten sich aus den ermittelten Kopplungskonstanten aus dem ¹H-NMR-Spektrum sowie aus dem HSQC-HECADE-Spektrum von Pentol **70** ab.

Auch die Verschiebung der Methylgruppen deutet auf eine teilweise lineare Struktur hin. Ähnlich zum all-*syn*-Pentol **17** sind auch hier 8-Me ins Hochfeld und 10-Me ins Tieffeld verschoben, wie durch die lineare Struktur bis C-10 zu erwarten ist. Dagegen weisen 12-Me und 14-Me fast identische Verschiebungen auf, die auf eine ähnliche chemische Umgebung zurückzuführen sind.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

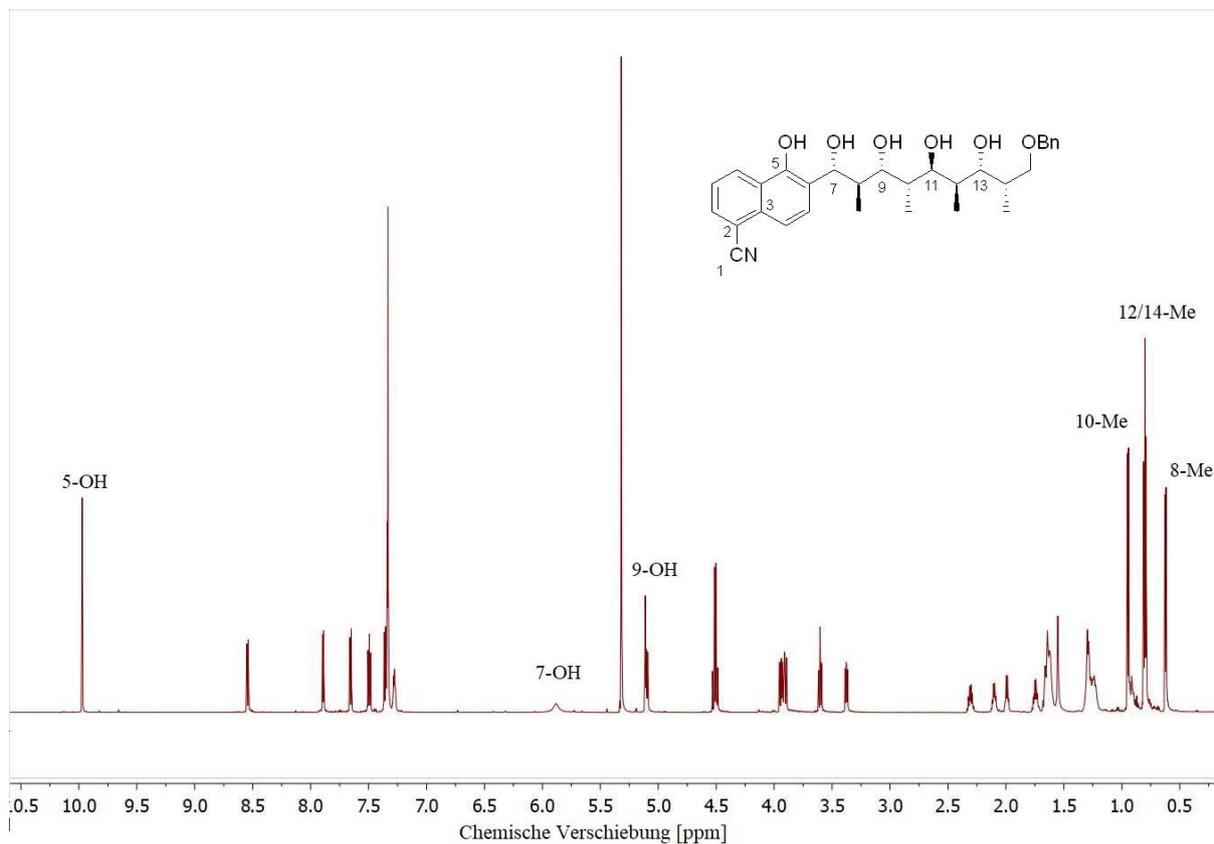


Abbildung 4.5.6: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pentol **70**.

4.6 Säurelabilität von 7-OH

Da für die IR-spektroskopischen Untersuchungen die Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel geplant war, wurde zunächst die Stabilität der Proben in Chloroform überprüft. Dabei zeigte Pentol **70** keine Veränderung in CDCl_3 , wohingegen beim all-*syn*-Pentol **17** die Bildung einer neuen Spezies zu beobachten ist. Durch Analyse mittels NMR-Spektroskopie konnte im HMBC-Spektrum ein Kreuzsignal zwischen C-7 und H-11 sowie zwischen C-11 und H-7 festgestellt werden (vgl. Abb. 4.6.1).

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

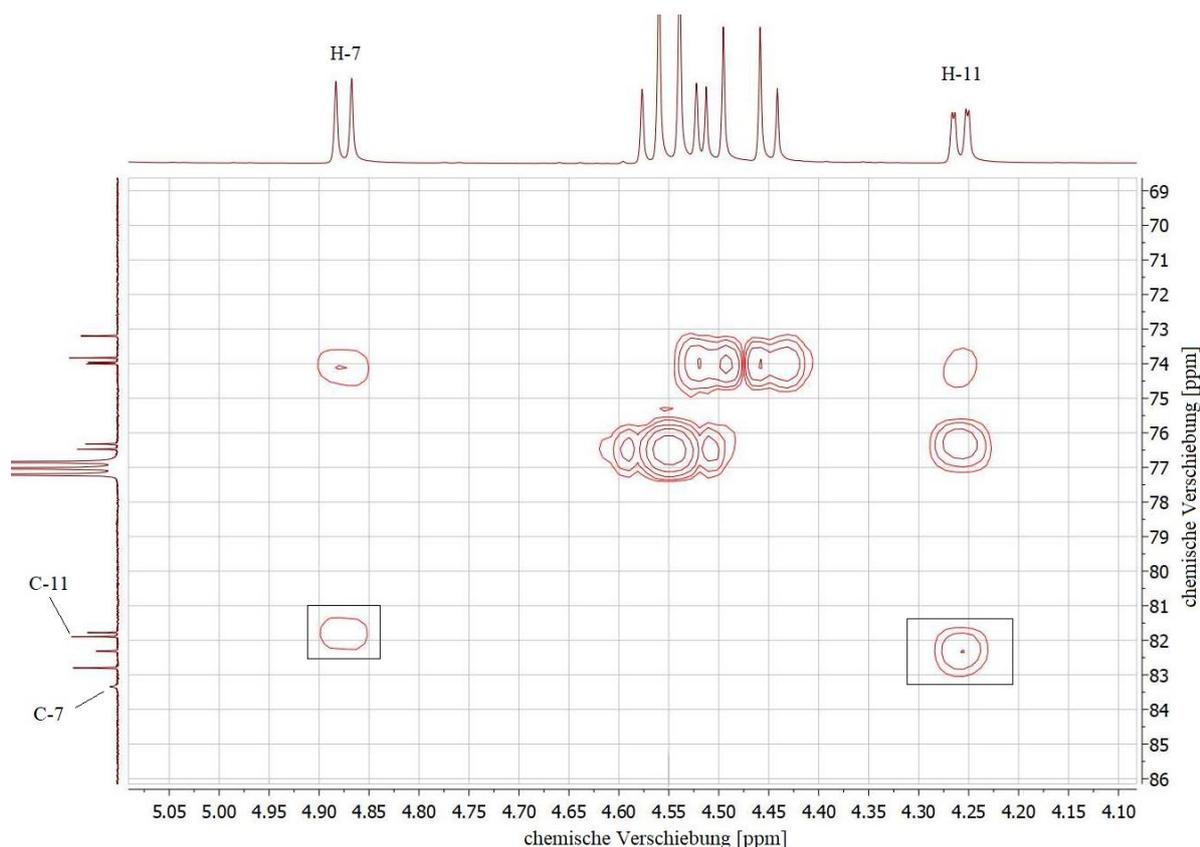


Abbildung 4.6.1: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum des teilweise zyklisierten Pentols **17**. Die markierten Kreuzsignale zwischen H-11 und C-7 sowie zwischen H-7 und C-11 belegen den Ringschluss.

Daraus lässt sich erneut die Zyklisierung des Pentols schlussfolgern. Untermauert wird diese Annahme durch die Kopplungskonstanten der am sechsgliedrigen Ring beteiligten Protonen. Durch die große Kopplungskonstante zwischen H-7 und H-8 (11.0 Hz) kann von einer axialen *trans*-Stellung der beiden Protonen ausgegangen werden. Im Gegensatz zum Zyklisierungsprodukt **56** aus Kapitel 4.4.2 liegt hier zwischen H-8 und H-9 eine kleine Kopplungskonstante vor, welche durch die invertierte Konfiguration an C-9 zustande kommt. Im NOESY-Spektrum liegt zudem keine Korrelation zwischen H-9 und H-7 vor, wohl aber zwischen H-8 und H-9, womit die äquatoriale Position von H-9 bestätigt werden kann.

4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17

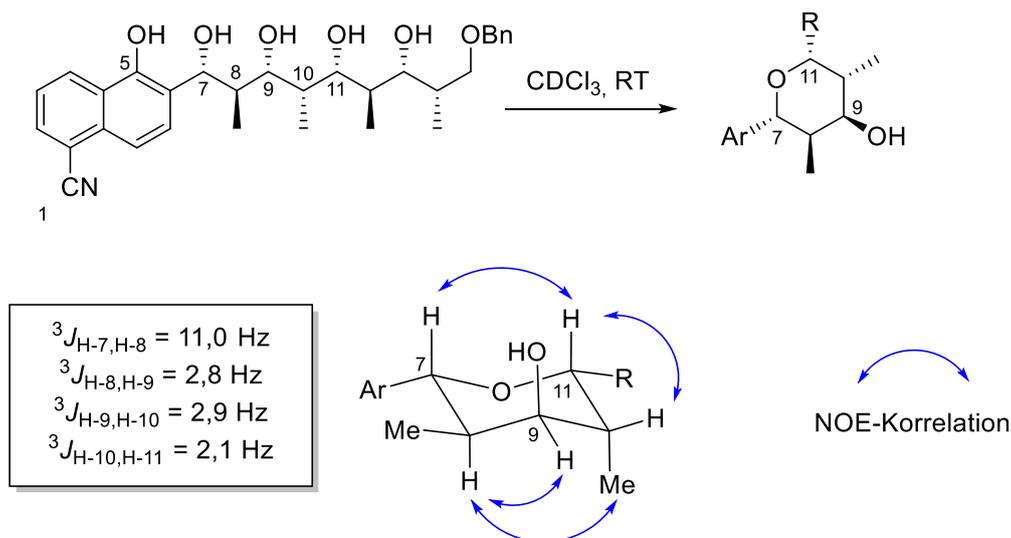
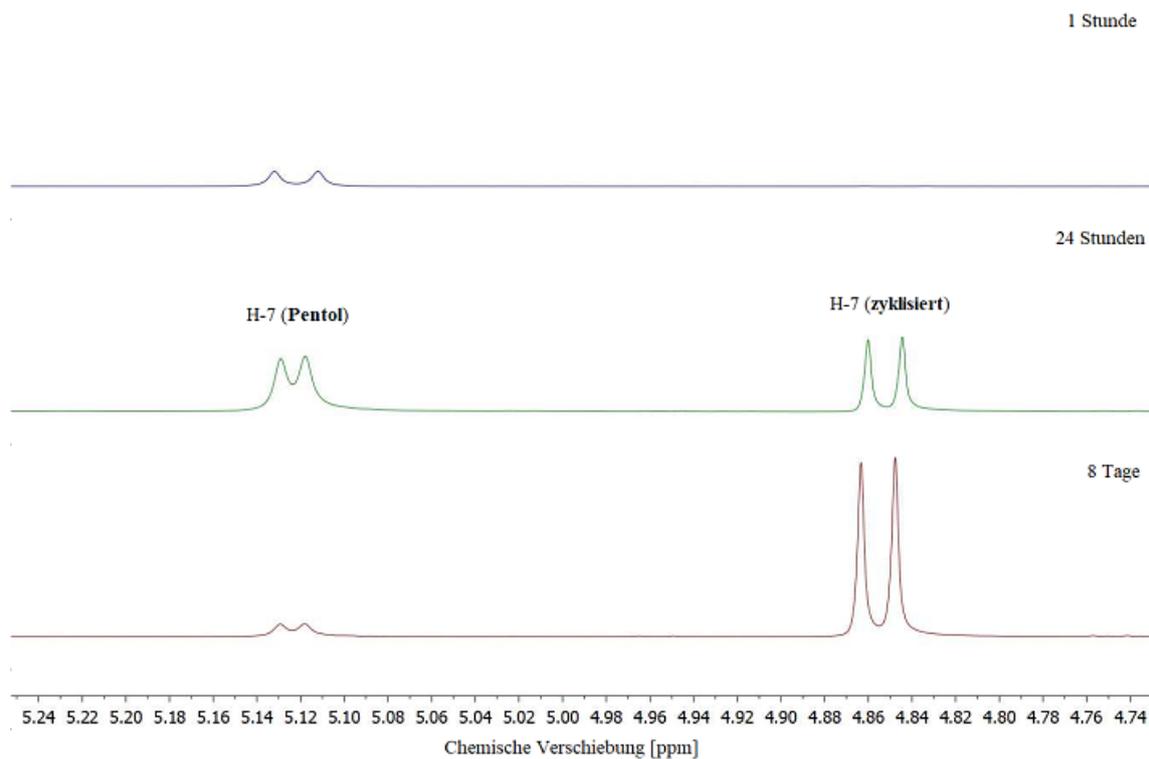


Abbildung 4.6.2: Zyklisierung von Pentol **17** in Chloroform- d_1 . Die errechneten Kopplungskonstanten bestätigen die Konfiguration der Stereozentren im Sechsring.

Beim Vergleich der ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Pentols **17** in Chloroform- d_1 nach einer Stunde, nach 24 Stunden und nach 8 Tagen kann eine deutliche Zunahme der Konzentration des Zyklisierungsproduktes beobachtet werden. Aus den Integralen der Signale lässt sich das Verhältnis der beiden Spezies angeben. Nach 24 Stunden beträgt es 0,7:1, nach 8 Tagen bereits 10:1 für die Konzentration des zyklisierten Produktes.

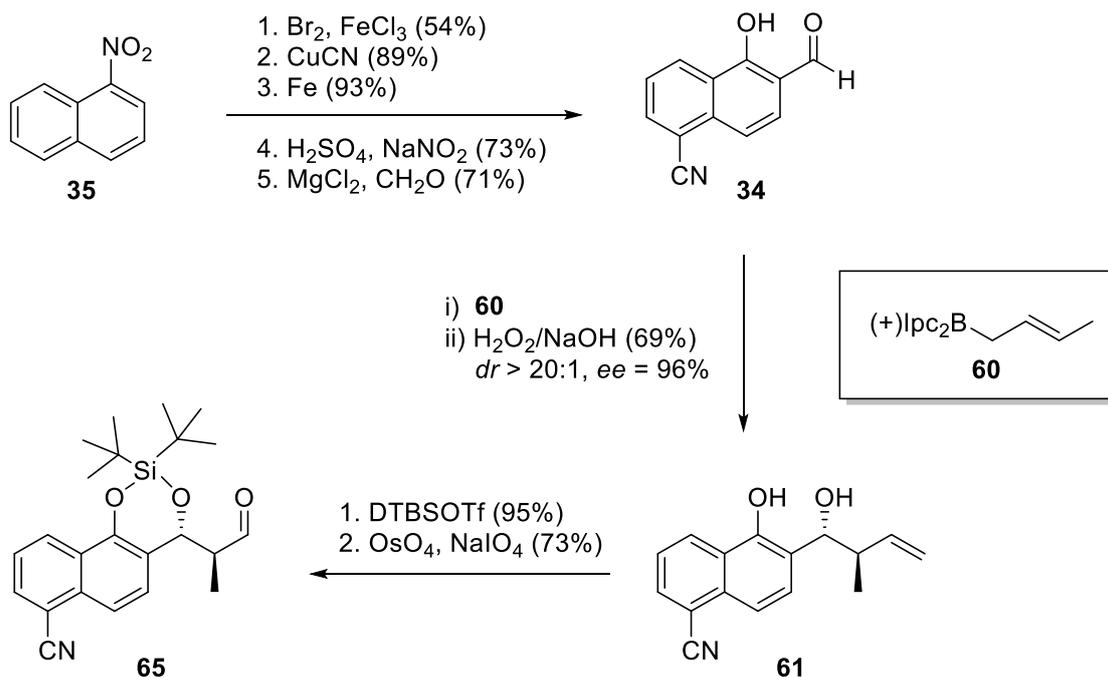
4 Ergebnisse zur Totalsynthese des Pentols 17



Schema 4.6.1: Vergleich der Signale von H-7 im ¹H-NMR-Spektrum von Pentol **17** sowie dem zyklisierten Produkt **71** jeweils nach 1 Stunde, 24 Stunden und 8 Tagen in CDCl₃.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte die erfolgreiche Synthese zweier isomerer Polyole verwirklicht werden. Als besonderes Strukturmerkmal der Pentole **17** und **70** ist die als Photosäure agierende Cyanonaphthol-Einheit zu nennen, welche an ein lineares Polypropionat gekoppelt ist. Eine modulare Synthesestrategie sollte den Weg für weitere Stereoisomere ebnet. In der retrosynthetischen Analyse konnte Pentol **17** in zwei Fragmente unterteilt werden, welche in einer Lithium-vermittelten, asymmetrischen Aldolreaktion selektiv das gewünschte 1,2-*syn*-1,4-*anti*-Aldolprodukt liefern sollten. Nach einer Anpassung der Schutzgruppenstrategie wurde das Westfragment **65** in acht Stufen ausgehend 1-Nitronaphthalin (**35**) mit einer Gesamtausbeute von etwa 11 % erhalten (siehe Schema 5.1). Die schutzgruppenfreie, stereoselektive Crotylierung des Naphthaldehyds **43** kann dabei als Schlüsselschritt bezeichnet werden.



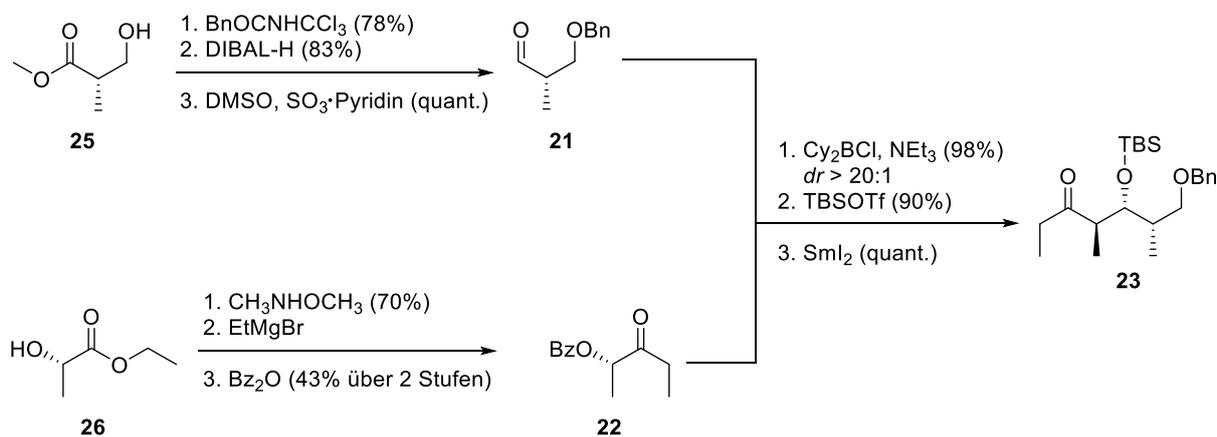
Schema 5.1: Synthese des Westfragments **65** ausgehend von 1-Nitronaphthalin (**35**).

Der Naphthaldehyd **43** wurde in einer Sequenz aus Bromierung mit anschließender elektrophiler aromatischer Substitution, Reduktion, Phenolverkochung sowie aromatischer Formylierung aufgebaut. Die Crotylierung zu Homoallylalkohol **61** ermöglicht durch Variation des Bor-Reagenzes den selektiven Zugang zu allen vier Stereoisomeren. Die anschließende

5 Zusammenfassung und Ausblick

Schützung mit einem zyklischen Silylether und die darauffolgende oxidative Spaltung der Doppelbindung lieferte Aldehyd **65**.

Die erfolgreiche Synthese des Ostfragments **23** konnte analog zu den Vorschriften von Heindrichs^[60] durchgeführt werden (siehe Schema 5.2).

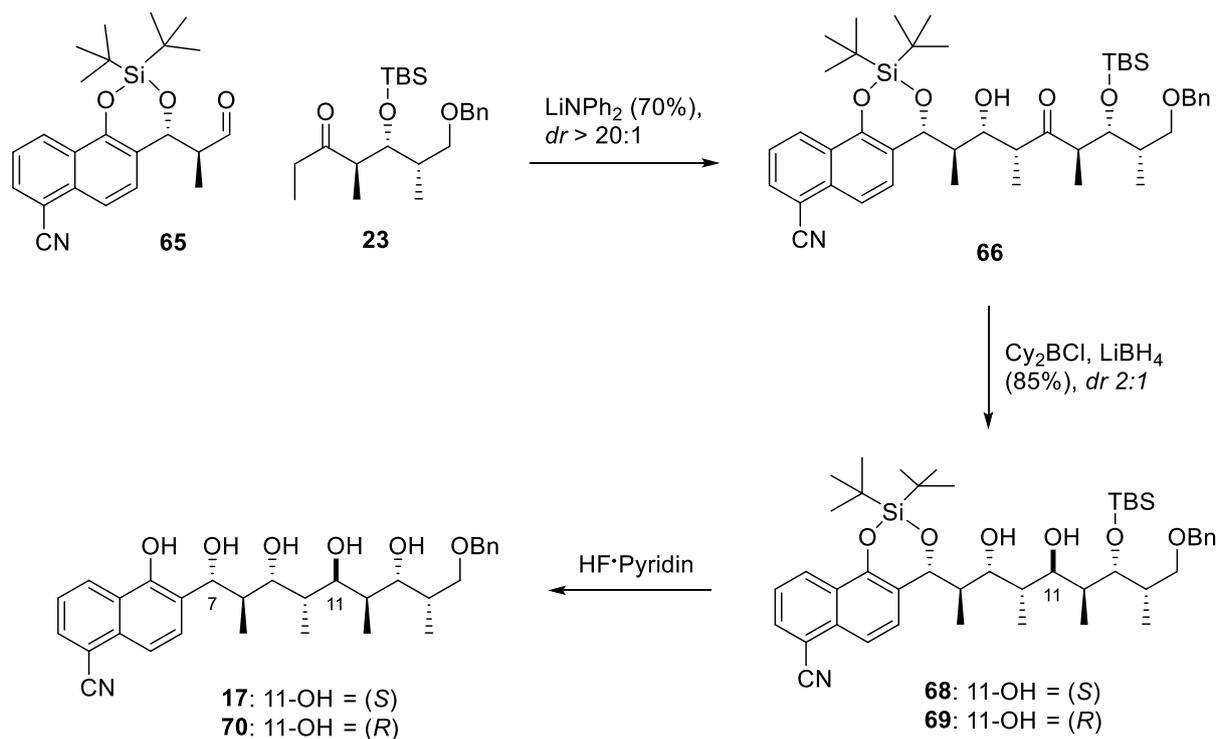


Schema 5.2: Synthese des Ostfragments **23**.

Aus dem chiralen Roche-Ester **25** wurde in drei Schritten der benzylgeschützte Aldehyd **21** dargestellt. In einer Bor-vermittelten Paterson-Aldolreaktion mit dem chiralen Ethylketon **22** konnten stereoselektiv und in hervorragender Ausbeute zwei weitere Stereozentren aufgebaut werden. Abgeschlossen wurde die Synthese durch TBS-Schützung sowie die reduktive Entfernung des Benzoats mit Samarium (II)-iodid.

Das Ethylketon **23** und der Aldehyd **65** konnten in einer asymmetrischen Aldolreaktion zum Zentralgerüst **66** zusammengesetzt werden (siehe Schema 5.3). Durch die Wahl von LiNPh_2 als Base konnte die Diastereoselektivität auf über 20:1, bei einer Ausbeute für die gewünschte Verbindung von 70%, gesteigert werden. Die *syn*-Stellung der neu gebildeten Stereozentren wurde dabei durch die (*Z*)-Geometrie des Lithiumenolats induziert. Gleichzeitig resultierte die Minimierung der *syn*-Pentanwechselwirkungen in einer hohen π -Seitenselektivität. Die Reduktion des β -Hydroxyketons **66** wurde durch eine von Paterson weiterentwickelte Variante der Narasaka-Prasad-Reaktion erreicht, wobei die Diole **68** und **69** in einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten wurden.

5 Zusammenfassung und Ausblick



Schema 5.3: Abschluss der Totalsynthese der Pentole **17** und **70**.

Die gewählte globale Schutzgruppenstrategie ermöglichte im letzten Schritt die gleichzeitige Entfernung der TBS-Schutzgruppe des zyklischen Silylethers mit Pyridin gepuffertem $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$. Die Pentole **17** und **70** wurden hochrein nach Trennung mittels HPLC erhalten. Als Besonderheit ist an dieser Stelle die geringe Stabilität gegenüber sauren Reaktionsbedingungen zu nennen, wodurch die Bildung einer Tetrahydropyranyl-Struktur induziert wird (vgl. Abschnitt 4.6). Die Routen erwiesen sich als gutskalierbar und es wurden insgesamt 200 mg von **17** und 100 mg von **70** erhalten.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Polyole sollen im Arbeitskreis von Professor Vöhringer in verschiedenen ein- und zweidimensionalen Infrarotexperimenten mit Femtosekunden Laserpulsen untersucht werden, um die dynamischen und strukturellen Eigenschaften von Wasserstoffbrückenbindungen besser zu verstehen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Generelle Anmerkungen

All reactions with dry solvents were carried out under an atmosphere of argon in flame-dried glassware which had been cooled under argon. The Flasks were equipped with a rubber septa and reactants were handled using standard Schlenk techniques. Temperatures above room temperature (20 – 25 °C) refer to oil bath temperatures, which were controlled by a temperature modulator. For temperature below room temperature, the following baths were used: acetone/dry ice (-78 °C), water/ice (0 °C), for other temperatures below 0 °C a Huber TC100E-F-NR cooler was used.

Reactions were monitored using analytical TLC Polygram Sil G/UV₂₅₄ polyester sheets from Macherey Nagel and visualized using short wave UV light (254 nm and 366 nm) or staining with permanganate solution (1.3 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.3 mL aq. NaOH solution (10%), 200 mL water) or cerium solution (5 g Ce(SO₄)₂, 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O, 50 mL concentrated H₂SO₄, 450 mL water) and subsequent heating.

All reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, TCI, ABCR, Carbolution, Fisher Scientific, Acros, AlfaAesar) in the highest grade available and used without further purification. Anhydrous solvents were obtained from an MB-SPS 800 solvent purification system from MBrown. Dry THF was purchased from Sigma Aldrich in the highest grade available. Solvents for flash column chromatography were purified from high-boiling impurities by distillation over a Vigreux column (cyclohexane, DCM) or over a packed 1m column (ethyl acetate).

Mass spectra (MS) and high-resolution-mass spectra (HRMS) were recorded on Thermo Finnigan MAT 95, Thermo Finnigan MAT 95 XL, Bruker Daltonik micrOTOF-Q and Thermo Fisher Scientific Orbitrap XL.

Purification Methods

Separation by column chromatography was carried out using silica gel (pore size 60 Å, 60 – 63 µm) purchased from Merck. The crude product was either applied to the column solved in a minimum amount of eluent or absorbed on Celite. Semi-preparative and analytical HPLC analyses were performed on *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* systems by Andreas Schneider. The solvents for HPLC were purchased in HPLC grade. The chromatograms were recorded by UV-detection at 240 nm.

6 Experimenteller Teil

Tabelle 5: HPLC configuration for analytical HPLC.

	System A	System B
series	PLATINblue	Azura
pumps	binary, HPG P1 system, 10 mL	binary, HPG P 6.1L, 10 mL
pressure	750 bar	700 bar
autosampler	AS1 with 10 μ L injection loop	3950 with 100 μ L injection loop
mixing chamber	static, SmartMix 350 μ L	integrated static mixing chamber, 100 μ L
column heater	T1	CT 2.1
detection type	PDA UV/VIS detection PDA1, D ₂ /HG halogen lamps, 190 - 1000 nm	PDA UV/VIS detection DAD 6.1L, D ₂ /HG halogen lamps, 190 - 1000 nm
degasser	analytical 2-channel-online-degasser	analytical 2-channel-online-degasser

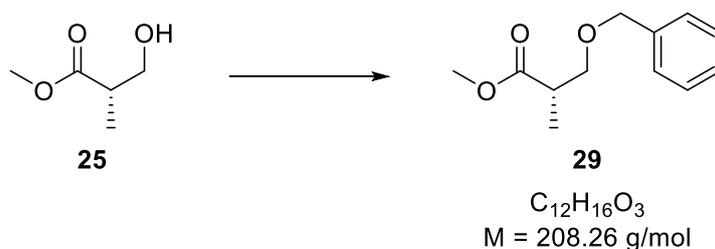
Tabelle 6: HPLC configuration for preparative HPLC.

	System C	System D
series	Azura	Smartline
pumps	binary, HPG P 6.1L, 50 mL	binary, S-1800, 100 mL
pressure	200 - 300 bar	400 bar
autosampler	assistant ASM 2.1L with a feed pump P 2.1S	assistant 6000 with a feed pump S-100
mixing chamber	integrated static mixing chamber, 200 μ L	static, SmartMix 350 μ L
detection type	MWL 2.1L, 190 - 700 nm	UV-detector S-2550, 190 - 600 nm
degasser	preparative 2-channel-online-degasser	preparative 2-channel-online-degasser

6.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4

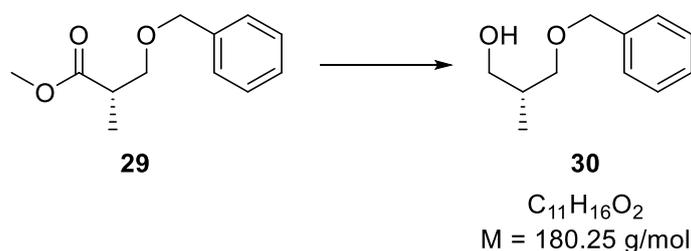
6.2.1 Synthese des Ostfragments

methyl (S)-3-(benzyloxy)-2-methylpropanoate (**29**)



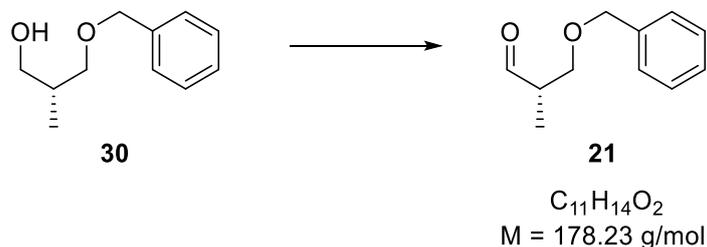
To a solution of methyl (S)-3-hydroxy-2-methylpropanoate **25** (5.00 g, 42.0 mmol, 1.0 eq) and benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (12.7 g, 50.4 mmol, 1.2 eq) in cyclohexane and dichloromethane (4:1, 50 mL), trifluoromethanesulfonic acid (0.55 mL) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred for 22 hours at room temperature. The mixture was then filtered through a pad of celite® and washed with DCM (150 mL). The combined organic extracts were washed with NaHCO₃ (75 mL), brine solutions (75 mL) and dried over MgSO₄. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 9:1) to give **29** (6.80 g, 32.0 mmol, 78%) as a colourless liquid.

$R_f = 0.39$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$ (c = 1.0 in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.79 (dq, $J = 7.3, 7.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.4, 138.3, 128.5 (2C), 127.7, 127.7 (2C), 73.2, 72.1, 51.9, 40.3, 14.1; **MS** (ESI⁺): calculated for C₁₂H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺ : 209.118, found: 209.117.

(R)-3-(benzyloxy)-2-methylpropan-1-ol (30)

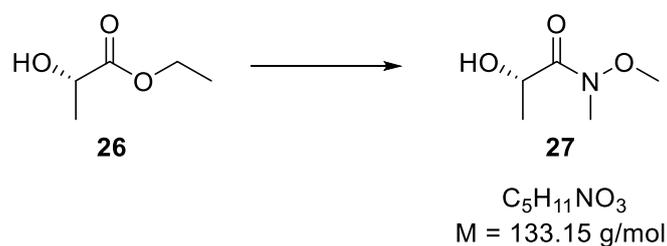
To a solution of methyl ester **29** (6.07 g, 29.2 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (90 mL) was added DIBAL-H (1M in toluene, 87 mL, 3.0 eq) dropwise over 35 minutes at -78°C . The cooling bath was removed, and the mixture was allowed to warm to 0°C over 2 h. Then water (3.48 mL) was added dropwise while vigorously stirring the reaction. Aq. NaOH was added (15%, 3.48 mL) slowly and again water (8.73 mL) was added. After warming to room temperature, the solution was dried over MgSO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure to **30** (4.35 g, 24.1 mmol, 83%) as a colorless oil.

$R_f = 0.20$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.7^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.39 – 7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 0H), 3.43 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 0H), 2.49 (bs, 1H), 2.17 – 2.00 (dqddd, $J = 8.0, 7.0, 6.8, 4.7, 4.6$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.2, 128.6, 127.8, 127.7, 75.6, 73.5, 68.0, 35.7, 13.6; **MS** (ESI+): calculated for $C_{11}H_{16}O_2H^+$ $[M+H]^+$: 181.123, found: 181.122.

(S)-3-(benzyloxy)-2-methylpropanal (21)

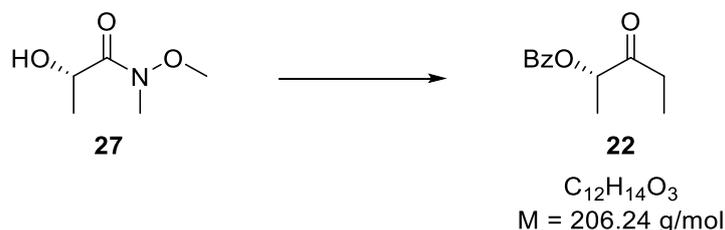
To a freshly made solution of dry DMSO (14.6 g, 188 mmol, 10 eq), sulphur trioxide pyridine complex (8.94 g, 56.3 mmol, 3 eq) and Hünig's base (9.7 g, 75 mmol, 4.0 eq) in dry DCM (85 mL) was added alcohol **30** (3.38 g, 18.8 mmol, 1 eq) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at 0 °C, sat. aq. NaHCO₃ (100 mL) and the mixture warmed to room temperature. The phases were separated and the aqueous phase extracted with DCM (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with sat. aq. CuSO₄ (2 x 50 mL), sat. aq. NH₄Cl (2 x 50 mL) and brine solutions (2 x 50 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave **21** (3.33 g, 186 mmol, 99%) as light yellow liquid.

$R_f = 0.41$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +29.7^\circ$ (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.9, 138.0, 128.5 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 73.4, 70.2, 46.9, 10.8; **HRMS** (ESI+): calculated for C₁₁H₁₄O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 201.0886, found: 201.0886.

(S)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylpropanamide (27)

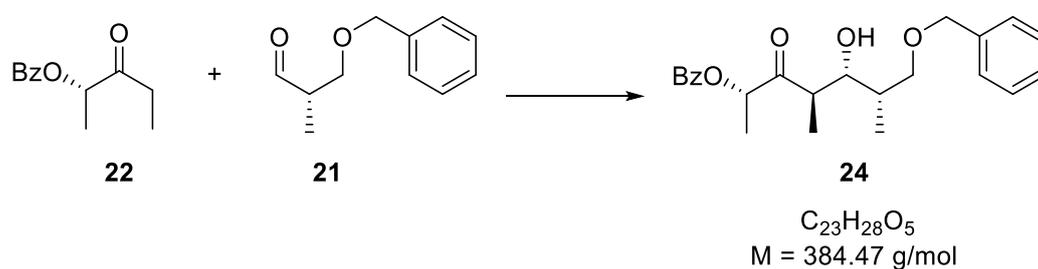
Ethyl-(S)-lactate (**26**) (7.09 g, 60.1 mmol, 1.0 eq) and *N,O*-dimethyl hydroxylamine hydrochloride (12.3 g, 126 mmol, 2.1 eq) were dissolved in dry THF (150 mL) and cooled to -20 °C. Then ⁱPrMgCl (2 M in THF, 126 mL) was added dropwise over 1 h and the solution stirred for 0.5 h at this temperature. After stirring for further 30 minutes at 0 °C, saturated aqueous NH₄Cl (500 mL) was added, while the first 50 mL were added dropwise. The phases were separated and the aqueous phase extracted with Et₂O (2 x 150 mL) and DCM (2 x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. Purification with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 1:1) afforded **27** (5.59 g, 42.0 mmol, 70%) as a pale-yellow liquid.

R_f = 0.13 (CyHex/EtOAc = 1:1); [**α**]_D²⁰ = -46.7° (c = 0.4 in Chloroform); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.47 (dq, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.9, 65.1, 61.5, 32.6, 21.2; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₅H₁₁NO₃H⁺ [M+H]⁺: 134.0812, found: 134.0812.

(S)-3-oxopentan-2-yl benzoate (22)

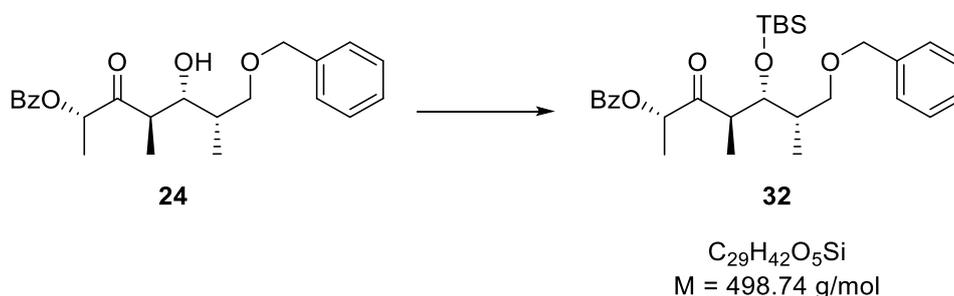
To a cooled (0 °C) solution of amide **27** (4.45 g, 33.4 mmol, 1.0 eq) in dry THF (135 mL) was added EtMgBr (33.4 mL, 100 mmol, 3 M in Et₂O, 3.0 eq) dropwise over 1 hour and the mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 2 h sat. aq. NH₄Cl solution (135 mL) was added slowly over 5 minutes and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 100 mL) followed by DCM (2x 100 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated to 135 mL. To this solution Bz₂O (11.3 g, 50.1 mmol, 1.5 eq), DMAP (0.41 g, 3.34 mmol, 0.1 eq) and Hünig's Base (10.8 mL, 63.5 mmol, 1.9 eq). After stirring for 18 h at room temperature, excess of Bz₂O was removed by addition of ethylene diamine (2.4 mL, 37 mmol, 1.1 eq). Water (200 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x 100 mL) and DCM (2 x 100 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 16:1) gave **22** (2.95 g, 14.3 mmol, 43%) as a colourless liquid.

$R_f = 0.22$ (CyHex/EtOAc = 16:1); $[\alpha]_D^{20} = +23.7^\circ$ (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 5.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.66 (dq, $J = 18.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.53 (dq, $J = 18.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.7, 166.1, 133.5, 129.9, 129.6, 128.6, 75.3, 31.6, 16.6, 7.4; **MS** (ESI⁺): calculated for C₁₂H₁₅O₃⁺ [M+H]⁺ : 207.102, found: 207.101.

(2S,4R,5R,6S)-7-(benzyloxy)-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxoheptan-2-yl benzoate (24)

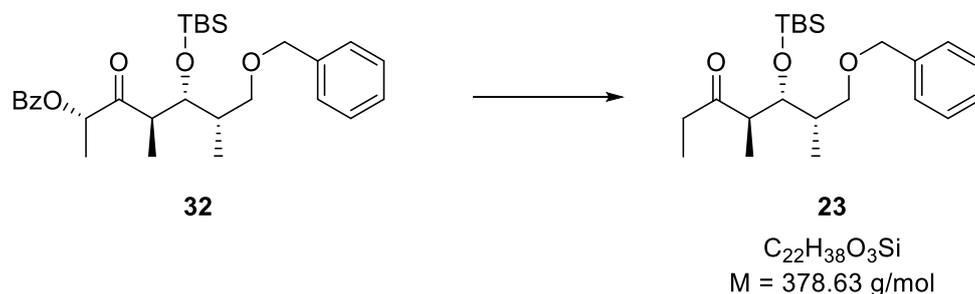
A solution of chlorodicyclohexylborane (1 M in hexane, 21.8 mL, 21.8 mmol, 1.5 eq) in dry Et₂O (110 mL) was cooled to -78 °C and dry triethylamine (3.6 mL, 26.1 mmol, 1.8 eq) was added. Then ketone **22** (2.99 g, 14.5 mmol, 1 eq) in dry THF (30 mL) was added and the solution was allowed to warm to 0 °C. After stirring for 2 h at this temperature, the solution was recooled to -78 °C and aldehyde **21** (3.88 g, 21.8 mmol, 1.5 eq) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then stored at -20 °C without stirring for 48 h. The resulting milky reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, before addition of MeOH (40 mL), pH 7 phosphate buffer (40 mL) and H₂O₂ (35 %, 40 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature and the phases were separated. After extracting the aqueous phase with DCM (2 x 100 mL), the combined organic phases were washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (2 x 75 mL) to remove excess of H₂O₂ and then washed with brine solutions. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) to give **24** (5.50 g, 14.3 mmol, 98%) as a colourless oil.

R_f = 0.26 (CyHex/EtOAc = 1:1); **[α]_D²⁰** = +15.2° (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 5H), 5.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.03 (dq, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 1.91 (dddd, *J* = 6.9, 5.4, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 211.2, 166.0, 138.1, 133.3, 129.9 (2C), 129.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.8 (2C), 75.2, 75.2, 75.1, 73.6, 45.8, 34.6, 15.7, 14.0, 9.7; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₂₃H₂₈O₅H⁺ [M+H]⁺ : 385.2012, found: 385.2010.

(2S,4R,5R,6S)-7-(benzyloxy)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethyl-3-oxoheptan-2-yl benzoate (32)

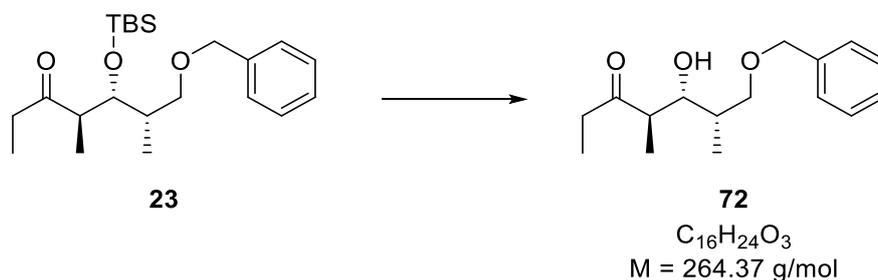
To a cooled solution of ketone **24** (4.47 g, 11.6 mmol, 1.0 eq) and 2,6-lutidine (2.48 g, 23.2 mmol, 2.0 eq) in dry DCM (100 mL) at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ TBSOTf (4.59 g, 17.4 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 3 h at this temperature before warmed to room temperature. Then sat. aq. sodium hydrogen carbonate solution (100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 70 mL) and the collected organic layers were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified with flash chromatography (SiO_2 , CyHex/EtOAc = 9:1) to give **32** (5.18 g, 10.4 mmol, 90%) as a colourless oil.

R_f = 0.40 (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -8.3° (c = 1.0 in Chloroform); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.48 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.12 (dq, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 1.97 (hd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.08 (s, 3H); ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 209.1, 165.8, 138.6, 133.4, 129.9 (2C), 129.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 75.1, 73.1, 73.0, 73.0, 47.0, 36.2, 26.4 (3C), 18.6, 15.7, 14.2, 10.6, -3.5, -4.9; HRMS (ESI⁺): calculated for $C_{29}H_{42}O_5SiH^+$ $[M+H]^+$: 499.2874, found: 499.2874.

(4R,5R,6S)-7-(benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethylheptan-3-one (23)

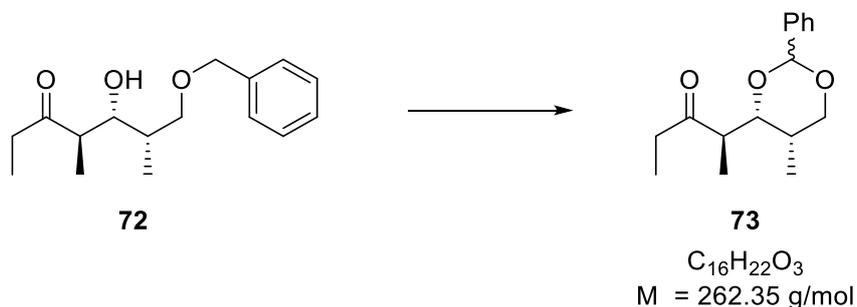
To a solution of protected Ketone **32** (1.66 g, 3.33 mmol, 1.0 eq) in dry THF/MeOH (2:1, 60 mL) was added slowly SmI₂ solution (100 mL, 10.0 mmol, 0.1 M in THF, 3 eq) at 0°C until a green colour persisted in the reaction mixture. Then the reaction was stirred for further 30 minutes at this temperature before it was quenched with saturated aqueous potassium carbonate solution (180 mL) and warmed to rt. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*. The residue was solved in DCM and filtered through a plug of silica. After further washing the plug with DCM the solvent was removed under reduced pressure to give **23** (1.25 g, 3.33 mmol, quant.) as a colourless oil.

R_f = 0.61 (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -33.8° (c = 1.0 in Chloroform); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.26 (m, 5H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.59 – 2.40 (m, 2H), 1.91 (hd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 214.0, 138.7, 128.5 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 73.5, 73.3, 73.0, 50.8, 36.9, 36.3, 26.3 (3C), 18.5, 13.7, 10.9, 7.5, -4.0, -4.6.

(4R,5R,6S)-7-(benzyloxy)-5-hydroxy-4,6-dimethylheptan-3-one (72)

To a solution of TBS-protected ketone **23** (20.0 mg, 53.4 μ mol, 1.0 eq) in DCM/MeOH (6:1, 0.42 mL) was added CSA (1.8 mg, 7.75 μ mol, 0.15 eq) at room temperature. The mixture was stirred for 48 h before addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 1 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) to give **72** (10.3 mg, 39.0 μ mol, 73%) as a colourless oil.

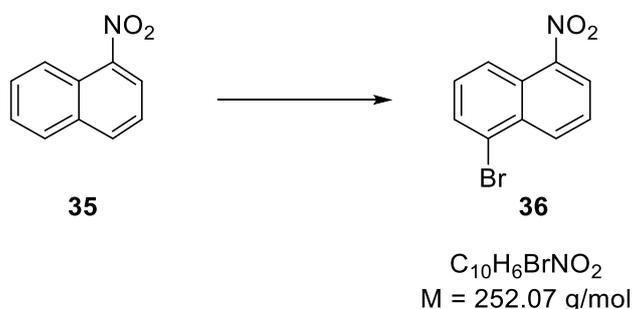
R_f = 0.24 (CyHex/EtOAc = 4:1); **[α]_D²⁰** = -7.1° (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (499 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.27 (m, 5H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 3.93 (ddd, *J* = 8.6, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 2.74 (dq, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 2H), 1.88 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.89 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 216.3, 138.2, 128.6 (2C), 127.8, 127.8 (2C), 75.8, 75.0, 73.6, 48.6, 36.2, 35.2, 14.0, 10.2, 7.6; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₁₆H₂₄O₃H⁺ [M+H]⁺ : 265.1798, found: 265.1796.

(R)-2-((4R,5S)-5-methyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)pentan-3-one (73)

To a mixture of 81 mg (0.31 mmol, 1.0 eq) of alcohol **72** and 133 mg of molecular sieves (4 Å) in dry DCM (3 mL) at room temperature was added DDQ. After stirring for 48 h saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL) and the combined organic layers washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 8:1) gave **73** (41 mg, 0.16 mmol, 50%) as a white solid.

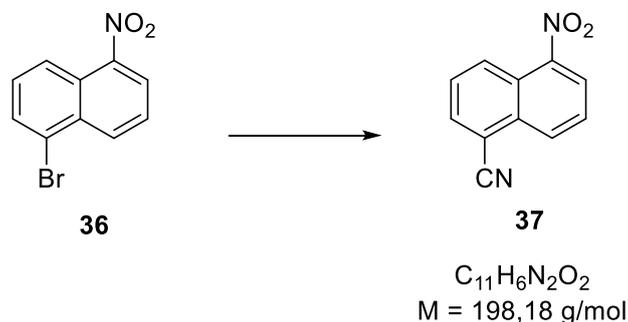
R_f = 0.35 (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -58.5° (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.42 – 7.29 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 2.53 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.66 (qtd, J = 6.8, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 1.20 (dd, J = 6.9, 0.6 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 214.8, 138.7, 128.7, 128.2 (2C), 126.0 (2C), 101.4, 82.1, 73.8, 47.0, 37.6, 29.5, 12.0, 10.9, 7.6; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₁₆H₂₂O₃H⁺ [M+H]⁺: 263.1642, found: 263.1640.

6.2.2 Synthese des Naphthols

1-bromo-5-nitronaphthalene (**36**)

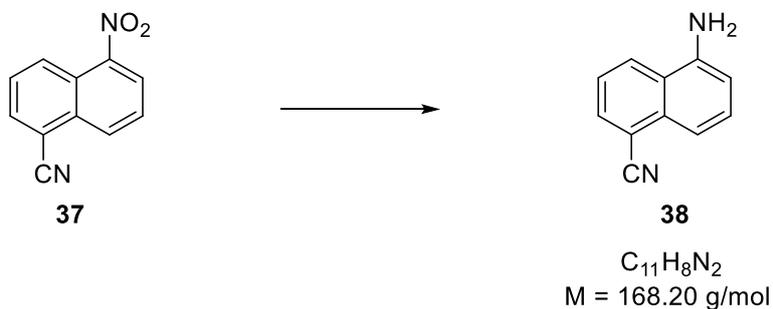
In a three-necked round bottom flask 1-nitronaphthalene (**35**) (25.2 g, 146 mmol, 1.0 eq) and anhydrous iron(III) chloride (150 mg, 0.926 mmol, 0.006 eq) was melted at 90 °C and bromine (8.2 mL, 0.16 mol, 1.1 eq) was added dropwise over a period of 1.5 h. The mixture was stirred for further 1 h at this temperature. After cooling to room temperature the solid was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ solution (3 x 100 mL) and brine solutions (100 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , evaporated to dryness under reduced pressure and recrystallized from ethanol to give **36** (19.7 g, 78.1 mmol, 54%) as yellow needles.

$R_f = 0.52$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.23 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.3, 133.6, 132.8, 131.8, 129.5, 126.5, 125.6, 124.5, 123.7, 123.0; **MS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrNO}_2^+ [\text{M}]^+$: 250.958, found: 250,958.

5-nitro-1-naphthonitrile (37)

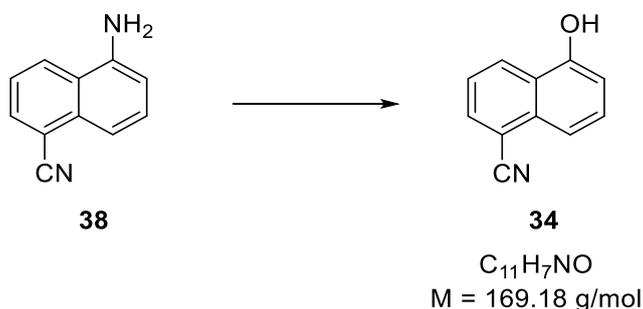
To a solution of bromide **36** (16.1 g, 63.9 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (180 mL) was added CuCN (8.63 g, 95.9 mmol, 1.5 eq). The mixture was heated to reflux and stirred for 20 h at this temperature. After cooling to room temperature, the mixture was poured into a solution of anhydrous FeCl₃ (100 g) in 500 mL 1 M HCl and heated to reflux for 30 min. The suspension was cooled to room temperature, filtered and washed with diluted HCl and water. The residue was dried *in vacuo* to give **37** (11.3 g, 57.1 mmol, 89%) as a beige solid.

$R_f = 0.24$ (CyHex/EtOAc = 6:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.2, 134.1, 133.1, 131.6, 128.6, 128.5, 127.3, 125.5, 125.1, 117.0, 111.5.

5-amino-1-naphthonitrile (38)

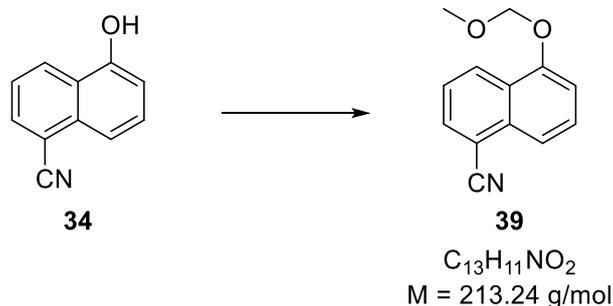
A mixture of nitrile **37** (11.3 g, 57.1 mmol, 1.00 eq), iron powder (15.9 g, 285 mmol, 5.0 eq) and NH_4Cl (1.57 g, 29.3 mmol, 0.513 eq) in ethanol/water (740/360 mL) was heated to reflux for 1.5 h. After cooling to room temperature the solution was filtered through a plug of celite® and evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc, washed with water (2 x 150 mL) and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent gave **38** (8.96 g, 53.3 mmol, 93%) as a yellow solid.

$R_f = 0.11$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 143.1, 133.6, 132.8, 129.4, 126.4, 123.7, 123.3, 118.3, 115.9, 111.3, 110.7; **MS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 169.076, found: 169.076.

5-hydroxy-1-naphthonitrile (34)

A solution of nitrile **38** (9.78 g, 58.1 mmol, 1.0 eq) in glacial acetic acid (116 mL) was heated to 80 °C. While vigorously stirring, a 40 % w/w solution of sulfuric acid (116 mL) was added quickly and the mixture was cooled rapidly to 0 °C as stirring was continued. A solution of NaNO₂ (8.00 g, 116 mmol, 2.00 eq) in water (58 mL) was added dropwise, keeping the temperature below 5 °C. After stirring for 1.5 h at 3 °C urea was added in small portions until the solution was free from nitrite. The ice-cold diazonium solution was immediately added dropwise via cannula to a vigorously stirred and boiling solution of a 40 % w/w sulfuric acid (350 mL). After stirring and heating for 1 h under reflux the mixture was cooled to room temperature and water was added (500 mL). The suspension was extracted with Et₂O (3 x 400 mL) and the ethereal layer was extracted with 3 M NaOH (3x 150 mL). Acidification with 4 M HCl gave a pink precipitate. After filtration and drying *in vacuo* **34** (7.2 g, 43 mmol, 73%) was obtained as a red solid.

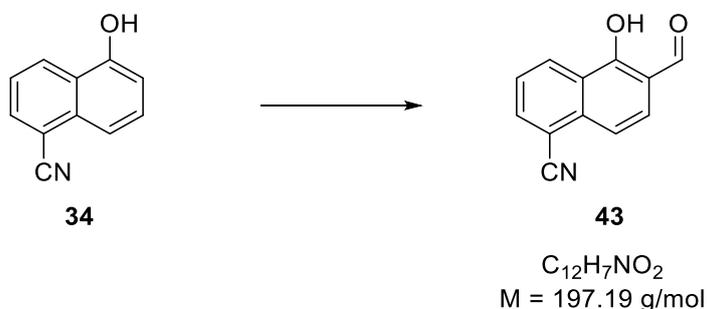
$R_f = 0.22$ (CyHex/EtOAc = 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.49 (dd, $J = 8.5$, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.6$, 0.6 Hz, 1H), 5.48 (bs, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 152.1, 133.8, 133.4, 128.9, 127.6, 124.3, 124.3, 118.2, 118.0, 110.2, 110.0; MS (ESI+): calculated for C₁₁H₈NO⁺ [M+H]⁺ : 170.060, found: 170.060.

5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (39)

A solution of naphthol **34** (0.241 g, 1.42 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (3 mL) and DIPEA (0.37 mL, 2.13 mmol, 1.5 eq) was cooled to 0 °C and stirred for 1 h. After the addition of MOMCl (0.17 mL, 2.13 mmol, 1.5 eq) the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 h. Then water (5 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, evaporated to dryness und purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) to give **39** (210 mg, 0.985 mmol, 69%) as a rose solid.

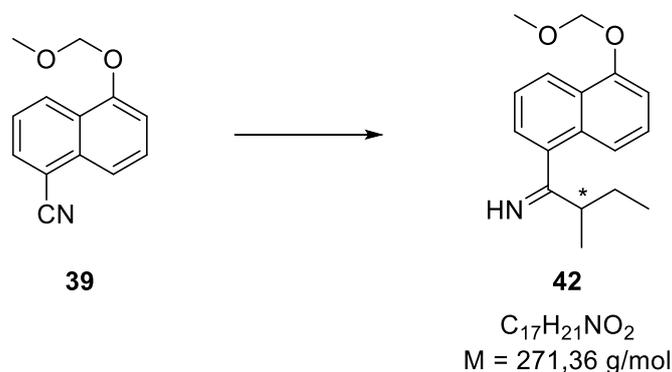
$R_f = 0.43$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.46, 133.66, 133.21, 129.08, 127.66, 125.76, 124.44, 118.45, 118.16, 109.99, 109.33, 94.98, 56.58.

6.2.3 Formylierungsreaktionen und Schützungen am Naphthol

6-formyl-5-hydroxy-1-naphthonitrile (**43**)

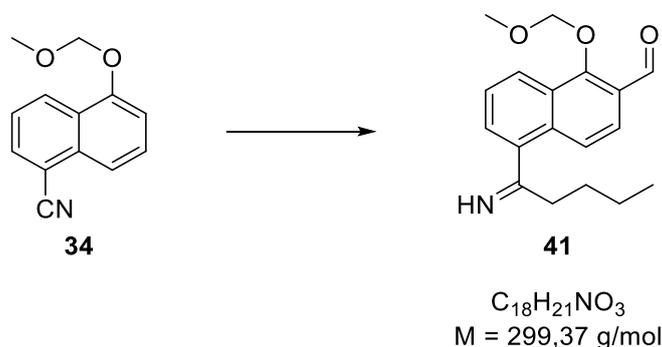
Dry paraformaldehyde (1.24 g, 41.4 mmol, 7.0 eq) was added to a mixture of **34** (1.00 g, 5.92 mmol, 1.0 eq), dry $MgCl_2$ (0.85 g, 8.9 mmol, 1.5 eq), dry acetonitrile (30 mL) and dry triethylamine (3.3 mL, 24 mmol, 4.0 eq). The mixture was heated under reflux for 4 h and then cooled to room temperature. Then 1 M HCl (60 ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , evaporated under reduced pressure and purified via flash chromatography (SiO_2 , CyHex/EtOAc = 4:1) to give **43** 834 mg, 4,23 mmol, 71%) as a pink solid.

R_f = 0.37 (CyHex/EtOAc = 4:1); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 12.71 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.71 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 196.5, 161.7, 136.8, 136.6, 129.7, 129.6, 125.5, 124.9, 117.4, 116.6, 115.2, 110.5; HRMS (ESI-): calculated for $C_{12}H_6NO_2^-$ [M-H] $^-$: 196.0404, found: 196.0401.

1-(5-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)-2-methylbutan-1-imine (42)

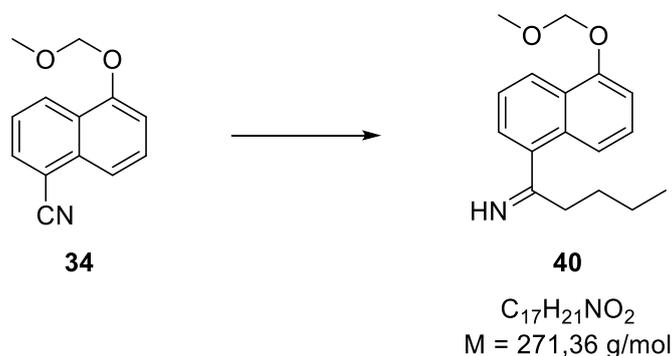
To a solution of MOM-protected naphthol **39** (20.1 mg, 94.3 μ mol, 1.0 eq) and TMEDA (17 μ L, 113 μ mol, 1.2 eq) in dry THF (0.3 mL) was added *sec*-BuLi (1.4 M in hexanes, 0.08 mL, 0.11 mmol, 1.2 eq) dropwise at -50 °C. The solution was stirred and allowed to warm to 0 °C over 2 h. After addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution (1 mL) the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 2 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to afford **42** (24.1 mg, 88.9 μ mol, 94%) as a light orange solid.

R_f = 0.24 (CyHex/EtOAc = 4:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.31 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 186.41, 153.26, 133.20, 131.29, 126.80, 126.42, 124.52, 124.1, 122.73, 118.68, 108.19, 94.93, 56.43, 44.97, 26.93, 17.01, 11.94; **HRMS** (ESI+): calculated for C₁₇H₂₁NO₂H⁺ [M+H]⁺ : 272.1645, found: 272.1641.

5-(1-iminopentyl)-1-(methoxymethoxy)-2-naphthaldehyde (41)

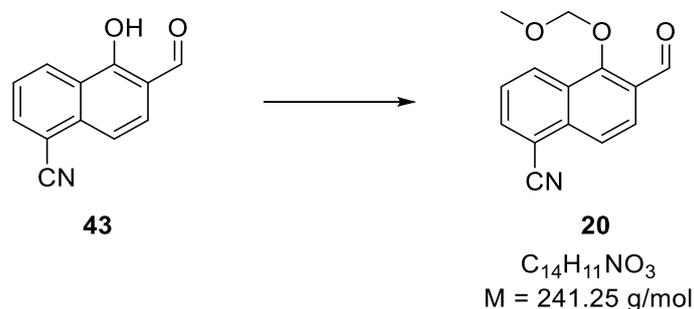
To a solution of MOM-protected naphthol **34** (80.5 mg, 0.376 mmol, 1.0 eq) and TMEDA (90 μ L, 0.498 mmol, 1,2 eq) in dry THF (3 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.2 mL, 0.50 mmol, 1.2 eq) dropwise at -30 °C. The solution was stirred at this temperature for 1 h. Then DMF (60 μ L, 0.76 mmol, 2.0 eq) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 2 h at this temperature. After stirring for further 2 h at room temperature, saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) to give **41** (11.1 mg, 37.3 μ mol, 10%) as an orange solid.

R_f = 0.15 (CyHex/EtOAc = 4:1); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 204.81, 190.22, 159.15, 137.44, 134.78, 129.76, 129.16, 127.35, 125.88, 125.74, 124.73, 122.86, 102.41, 58.48, 42.37, 26.80, 22.60, 14.08.

1-(5-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)pentan-1-imine (40)

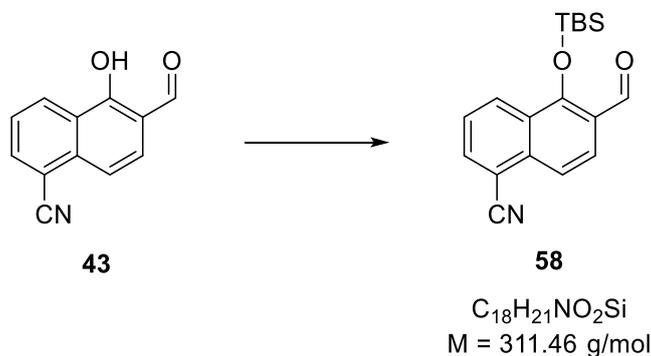
To a solution of MOM-protected naphthol **34** (40.5 mg, 190 μ mol, 1.0 eq) and TMEDA (35 μ L, 228 μ mol, 1.2 eq) in dry THF (0.1 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 90 μ L, 225 μ mol, 1.2 eq) dropwise at -40 °C. The solution was stirred and allowed to warm to 0°C over 2 h. After addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL) the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 4 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to afford **40** (42.4 mg, 158 μ mol, 83%) as a light orange solid.

R_f = 0.23 (CyHex/EtOAc = 4:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.31 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

6-formyl-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (20)

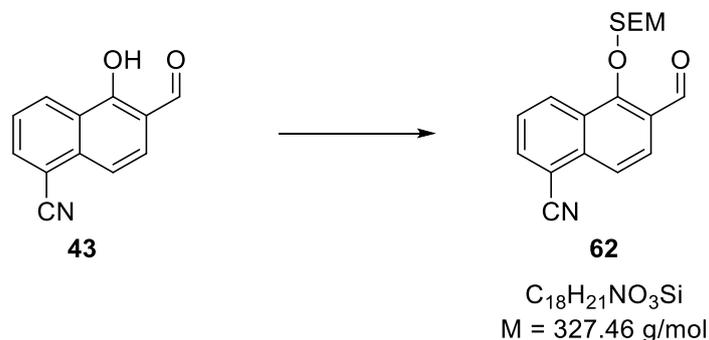
To a solution of **43** (1.89 g, 9.58 mmol, 1.0 eq) in dry *N,N*-Diisopropylethylamine (2.45 mL, 14.3 mmol, 1.5 eq) and dry DCM (60 mL) MOMCl was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h before water (40 mL) was added. After stirring for further 10 minutes, the mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL), washed with brine solutions (30 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to give **20** (2.17 g, 8.99 mmol, 94%) as yellow orange solid.

R_f = 0.18 (CyHex/EtOAc = 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.52 (s, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.06 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 189.6, 159.4, 136.9, 135.5, 129.0, 128.6, 126.8, 126.2, 126.1, 122.2, 117.2, 111.2, 102.6, 58.5; HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₄H₁₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 242.0812, found: 242.0810.

5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-formyl-1-naphthonitrile (58)

To a cooled solution of Naphthonitrile **43** (300 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (15 mL) and 2,6-lutidine (0.35 mL, 3.04 mmol, 2.0 eq) was added TBSOTf (0.52 mL, 2.28 mmol, 2.5 eq) at -50°C . After stirring for 3 h at this temperature saturated aqueous NaHCO_3 -solution (20 mL) was added. The phases were separated, and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 10 mL) before drying over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified via flash chromatography (SiO_2 , CyHex/EtOAc = 8:1) to give **58** (319 mg, 1.03 mmol, 67%) as a yellow oil.

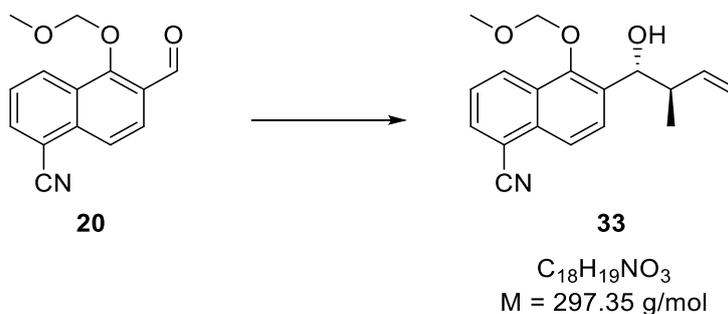
$R_f = 0.35$ (CyHex/EtOAc = 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 10.50 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.47 (ddd, $J = 8.6, 1.2, 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 8.8, 1.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), 0.18 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 189.3, 158.1, 137.5, 136.0, 129.7, 129.1, 126.3, 125.7, 124.6, 119.7, 117.8, 111.2, 26.1 (3C), 19.1, -3.7 (2C); **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SiH}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1414, found: 312.1410.

6-formyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-1-naphthonitrile (62)

To a cooled solution of aldehyde **43** (120 mg, 612 μmol , 1.0 eq) in dry DCM (6 mL) and diisopropylethylamin (0.31 mL, 1.02 mmol, 2 eq) was added dropwise SEMCl (156 mg, 918 μmol , 1.5 eq). After stirring for 4 h at room temperature, saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (1 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , evaporated to dryness and purified via flash chromatography (SiO_2 , toluene + 2.5 % MeOH) to give **62** (129 mg, 0.39 mmol, 65%) as a yellow solid.

$R_f = 0.29$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.51 (s, 1H), 8.54 – 8.50 (m, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.06 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 189.7, 159.5, 136.9, 135.5, 129.1, 128.7, 126.9, 126.1, 126.1, 122.1, 117.3, 111.1, 100.9, 68.9, 18.3, -1.3 (3C); **HRMS** (APCI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SiH}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.1363, found: 270.0943 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_2\text{O}]^+$.

6.2.4 Crotlyierungsreaktionen am Naphthaldehyd

6-((1R,2R)-1-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (**33**)

Method of Brown *et al.*

To a stirred mixture of dry KO^tBu (0.18 g, 1.60 mmol, 1.3 eq), dry THF (1 mL) and *trans*-2-butene (0.21 g, 3.7 mmol, 3.0 eq), *n*-BuLi in hexane (2.5 M, 0.65 mL, 1.6 mmol, 1.3 eq) was added over 10 minutes at -78 °C. After complete addition, the mixture was stirred for 10 minutes at -55 °C. The resulting orange solution was cooled to -78 °C and (+)-*B*-methoxydiisopinocampheylborane (0.51 g, 1.6 mmol, 1.3 eq) in Et₂O (1 mL) was added dropwise over 20 minutes. After stirring the reaction mixture at -78 °C for 30 min, boron trifluoride etherate (0.21 mL, 1.7 mmol, 1.4 eq) was added dropwise. Then a precooled (-50 °C) solution of aldehyde **20** (0.26 g, 1.2 mmol, 1.0 eq) in THF (30 mL) was added dropwise via cannula. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 20 h and then treated with H₂O₂ (35 %, 1.5 mL) and NaOH (3M, 3 mL). After heating the reaction mixture to reflux for 20 minutes, the organic layer was separated, washed with water (10 mL) and brine solutions (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 6:1) to give **33** (228 mg, 0.766 mmol, 62 %, *dr* (*anti/syn*): > 15:1, *ee*: 90%) as a yellow gum.

The diastereomeric ratio was determined by ¹H-NMR comparison of the integrals of the single vinylic proton. The enantiomeric excess was determined by HPLC.

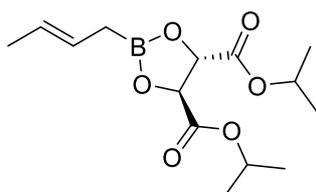
6 Experimenteller Teil

Tabelle 7: HPLC configuration for the determination of the enantiomeric excess of compound **33**.

analytical HPLC	
system	System B
column	Chiralpak IA
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	4.6 mm
solvent	<i>n</i> -Hexan/Isopropanol 9:1
temperature	20 °C
flow rate	1.0 mL/min

Method of Roush *et al.*

diisopropyl (4*S*,5*S*)-2-((*E*)-but-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylate (**31**)



31

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BO}_6$
 $M = 298.14 \text{ g/mol}$

To a slurry of KO^tBu (3.0 g, 26 mmol, 1.0 eq) in dry THF (25 mL), *trans*-2-butene (2.9 mL, 28 mmol, 1.1 eq) was added *n*-BuLi (10.6 mL, 26.5 mmol, 2.5 M in hexane) at -78°C over 20 minutes. After complete addition, the reaction mixture was allowed to warm -50°C , stirred at this temperature for 10 minutes and re-cooled to -78°C . Triisopropylborate (6.1 mL, 26 mmol, 1.0 eq) was added over 20 minutes and stirred for further 10 minutes before rapidly poured into a dropping funnel containing 1 M HCl (50 mL) saturated with NaCl. The aqueous layer was adjusted to pH 1 by using 1 M HCl and a solution of (*S,S*)-diisopropyl tartrate (5.6 mL, 26 mmol, 1.0 eq) in 25 mL Et_2O was added. The phases were separated and the aqueous layer extracted with Et_2O (3 x 40 mL). The combined extracts were dried over MgSO_4 for 2 h at room temperature and evaporated under reduced pressure to give boronate **31** (6.3 g) as a colorless thick liquid.

6 Experimenteller Teil

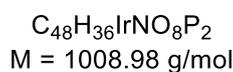
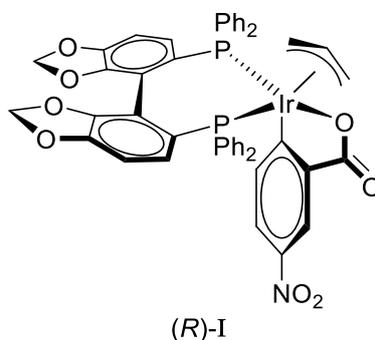
A solution of aldehyde **20** (0.71 g, 2.93 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (250 mL) was added to a solution of boronate **31** (8.8 ml, 8.8 mml, 1 M in dry Toluol) at -78 °C over 20 minutes. After stirring for 18 h at -78 °C, the mixture was treated with 2 M NaOH (40 mL), allowed to warm to room temperature and stirred for further 1 h. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL) and the collected organic phases were washed with brine solutions (40 mL), water (40 mL) and dried over MgSO₄. Purification with flash chromatography (SiO₂, DCM/CyHex = 20:1) gave **33** (650 mg 2.19 mmol, 75 %, *dr* (*anti/syn*): 4:1, *ee*: 43 %) as a yellow gum.

The diastereomeric ratio was determined by ¹H-NMR comparison of the integrals of the single vinylic proton.

6 Experimenteller Teil

Method of Krische *et al.*

Krische's catalyst



To a mixture of $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (87.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), (R)-SEGPHOS (159 mg, 0.26 mmol, 2 eq), Cs_2CO_3 (169 mg, 0.52 mmol, 4 eq), 3-nitrobenzoic acid (100 mg, 0.52 mmol, 4.0 eq), and allyl acetate (71 μL , 0.65 mmol, 5.0 eq) was added dry THF (2.6 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes before heating to 80 °C. After stirring for further 1.5 h the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with DCM (10 mL), filtered through a plug of Celite, washed with DCM (50 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash chromatography (SiO_2 , DCM/ Et_2O = 4:1, R_f = 0.25) and concentrated under reduced pressure. The light yellow gum was dissolved in THF (3 mL) before rapid addition of cyclohexane (50 mL) resulted in precipitation of a bright yellow powder, which was collected by gravity filtration. Removal of trace of solvents in vacuo gave (R)-I (105 mg, 0.106 mmol, 41%) as a bright yellow powder.

To a solution of aldehyde **20** (50.0 mg, 0.207 mmol, 1.0 eq), iridium catalyst (R)-I (30.1 mg, 0.0311 mmol, 0.15 eq), K_3PO_4 (22.1 mg, 0.104 mmol, 0.5 eq), 2-propanol (31 μL , 0.401 mmol, 2 eq.) and H_2O (18 μL , 10.2 mmol, 5 eq) in dry DMF (0.60 mL) was added but-3-en-2-yl acetate (53 μL , 420 mmol, 2 eq). The solution was stirred at room temperature for 30 minutes before stirring at 60 °C for 48 h. After concentration in vacuo the crude product was purified via HPLC to obtain **33** (15.5 mg, 0.052 mmol, 25%, *dr* (*anti/syn*): 4:1) as a colourless gum.

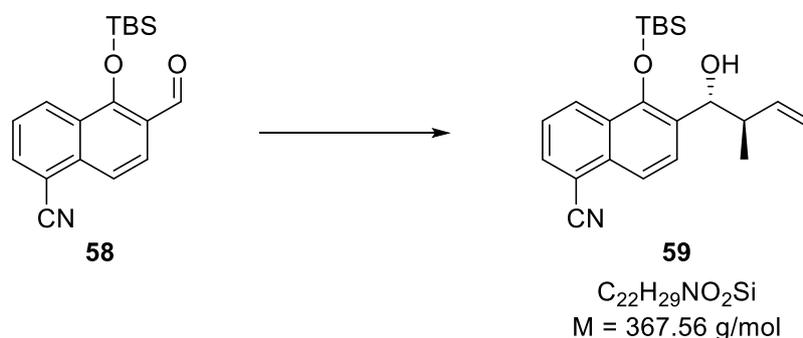
The diastereomeric ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ comparison of the integrals of the single vinylic proton.

6 Experimenteller Teil

Analytical data for compound **33**.

$R_f = 0.11$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -37.0^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.35 (dt, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 5.93 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.2$ Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.69 (ddq, $J = 8.7, 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.9, 140.8, 133.4 (2C), 133.0, 128.2, 128.1, 127.9, 125.4, 122.2, 117.9, 117.1, 110.5, 101.1, 71.6, 58.1, 45.0, 16.8; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 320.1257, found: 320.1239.

5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1R,2R)-1-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-1-naphthonitrile (59**)**



To a stirred mixture of dry KO^tBu (65.2 mg, 0.58 mmol, 1.3 eq), dry THF (0.6 mL) and *trans*-2-butene (0.12 mL, 1.4 mmol, 3.0 eq), *n*-BuLi in hexane (2.5 M, 0.23 mL, 0.58 mmol, 1.3 eq) was added over 10 minutes at -78 °C. After complete addition, the mixture was stirred for 10 minutes at -55 °C. The resulting orange solution was cooled to -78 °C and (+)-*B*-methoxydiisopinocampheylborane (0.18 g, 0.58 mmol, 1.3 eq) in THF (0.6 mL) was added dropwise over 20 minutes. After stirring the reaction mixture at -78 °C for 30 min, boron trifluoride etherate (80 μL, 0.63 mmol, 1.4 eq) was added dropwise. Then a precooled (-70 °C) solution of aldehyde **58** (0.14 g, 0.45 mmol, 1.0 eq) in THF (30 mL) was added dropwise via cannula. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then treated with H₂O₂ (35%, 1.0 mL) and NaOH (3M, 0.5 mL). After heating the reaction mixture to reflux for 20 minutes, an aqueous solution of HCl (1 M) was added to adjust pH 4. The organic layer was separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL) and brine solutions (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) to give **59** (12 mg, 32 μmol, 7%) as a yellow gum. The deprotected alcohol **60** (26.1 mg, 0.101 mmol, 23%, *dr* (*anti/syn*): 8:1, *ee*: 70%) was also obtained as a yellow gum.

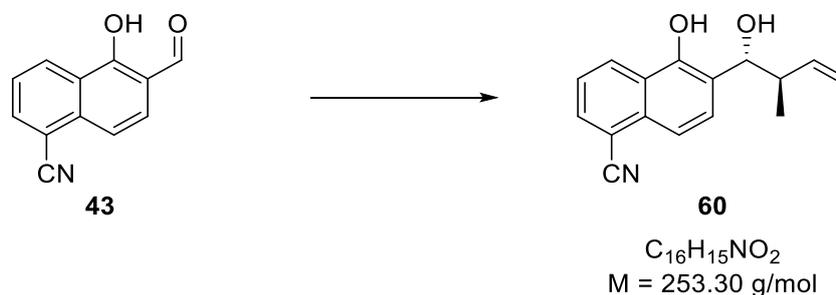
The diastereomeric ratio was determined by ¹H-NMR comparison of the integrals of the single vinylic proton. The enantiomeric excess was determined by HPLC.

6 Experimenteller Teil

Tabelle 8: HPLC configuration for the determination of the enantiomeric excess of compound **60**.

analytical HPLC	
system	System B
column	Chiralpak IG-U
particle diameter	< 2 μm
column length	100 mm
internal diameter	3.0 mm
solvent	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 19:1
temperature	25 $^{\circ}\text{C}$
flow rate	0.85 mL/min

$R_f = 0.60$ (CyHex/EtOAc = 4:1); **$^1\text{H-NMR}$** (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.51 (dt, $J = 8.5$, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5$, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.5$, 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.1$, 10.3, 7.7 Hz, 1H), 5.07 (ddd, $J = 10.3$, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 5.05 (dt, $J = 17.1$, 1.4 Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.70 (dtt, $J = 7.8$, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 153.0, 140.4, 133.5, 133.3, 129.5, 128.2, 125.7, 124.5, 121.1, 118.5, 116.2, 115.8, 110.0, 82.3, 46.1, 26.0, 18.6, 16.3, -4.7, -4.9; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{SiH}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.1968, found: 367.1957.

5-hydroxy-6-((1R,2R)-1-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-1-naphthonitrile (60)

To a stirred mixture of dry KOtBu (0.149 g, 1.33 mmol, 1.3 eq), dry THF (1.35 mL) and *trans*-2-butene (0.27 mL, 3.06 mmol, 3.0 eq), *n*-BuLi in hexane (2.5 M, 0.53 mL, 1.33 mmol, 1.3 eq) was added over 15 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After complete addition, the mixture was stirred for 20 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the resulting orange solution (+)-B-methoxydiisopinocampheylborane (0.420 g, 1.33 mmol, 1.3 eq) in Et₂O (1.35 mL) was added dropwise over 20 minutes. After stirring the reaction mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, boron trifluoride etherate (0.18 mL, 1.43 mmol, 1.4 eq) was added dropwise. Then a solution of aldehyde **43** (0.200 g, 1.02 mmol, 1.0 eq) in THF (14 mL) was added dropwise via cannula. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and then treated with H₂O₂ (35 %, 2.5 mL) and NaOH (3M, 1.2 mL). After heating the reaction mixture to reflux for 1 h, saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous Na₂SO₄ solutions, NH₄Cl solution and brine solutions before dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified via flash chromatography (SiO₂, toluene + 2.5% MeOH) to give **60** (178 mg, 0.704 mmol, 69%, *dr* (*anti/syn*): > 20:1, *ee*: 96%) as a yellow gum.

$R_f = 0.37$ (CyHex/EtOAc = 4:1); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.10 (s, 1H), 8.53 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.83 (ddd, $J = 17.5, 9.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 152.4, 139.8, 133.2, 133.1, 129.5, 128.0, 125.5, 124.2, 119.1, 118.9, 118.2, 115.7, 109.6, 79.8, 45.6, 16.9; **HRMS** (ESI-): calculated for C₁₆H₁₄NO₂⁺ [M+H]⁺ : 252.1030, found: 252.1011.

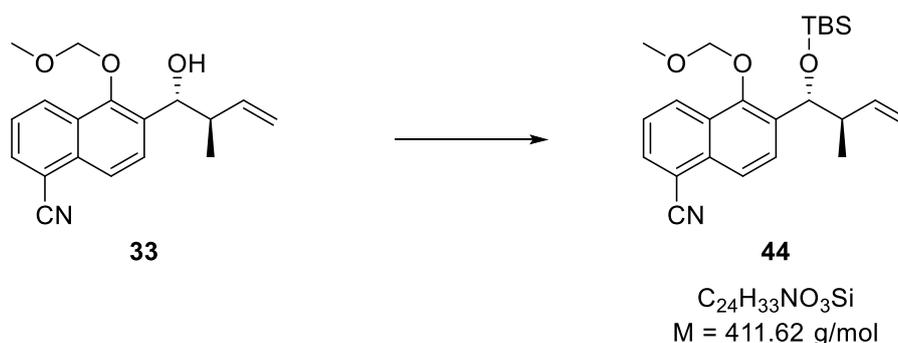
6 Experimenteller Teil

The diastereomeric ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ comparison of the integrals of the single vinylic proton. The enantiomeric excess was determined by HPLC.

Tabelle 9: HPLC configuration for the determination of the enantiomeric excess of compound **60**.

analytical HPLC	
system	System B
column	Chiralpak IG-U
particle diameter	< 2 μm
column length	100 mm
internal diameter	3.0 mm
solvent	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 19:1
temperature	25 $^\circ\text{C}$
flow rate	0.85 mL/min

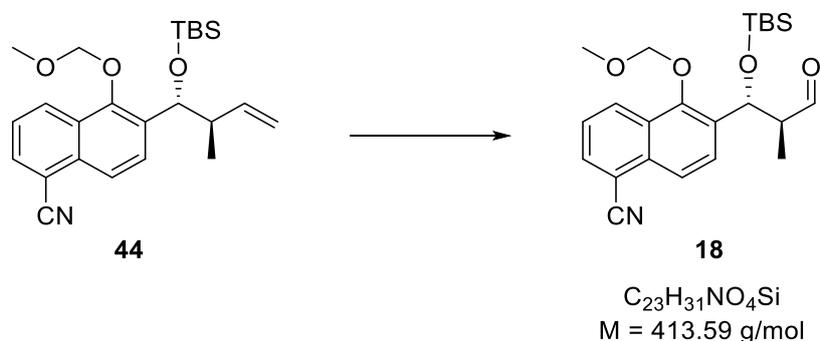
6.2.5 Abschluss der Synthese der Westfragmente

6-((1R,2R)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-3-en-1-yl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (**44**)

To a stirred solution of **33** (272 mg, 0.915 mmol, 1.0 eq), dry pyridine (0.15 ml, 1.8 mmol, 2.0 eq) and dry DCM (10 mL) was added TBSOTf (363 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq) at -20 °C. The reaction mixture was stirred for 4 hours at this temperature. After warming to room temperature, water (10 ml) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The collected organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 4:1) gave **44** (0.363 g, 0.883 mmol, 96%) as a pale-yellow oil.

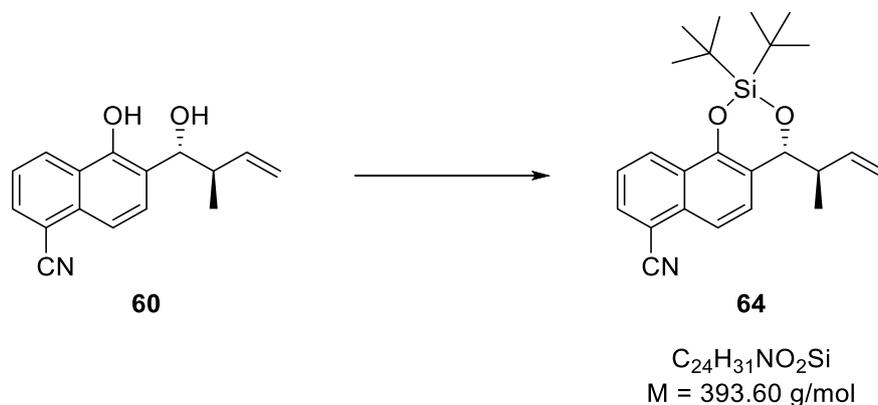
R_f = 0.41 (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +2.9° (c = 0.75 in Chloroform); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.30 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J = 17.2, 10.3, 8.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 10.3, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 4.80 (ddd, J = 17.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.54 (dqddd, J = 8.1, 6.9, 4.7, 1.0, 0.8 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.24 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.4, 140.0, 135.5, 133.2, 132.5, 129.2, 128.0 (2C), 125.0, 121.0, 118.0, 115.3, 110.5, 100.9, 72.7, 57.6, 45.9, 26.0 (3C), 18.3, 17.7, -4.6, -4.9; HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₃₃NO₃SiNa⁺ [M+Na]⁺ : 434.2122, found: 434.2115.

6-((1R,2S)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-oxopropyl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (18)^[95,123]



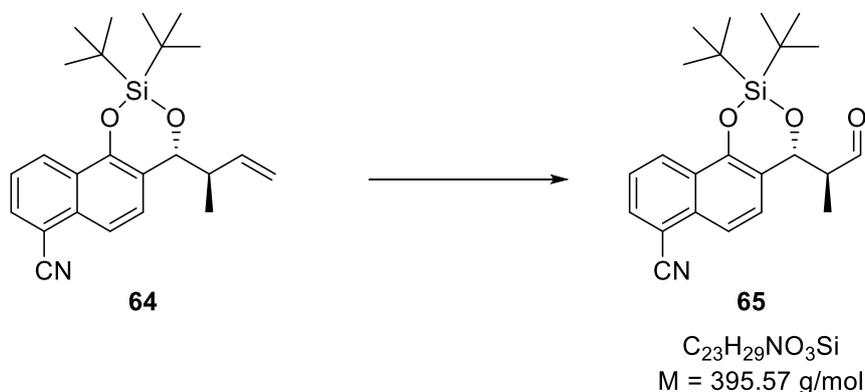
To a solution of **44** (300 mg, 0.729 mmol, 1.0 eq) in dioxane-water (3:1, 8 mL) were added 2,6-lutidine (0.62 g, 5.8 mmol, 8.0 eq) OsO_4 (2.5 w/w % in *tert*-butanol, 0.25 mL, 0.02 mmol) and NaIO_4 (0.62 g, 2.9 mmol, 4.0 eq). The reaction was vigorously stirred at room temperature for 3.5 h before DCM (10 mL) and water (20 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine solutions and dried over MgSO_4 . Purification with flash chromatography (SiO_2 , CyHex/EtOAc = 4:1) gave **18** (217 mg, 0.525 mmol, 72%) as a yellow oil.

$R_f = 0.39$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.0^\circ$ (c = 0.4 in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.30 (dt, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (qdd, $J = 6.9, 6.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), -0.23 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 204.0, 151.0, 133.6, 133.5, 133.0, 128.1, 128.0, 127.9, 125.5, 122.1, 117.8, 110.8, 101.0, 70.5, 57.7, 54.1, 25.8 (3C), 18.2, 11.2, -4.6, -5.1; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 436.1915, found: 436.1909.

(R)-4-((R)-but-3-en-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (64)

To a solution of **60** (1.7 mg, 6.84 mmol, 1.0 eq) and DMAP (0.417 mg, 3.42 mmol, 0.5 eq) in dry pyridine (4.5 mL) and dry DCM (22 mL) was added DTBSOTf (4.53 g, 3.36 mL, 10.3 mmol, 1.5 eq) dropwise. After stirring for 7 h at room temperature 30 mL water were added and the phases separated. The aqueous layer was extracted with DCM (1 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . Purification via flash chromatography (SiO_2 , CyHex/EtOAc = 10:1) gave **60** (2.57 g, 6.53 mmol, 95%) as a yellow gum.

$R_f = 0.61$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.8^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.56 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 5.90 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 7.3$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.06 (ddd, $J = 17.4, 1.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 10.5, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.03 (dddd, $J = 8.9, 6.9, 5.6, 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 150.8, 139.6, 133.4, 133.2, 128.1, 127.9, 127.2, 124.9, 124.3, 118.4, 117.1, 116.3, 110.1, 77.9, 43.3, 27.5 (3C), 27.3 (3C), 22.6, 21.3, 17.7; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SiH}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.2197, found: 397.2196.

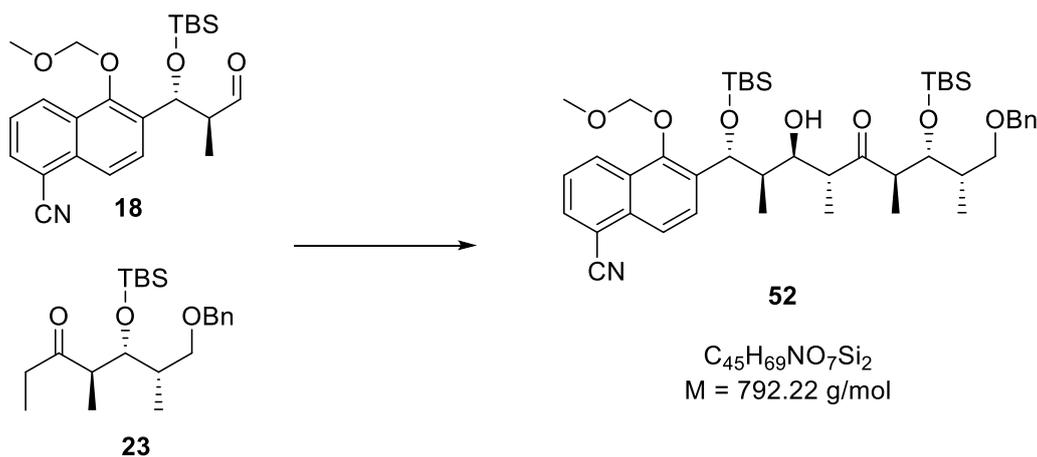
(R)-2,2-di-tert-butyl-4-((S)-1-oxopropan-2-yl)-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (65)

To a solution of **64** (1.86 g, 4.73 mmol, 1.0 eq) in dioxane-water (3:1, 80 mL) were added 2,6-lutidine (2.2 mL, 18.9 mmol, 4.0 eq), OsO₄ (2.5 w/w % in *tert*-butanol, 1.8 mL, 0.12 mmol) and NaIO₄ (4.04 g, 18.9 mmol, 4.0 eq). The reaction was vigorously stirred at room temperature for 18 h before DCM (60 mL) and water (120 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organic layer was washed with brine solutions and dried over MgSO₄. Purification with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 10:1) gave **65** (1.37 mg, 3.46 mmol, 73%) as a yellow oil.

R_f = 0.52 (CyHex/EtOAc = 4:1); **[α]_D²⁰** = +46.7° (c = 1.0 in Chloroform); **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dt, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.11 (dtt, *J* = 11.4, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.5, 150.3, 133.3, 133.1, 127.6, 126.8, 126.7, 125.0, 122.1, 117.9, 117.6, 110.0, 75.7, 51.8, 27.3 (3C), 27.0 (3C), 22.3, 20.7, 11.7; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₂₃H₂₉NO₃SiH⁺ [M+H]⁺ : 396.1989, found: 396.1985.

6.2.6 Verknüpfung von Ost- und Westfragment

6-((5R,6R,7R,8R,10R,11R)-11-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-7-hydroxy-2,2,3,3,6,8,10,13,13,14,14-undecamethyl-9-oxo-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan-5-yl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (**52**)



To a solution of protected ketone **23** (339 mg, 0.895 mmol, 1.0 eq) in dry THF (1.79 mL) at -78 °C was added LHMDS (1.97 mL of a 0.5 M solution in THF, 0.985 mmol) dropwise and the resulting yellow solution was stirred at -78 °C for 5 minutes and then at -50 °C for a further 60 minutes. After cooling the reaction mixture to -78 °C aldehyde **18** (370 mg, 0.895 mmol, 1 eq) in dry THF (4.48 mL) was added dropwise over 15 min and the mixture was stirred for 4 hours. Then the mixture was diluted with Et₂O (6 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (6 mL) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine solutions, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 10:1) to give **52** (219 mg, 0.276 mmol, 31%, *dr* ~ 5:1) as a yellow gum.

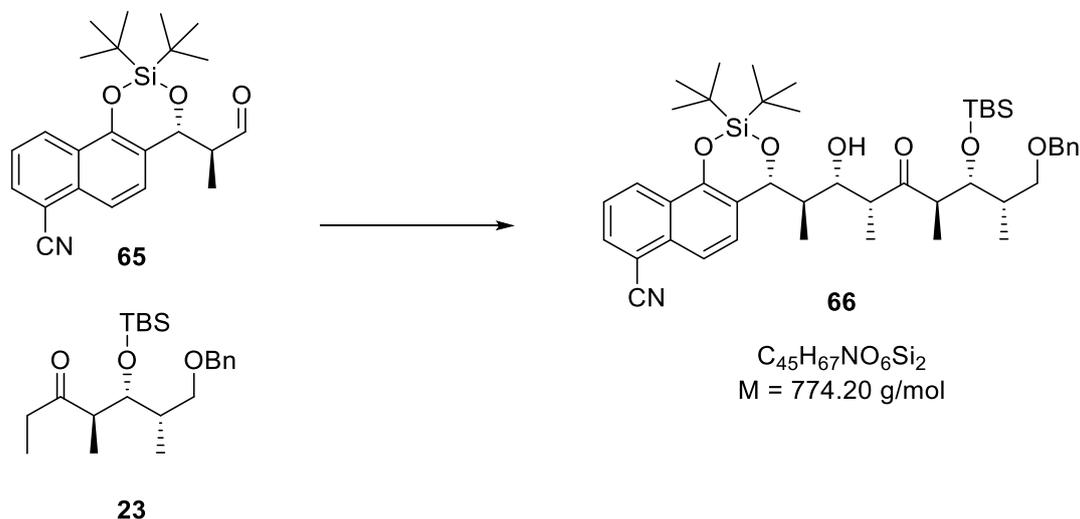
6 Experimenteller Teil

Tabelle 10: HPLC configuration for analysis and semipreparative separation of compound **52**.

semipreparative HPLC	
system	System D
column	Eurospher II 100-5 Phenyl
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	16 mm
solvent	ACN/Water 17:3
temperature	RT
flow rate	16.0 mL/min

$R_f = 0.13$ (CyHex/EtOAc = 10:1); **$^1\text{H-NMR}$** (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 5.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 9.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.00 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.78 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 – 0.88 (m, 15H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), -0.26 (s, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 215.8, 150.7, 138.7, 134.9, 133.4, 132.7, 128.4 (2C), 128.2, 128.0, 127.7 (2C), 127.6, 125.3, 121.9, 117.9, 110.7, 100.9, 73.4, 73.0, 72.5, 71.8, 57.7, 52.0, 48.6, 41.0, 36.4, 26.3 (3C), 26.0 (3C), 18.6, 18.2, 12.8, 12.6, 11.2, 9.9, -3.4, -4.7, -4.9, -5.1; **HRMS** (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814.4505, found: 814.4506.

(R)-4-((2R,3S,4R,6R,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-4,6,8-trimethyl-5-oxononan-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (66**)**



Diphenylamine (81 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in dry THF (1.2 mL) *n*-BuLi (0.30 mL, 0.48 mmol, 1.6 M in hexane) was added at -78°C and the solution was stirred for 10 minutes at 0°C. Then the solution was cooled to -78°C and a solution of protected ketone **23** (121 mg, 0.32 mmol 1.0 eq) in dry THF (0.8 mL) was added dropwise over 10 minutes. The reaction was stirred for 1.5 h at this temperature before aldehyde **65** (192 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq) in THF (1.2 mL) was added dropwise over 10 minutes. The reaction was stirred at this temperature for 2 hours. Then the reaction was diluted with Et₂O (4 mL) and quenched with PH-7 buffer solution (3 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine solutions, dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification by flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 15:1 + 0.5 % TEA) gave **66** (174 mg, 225 μmol, 70 %) as a white solid.

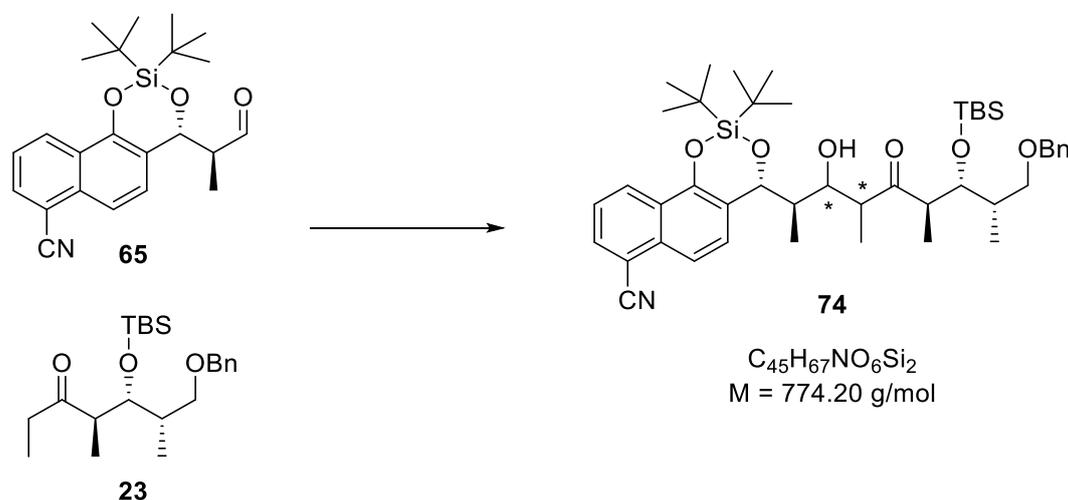
6 Experimenteller Teil

Tabelle 11: HPLC configuration for analysis and semipreparative separation of compound **66**.

semipreparative HPLC	
system	System D
column	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	16.0
solvent	MeOH
temperature	25
flow rate	16.0 mL/min

$R_f = 0.41$ (CyHex/EtOAc = 10:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.6^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.55 (dt, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 2H), 4.31 (dt, $J = 9.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.09 (dq, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.78 (qd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.43 (dtt, $J = 13.7, 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 216.4, 150.2, 139.3, 133.5, 133.2, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 128.0, 127.2, 125.1, 124.5, 118.3, 117.3, 110.2, 78.5, 73.7, 73.7, 73.6, 73.4, 49.1, 48.9, 42.2, 36.8, 27.7 (3C), 27.4 (3C), 26.5 (3C), 22.6, 21.0, 18.9, 14.7, 14.0, 11.1, 7.5, -3.3, -4.4; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{67}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 796.4399, found: 796.4412.

(4R)-4-((2R,6R,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-4,6,8-trimethyl-5-oxononan-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (74**)**



A solution of chlorodicyclohexylborane (1 M in hexane, 79 μ L, 79 μ mol, 1.5 eq) in dry Et₂O (44 μ L) was cooled to -78 °C and dry triethylamine (11 μ L, 79 μ mol, 1.5 eq) was added. Then ketone **23** (20 mg, 53 μ mol, 1 eq) in dry THF (0.66 mL) was added and the solution was allowed to warm to 0 °C. After stirring for 2 h at this temperature, the solution was recooled to -78 °C and aldehyde **65** (31 mg, 79 μ mol, 1.5 eq) in dry THF (0.2 ml) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C and then at -30 °C for further 1.5 h. The resulting milky reaction mixture was allowed to warm to 0 °C, before addition of MeOH (0.2 mL), pH 7 phosphate buffer (0.2 mL) and H₂O₂ (35 %, 0.2 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature and the phases were separated. After extracting the aqueous phase with EtOAc (3 x 2 mL), the combined organic phases were washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ to remove excess of H₂O₂ and then washed with brine solutions. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was first purified with flash chromatography (SiO₂, CyHex/EtOAc = 15:1 + 0.5% NEt₃) to give a mixture of diastereomers (7.0 mg). Further purification with HPLC yielded one single diastereomer **74** (3.6 mg, 4.7 μ mol, 9%, 18% brsm) as a colourless gum.

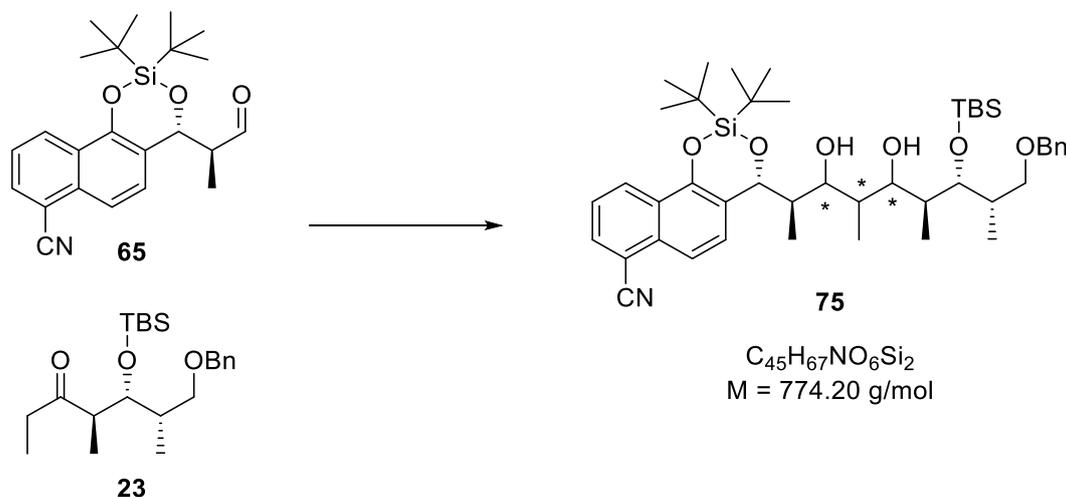
6 Experimenteller Teil

Tabelle 12: HPLC configuration for analysis and semipreparative separation of compound **74**.

semipreparative HPLC	
system	System D
column	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	16 mm
solvent	MeOH
temperature	RT
flow rate	15.0 mL/min

$R_f = 0.26$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.54 (dt, $J = 8.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.7$, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5$, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 5.8$, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (td, $J = 7.3$, 4.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.0$, 8.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.0$, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.09 (qd, $J = 7.1$, 5.8 Hz, 1H), 3.02 (qd, $J = 7.2$, 4.6 Hz, 1H), 2.50 (pd, $J = 7.0$, 3.7 Hz, 1H), 2.00 (dtd, $J = 8.3$, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 218.5, 150.0, 139.2, 133.2, 133.1, 128.8 (2C), 128.6, 128.3 (2C), 128.0, 128.0, 127.2, 125.3, 124.9, 118.5, 117.0, 110.1, 77.3, 77.3, 73.9, 73.5, 72.1, 52.1, 48.7, 43.4, 36.7, 27.7 (3C), 27.3 (3C), 26.4 (3C), 22.6, 21.0, 18.8, 15.8, 15.6, 12.5, 12.2, -3.6, -4.6.

(4R)-4-((2R,6S,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,5-dihydroxy-4,6,8-trimethylnonan-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (75**)**



A solution of chlorodicyclohexylborane (1 M in hexane, 79 μ L, 79 μ mol, 1.5 eq) in dry Et₂O (44 μ L) was cooled to -15 °C and dry triethylamine (11 μ L, 79 μ mol, 1.5 eq) was added. Then ketone **23** (20 mg, 53 μ mol, 1 eq) in dry Et₂O (15 μ L) was added. After stirring for 2 h at this temperature, aldehyde **65** (31 mg, 79 μ mol, 1.5 eq) in dry THF (0.2 ml) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at this temperature before cooled to -78°C. Then LiBH₄ (4 mol/L in THF, 66 μ L, 265 μ mol, 5.0 eq) was added dropwise and the solution stirred for further 2 h. The cooling bath was removed and Et₂O (1 mL) was added. Then aqueous saturated solution of NH₄Cl (1 mL) was added and mixture stirred until no more gas formation was observed. The phases were separated and the aqueous phase extracted with Et₂O (3 x 2mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, evaporated under reduced pressure and purified *via* HPLC to give one single diastereomer **75** (3.5 mg, 4.5 μ mol, 9%) as a colorless gum.

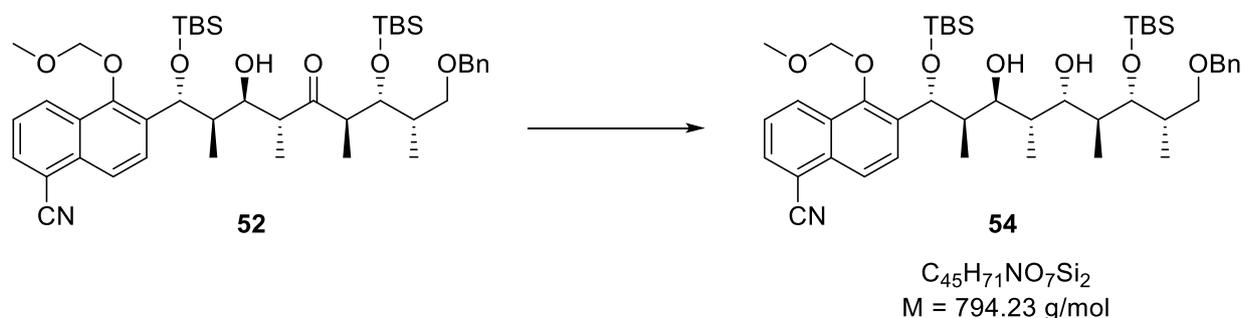
6 Experimenteller Teil

Tabelle 13: HPLC configuration for analysis and semipreparative separation of compound **75**.

semipreparative HPLC	
system	System D
column	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	16 mm
solvent	$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:9
temperature	RT
flow rate	15.0 mL/min

$R_f = 0.67$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.5^\circ$ (c = 0.39 in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.54 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 6H), 5.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 8.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.22 (s, OH), 3.21 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.47 (qdd, $J = 7.2, 6.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.27 (ddq, $J = 8.6, 8.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.23 (dqdd, $J = 8.9, 6.9, 5.9, 0.8$ Hz, 1H), 2.14 (qdd, $J = 7.2, 4.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 150.1, 139.6, 133.4, 133.2, 129.3, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.9, 127.2, 124.9, 124.8, 118.4, 116.9, 110.2, 80.7, 79.7, 76.6, 75.1, 73.3, 70.1, 45.9, 42.7, 36.3, 34.4, 27.7 (3C), 27.3 (3C), 26.3 (3C), 22.5, 20.8, 18.8, 15.3, 14.1, 12.6, 12.2, -3.7, -4.4; **HRMS** (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 776.4736, found: 776.4738.

6-((5R,6R,7S,8S,9S,10S,11R)-11-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-7,9-dihydroxy-2,2,3,3,6,8,10,13,13,14,14-undecamethyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan-5-yl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (54**)**



Preparation of $Zn(BH_4)_2$: To a solution of dried $ZnCl_2$ (545 mg, 4.00 mmol, 1.0 eq) in dry Et_2O (16 mL) was added $LiBH_4$ (2 M in THF, 4.0 mL, 8 mmol, 2 eq) at room temperature. The reaction was stirred for 3 hours and results in a 0.2 M solution of $Zn(BH_4)_2$ in Et_2O /THF.

Ketone **52** (160 mg, 0.202 mmol, 1.0 eq) was dissolved in dry DCM (4 mL) and cooled to 0 °C. $Zn(BH_4)_2$ (10.0 mL, 2.0 mmol, 0.2 M in Et_2O /THF, 10 eq) was added and the reaction mixture was stirred for 5 h. Then saturated aqueous NH_4Cl solution was added and the mixture was stirred for 20 minutes at room temperature. The phases were separated and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified *via* flash chromatography (SiO_2 , CyHex/ $EtOAc$ = 10:1) to give **54** (63.8 mg, 81.1 μ mol, 40%) as a colourless gum.

R_f = 0.30 (CyHex/ $EtOAc$ = 4:1); 1H -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ [ppm] = 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 3.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 14.4, 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.78 (ddd, J = 11.2, 7.2, 4.7 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), -0.21 (s, 3H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 150.5, 138.2, 135.0, 133.4, 132.7, 128.6 (2C), 127.9 (2C), 127.9, 125.2, 121.5, 117.9, 110.7, 101.0, 74.7, 74.6, 73.3, 72.9, 71.5, 71.1, 57.7, 42.2, 40.9, 37.7, 35.0, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.3, 18.2, 12.5,

6 Experimenteller Teil

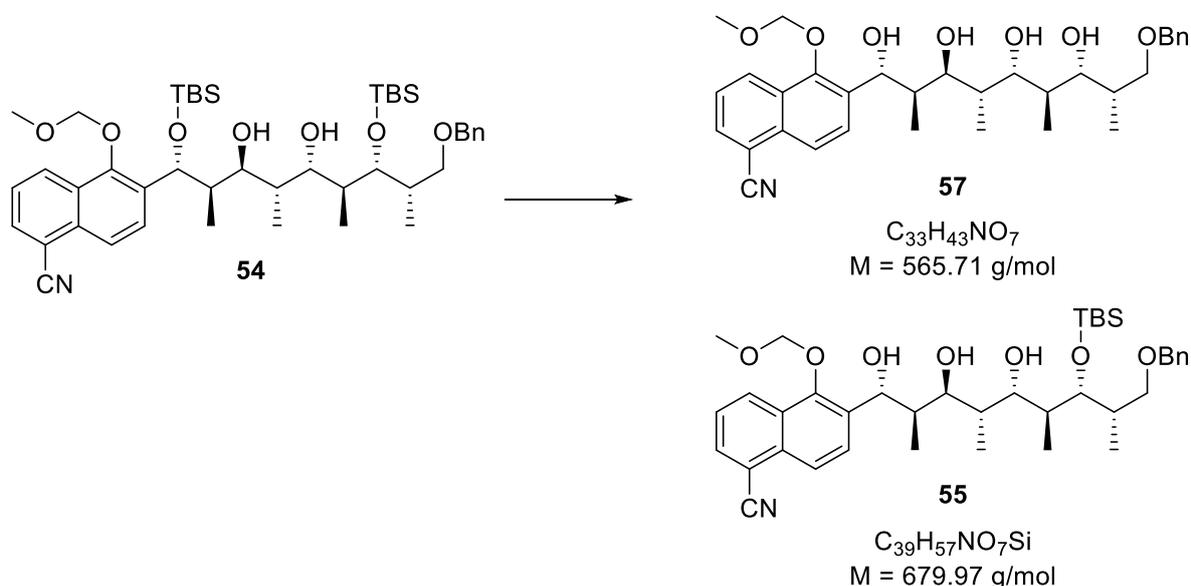
11.6, 10.9, 9.1, -4.2, -4.7, -4.7, -5.0; **HRMS** (ESI+): calculated for $C_{45}H_{73}NO_7Si_2Na^+$ $[M+Na]^+$
: 816.4661, found: 816.4655.

6.2.7 Studien zur Entschützung von Diol **54**

6-((1R,2R,3S,4S,5R,6R,7R,8S)-9-(benzyloxy)-1,3,5,7-tetrahydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonyl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (**57**)

and

6-((1R,2R,3S,4R,5S,6S,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,3,5-trihydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonyl)-5-(methoxymethoxy)-1-naphthonitrile (**55**)



Method A

TBS-protected alcohol **54** (4.5 mg, 5.7 μ mol, 1.0 eq) was dissolved in MeOH and DCM (2 mL, 1:1) at room temperature and PPTS (1.5 mg, 5.9 μ mol, 1 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 10 days before addition of pH-7 buffer (1 mL) at 0 °C. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 3 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, the solvent was evaporated and the residue was purified via reversed phase silica gel flash chromatography (ACN:H₂O = 3:1) to give **57** (2.2 mg, 3.9 μ mol, 68%) as the main product (white solid) and **55** (0.5 mg, 2.2 μ mol, 13%) as a side product.

Analytical data for **57**

R_f = 0.26 (EtOAc/CyHex = 4:1); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 8.33 (dt, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 6H), 5.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.0 Hz,

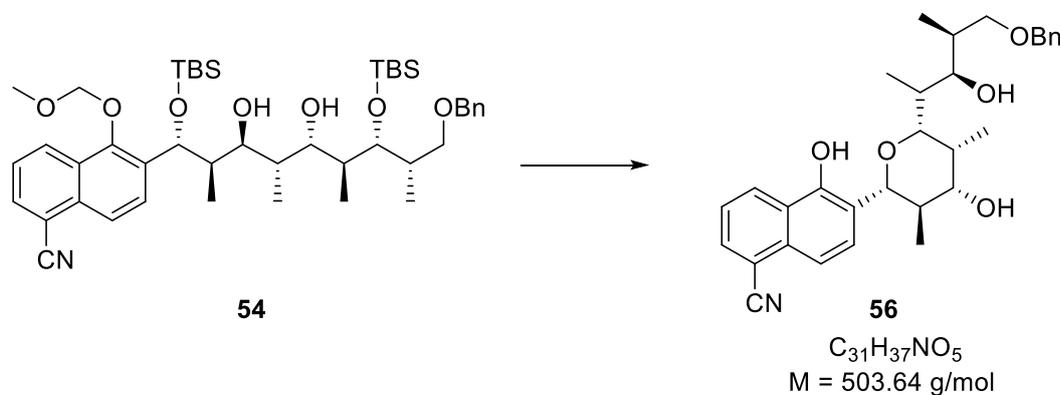
6 Experimenteller Teil

1H), 4.54 – 4.48 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.79 (dq, $J = 11.1, 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.68 (ddq, $J = 9.3, 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 151.6, 138.6, 135.8, 133.7, 133.2, 129.0 (2C), 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2 (2C), 125.7, 122.0, 118.3, 110.9, 101.4, 81.5, 76.7, 76.6, 74.1, 73.7, 73.0, 58.3, 40.2, 38.3, 38.1, 35.5, 12.9, 11.0, 10.3, 9.7; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 588.2932, found: 588.2944.

Analytical data for 55

$R_f = 0.66$ (EtOAc/CyHex = 4:1); **$^1\text{H-NMR}$** (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.33 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 5H), 5.30 – 5.28 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.81 (ddd, $J = 10.3, 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J = 9.0, 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 151.0, 138.1, 135.3, 133.1, 132.6, 128.4 (2C), 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 125.1, 121.4, 117.7, 110.3, 100.8, 74.4, 74.1, 73.2, 73.2, 72.5, 72.3, 57.7, 41.3, 39.7, 37.1, 35.8, 25.7 (3C), 18.1, 12.0, 12.0, 10.4, 9.9, -4.5, -5.1; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_7\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 702.3797, found: 702.3813.

6-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-((2S,3R,4S)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)-4-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-hydroxy-1-naphthonitrile (56**)**



Method B

To a solution of diol **54** (3.0 mg, 3.8 μ mol, 1.0 eq) in MeOH/DCM (1:1, 0.4 mL) was added CSA (1.0 mg, 3.8 μ mol, 1 eq.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 26 h before the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification via flash chromatography (SiO₂, EtOAc/ CyHex = 2:1) gave **56** (1.5 mg, 2.6 μ mol, 68%) as a white solid.

Method C

A solution of diol **54** (2.5 mg, 3.1 μ mol, 1.0 eq) in 2 N acetic acid (0.2 mL) was stirred for 5 h at room temperature. No reaction was observed via TLC and the mixture was diluted with 0.2 mL THF before heated to 80 °C for 14 h. After cooling to room temperature saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 3 mL) and the combined organic extracts dried over Na₂SO₄. Purification *via* reversed phase silica gel flash chromatography (ACN:H₂O = 3:1) gave **56** (1.0 mg, 2.0 μ mol, 64%) as a white solid.

Method D

To a solution of diol **54** (3.0 mg, 3.8 μmol , 1.0 eq) in DCM (0.9 mL) was added B-Bromocatecholborane (0.2 M in THF, 0.35 mL, 6.8 μmol , 1.8 eq) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 2 h at this temperature. No reaction was observed via TLC and the reaction mixture was allowed to warm to 0°C over 2 h and stirred for further 24 h at this temperature. Then the mixture was diluted with DCM (2.0 mL) and 0.5 M NaOH (1.0 mL) was added. After extracting with EtOAc (3 x 3 mL) the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Purification *via* reversed phase silica gel flash chromatography (ACN:H₂O = 3:1) gave **56** (1.1 mg, 2.2 μmol , 57%) as a white solid.

Method E

To a solution of diol **54** (3.3 mg, 4.2 μmol , 1.0 eq) in DCM (0.7 mL) was added $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (2.0 mg) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 48 h before addition of saturated aqueous NaHCO_3 solution (2 mL). After extracting with EtOAc (3 x 3 mL) the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Purification *via* reversed phase silica gel flash chromatography (ACN:H₂O = 3:1) gave **56** (1.3 mg, 2.6 μmol , 41%) as a white solid.

Preparation of $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$

To a solution of 4.14 g (0.03 mol) of $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in H_2O (20 mL) in a 100-mL beaker containing a stir bar was added 10 g of SiO_2 (column chromatographic grade, 60 Å, 200-400 mesh). The mixture was stirred for 15 min and then gently heated on a hot plate, with intermittent swirling, until a free-flowing white solid was obtained. The catalyst was further dried by placing the beaker in an oven maintained at 120°C for at least 48 h prior to use.^[124]

Method F

To a solution of diol **54** (5.0 mg, 6.3 μmol , 1.0 eq) in DCM (50 μL mL) was added TMSBr (3 μL , 25 μmol , 4.0 eq) at -30°C . The reaction mixture was stirred for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature over a period of 1 hour. Then saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL) was added. After extracting with EtOAc (3 x 2 mL) the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Purification *via* reversed phase silica gel flash chromatography (ACN:H₂O = 3:1) gave **56** (1.9 mg, 3.8 μmol , 60%) as a white solid.

6 Experimenteller Teil

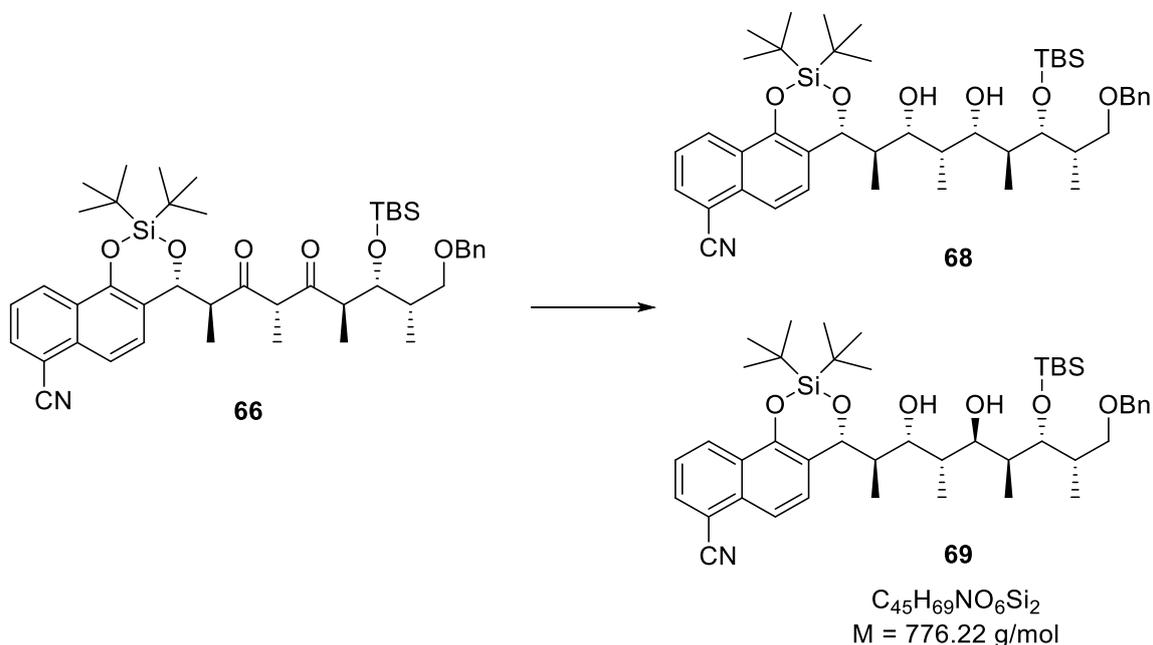
$R_f = 0.45$ (EtOAc/CyHex = 4:1); **$^1\text{H-NMR}$** (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.52 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 5H), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 10.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.28 (tt, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 9H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.9, 138.6, 133.4, 133.3, 129.3, 128.5 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 127.7, 125.5, 124.3, 118.8, 118.1, 116.1, 109.7, 86.4, 86.1, 76.5, 76.4, 74.1, 73.4, 37.8, 37.0, 36.7, 36.0, 13.9, 12.3, 9.9, 6.2; **HRMS** (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504.2744, found: 504.2734.

6.2.8 Abschluss der Totalsynthese

(R)-4-((2R,3R,4S,5S,6S,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,5-dihydroxy-4,6,8-trimethylnonan-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (68)

and

(R)-4-((2R,3R,4S,5R,6S,7R,8S)-9-(benzyloxy)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,5-dihydroxy-4,6,8-trimethylnonan-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-4H-naphtho[1,2-d][1,3,2]dioxasiline-7-carbonitrile (69)



A solution of chlorodicyclohexylborane (0.58 mL, 0.58 mmol, 1.0 M in cyclohexane) and dry triethylamine (0.081 mL, 0.58 mmol, 1.5 eq) in dry THF (1.5 mL) was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of ketone **66** (300 mg, 0.388 mmol, 1.0 eq) in THF (2.0 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 1.75 h and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. LiBH_4 (0.49 mL, 1.94 mmol, 4 M in THF) was added and the reaction was stirred for 20 h at this temperature. Then Et_2O (20 mL) was added and the mixture was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After adding saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL) the mixture was stirred for 20 min at rt. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with Et_2O (2 x 20 mL) and DCM (1 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification by flash chromatography (C_{18} -reversed phase silica gel, $\text{MeCN}:\text{Et}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O} = 6:1:1 \rightarrow \text{MeCN}:\text{Et}_2\text{O} = 6:1$) gave **68** (173 mg, 223 μmol , 58%) as a white solid together with diastereomer **69** (81 mg, 104 μmol , 27%).

6 Experimenteller Teil

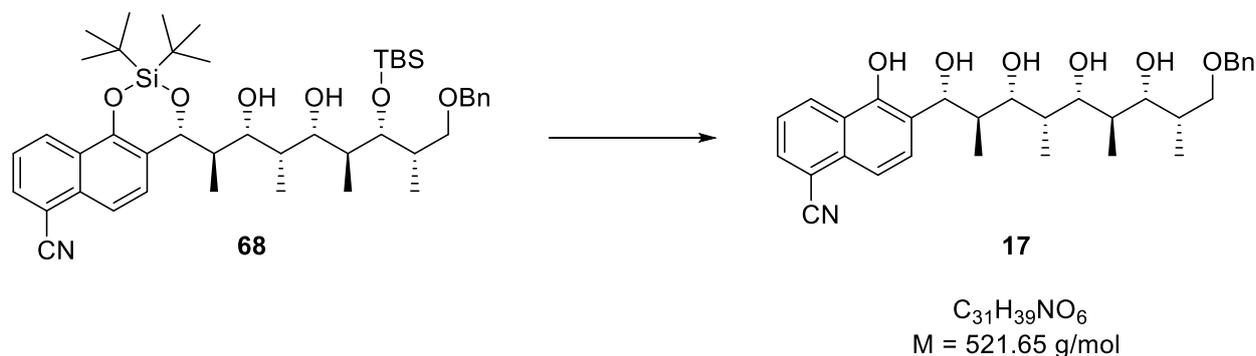
Analytical data for compound **68**.

$R_f = 0.62$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.4^\circ$ (c = 1.0 in DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.90 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 5.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 2.51 (dq, J = 11.1, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 2.08 (pd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 150.3, 139.6, 133.3, 133.0, 128.8 (2C), 128.3, 128.1, 128.0 (2C), 127.9, 127.1, 124.9, 118.4, 116.9, 110.1, 79.0, 78.2, 76.5, 75.4, 73.1, 70.8, 42.6, 34.8, 32.1, 27.8 (3C), 27.5 (3C), 26.3 (3C), 22.7, 21.0, 18.7, 12.9, 10.7, 3.8, -3.9, -4.5; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 776.4736, found: 776.4744.

Analytical data for compound **69**.

$R_f = 0.69$ (CyHex/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.6^\circ$ (c = 1.0 in DCM); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.54 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 5H), 5.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 9.2, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 13.4, 6.7, 2.5 Hz, 1H), 1.93 (dtd, J = 9.6, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 1.82 (dq, J = 10.8, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.05 – 1.04 (m, 12H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.00 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 149.3, 139.6, 132.9, 132.8, 128.7 (2C), 128.2, 128.0, 127.9 (2C), 127.7, 127.3, 124.6, 118.6, 116.8, 109.8, 77.8, 77.5, 76.4, 75.5, 73.1, 71.3, 42.9, 41.5, 34.8, 31.7, 28.3, 28.0, 27.8, 27.7, 27.6 (3C), 27.4 (3C), 27.3, 26.3 (3C), 22.7, 21.0, 18.6, 13.3, 10.6, 3.8, -4.0, -4.6; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 776.4736, found: 776.4746.

6-((1R,2R,3R,4S,5R,6R,7R,8S)-9-(benzyloxy)-1,3,5,7-tetrahydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonyl)-5-hydroxy-1-naphthonitrile (17)



Protected *syn*-diol **68** (65.0 mg, 83.7 μmol , 1 eq) was placed in a plastic tube and solved in dry THF (3 mL) and dry pyridine (1.4 mL). The mixture was cooled to 0°C and HF x pyridine (70 %, 1.0 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature and controlled via TLC and after full conversion Et₂O (3 mL) was added. Then saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise until no more CO₂ was formed. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (5 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated in *vacuo*. Purification by HPLC gave pentol **17** (21.9 mg, 42.0 μmol , 50%) as a white solid.

Tabelle 14: HPLC configuration for the semipreparative separation of compound **17**.

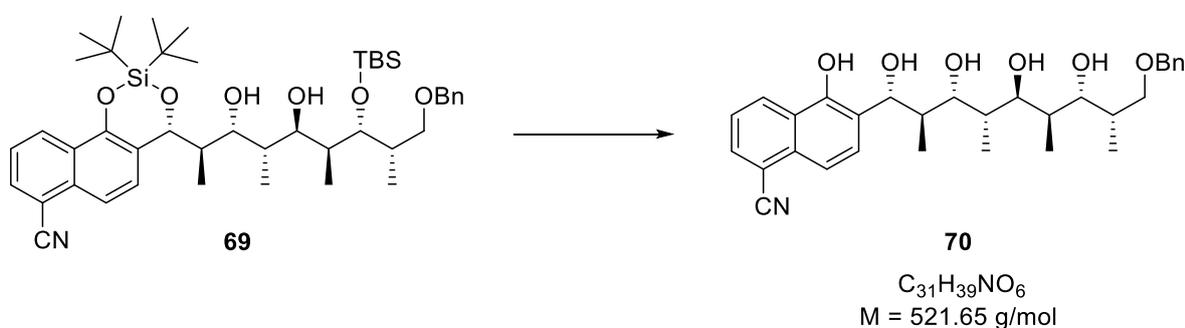
semipreparative HPLC	
system	System C
column	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20 mm
solvent	ACN/Water 3:1
temperature	RT
flow rate	28.0 mL/min

$R_f = 0.43$ (DCM + 2.5 % MeOH); $[\alpha]_D^{20} = -1.2^\circ$ (c = 1.0 in DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 10.13 (s, 1H), 8.54 (ddd, $J = 8.5, 1.2 \text{ Hz}, 0.9$, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.1, 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.65 (dd, $J = 8.5, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.49 (dd, $J = 8.5, 7.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.39 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 5.12 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.52 (q, $J = 11.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 4.02 (bs, 1H), 3.87 (dd, $J = 9.5, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.86 (dd, $J = 9.0, 1.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.83 (dd, $J = 9.6, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.72 (dd, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.59 (dd, $J = 9.0, 3.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.27 (ddq,

6 Experimenteller Teil

$J = 9.6, 7.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.93 (qddd, $J = 7.1, 3.8, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 1.83 (qdd, $J = 7.0, 1.9, 1.4$ Hz, 1H), 1.75 (ddq, $J = 9.5, 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 152.9, 138.3, 133.4, 133.3, 130.4, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 125.8, 124.3, 121.7, 118.6, 115.4, 109.9, 83.9, 83.5, 82.5, 79.2, 77.1, 74.2, 41.2, 38.5, 35.4, 35.3, 13.2, 12.9, 9.7, 4.4; **HRMS** (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522.2852, found: 522.2850.

6-((1R,2R,3R,4S,5S,6R,7R,8S)-9-(benzyloxy)-1,3,5,7-tetrahydroxy-2,4,6,8-tetramethylnonyl)-5-hydroxy-1-naphthonitrile (**70**)



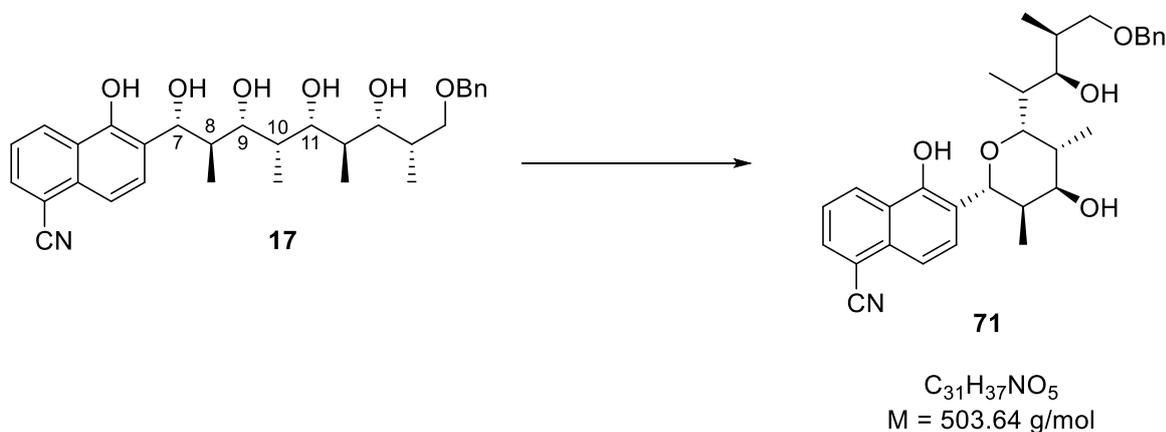
Protected *anti*-diol **69** (263.0 mg, 340 μmol , 1.0 eq) was placed in a plastic tube and solved in dry THF (17 mL) and dry pyridine (5.6 mL). The mixture was cooled to 0°C and HF x pyridine (70%, 4.8 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature and controlled via TLC and after full conversion Et_2O (15 mL) was added. Then saturated aqueous NaHCO_3 solution was added dropwise until no more CO_2 was formed. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (5 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo*. Purification by HPLC gave pentol **70** (98.0 mg, 0.188 mmol, 55%) as a white solid.

6 Experimenteller Teil

Tabelle 15: HPLC configuration for the semipreparative separation of compound **70**.

semipreparative HPLC	
system	System C
column	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20 mm
solvent	ACN/Water 3:1
temperature	RT
flow rate	28.0 mL/min

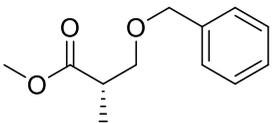
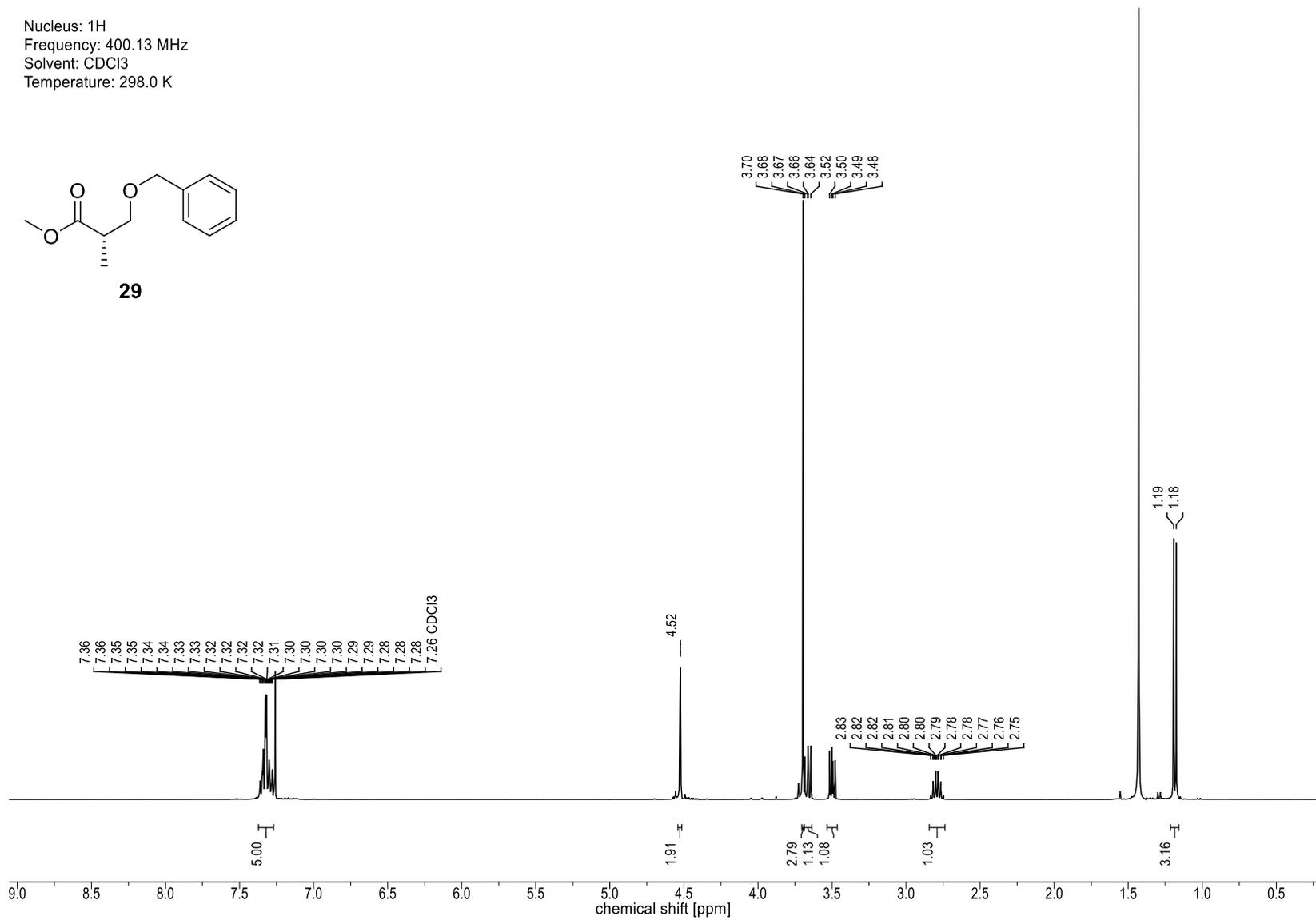
$R_f = 0.26$ (EtOAc/CyHex = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$ ($c = 1.0$ in DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.54 (dt, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.10 (dtdd, $J = 13.0, 8.8, 6.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.99 (qt, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 1.75 (tq, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 0.95 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 5H), 0.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 153.1, 139.5, 133.4, 133.4, 130.5, 128.8 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 128.0, 125.9, 124.4, 121.4, 118.6, 115.5, 110.0, 84.1, 83.8, 80.2, 75.5, 73.6, 73.2, 41.3, 35.1, 34.8, 34.8, 13.7, 12.2, 9.1, 4.4; **HRMS** (ESI+): calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522.2852, found: 522.2850.

6.2.9 Zyklisierung von Pentol **17****6-((2R,3R,4R,5R,6R)-6-((2S,3R,4S)-5-(benzyloxy)-3-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)-4-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-hydroxy-1-naphthonitrile**

Pentol **17** was dissolved in CDCl₃ at room temperature. The conversion was observed by NMR analysis.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.50 (dt, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 2.30 (dq, *J* = 11.0, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.12 (qt, *J* = 6.9, 2.9, 2.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.8, 138.7, 133.3, 133.1, 129.3, 128.4 (2C), 128.0, 127.7 (2C), 127.6, 125.4, 124.2, 119.4, 118.2, 116.1, 109.6, 82.4, 81.9, 77.2, 76.5, 74.1, 74.1, 73.3, 37.5, 37.5, 35.8, 34.2, 14.0, 12.0, 11.0, 9.8.

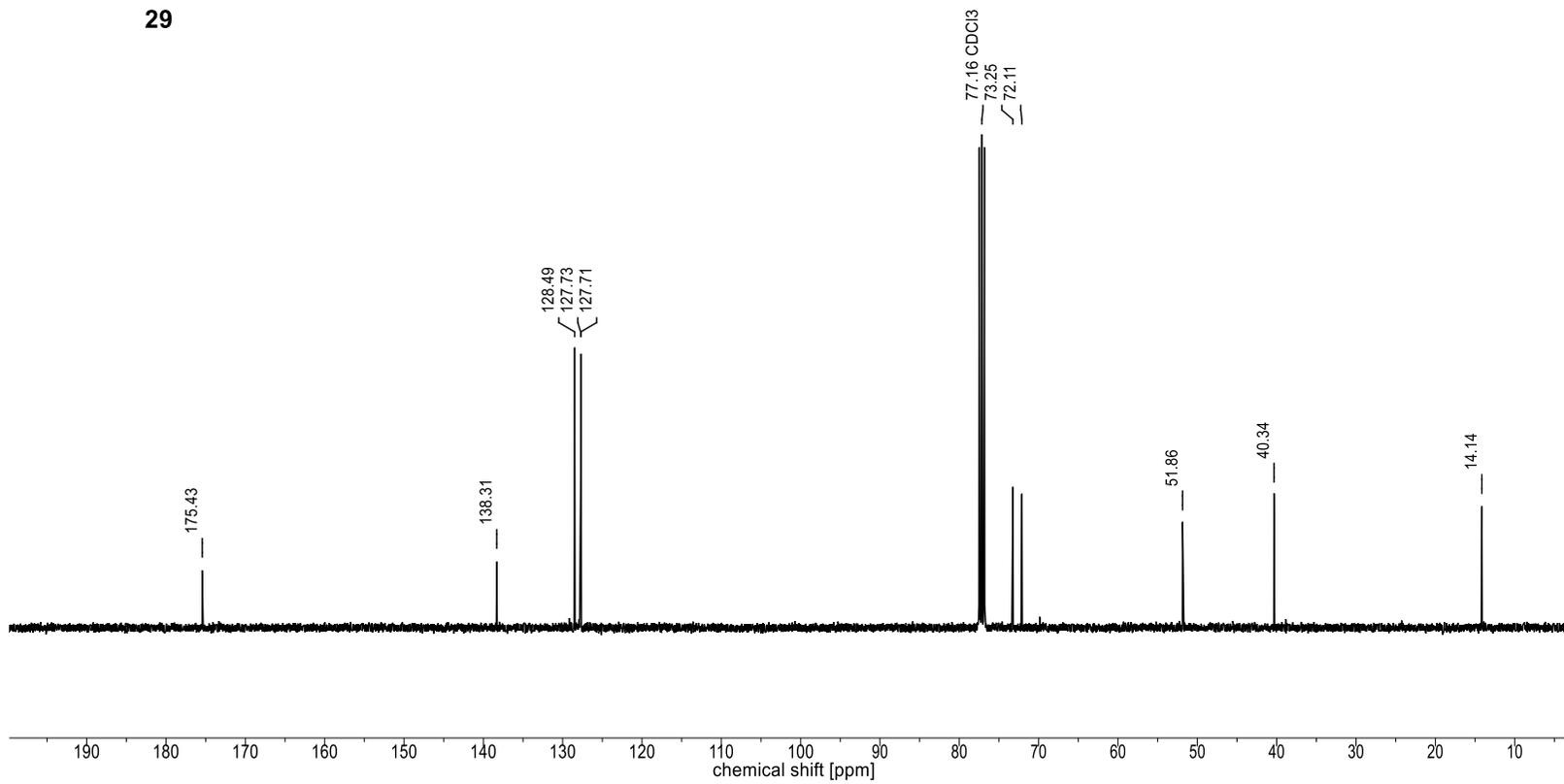
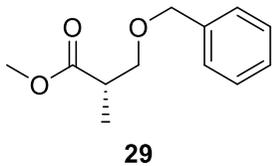
Nucleus: ^1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K

**29**

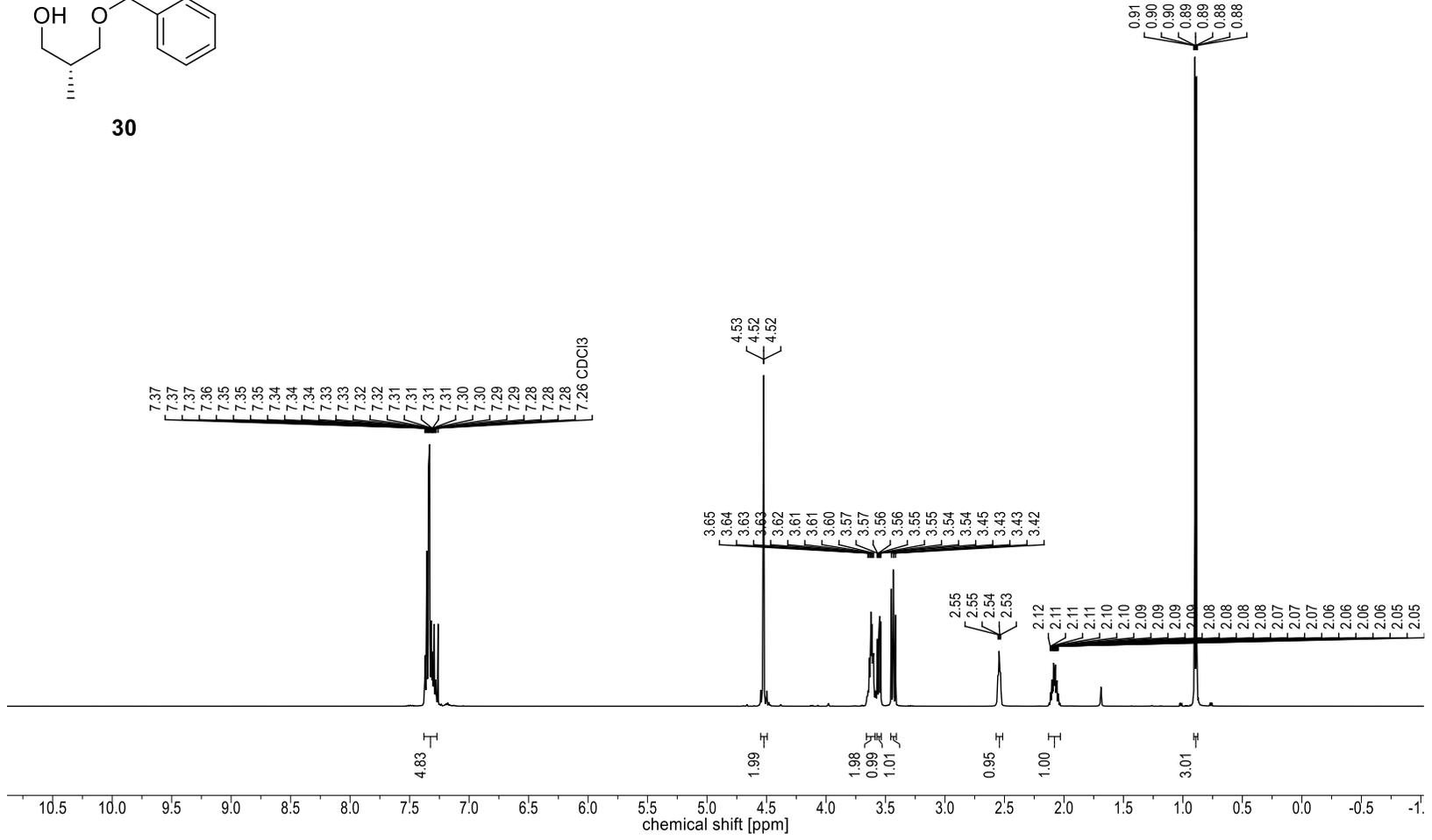
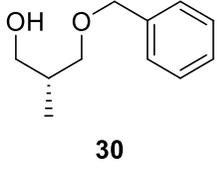
7 Spektrenanhang

7 Spektrenanhang

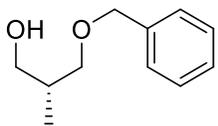
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



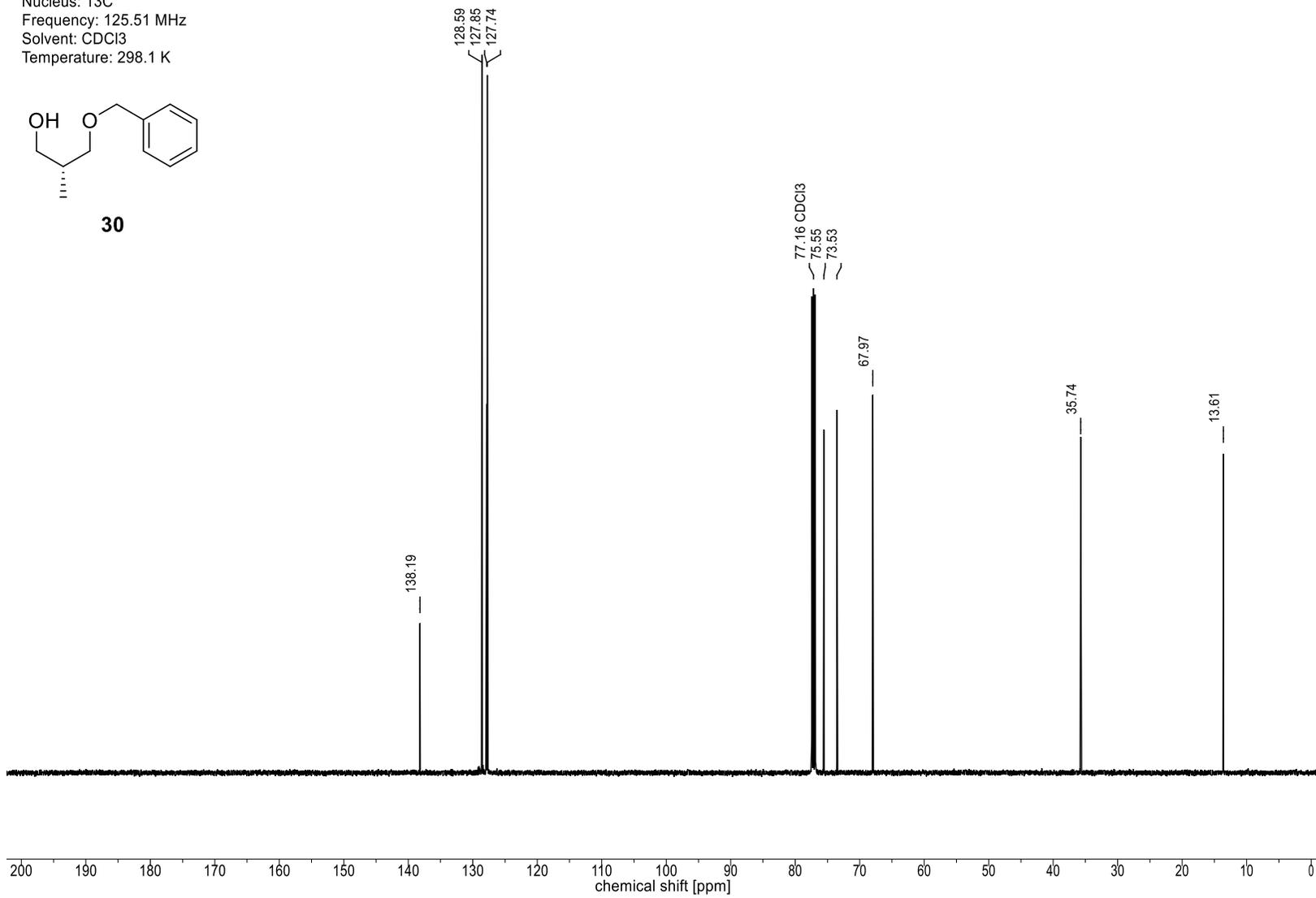
Nucleus: ^1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.1 K



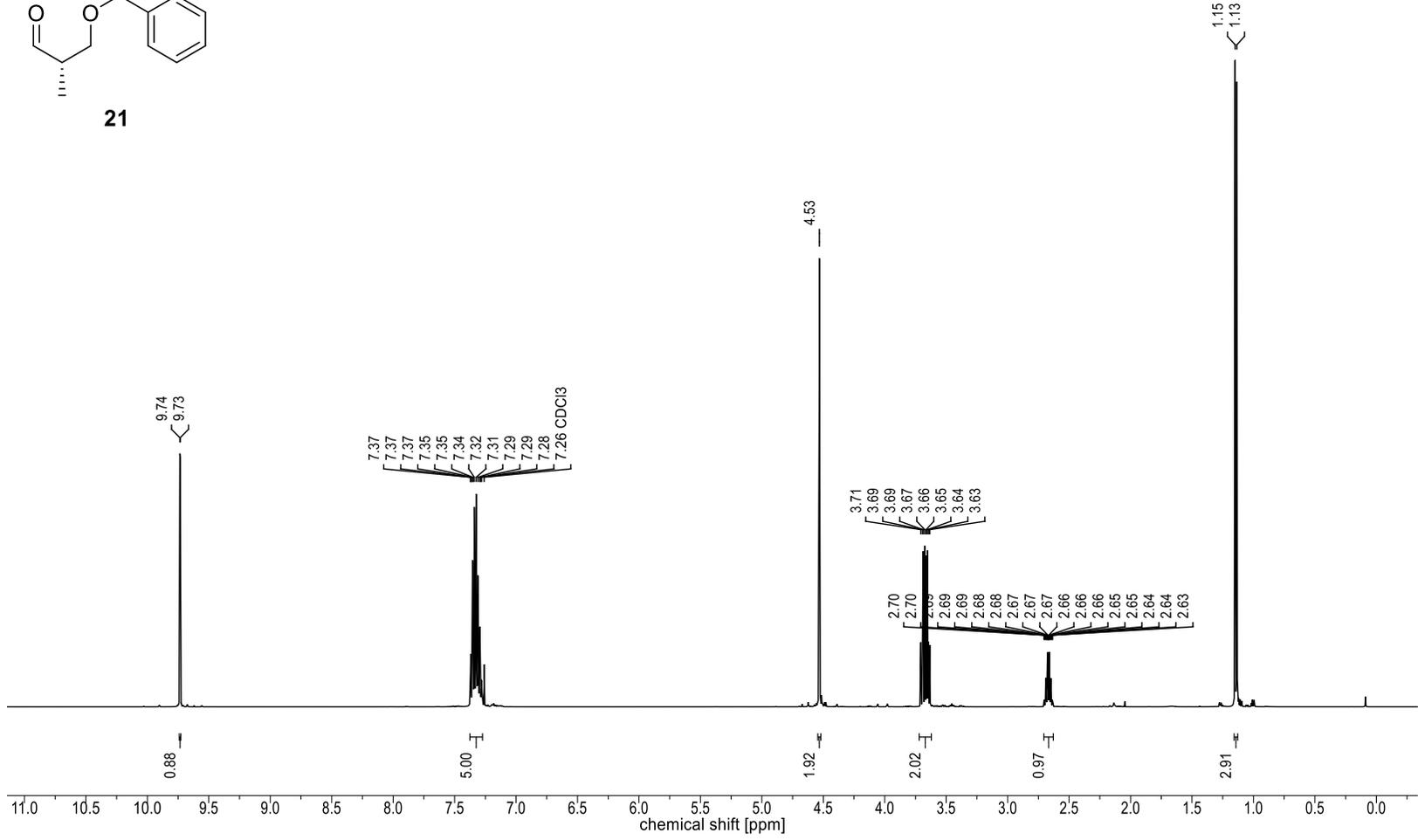
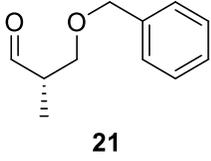
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.1 K



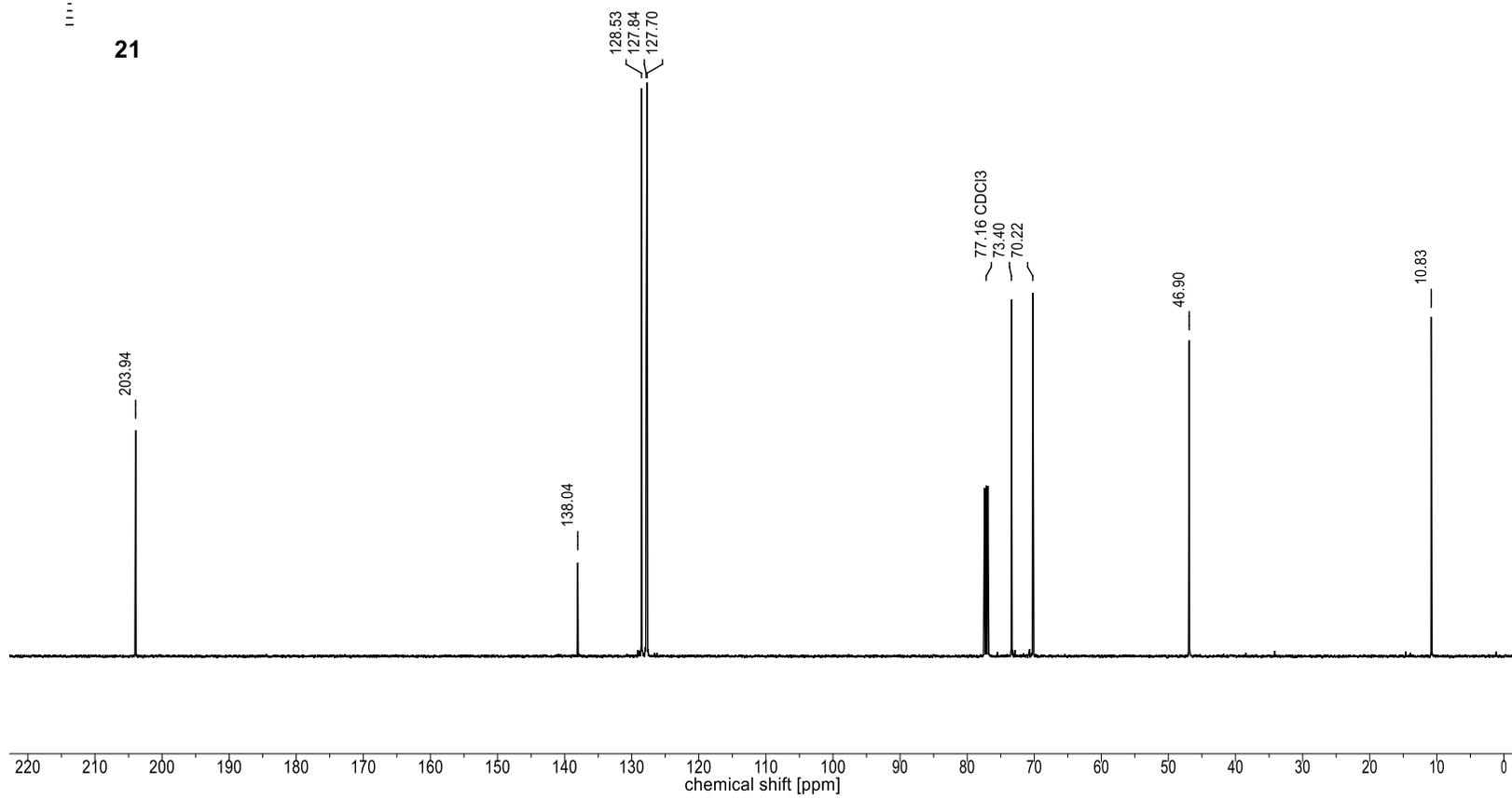
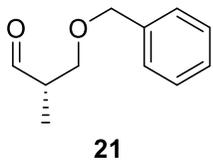
30



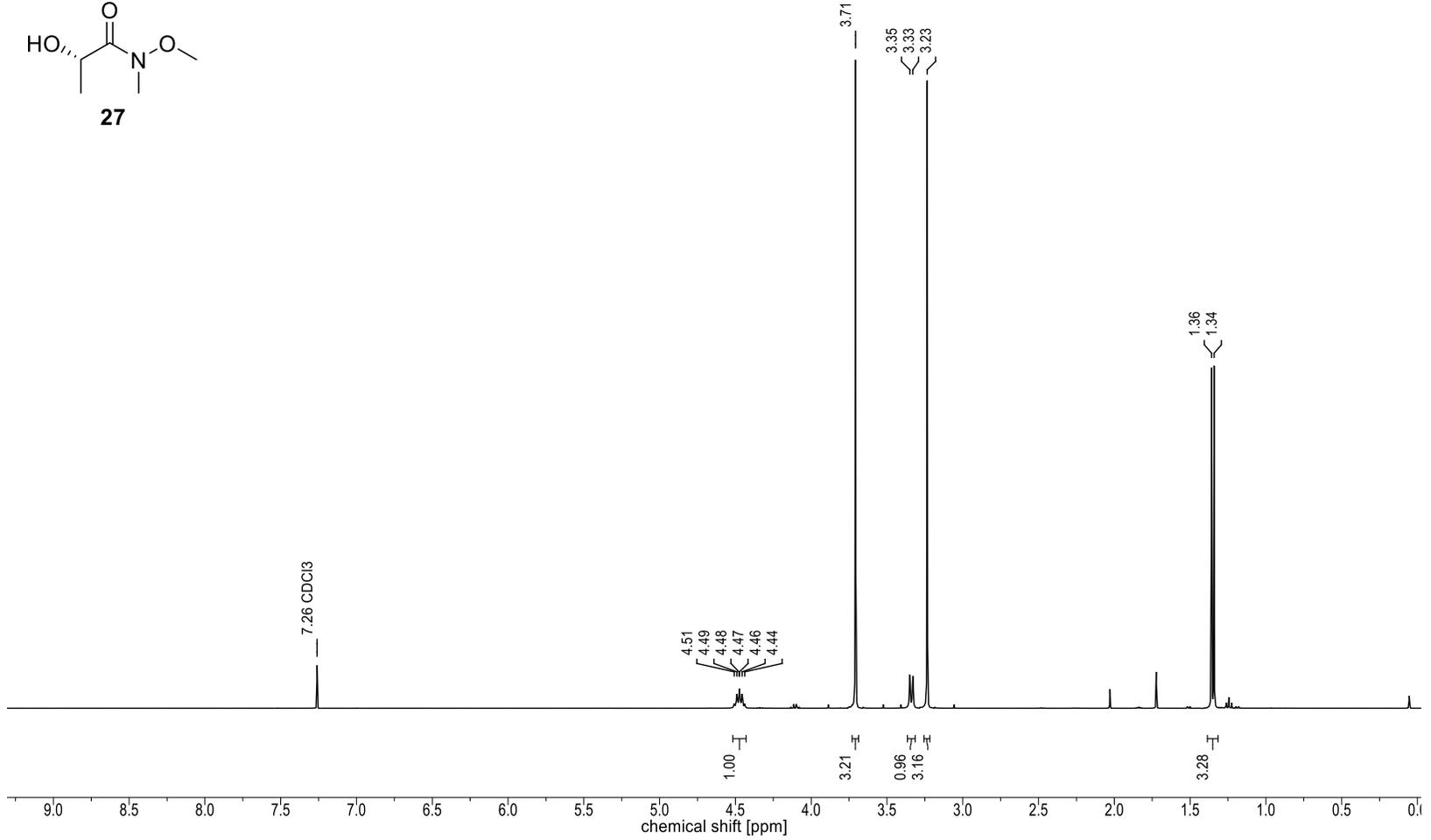
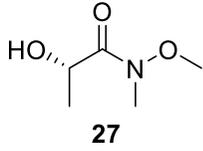
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.14 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



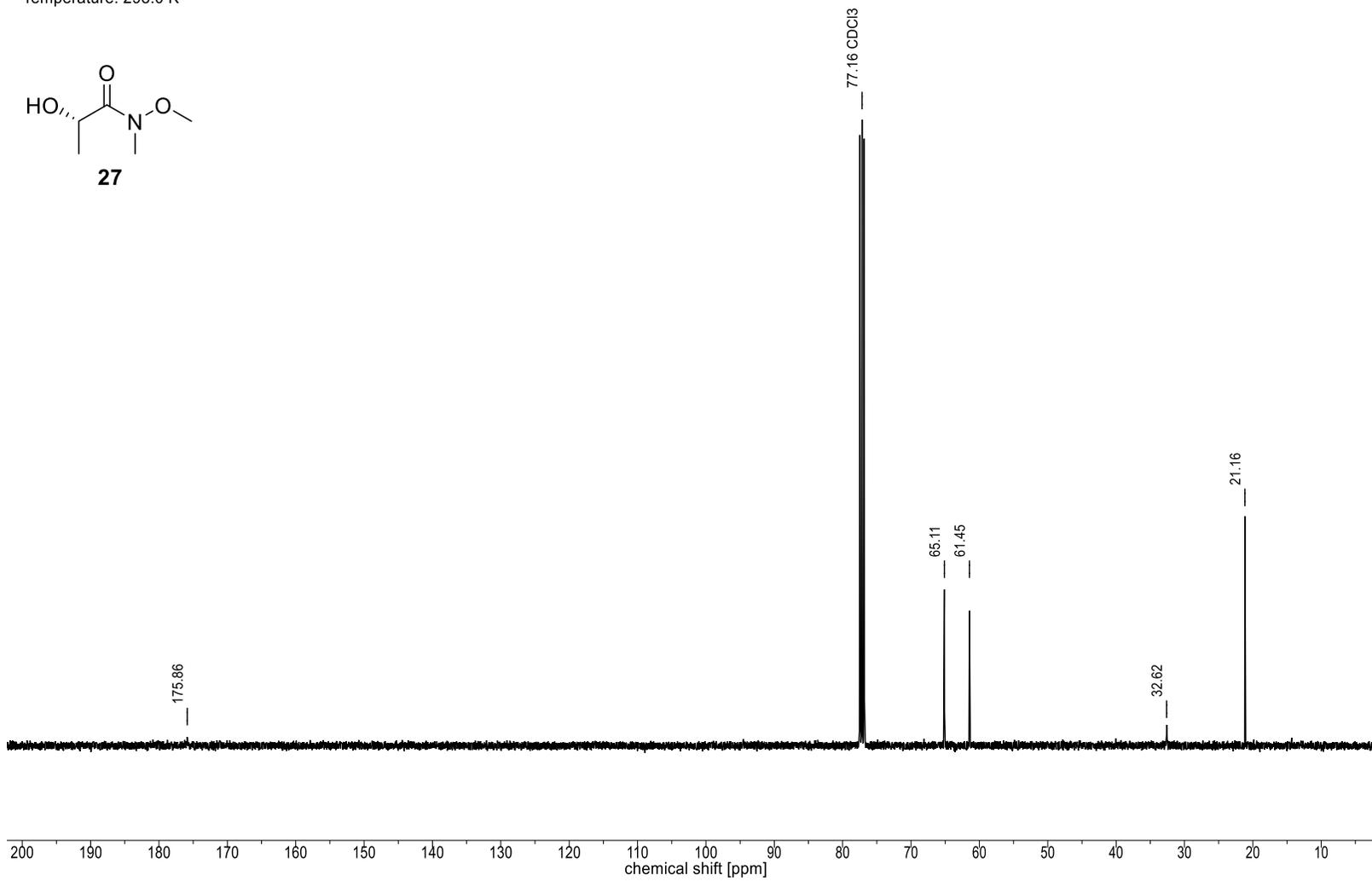
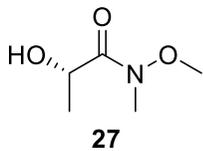
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



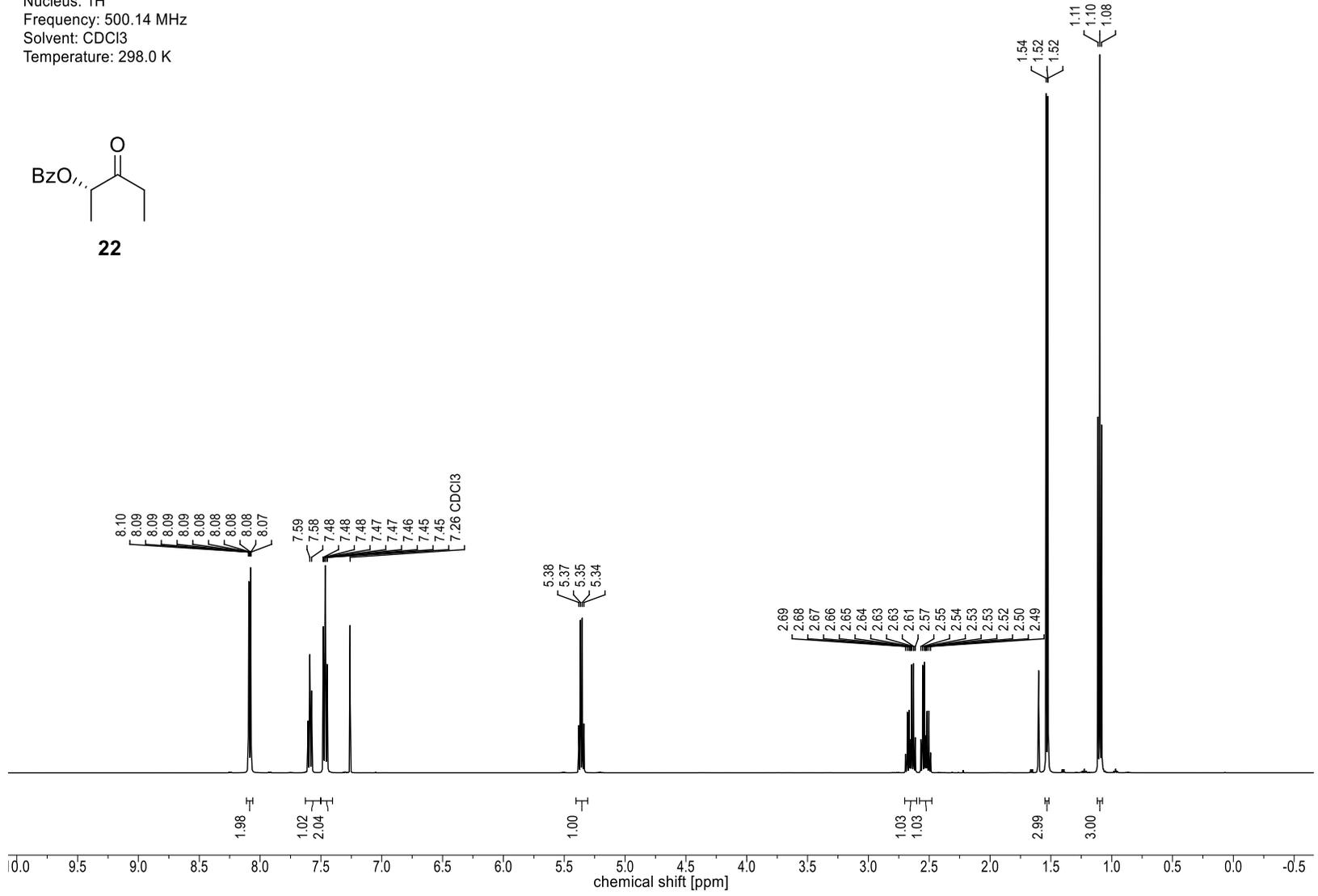
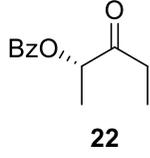
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



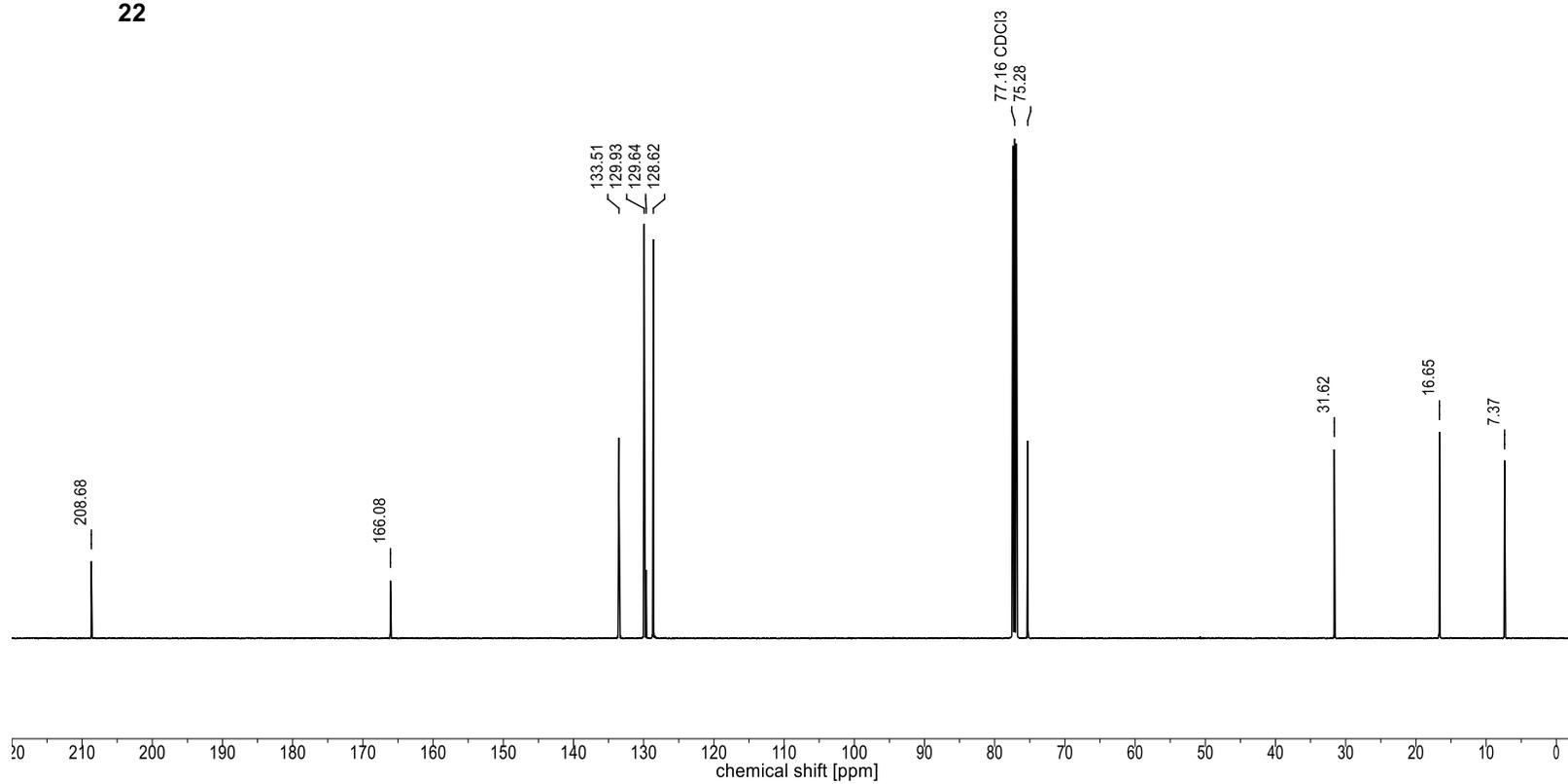
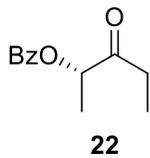
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



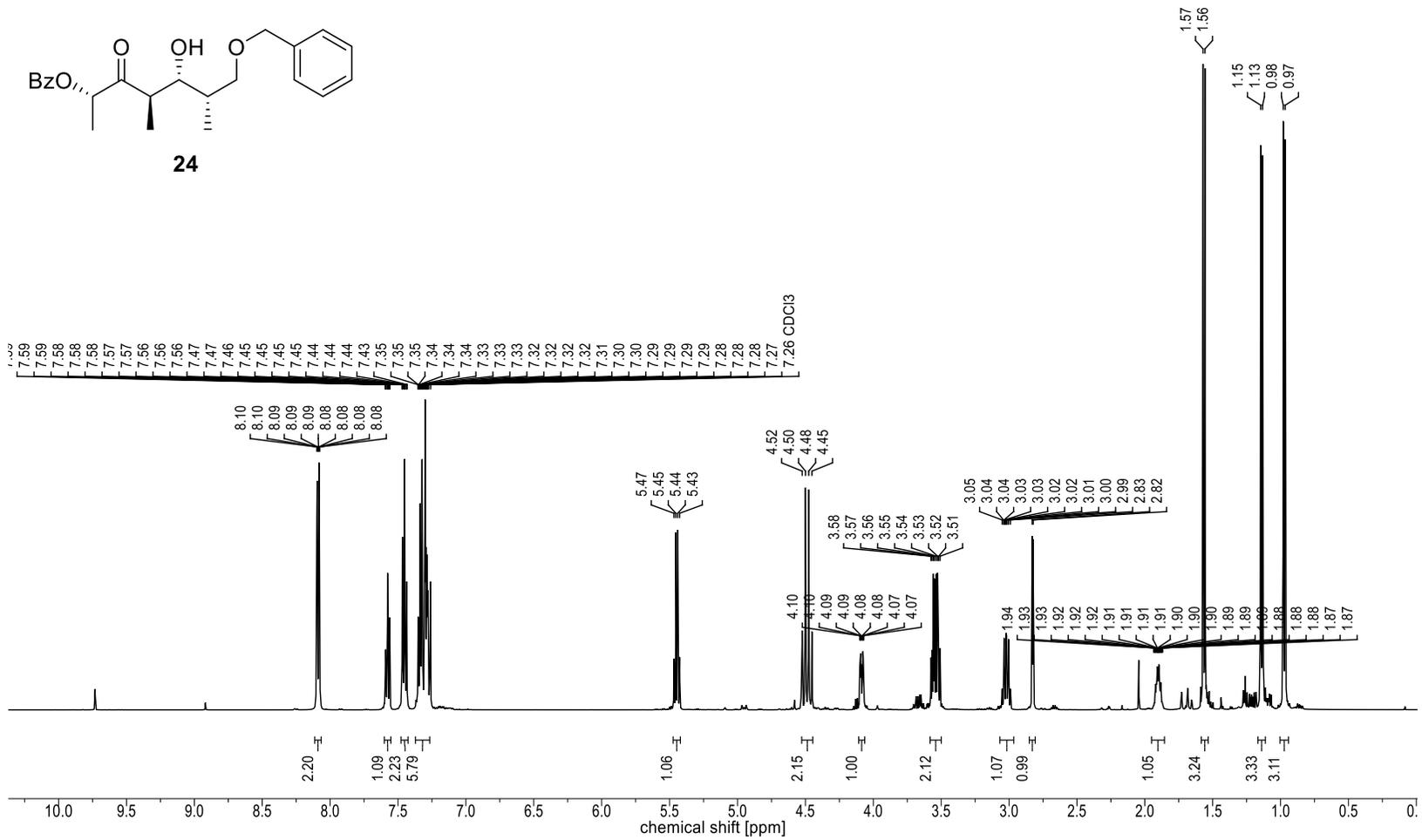
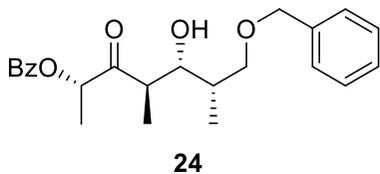
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.14 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



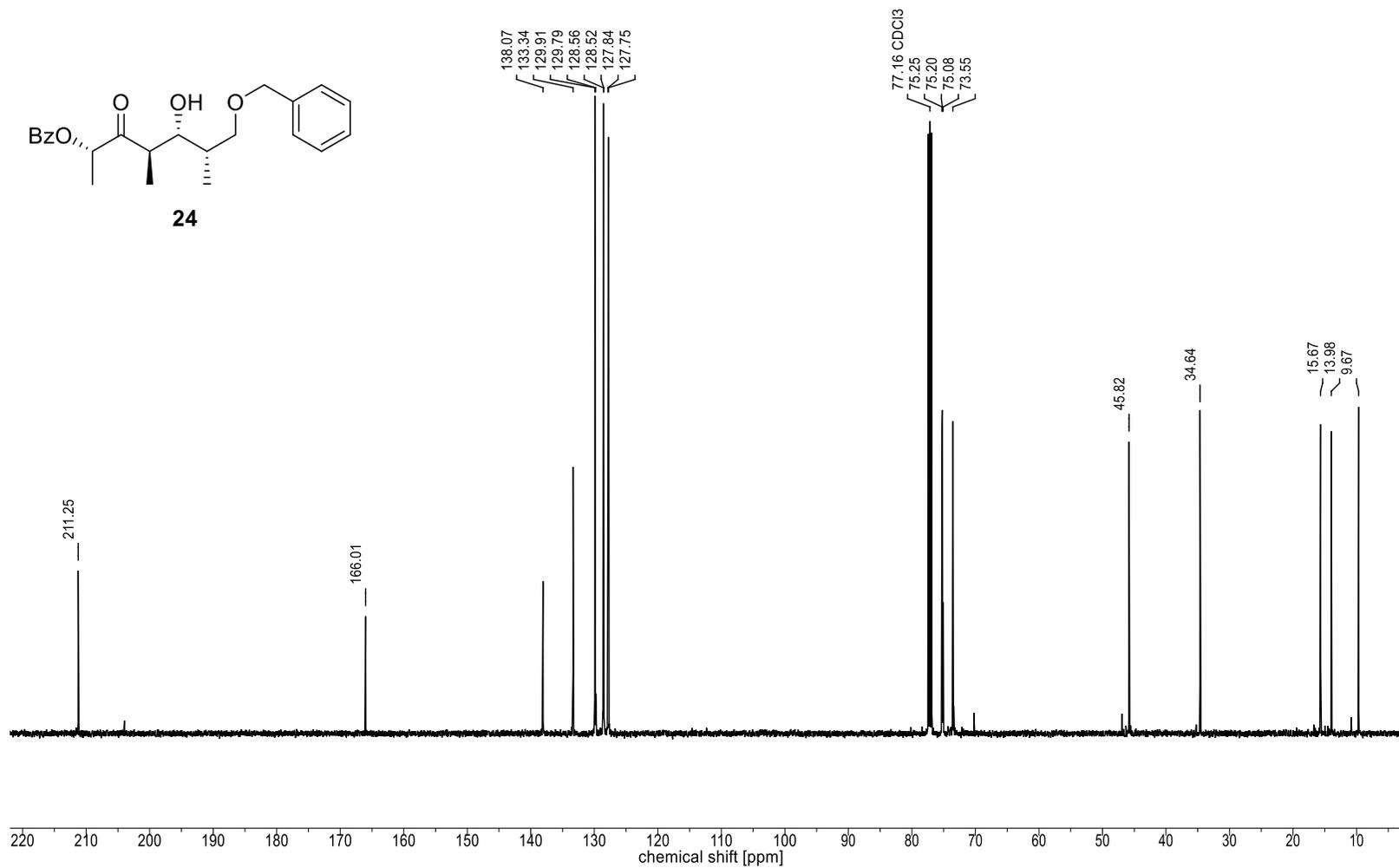
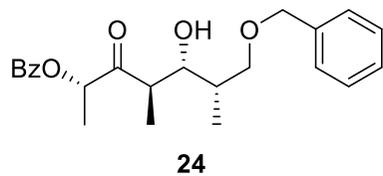
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



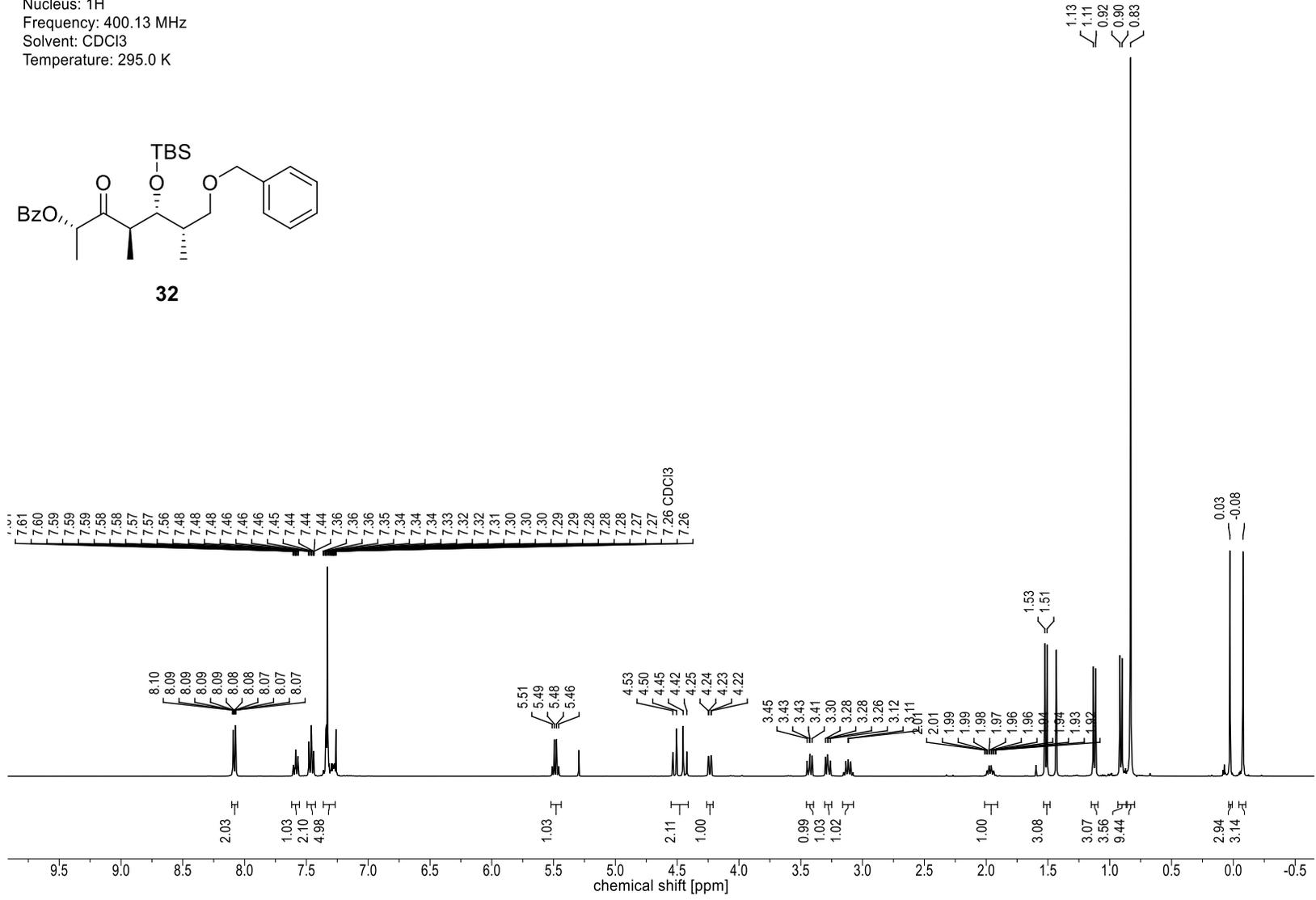
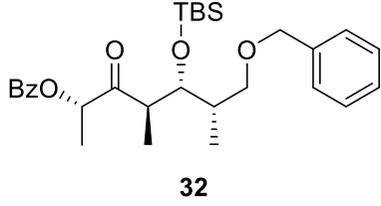
Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.14 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



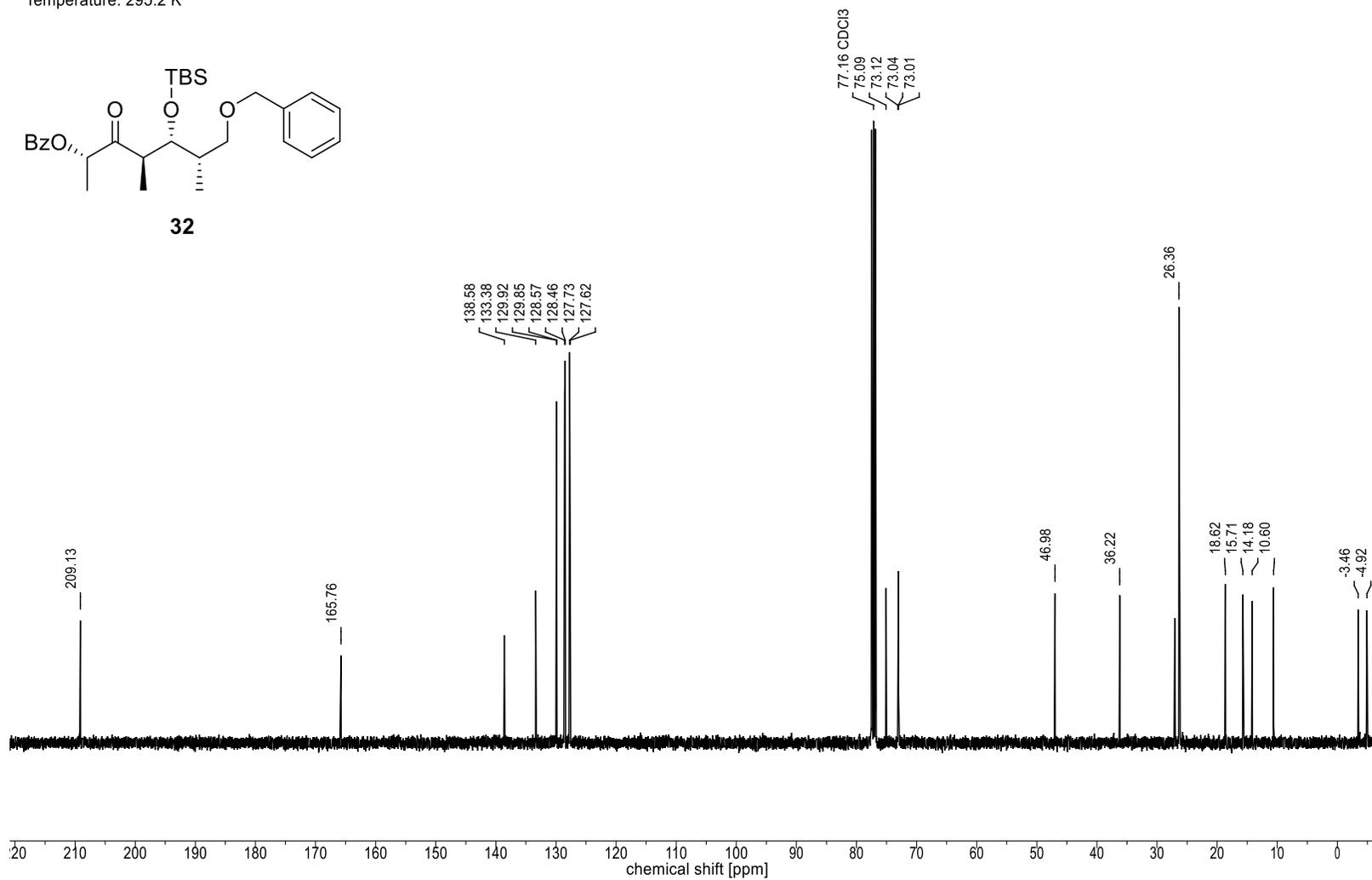
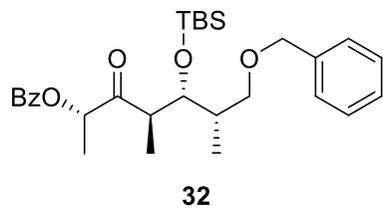
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



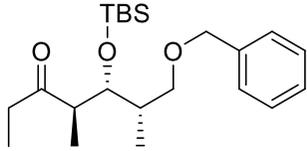
Nucleus: ^1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 295.0 K



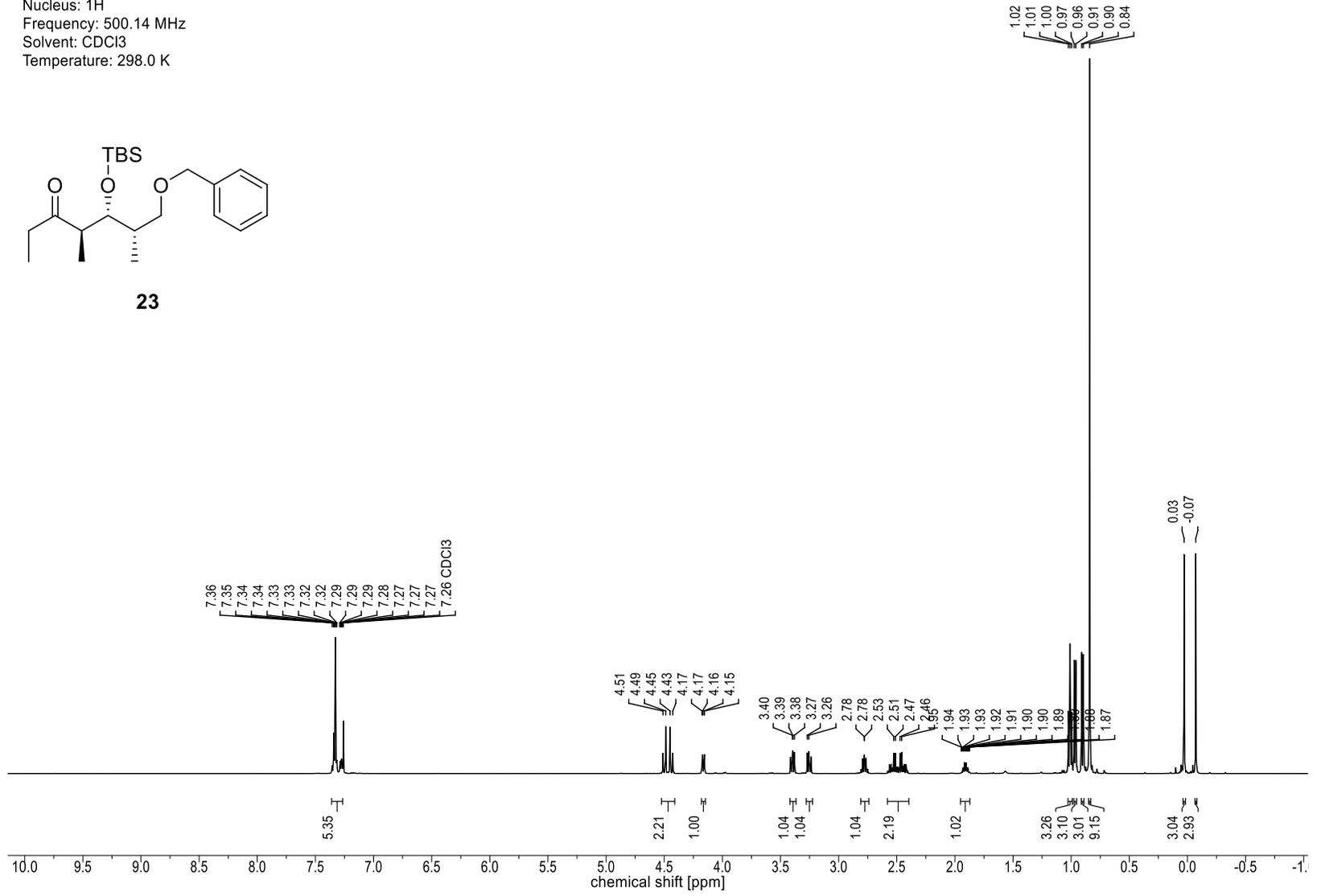
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 295.2 K



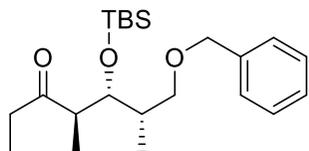
Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.14 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



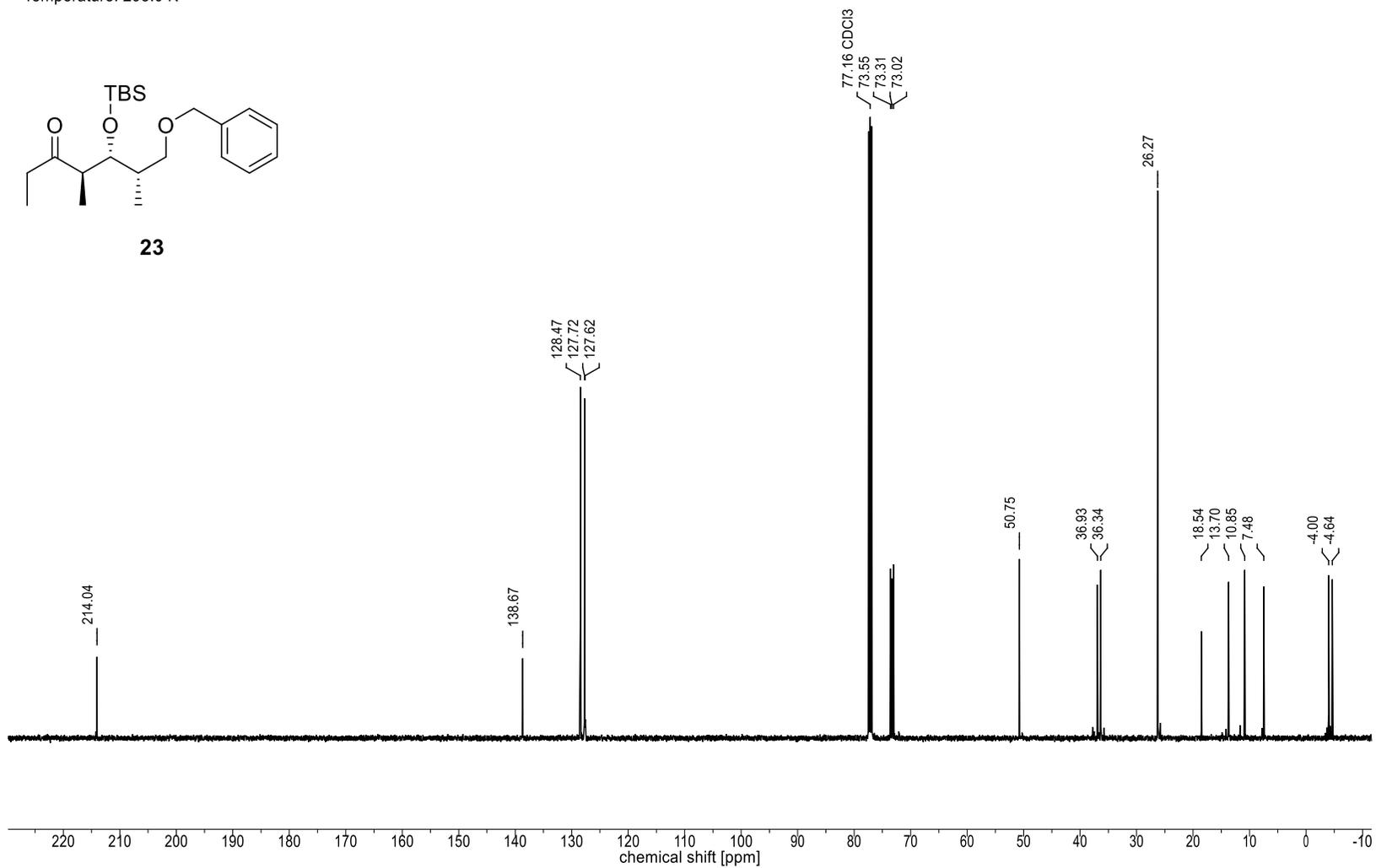
23



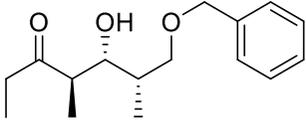
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



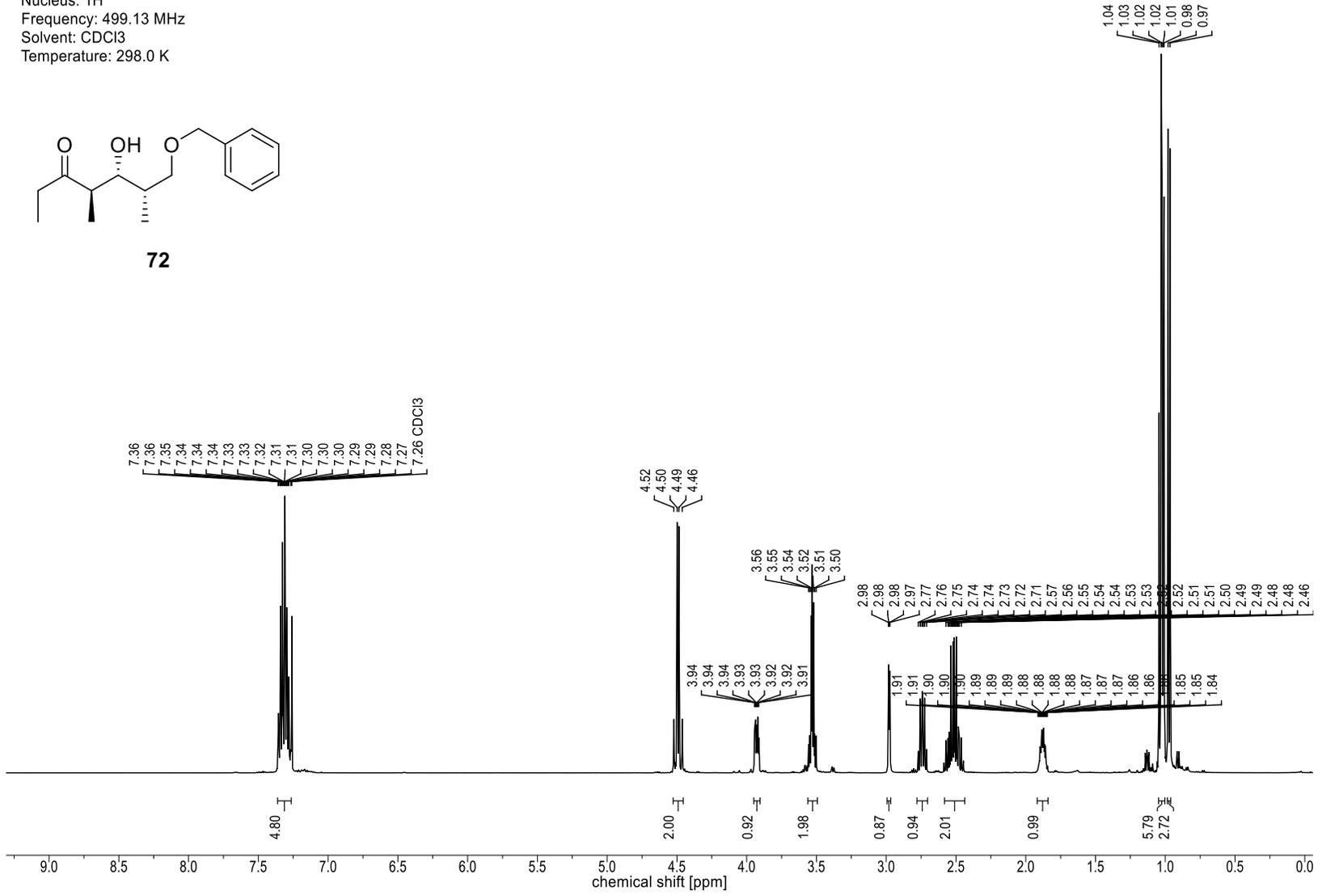
23



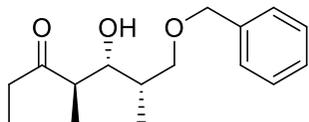
Nucleus: ^1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



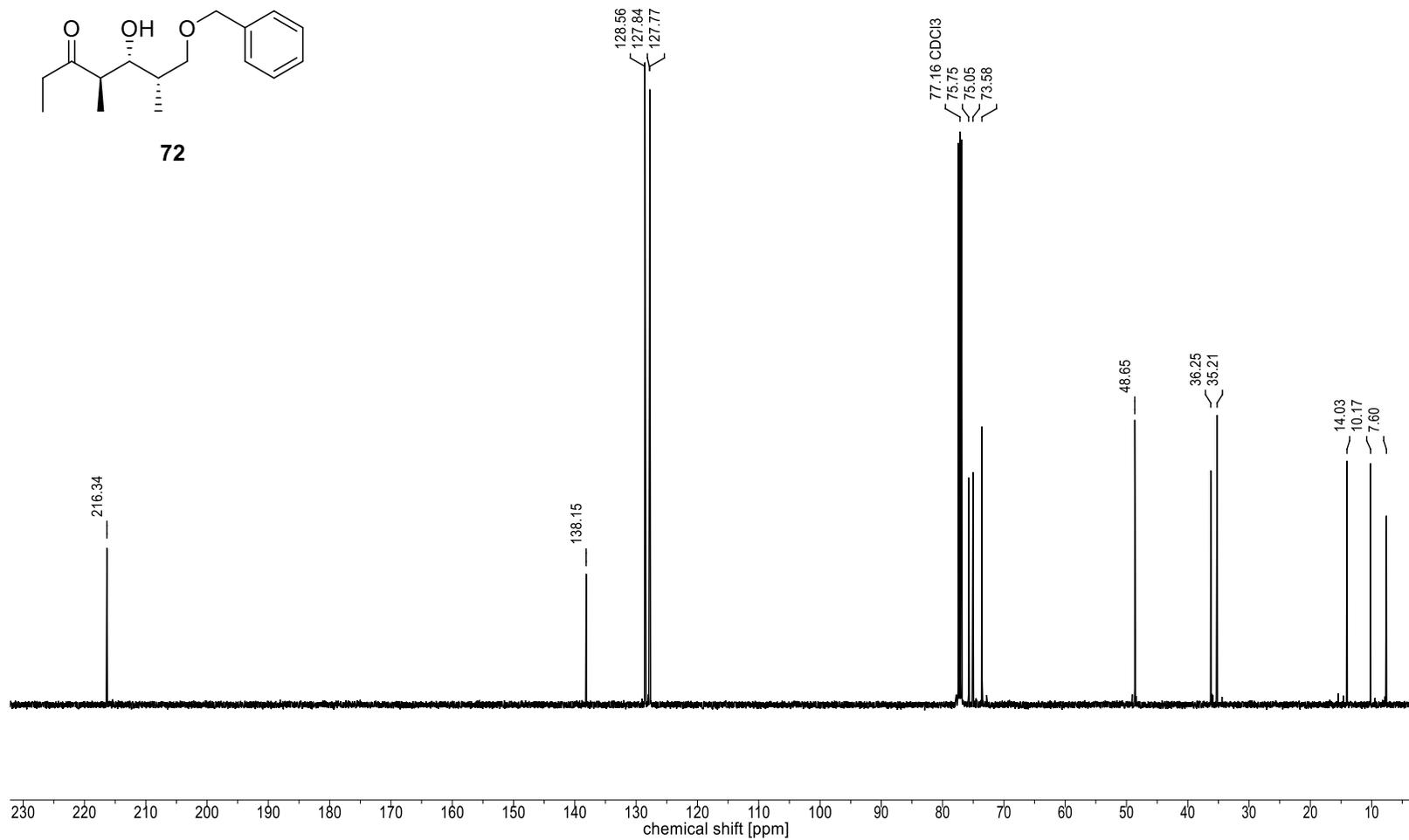
72



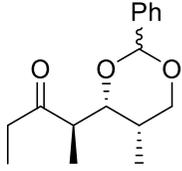
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 297.9 K



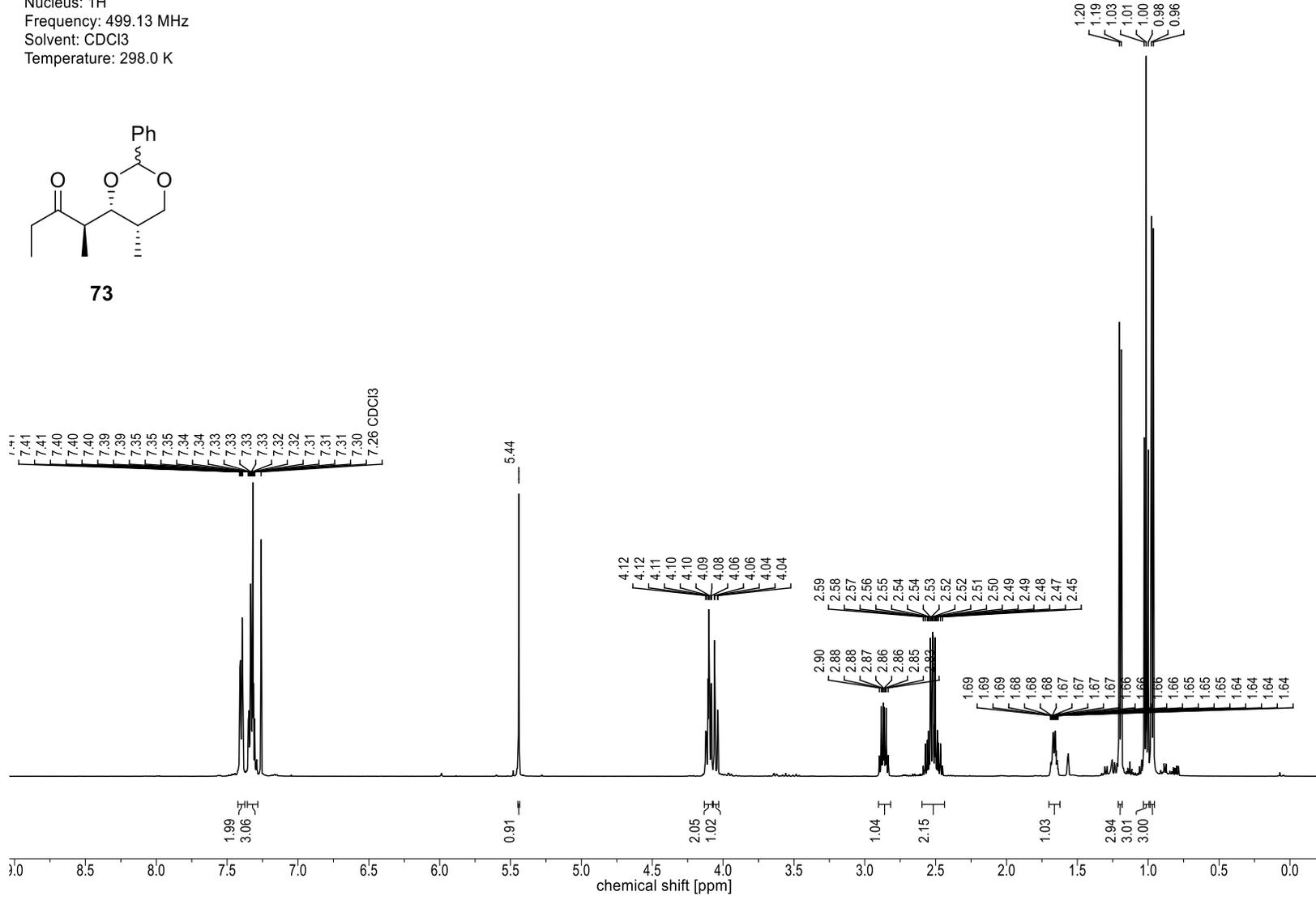
72



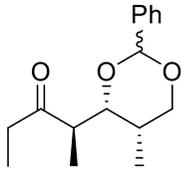
Nucleus: 1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CDCl3
 Temperature: 298.0 K



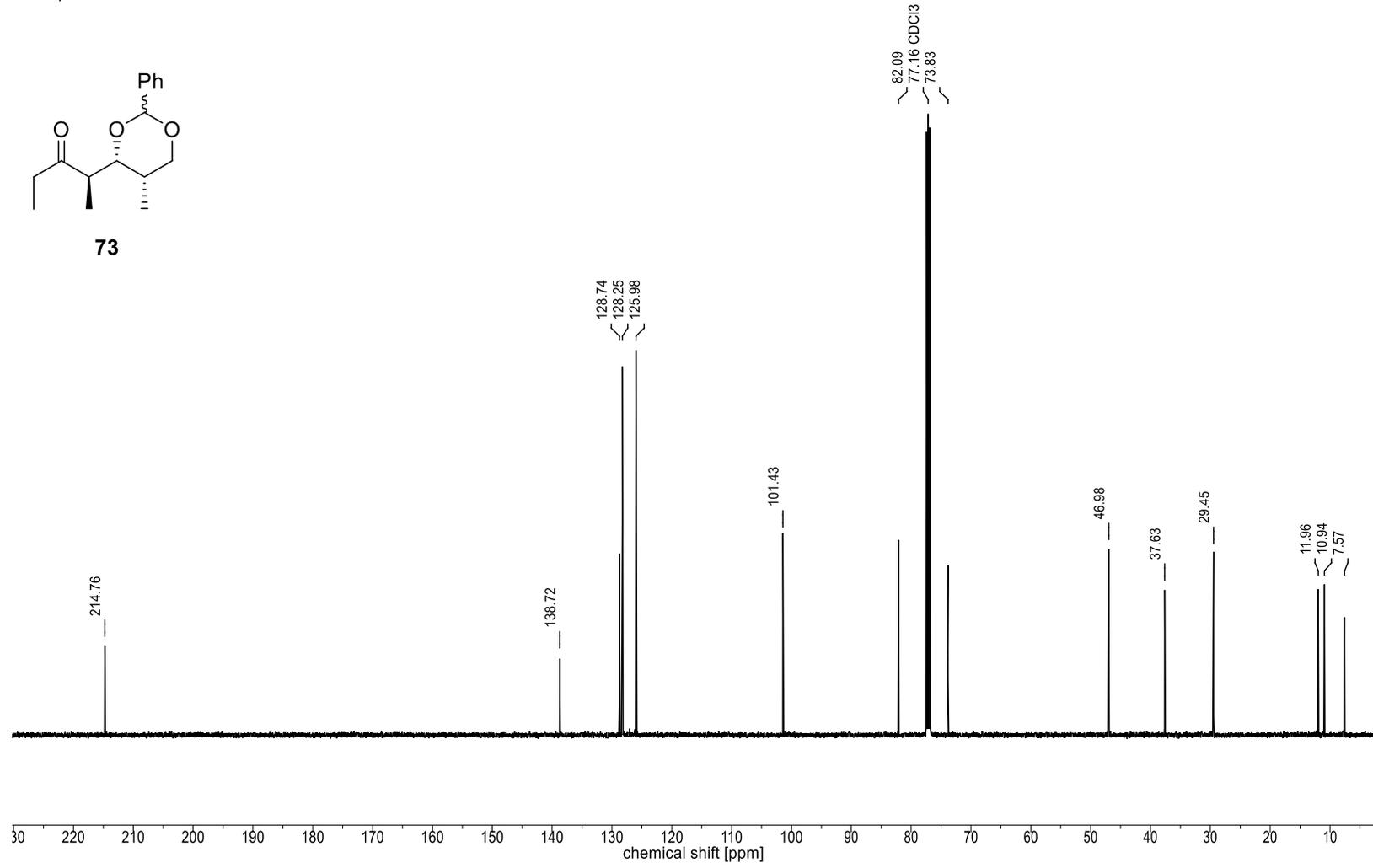
73



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

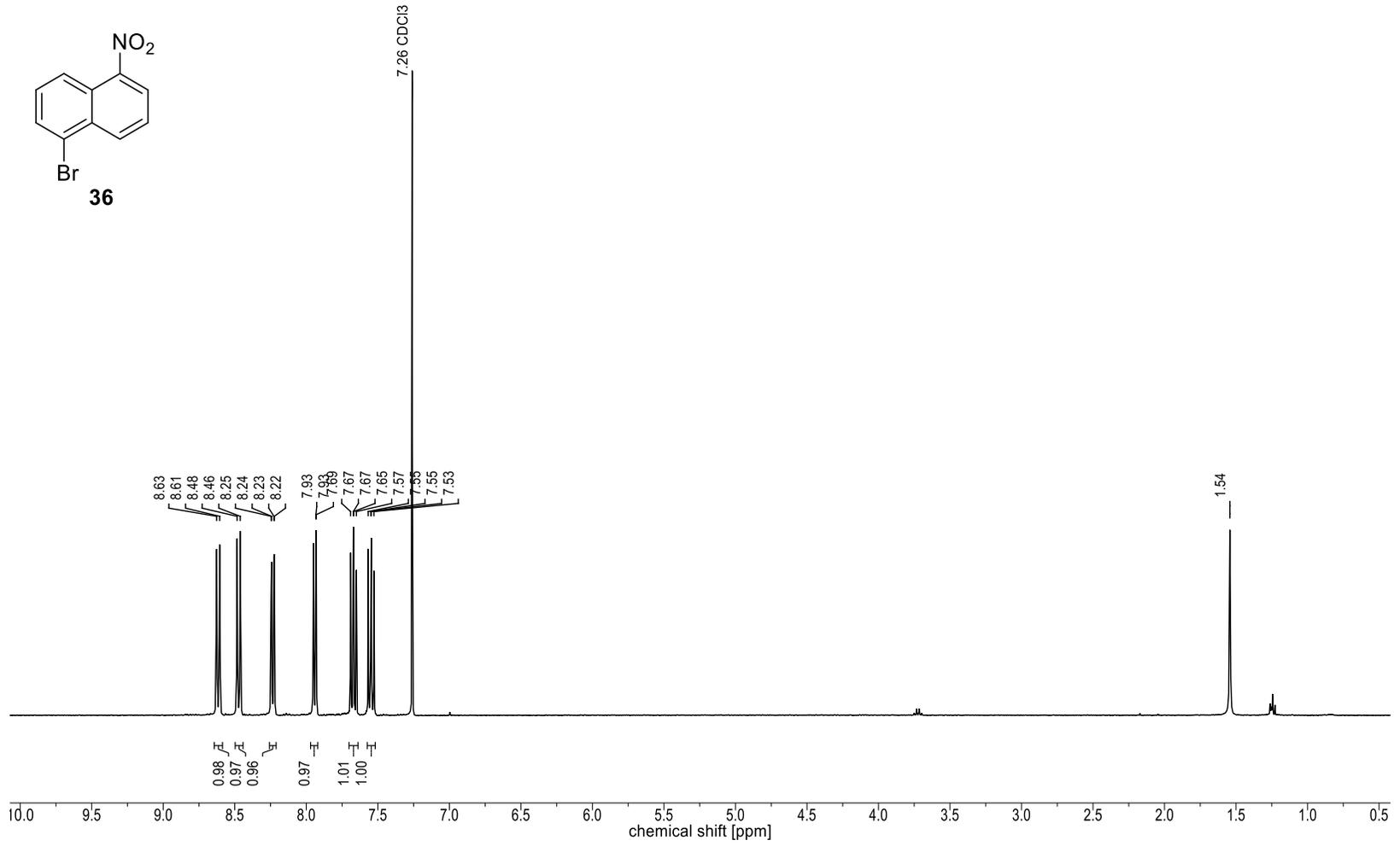


73

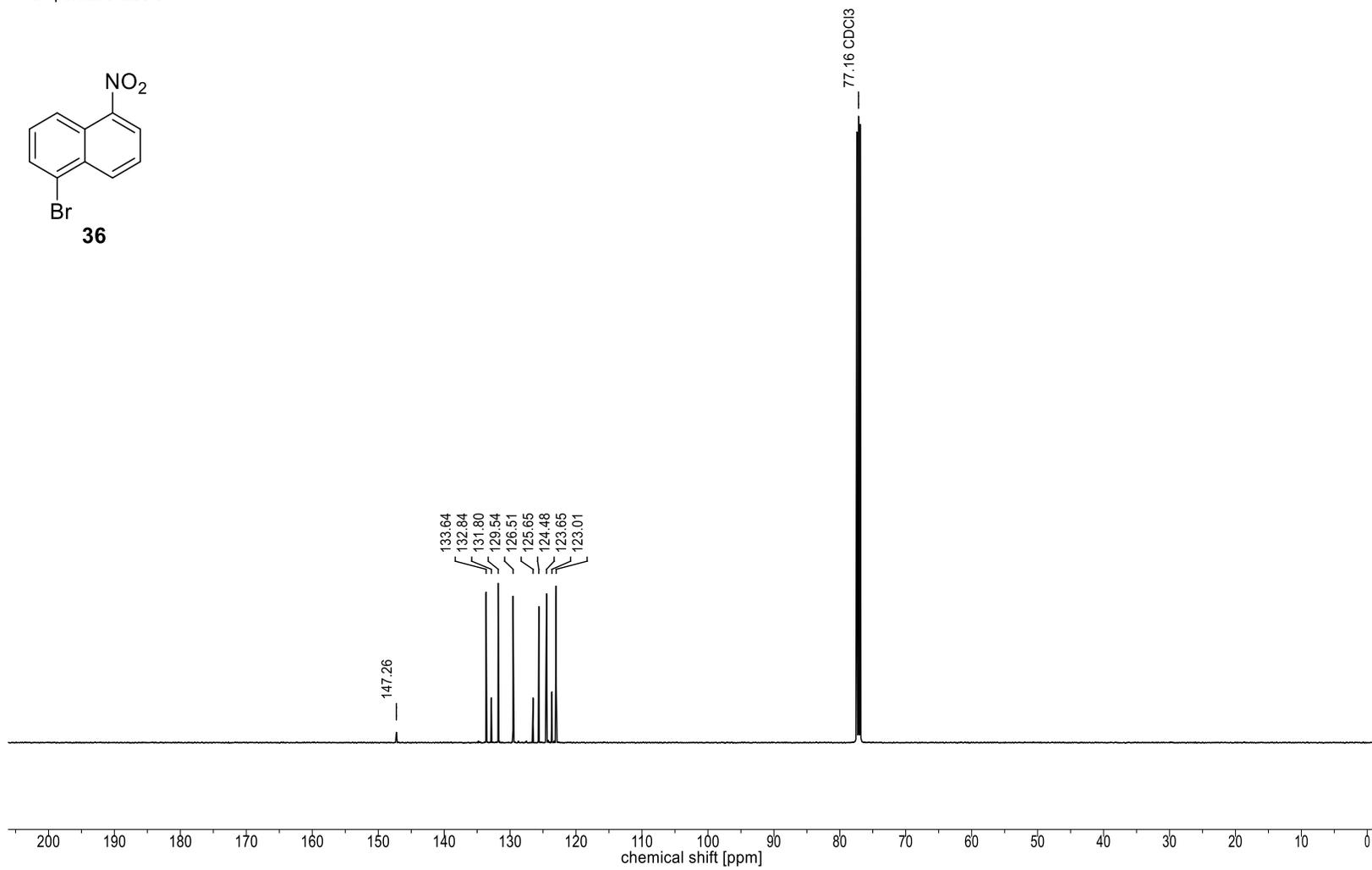
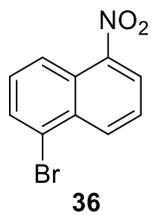


7 Spektrenanhang

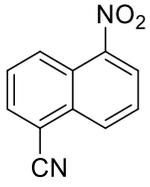
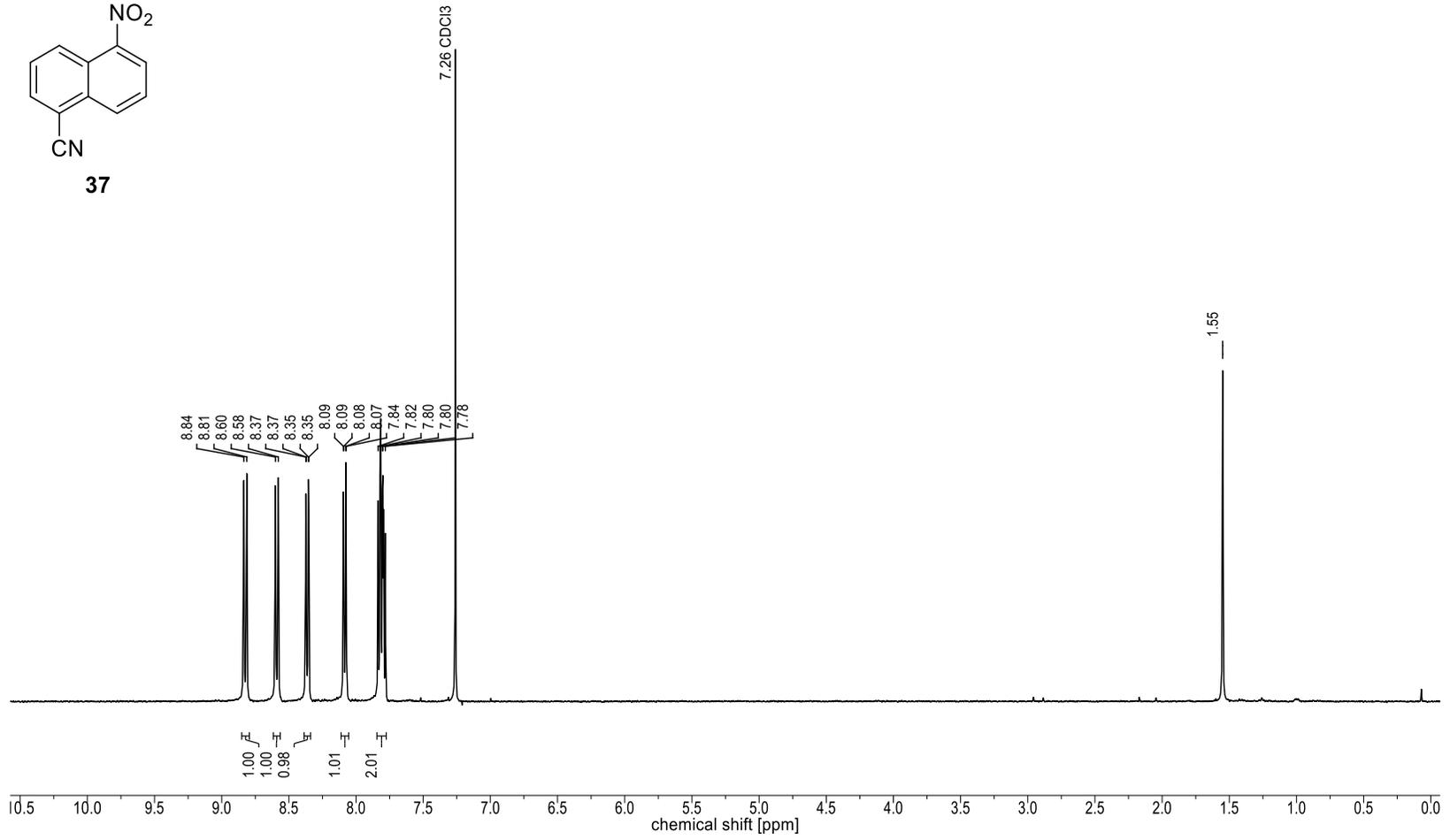
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



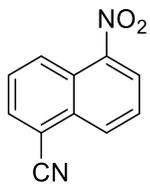
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



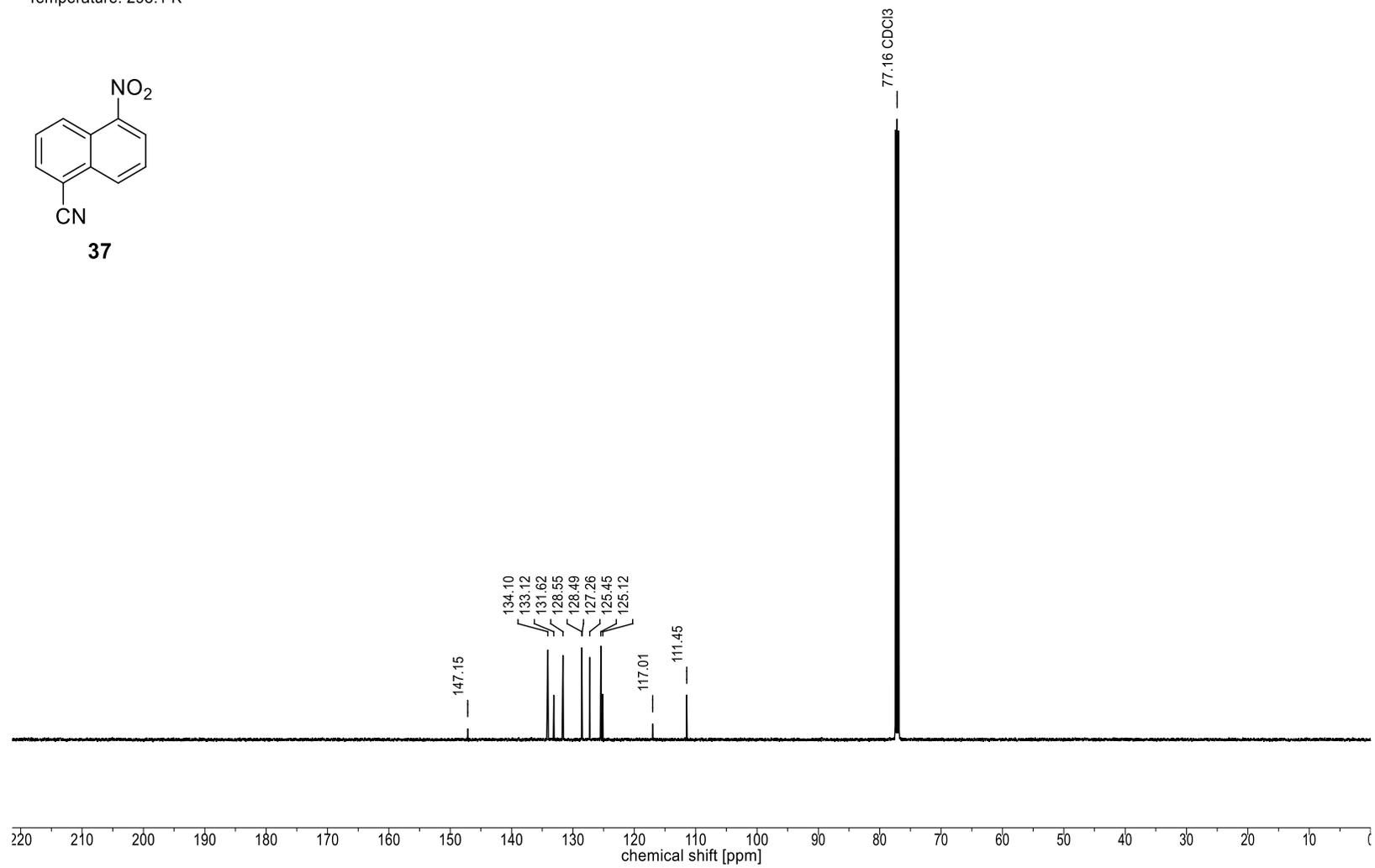
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

**37**

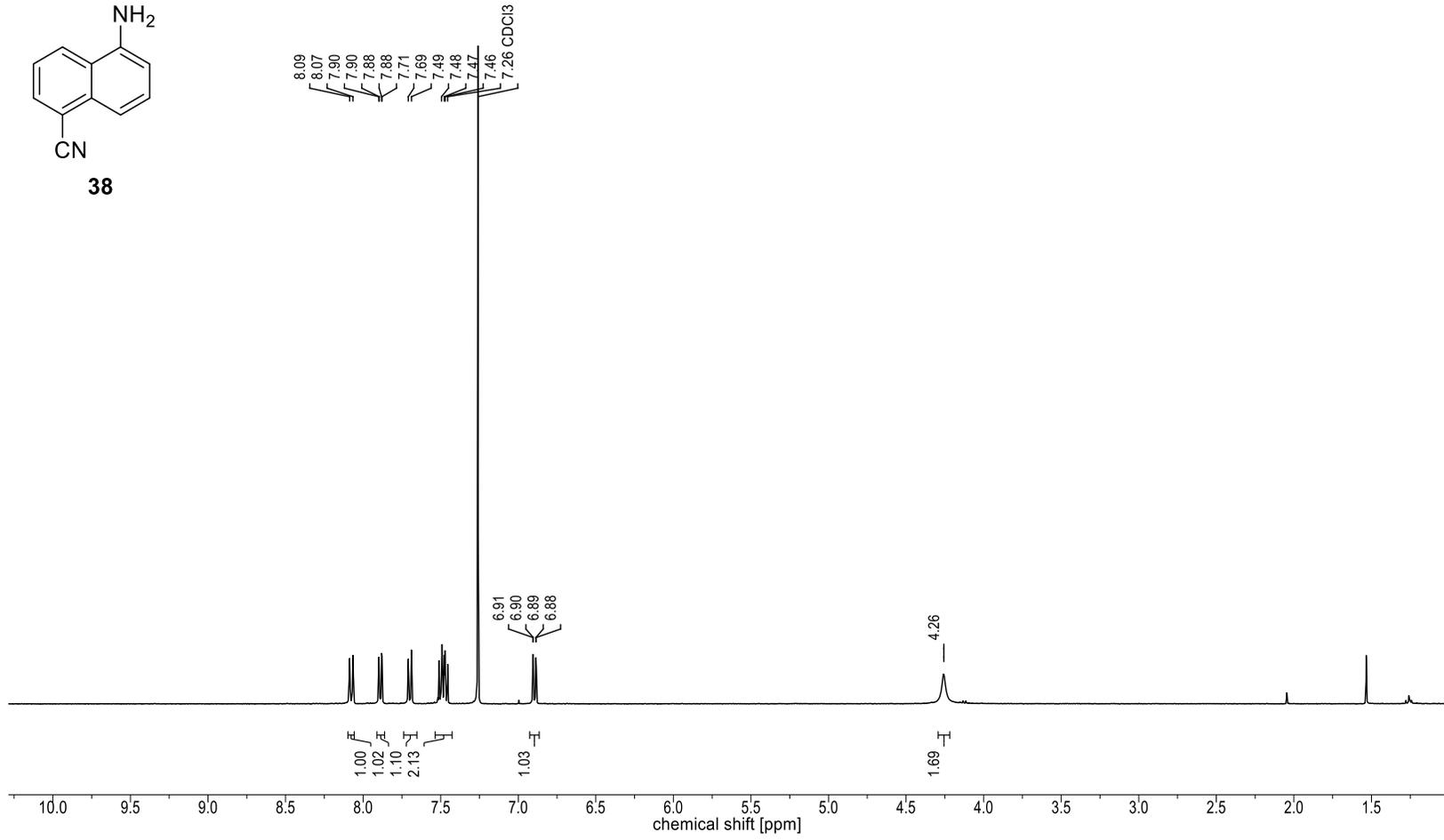
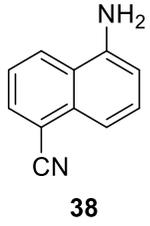
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.1 K



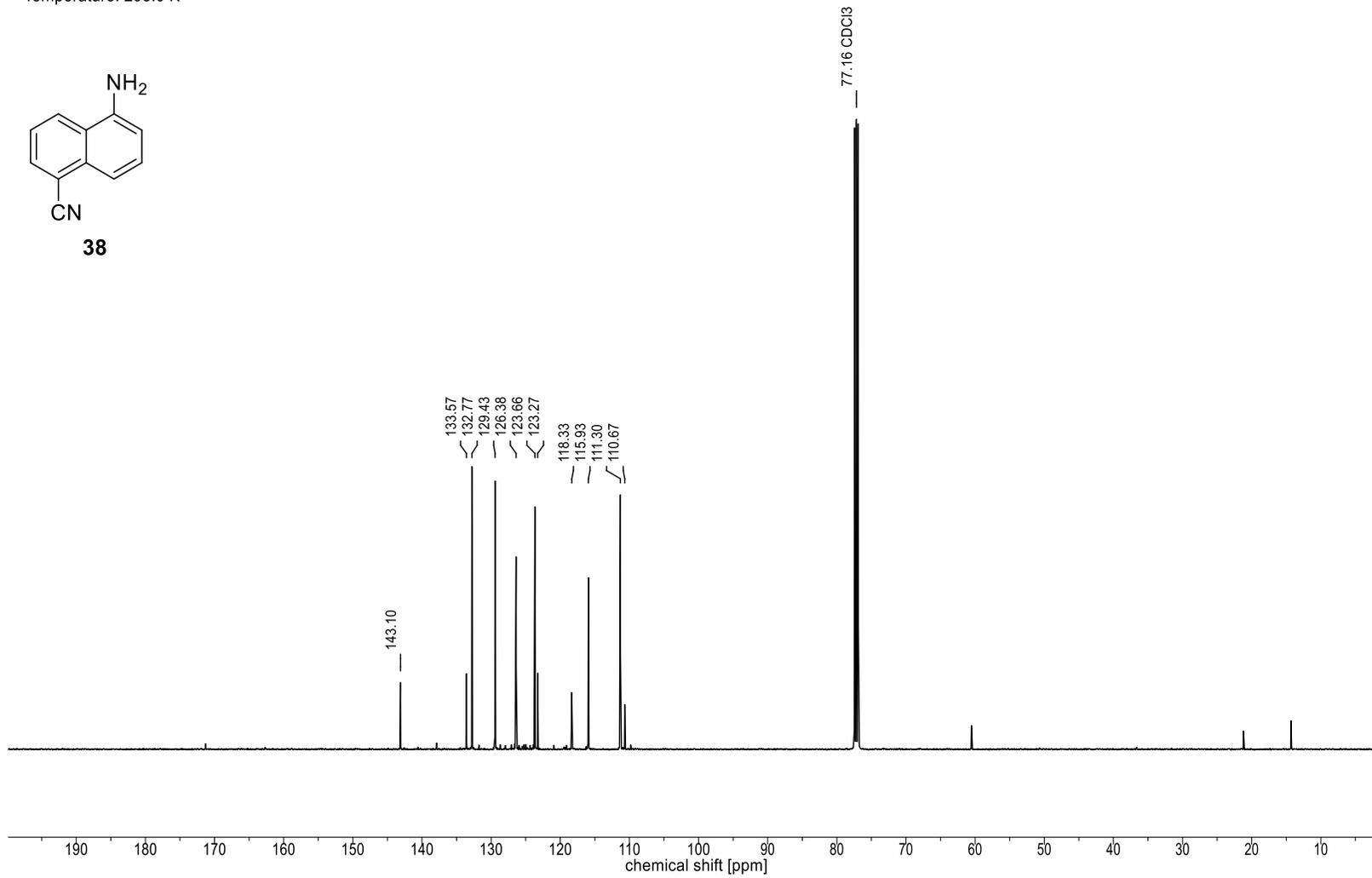
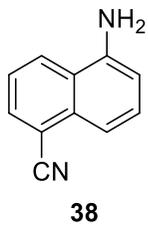
37



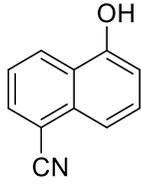
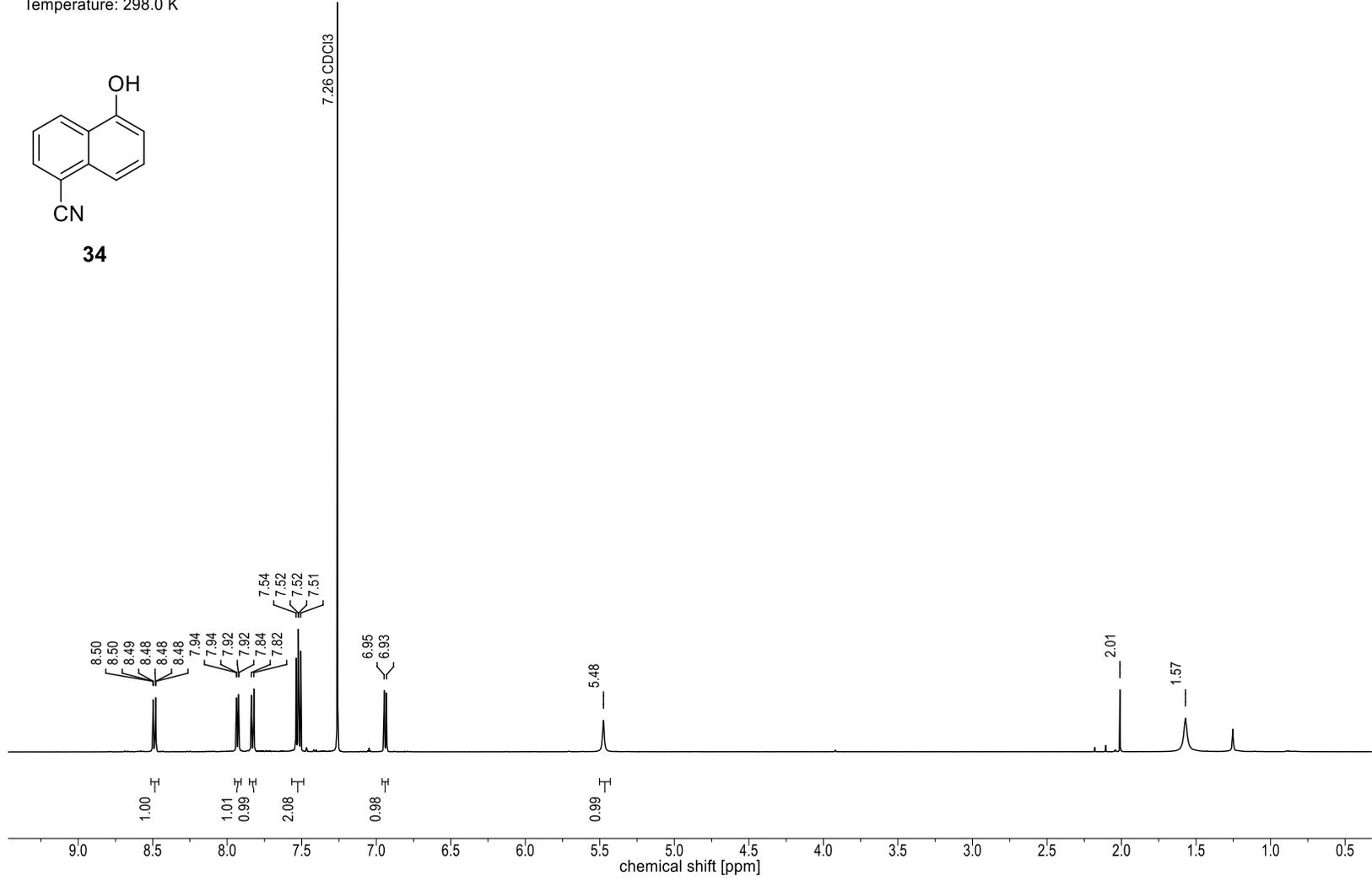
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



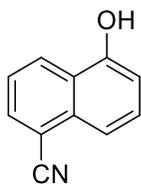
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



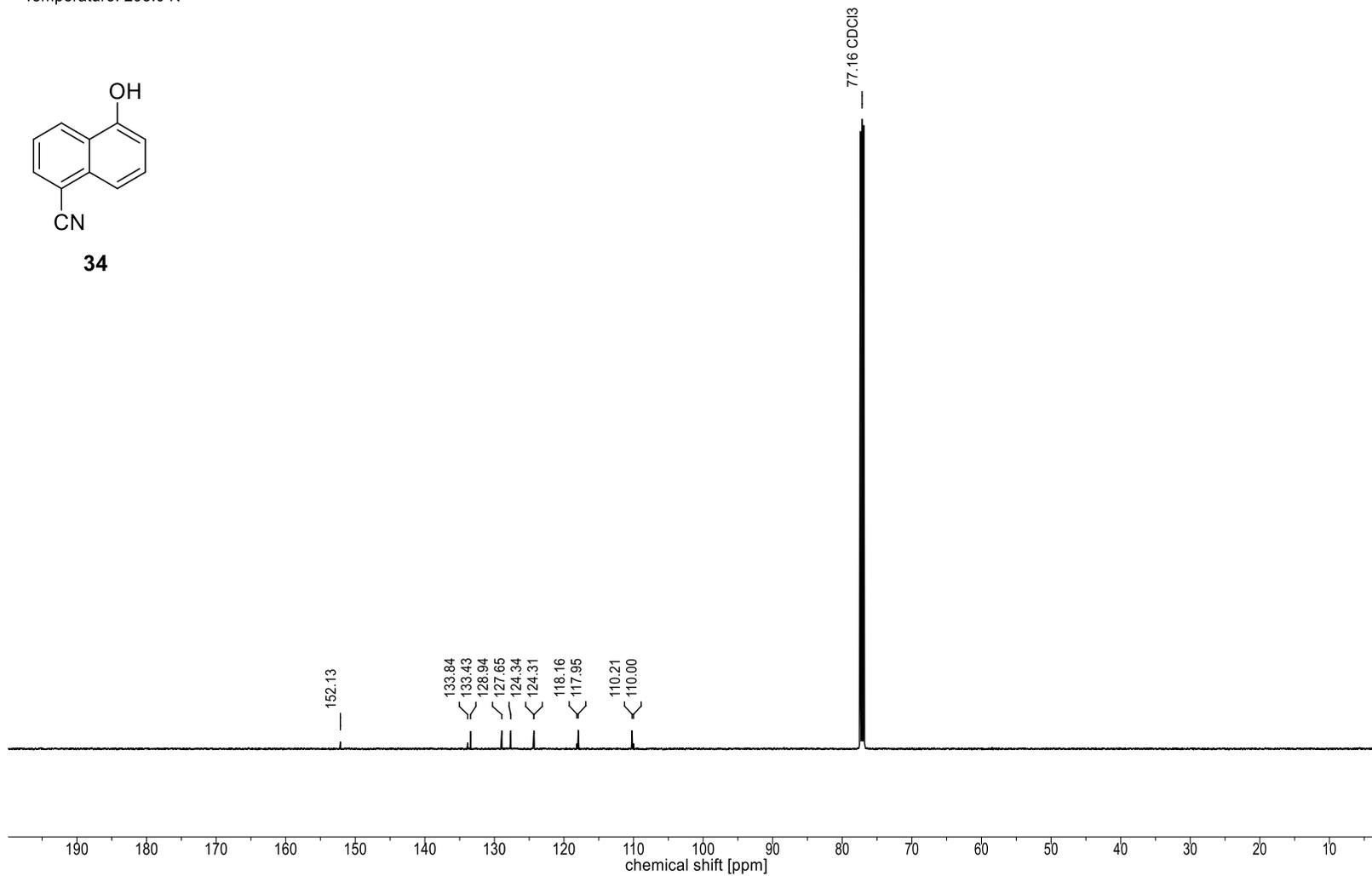
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.14 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

**34**

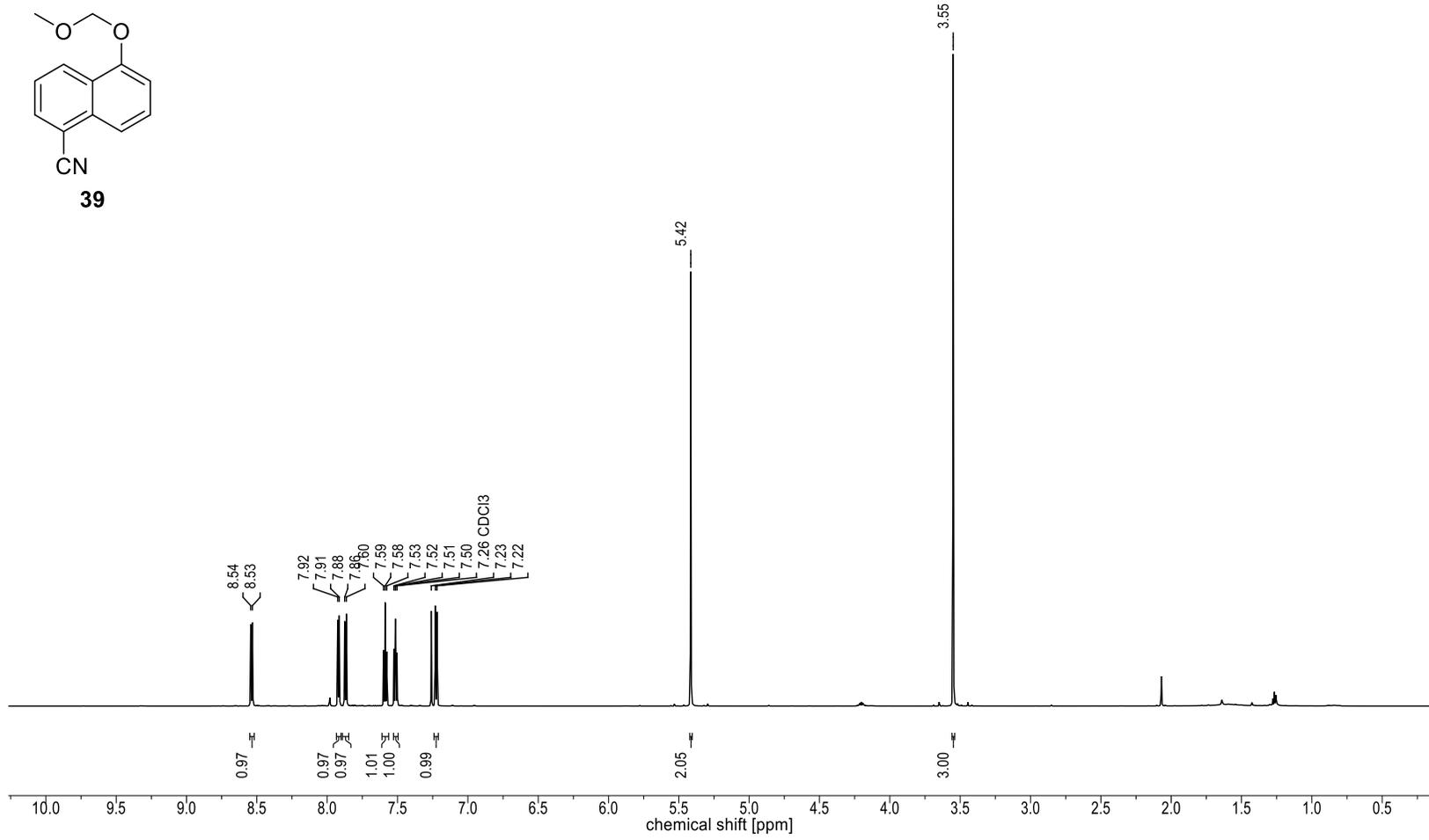
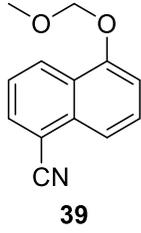
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



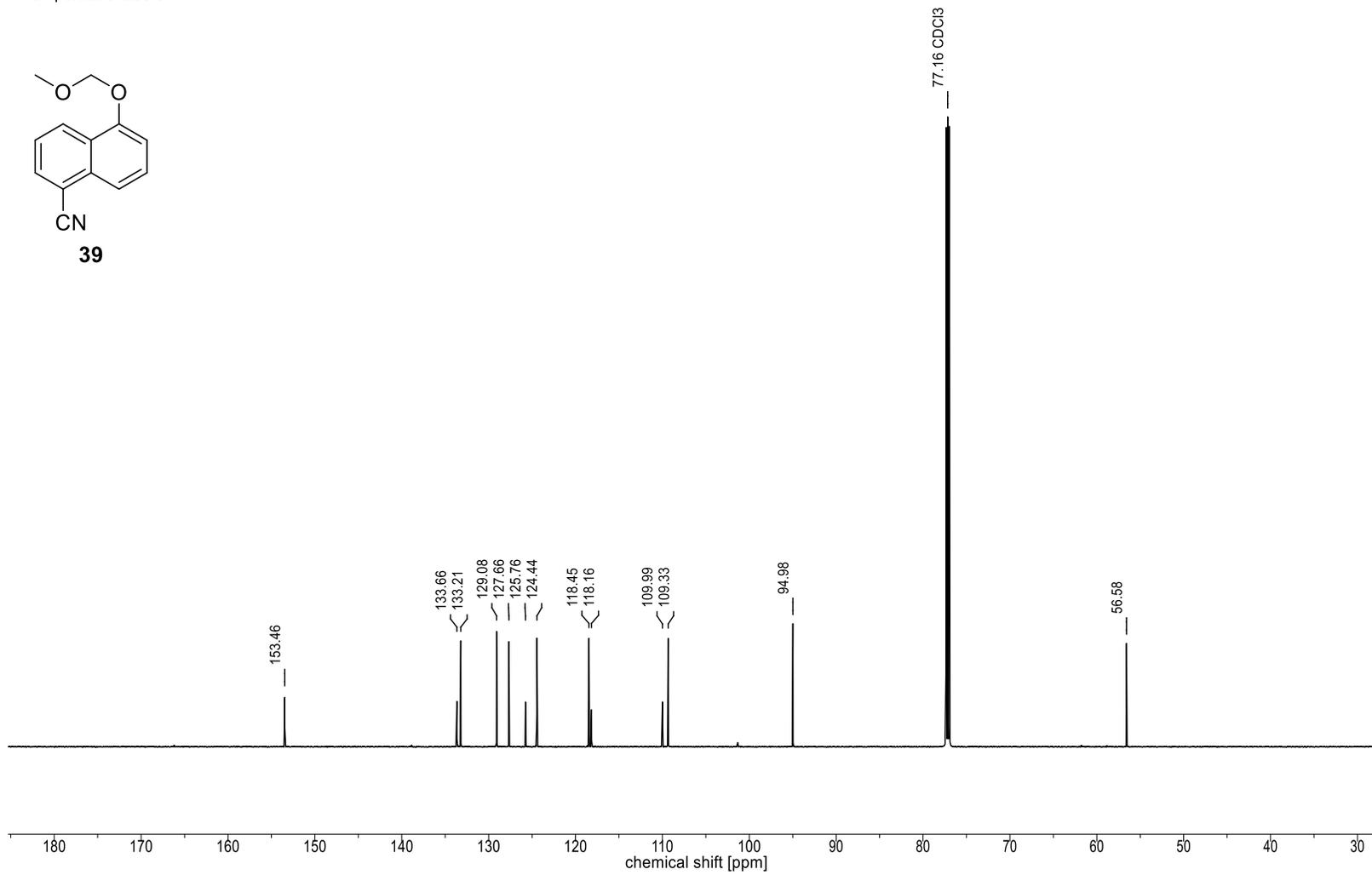
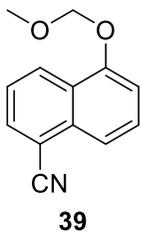
34



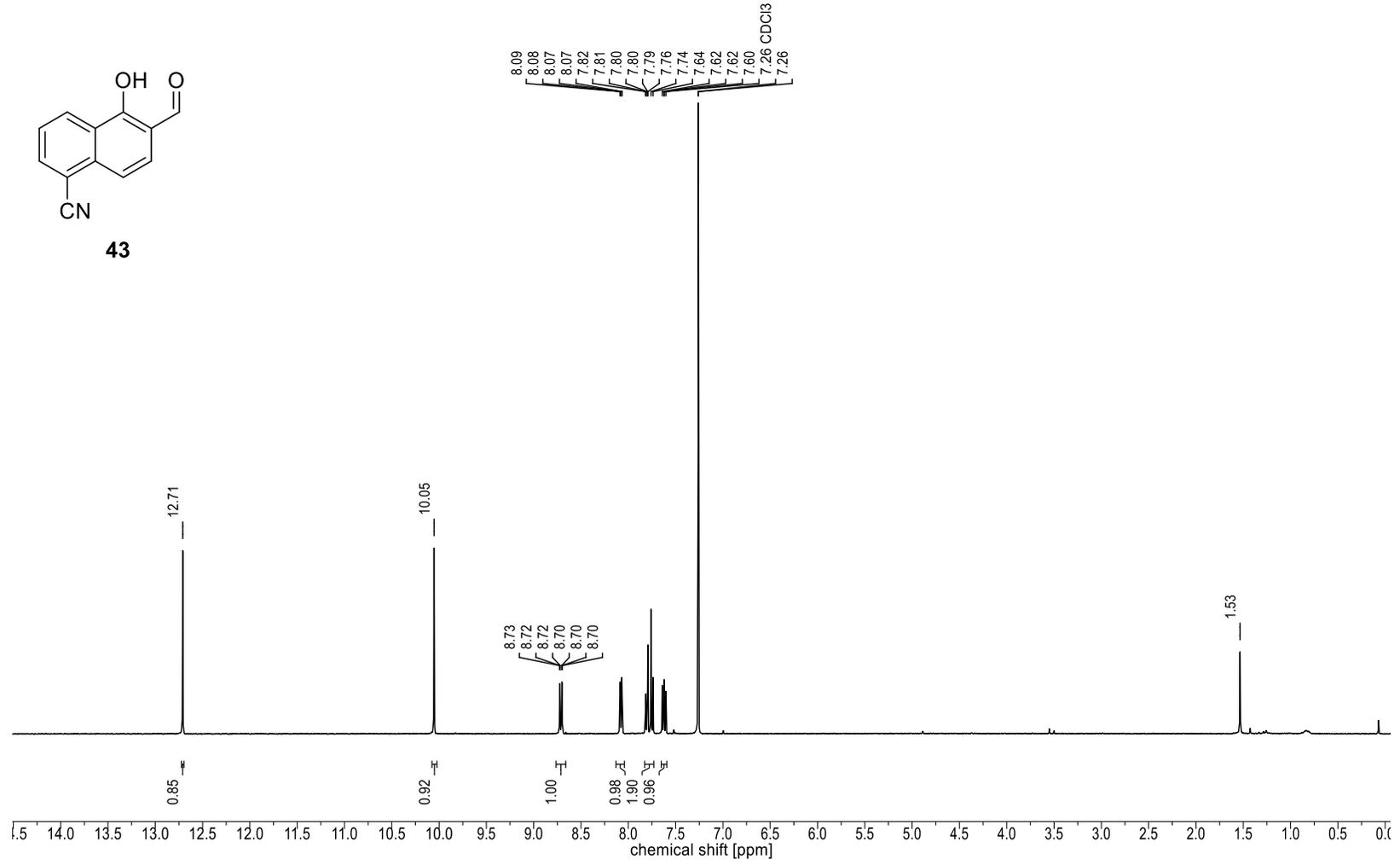
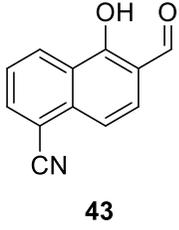
Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



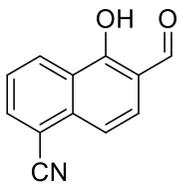
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



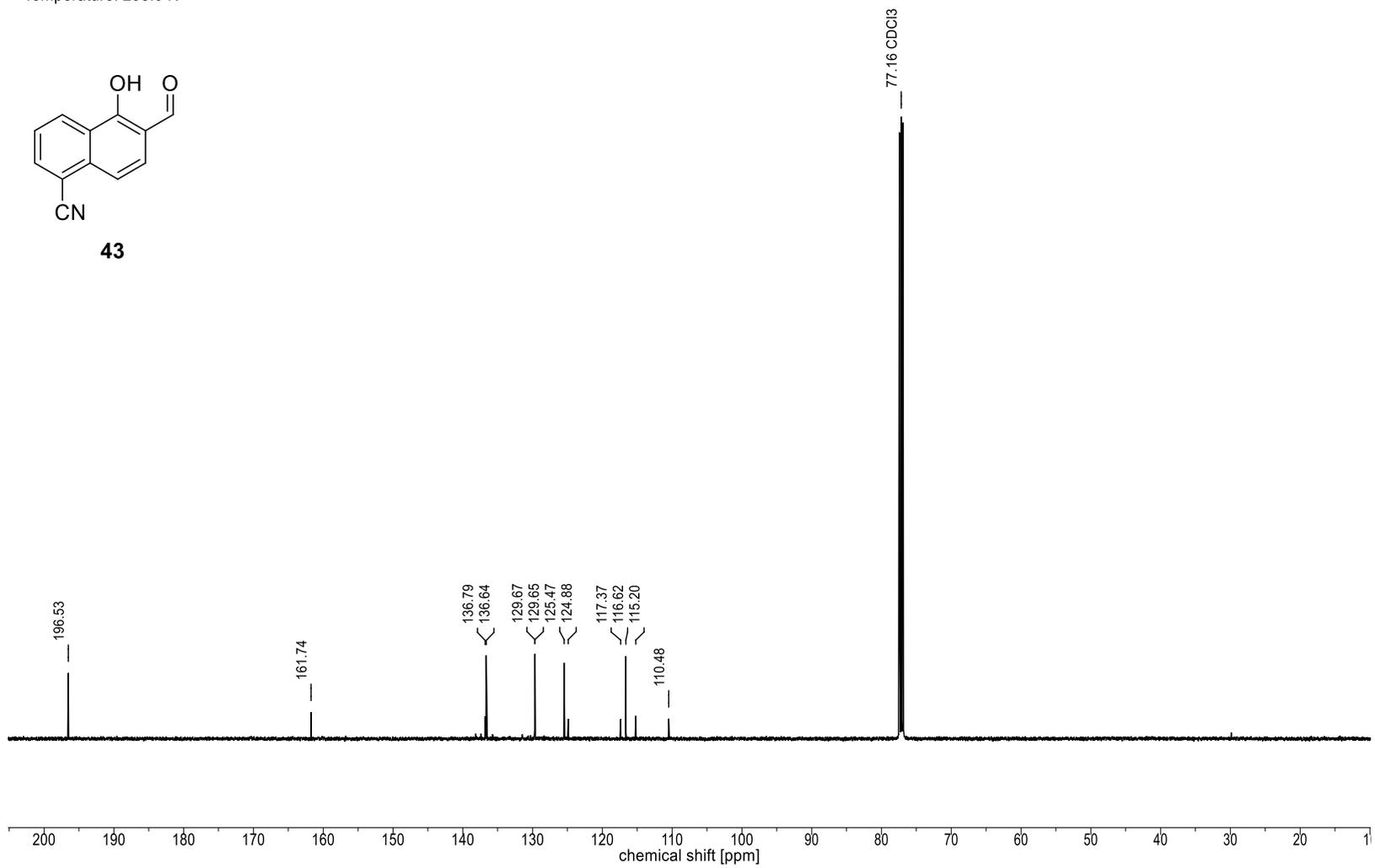
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



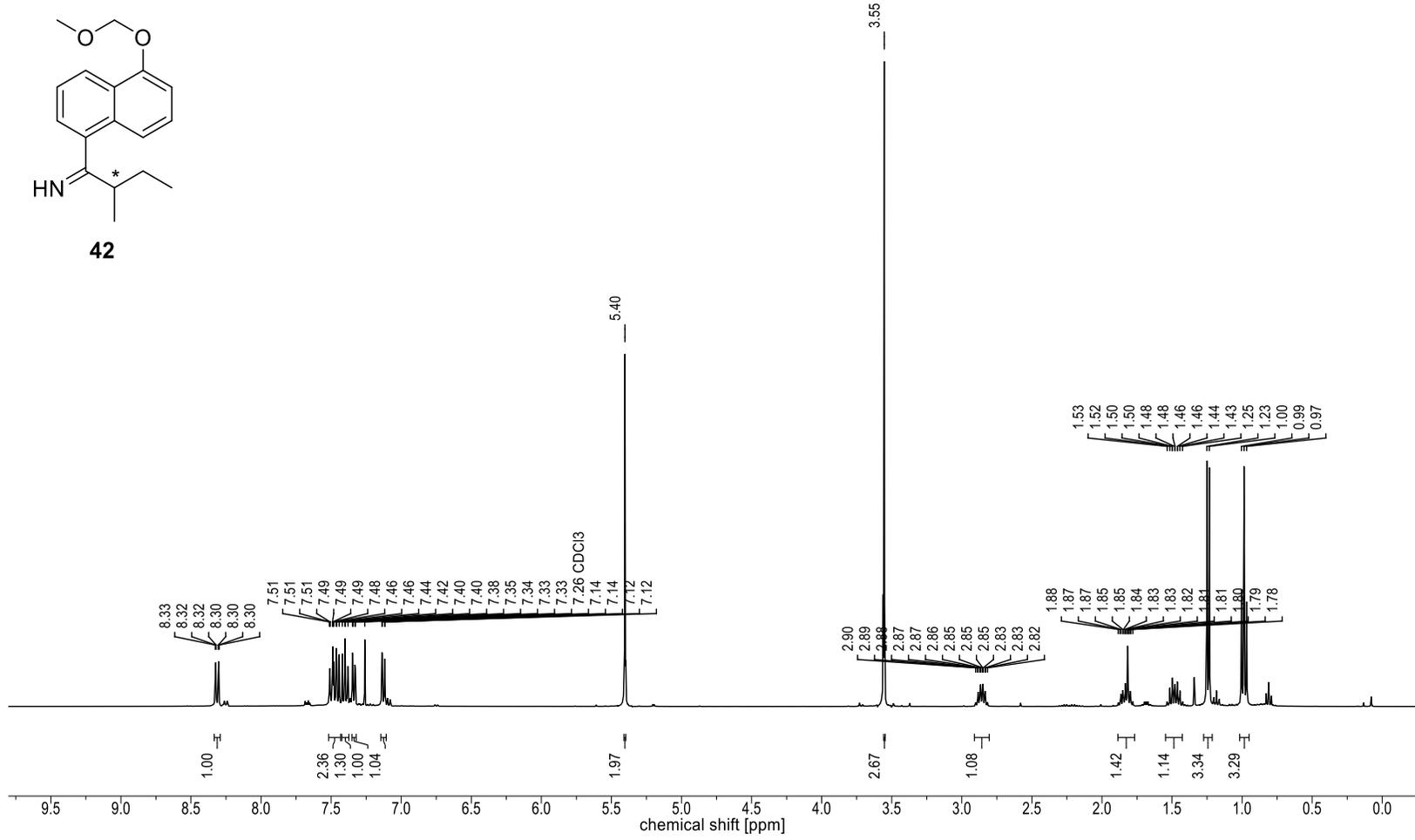
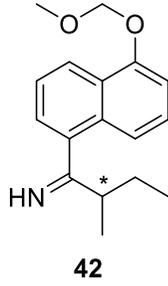
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



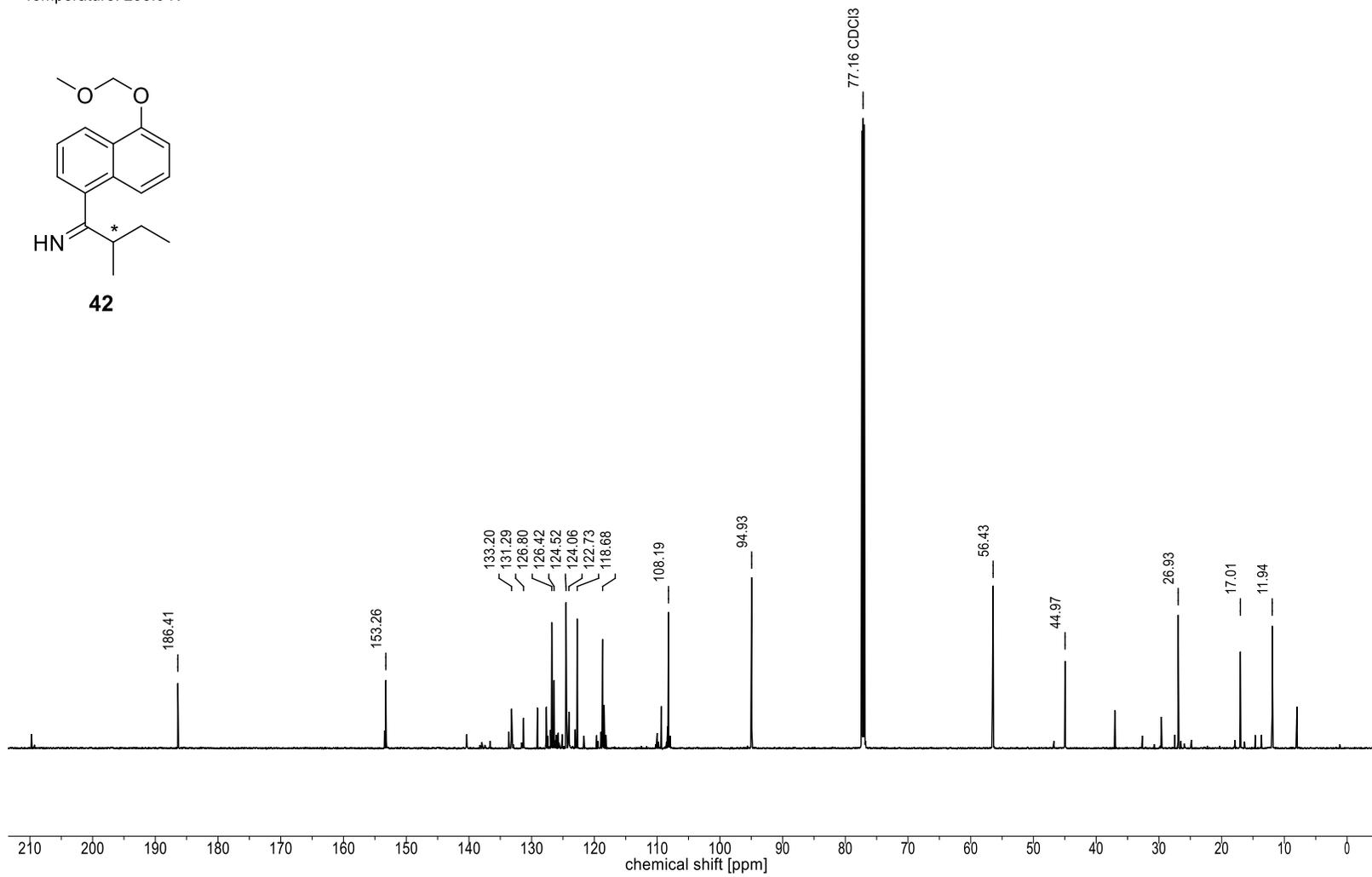
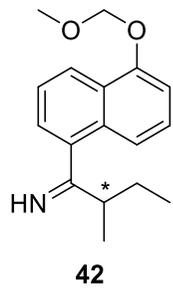
43



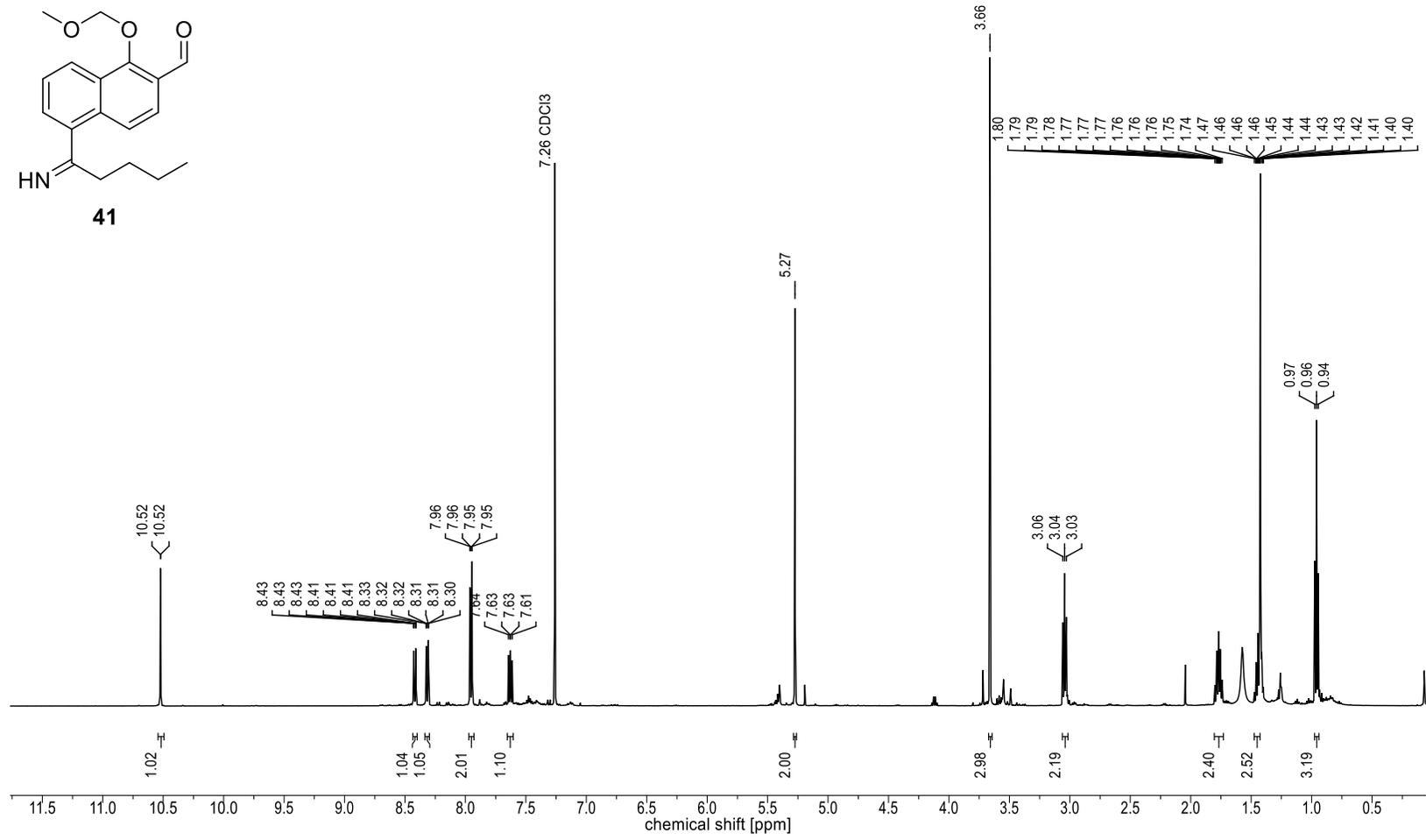
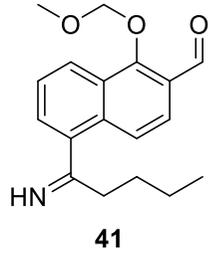
Nucleus: ^1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



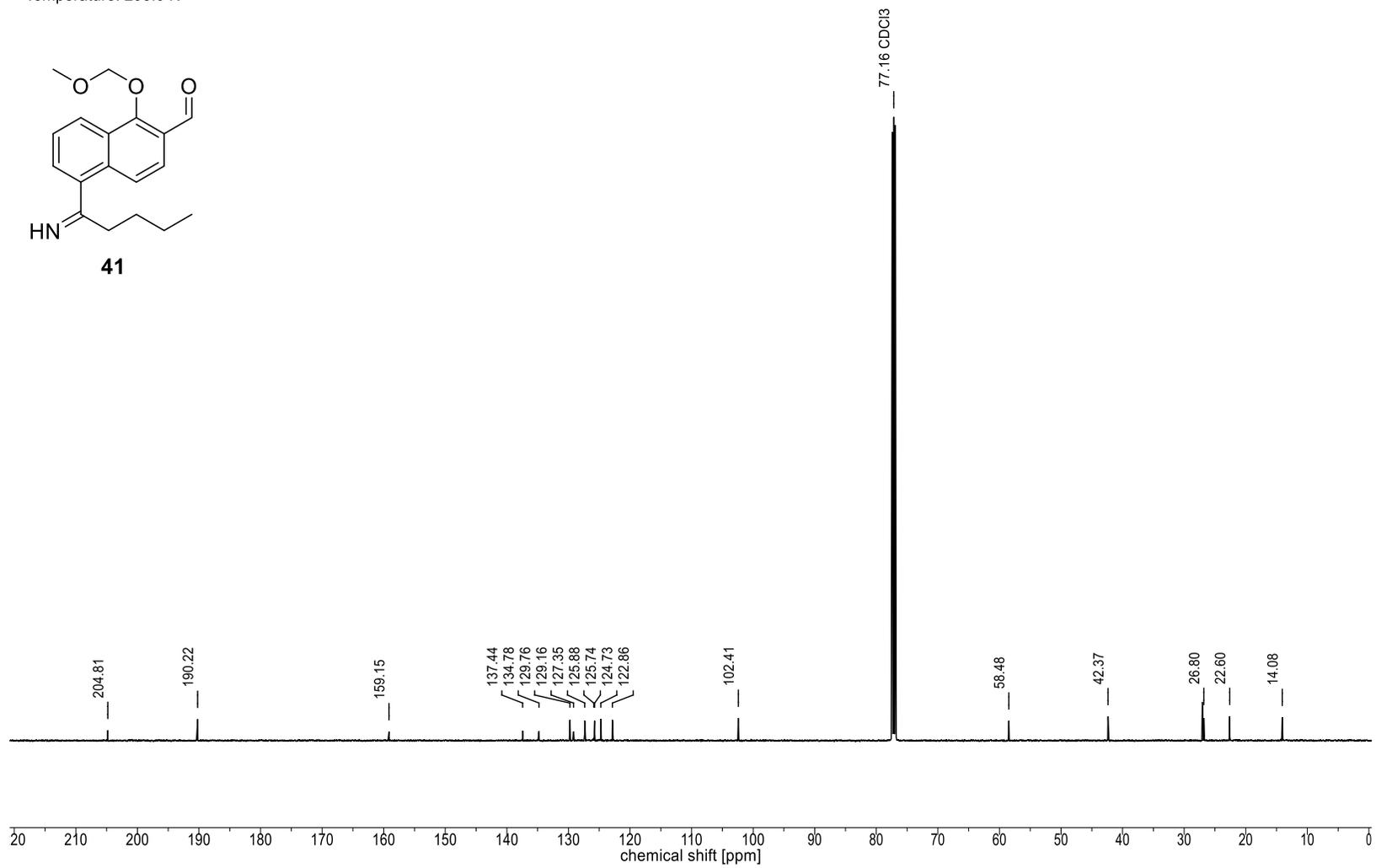
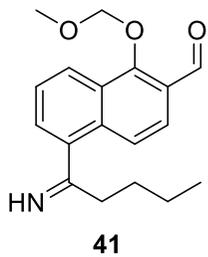
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



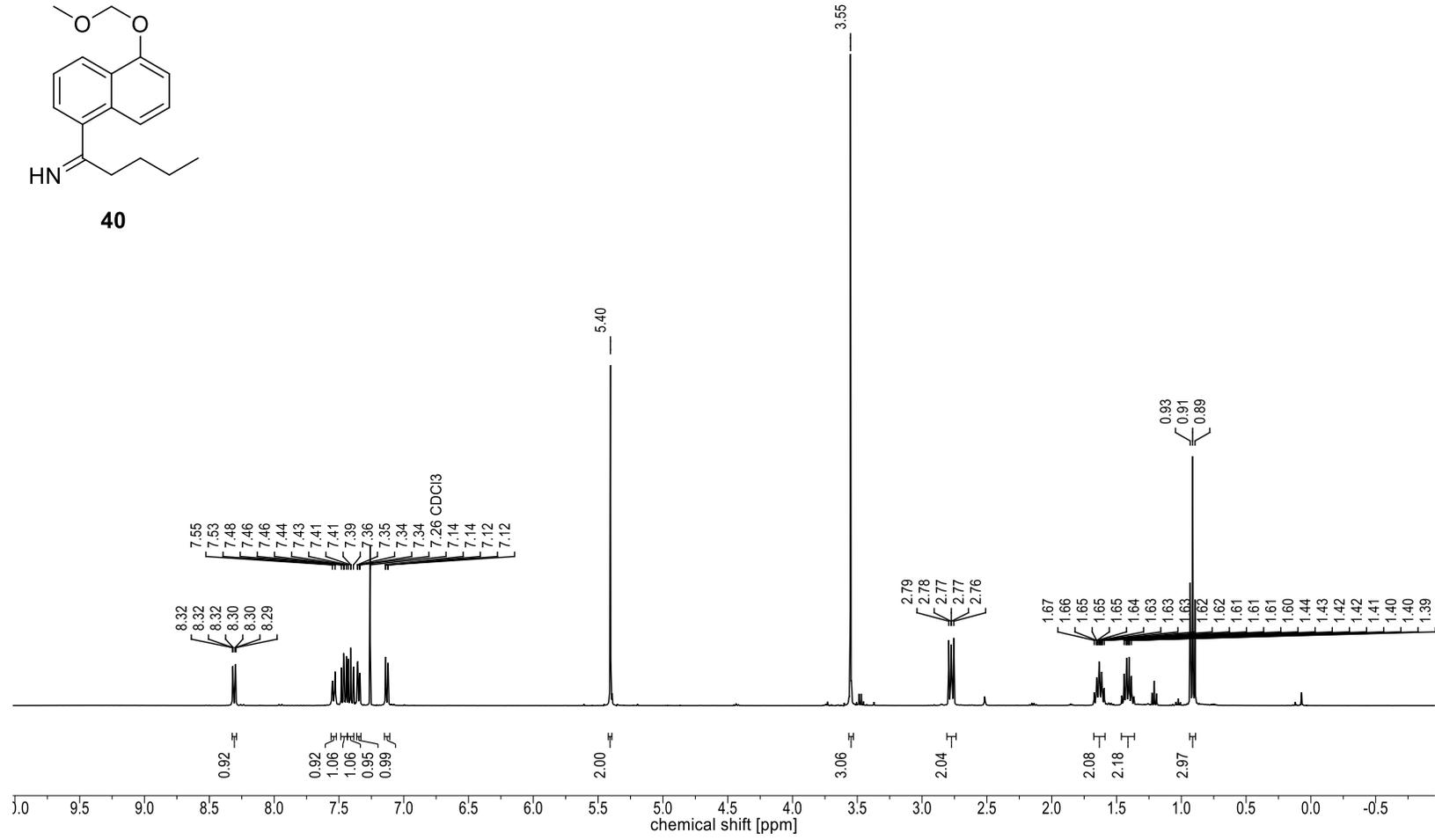
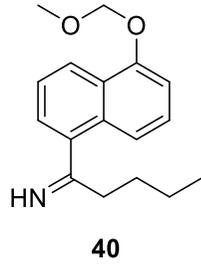
Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



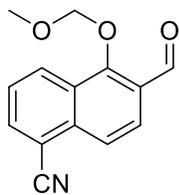
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



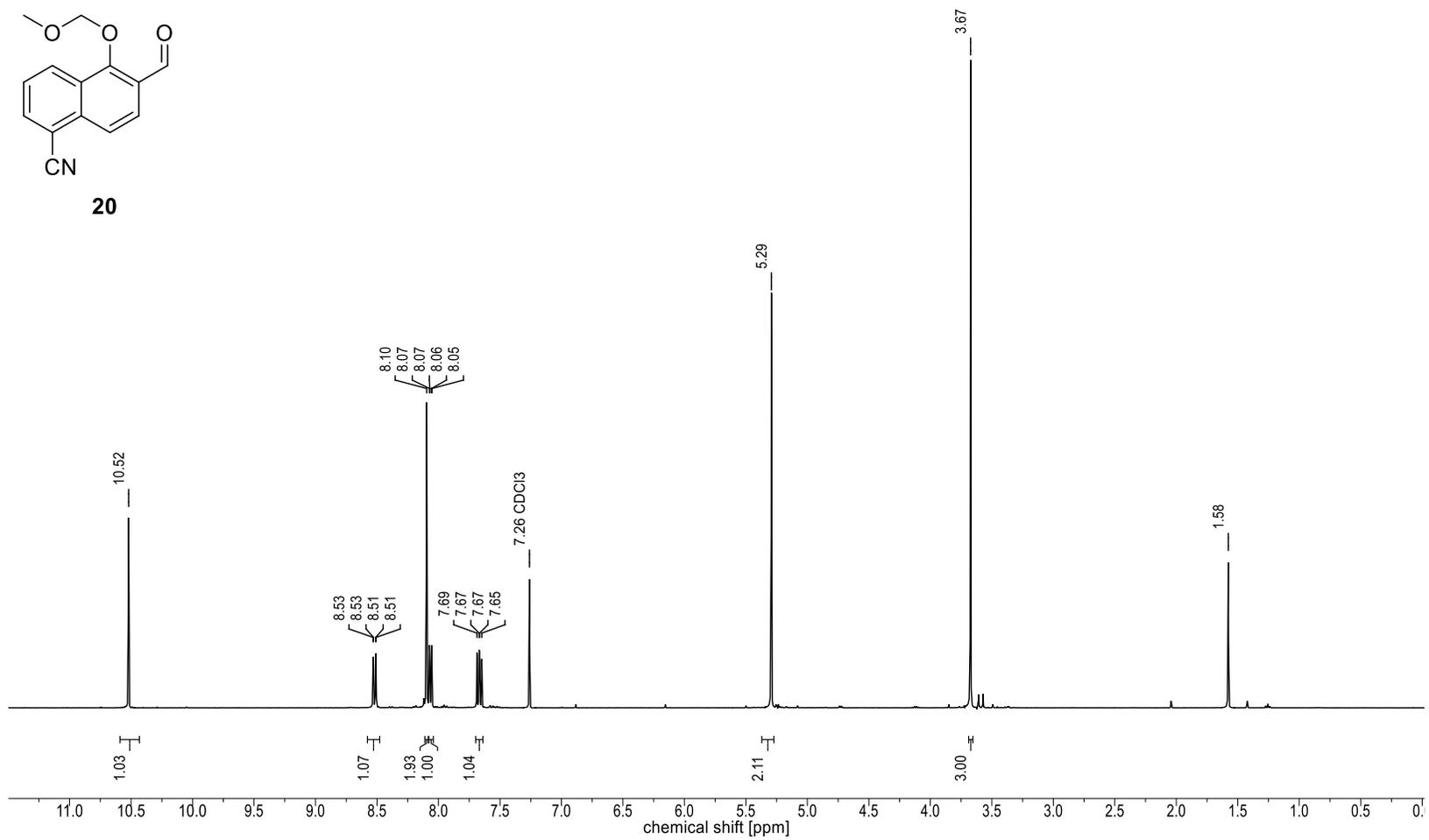
Nucleus: ^1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K



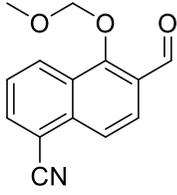
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



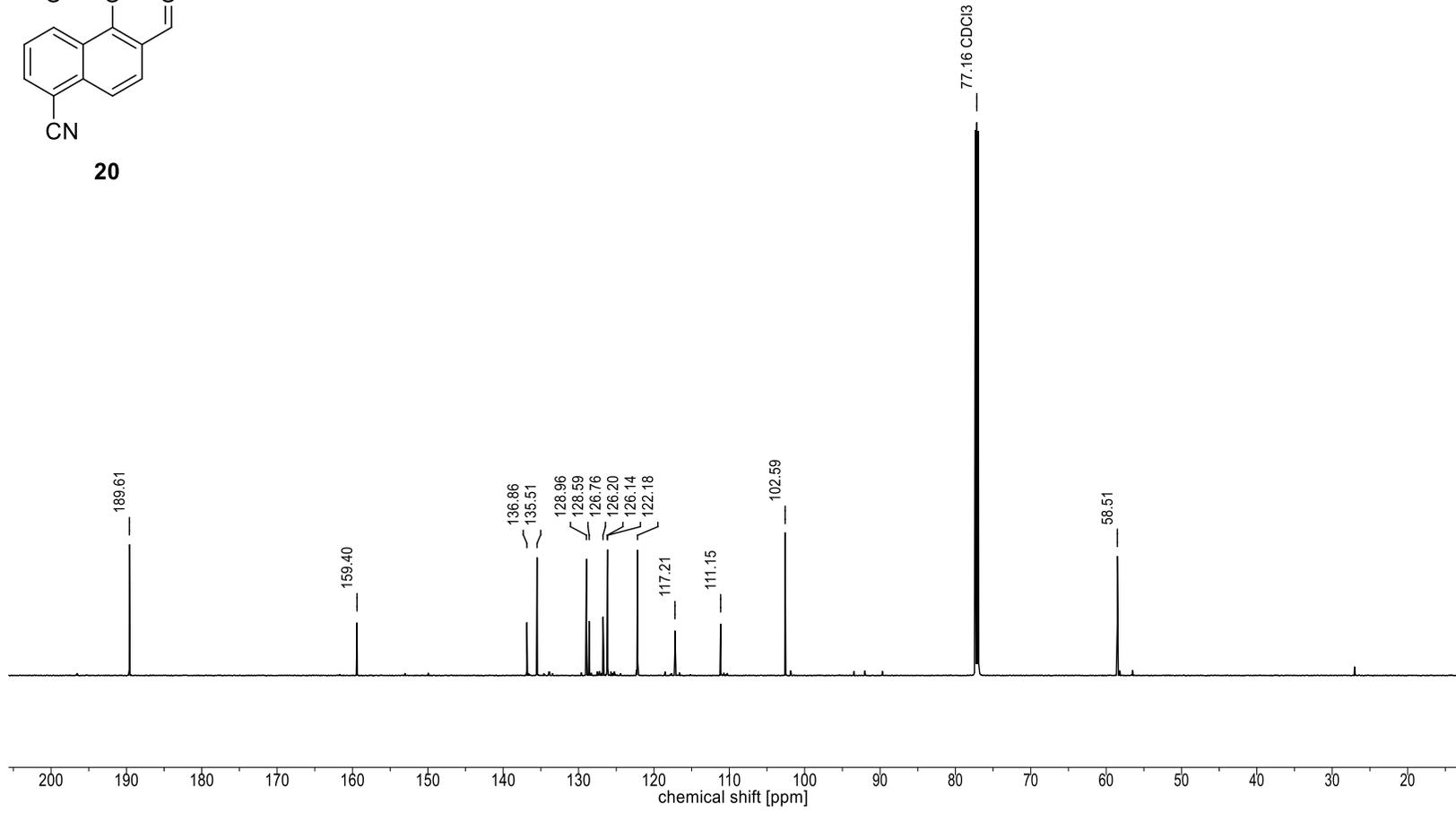
20



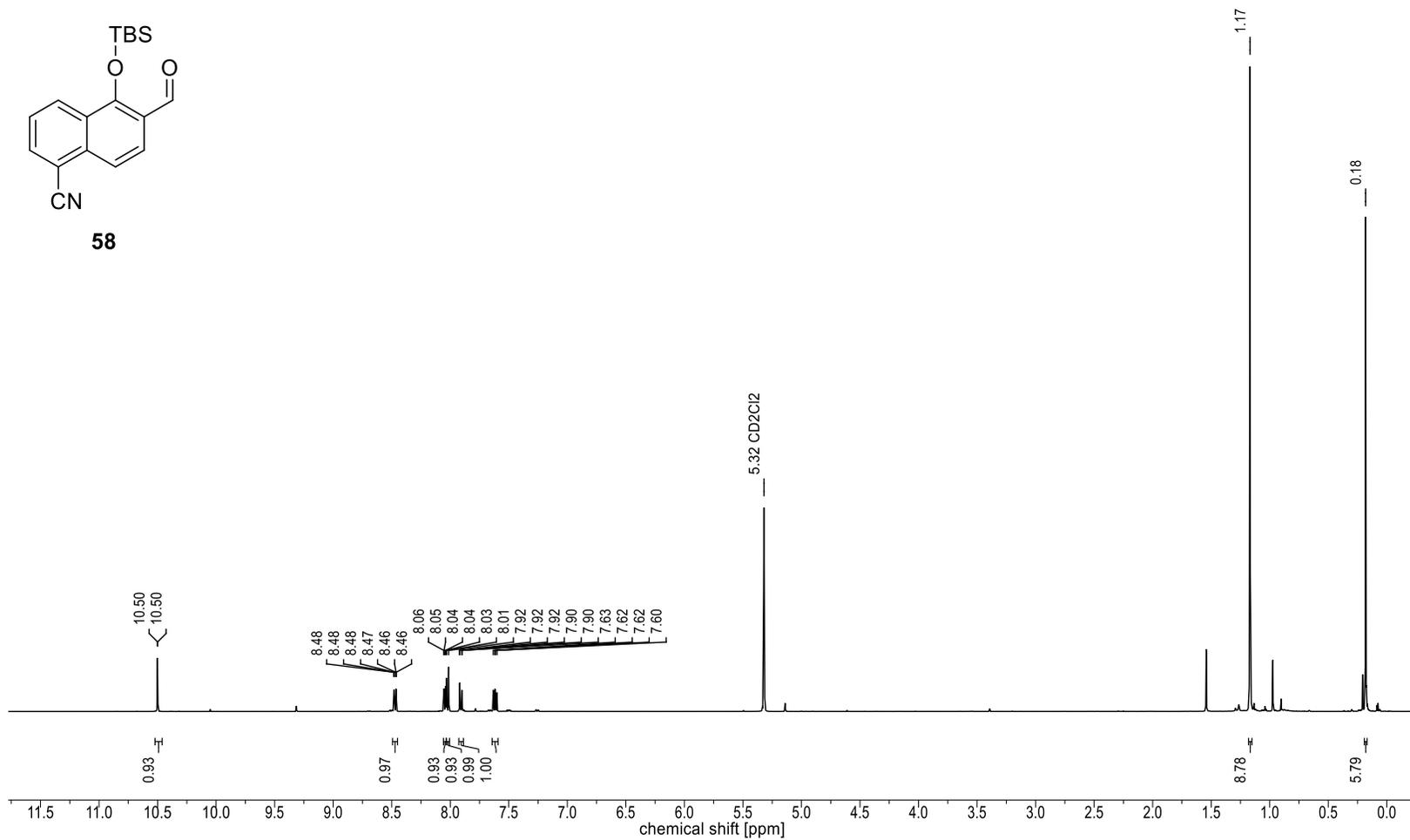
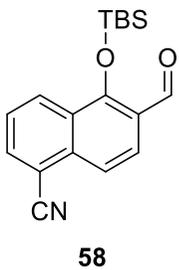
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



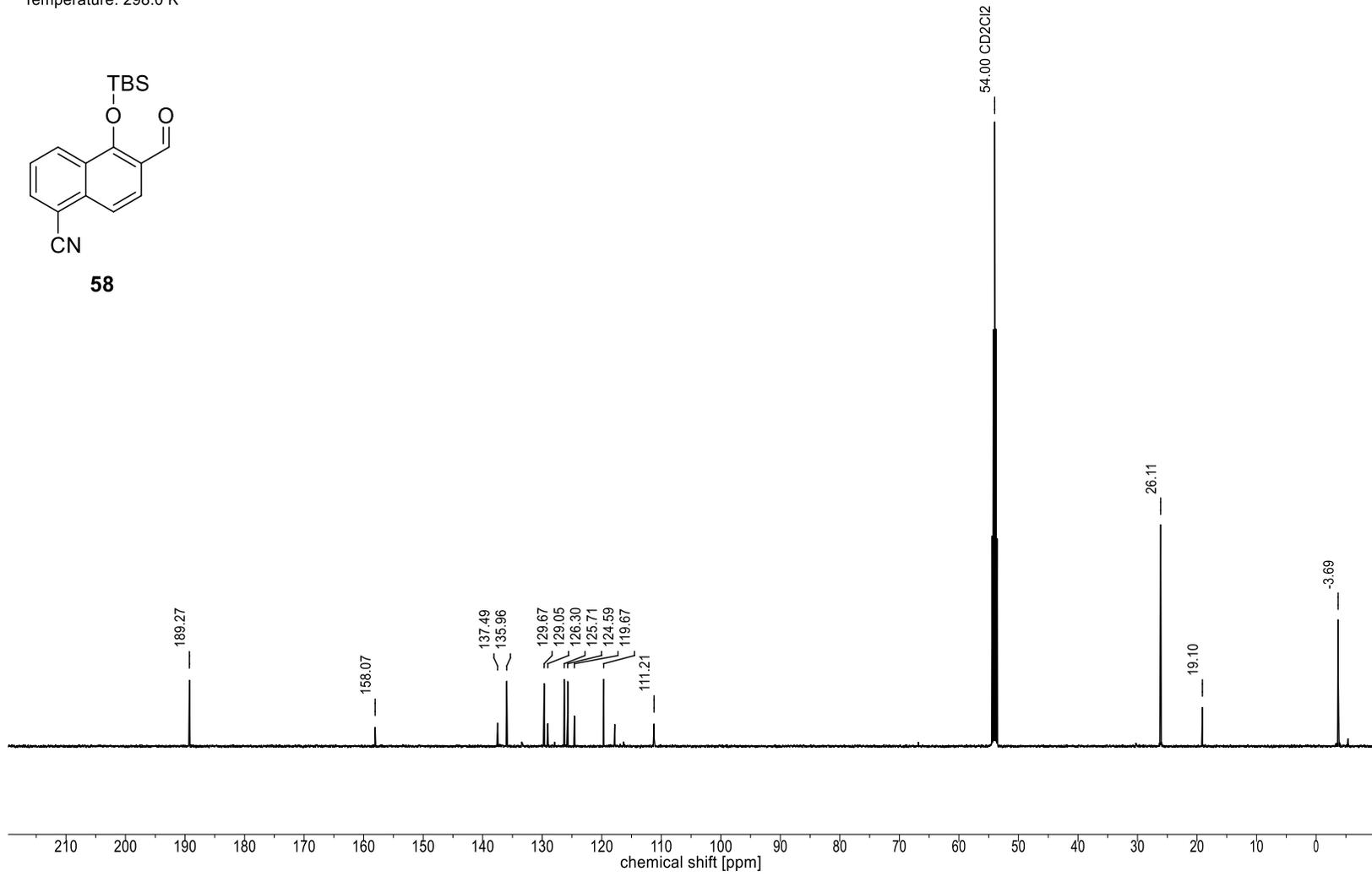
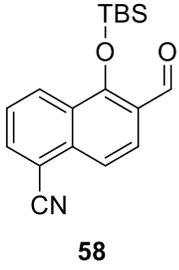
20



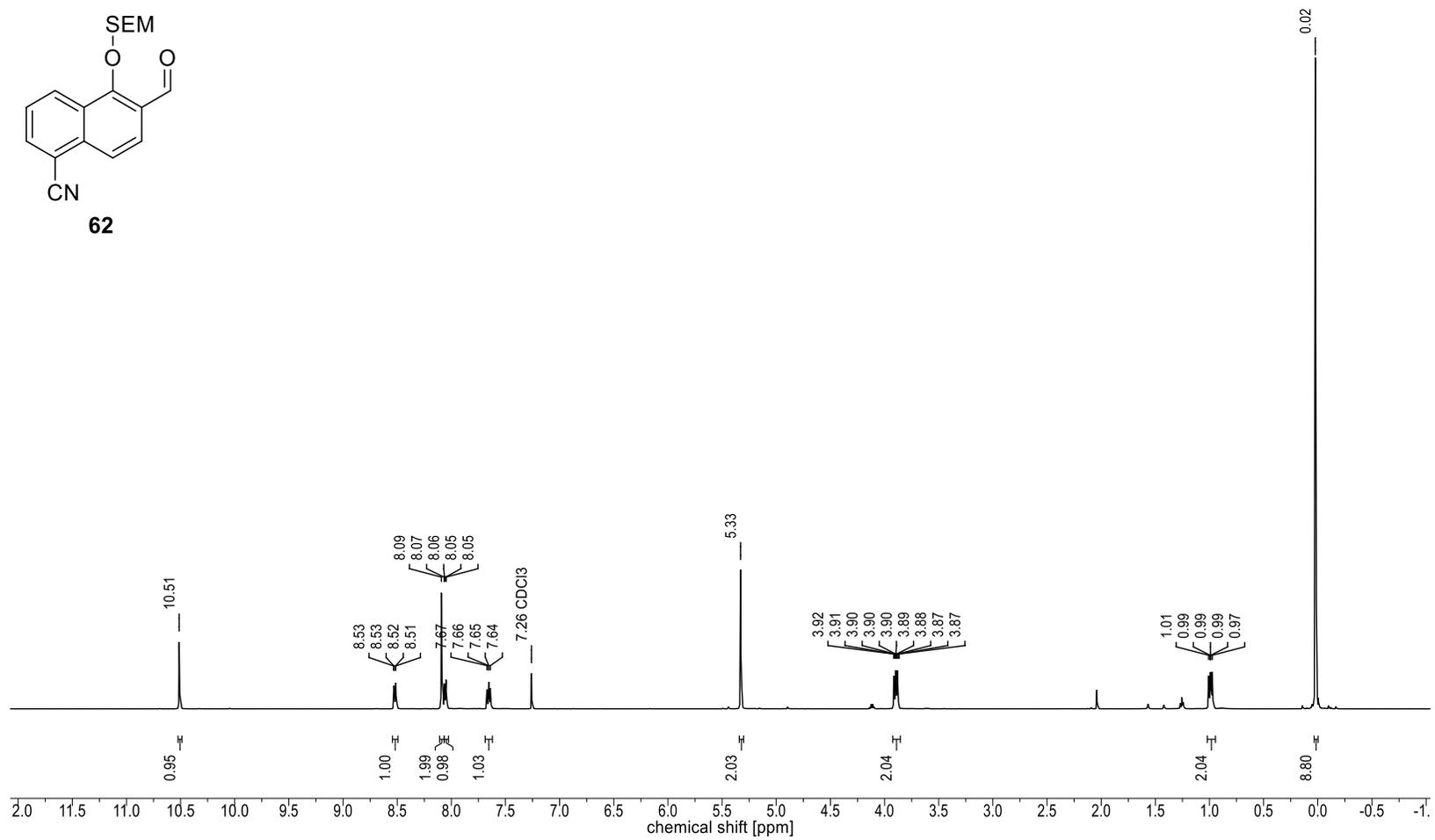
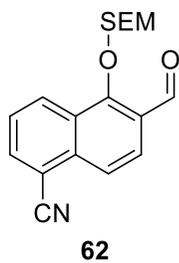
Nucleus: 1H
Frequency: 500.14 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



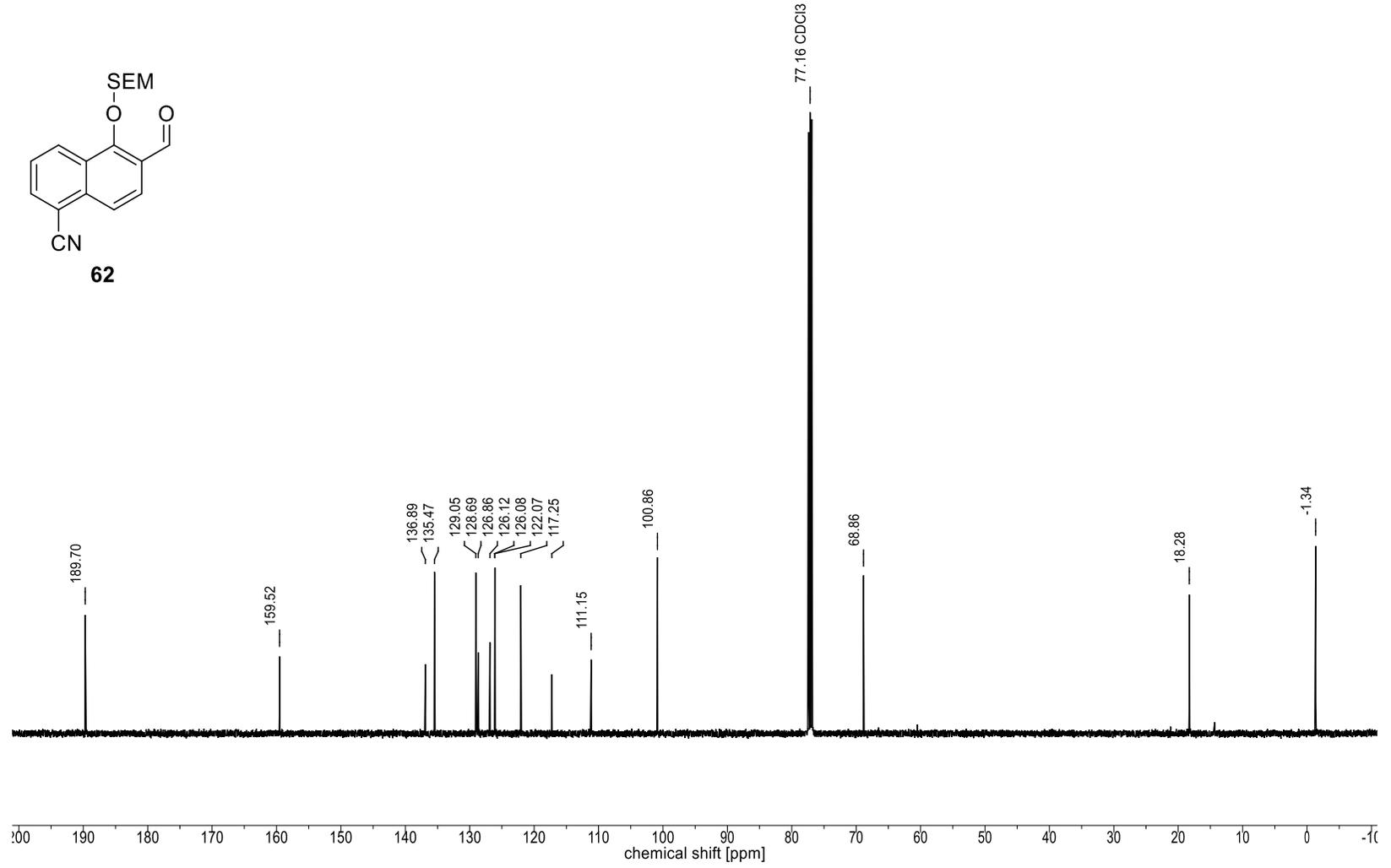
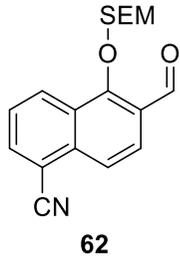
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



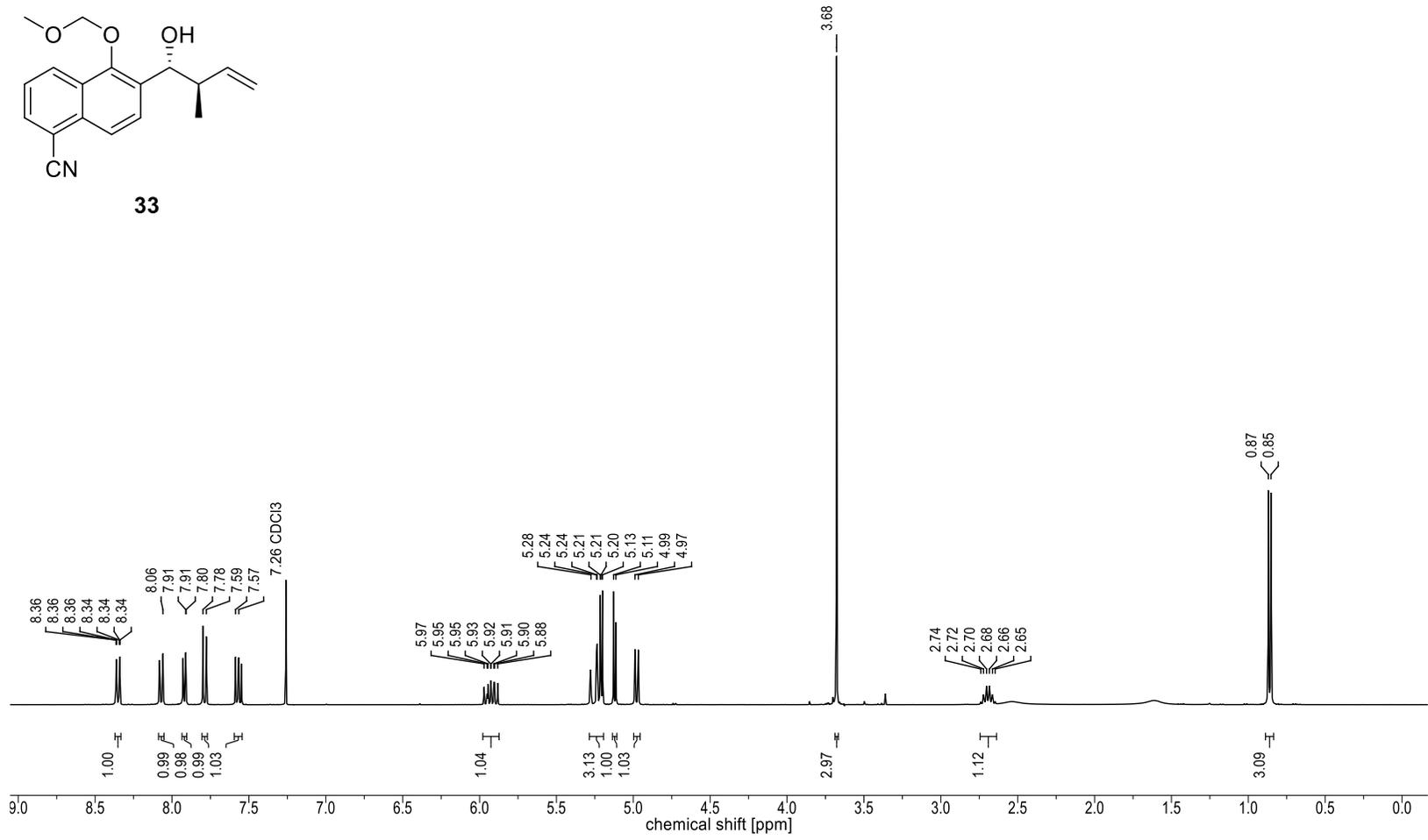
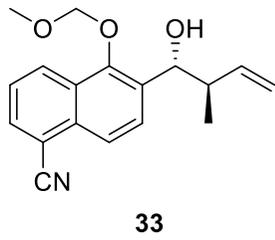
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.1 K



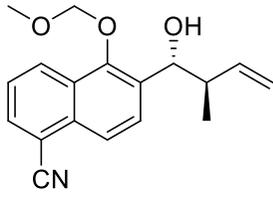
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.1 K



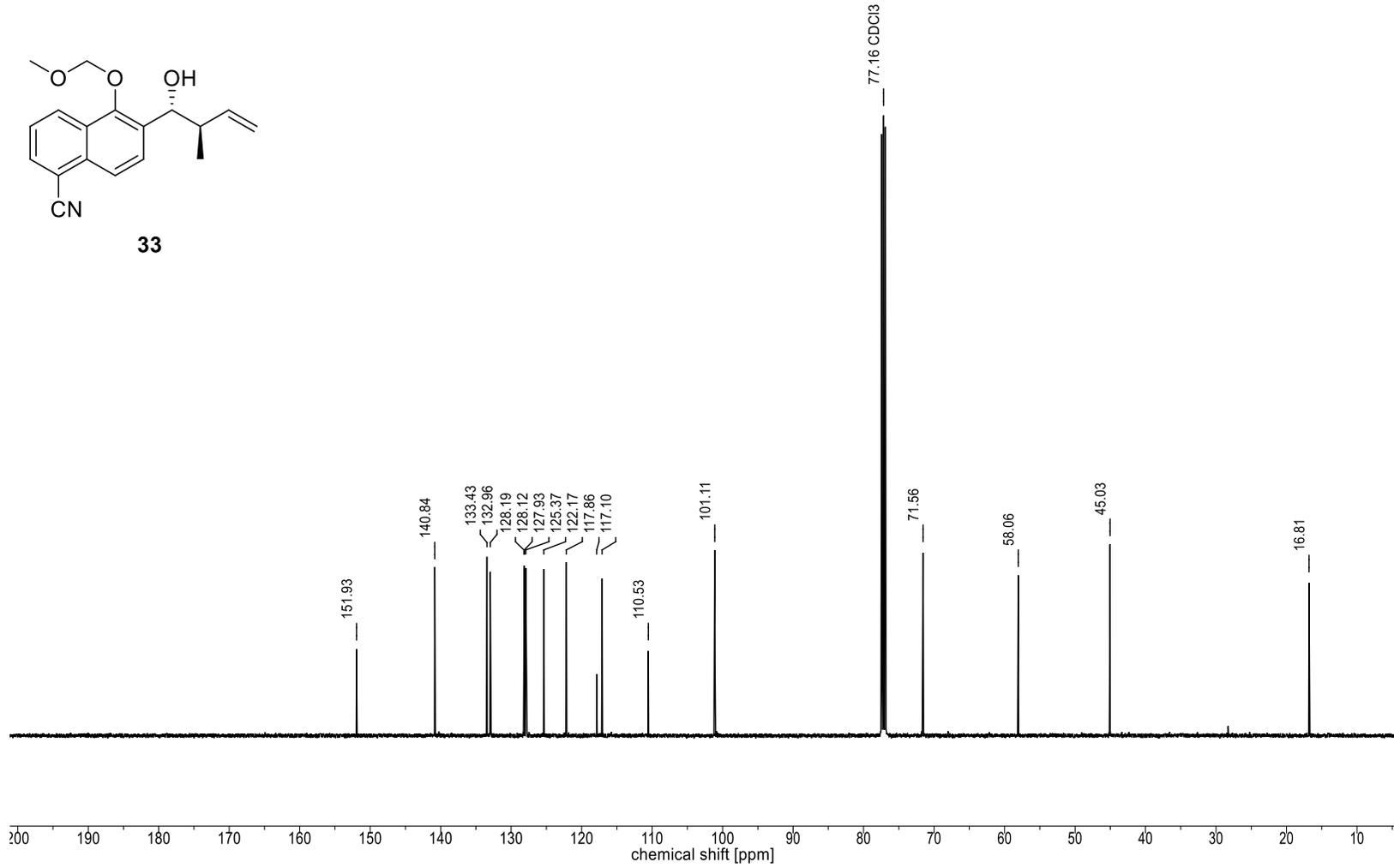
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K



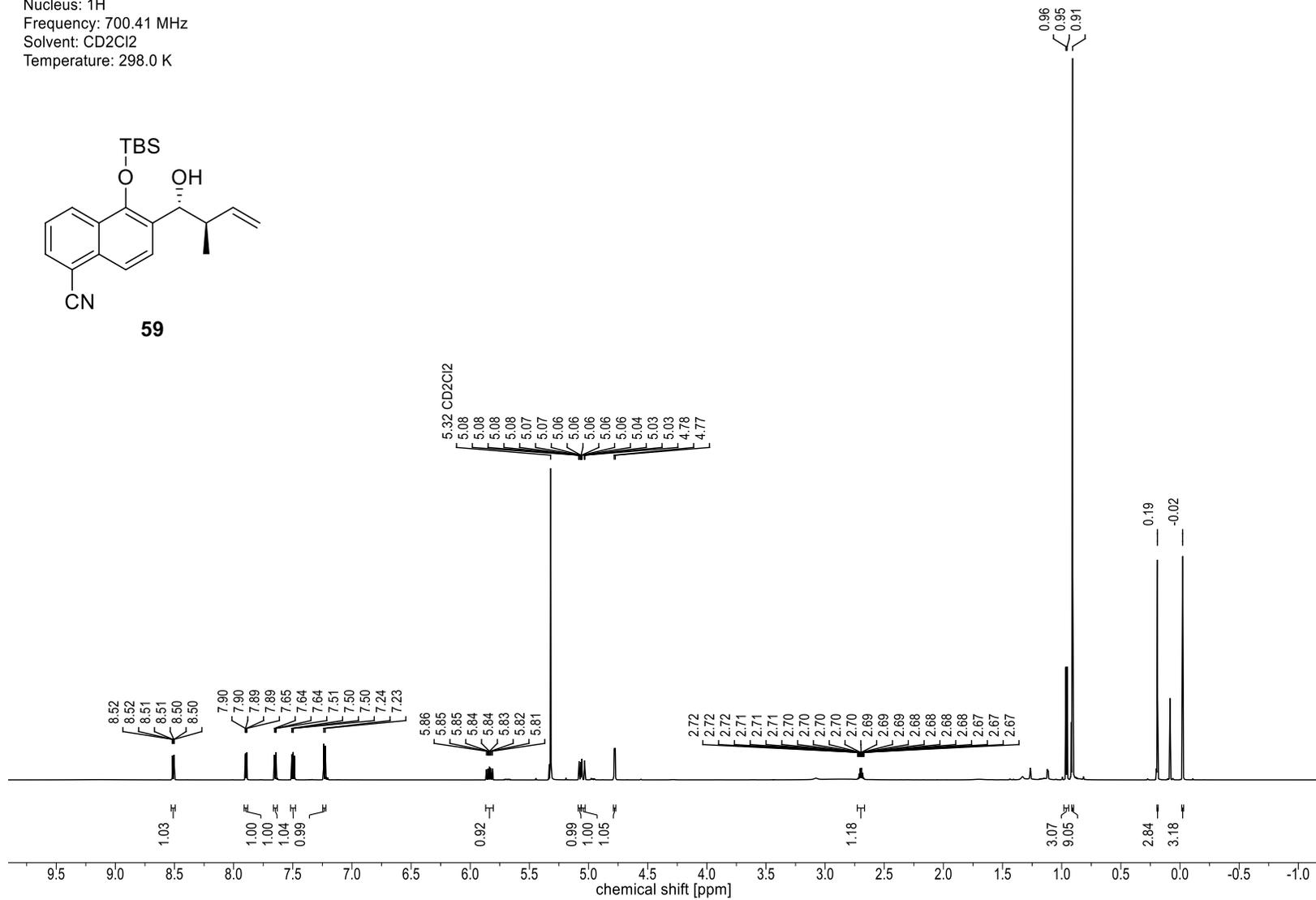
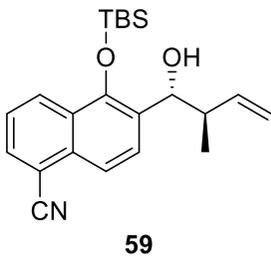
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 297.9 K



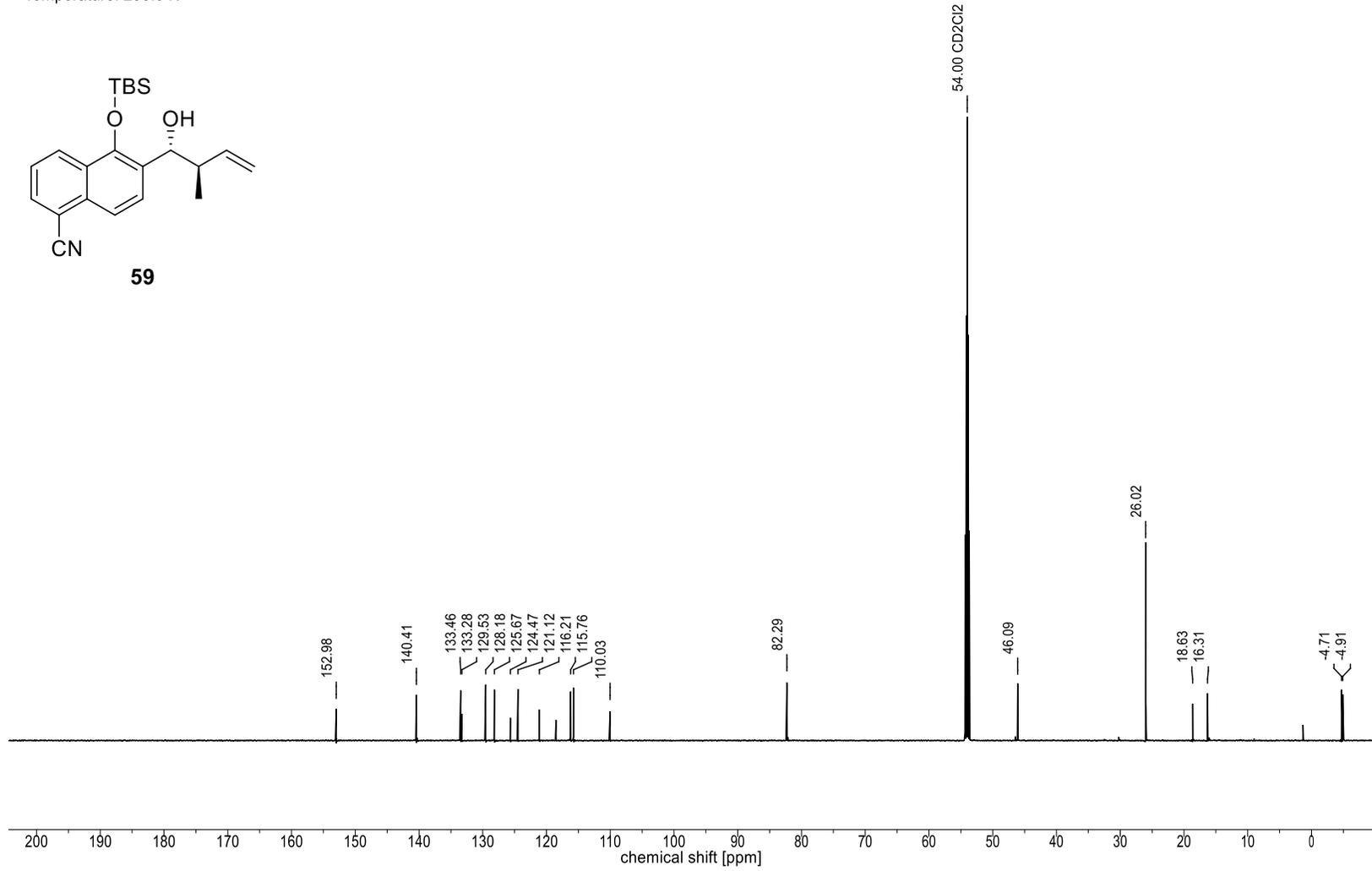
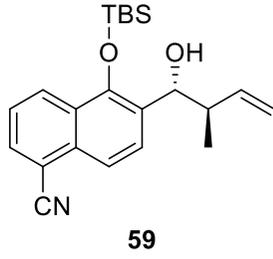
33



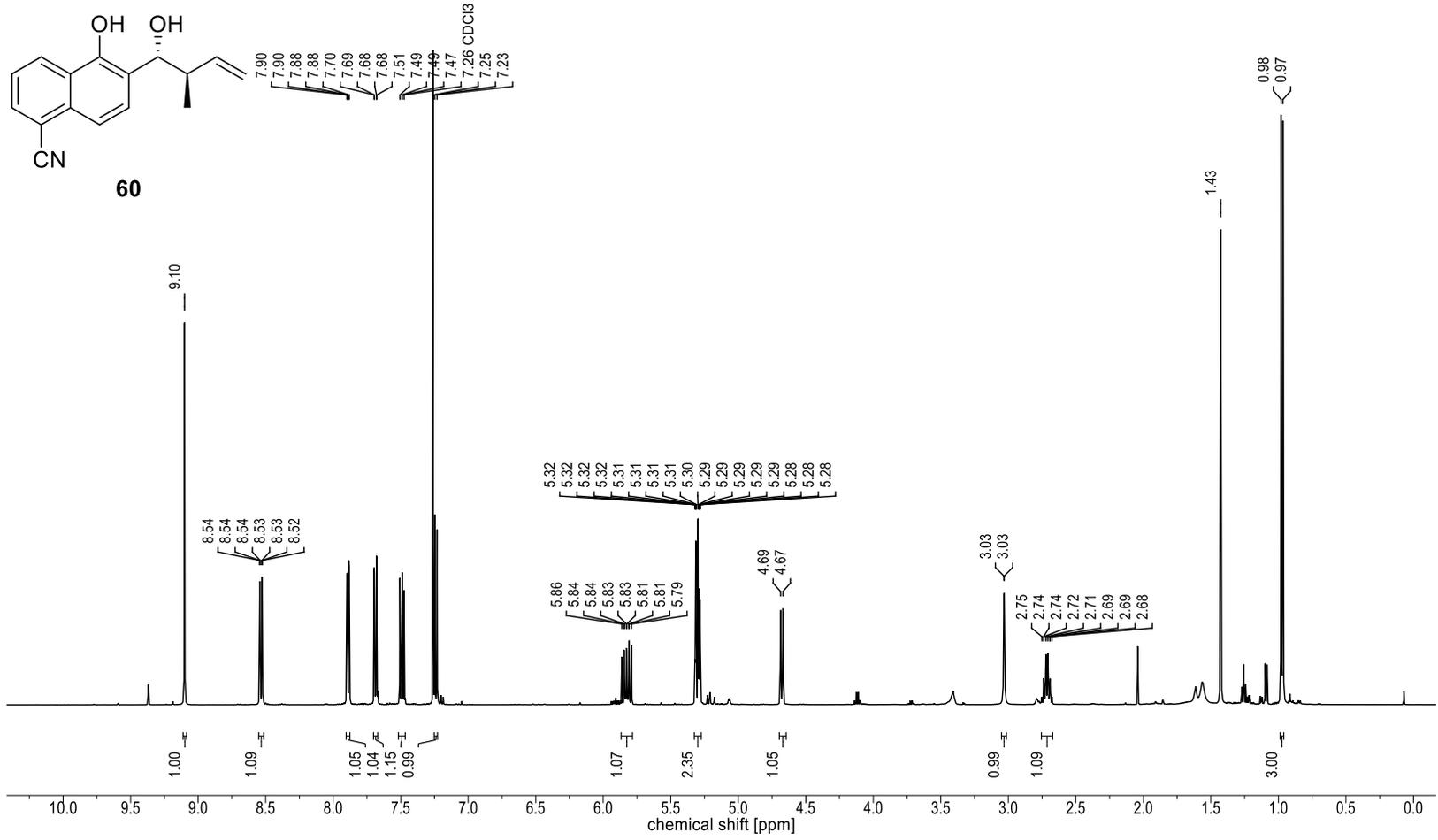
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



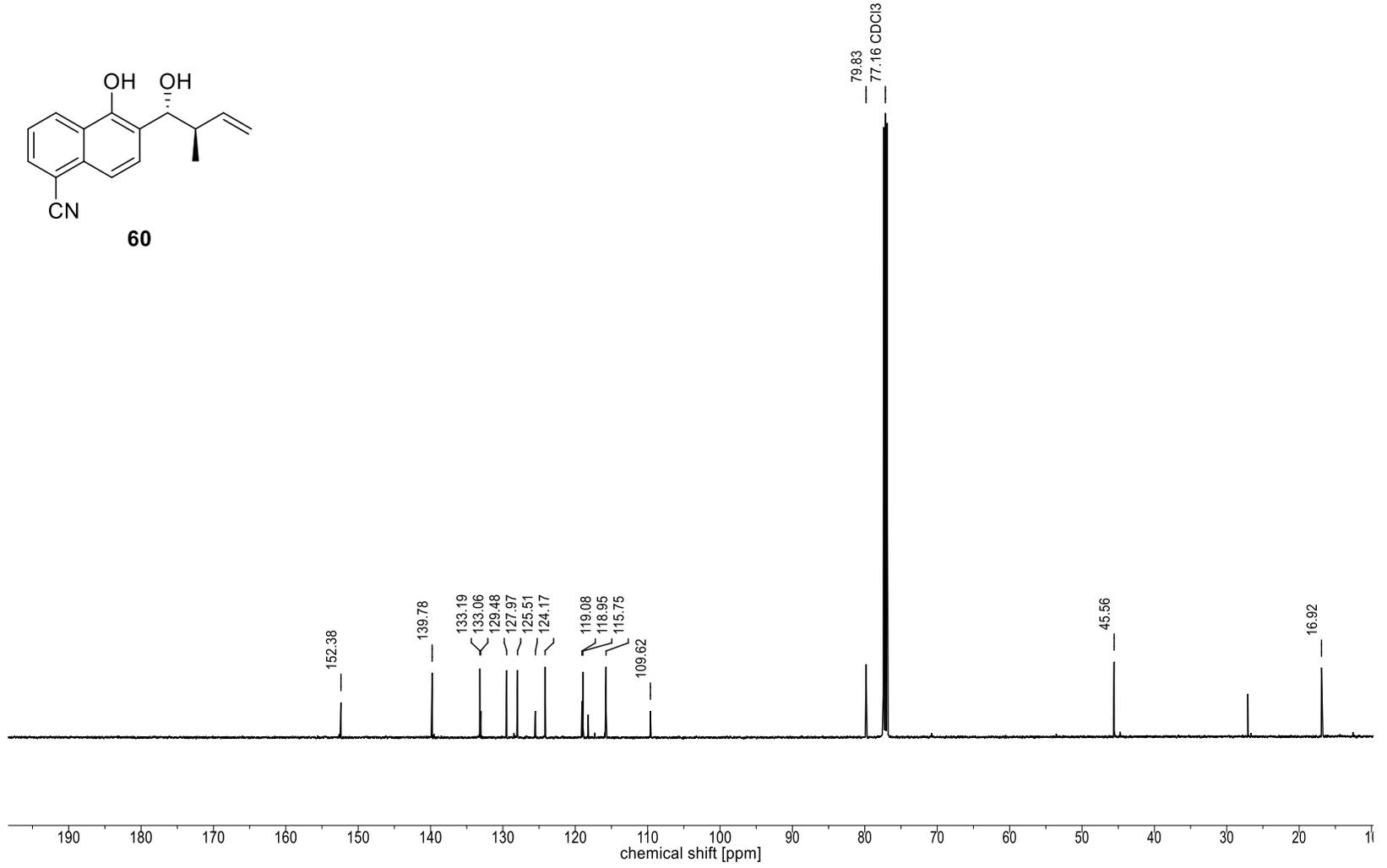
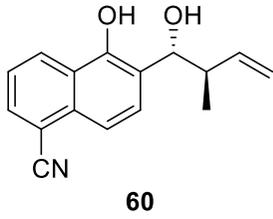
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



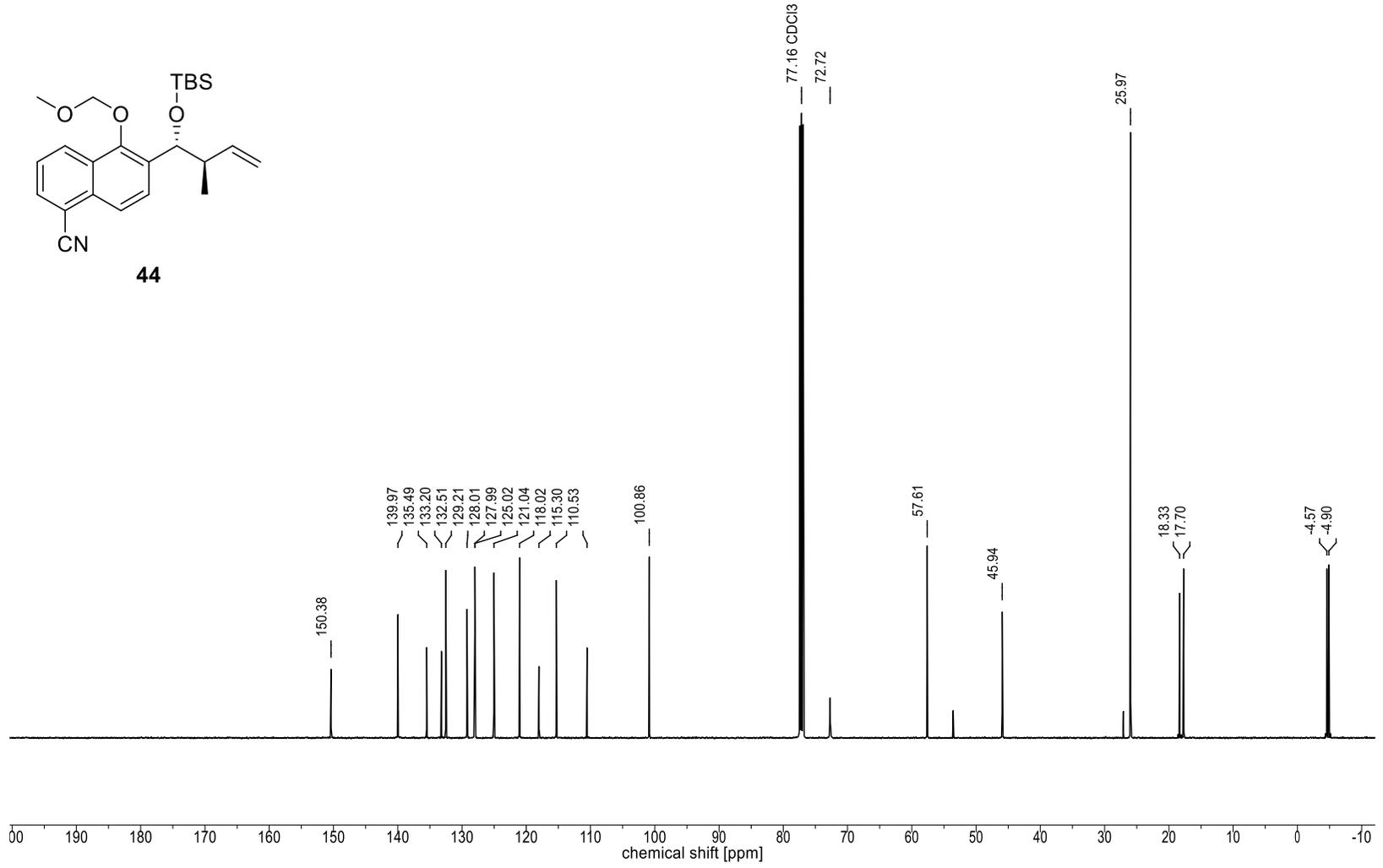
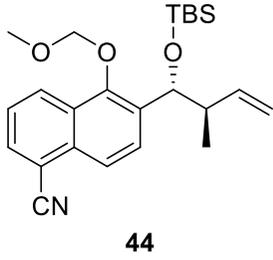
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



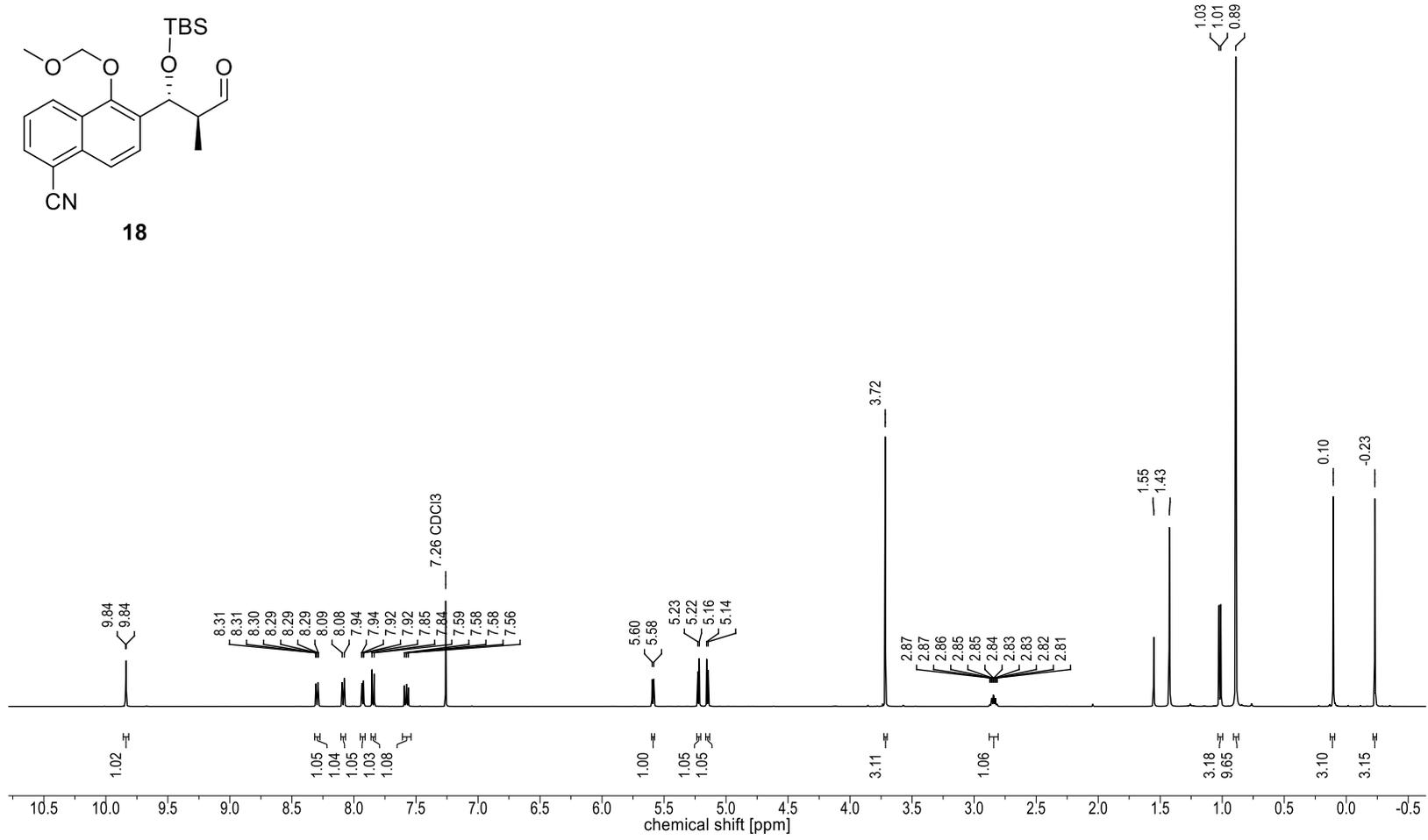
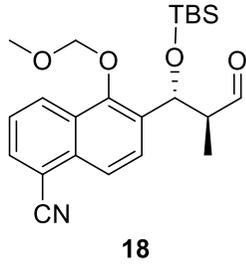
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



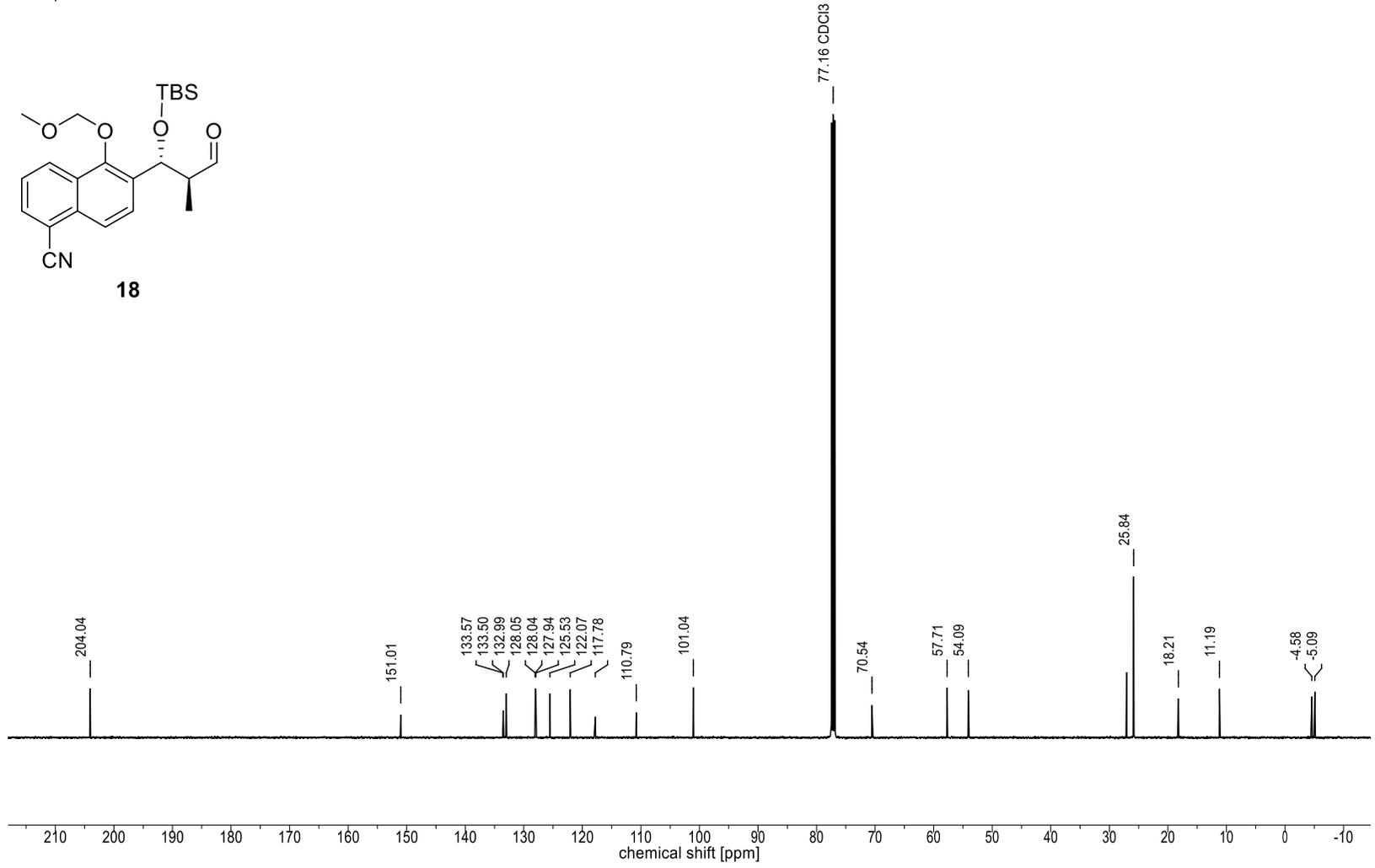
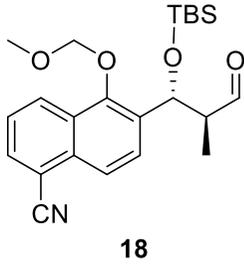
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



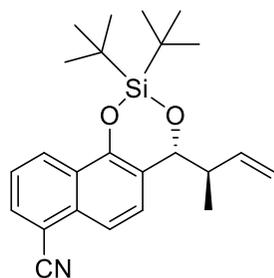
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



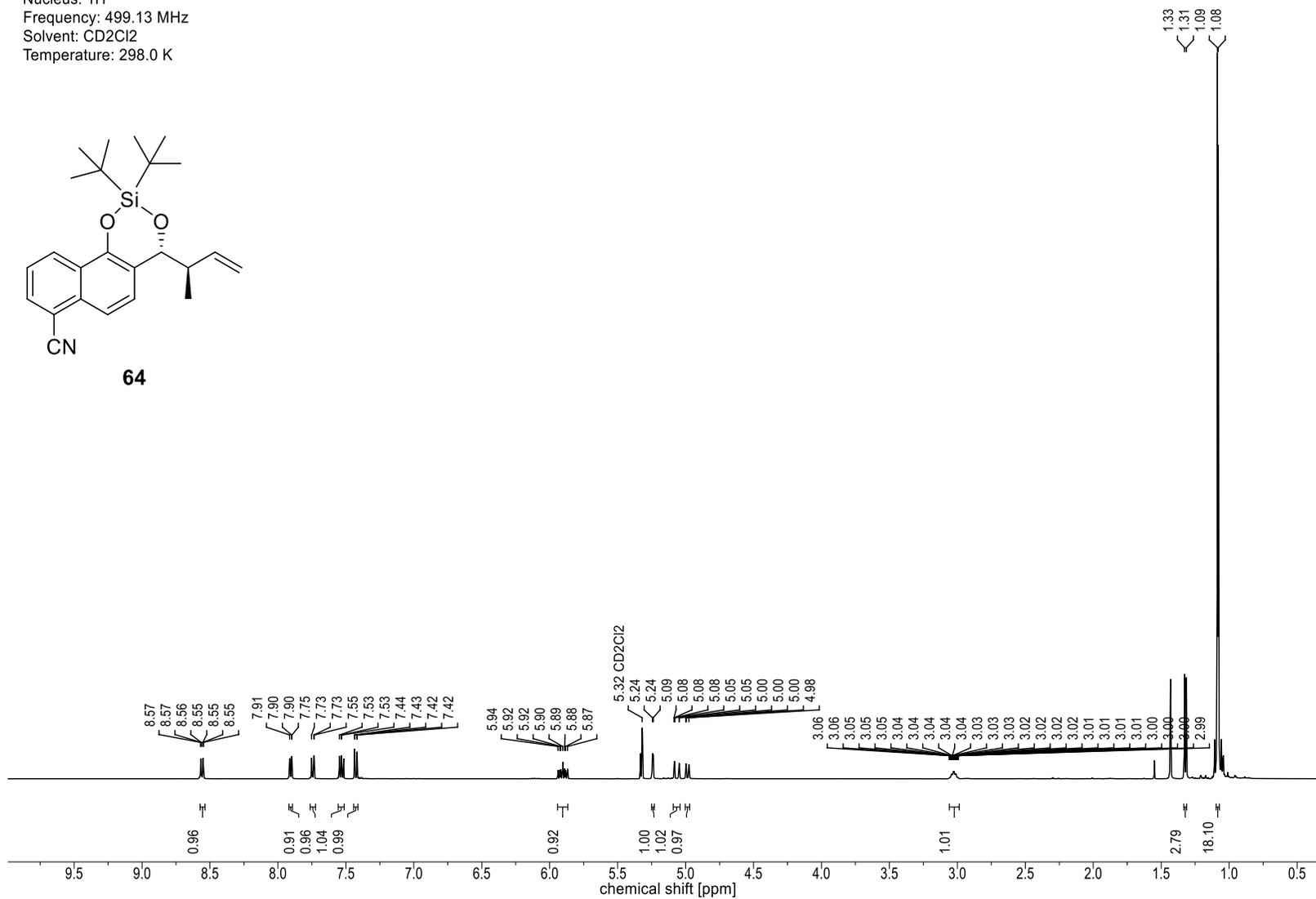
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



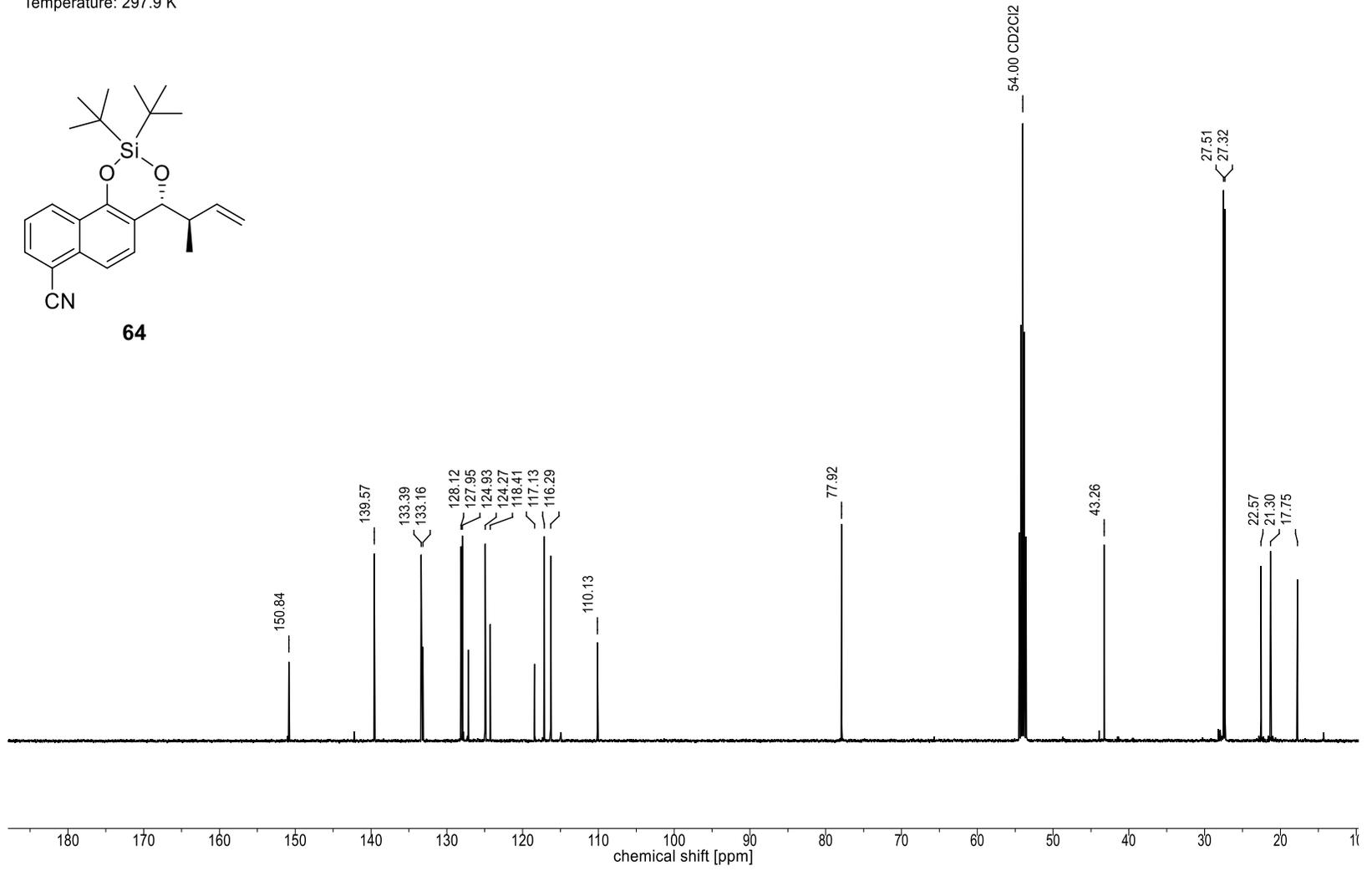
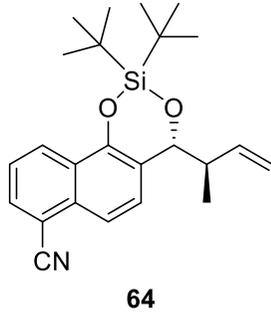
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



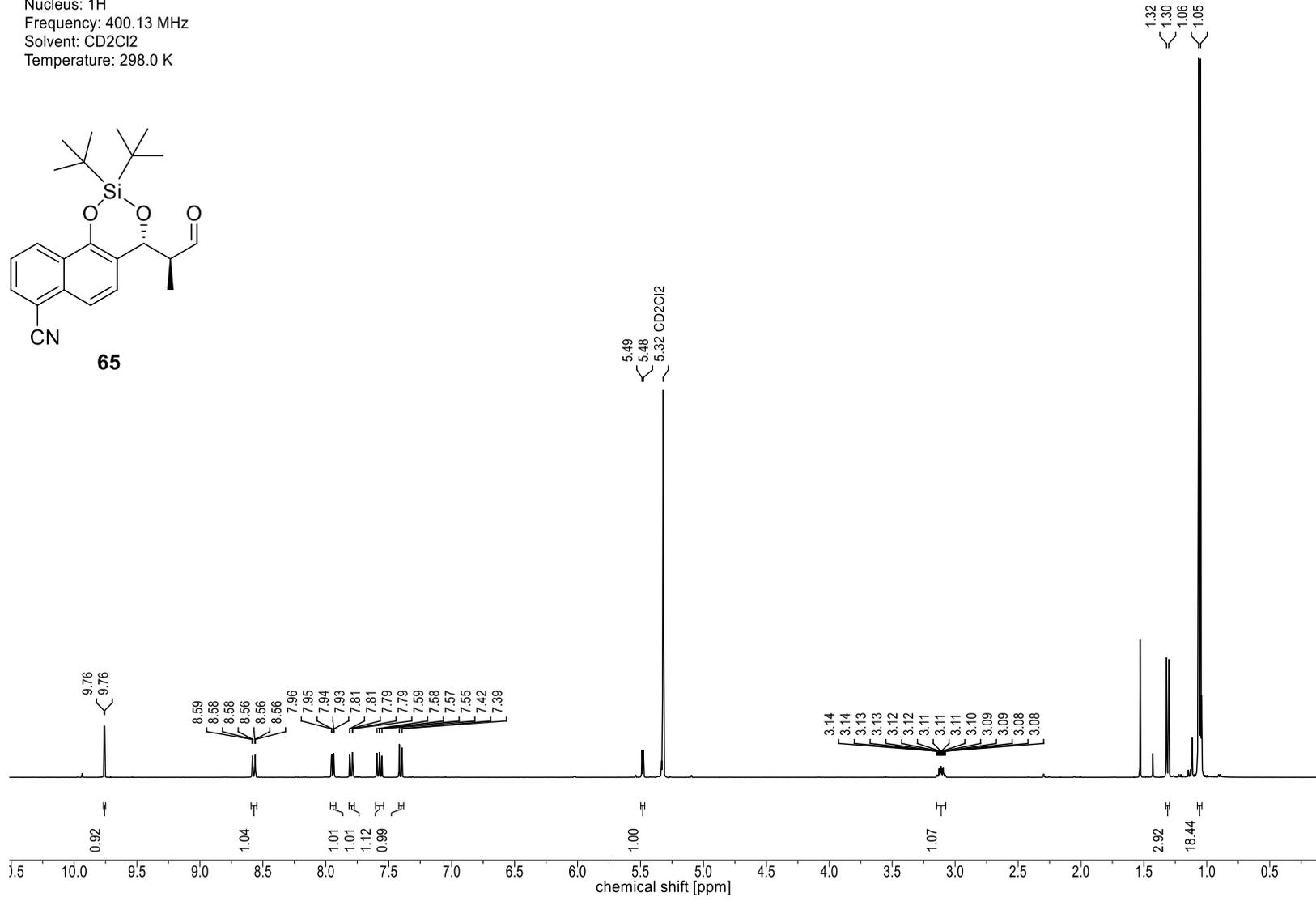
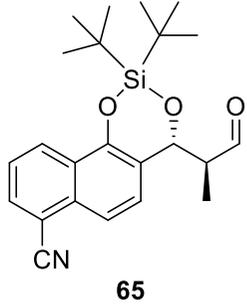
64



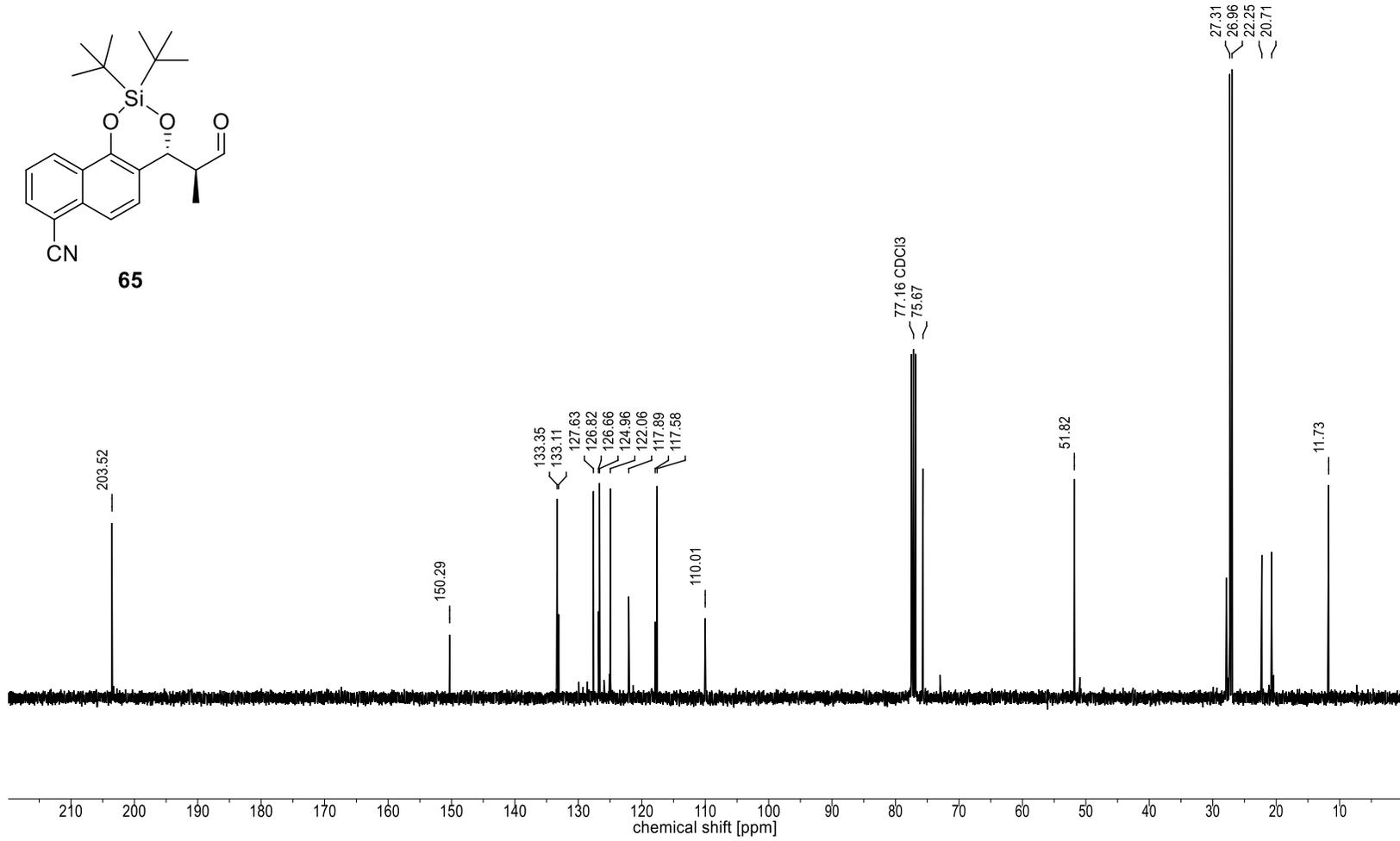
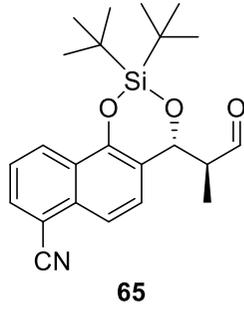
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K



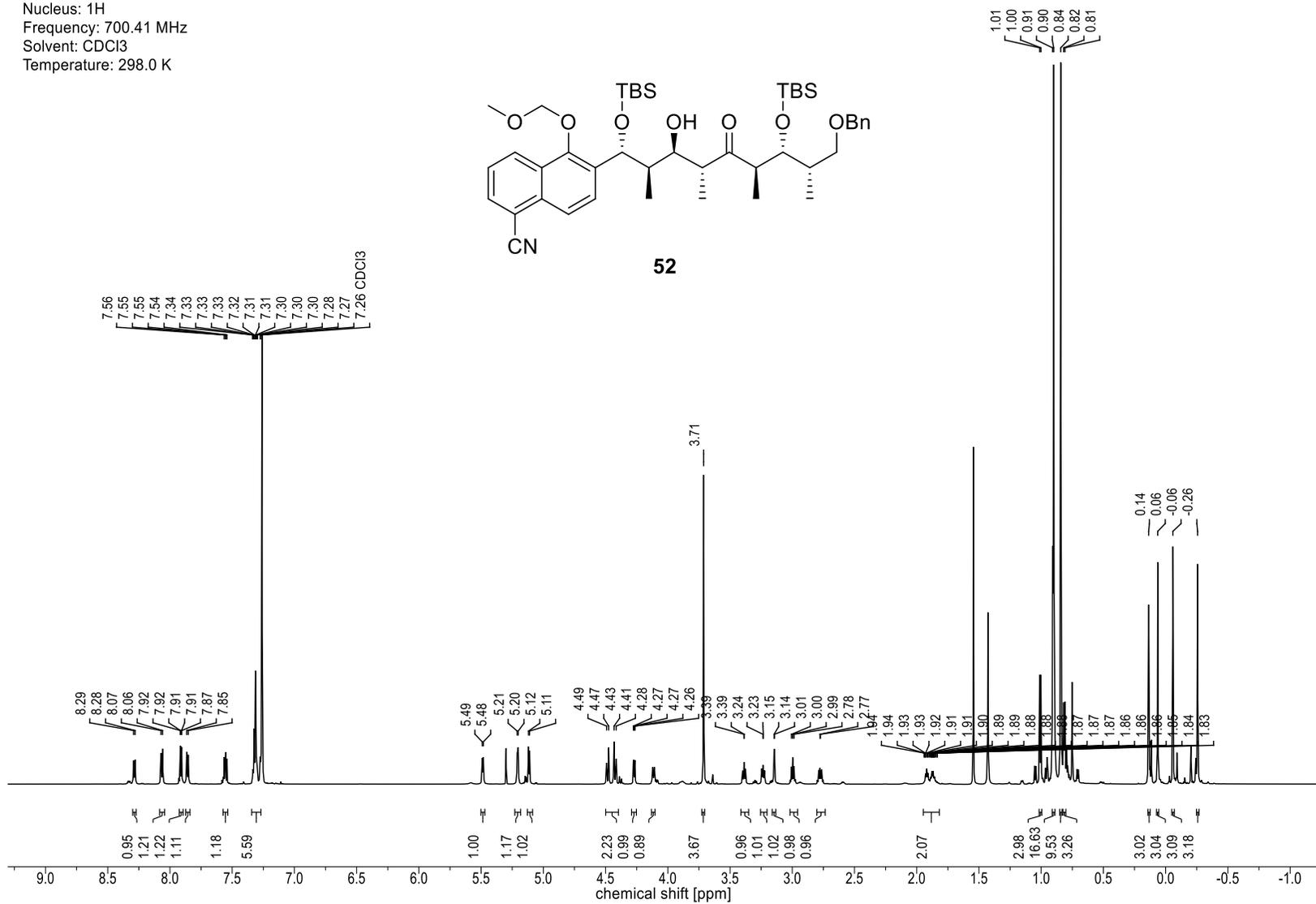
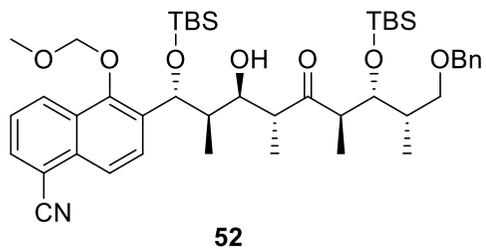
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



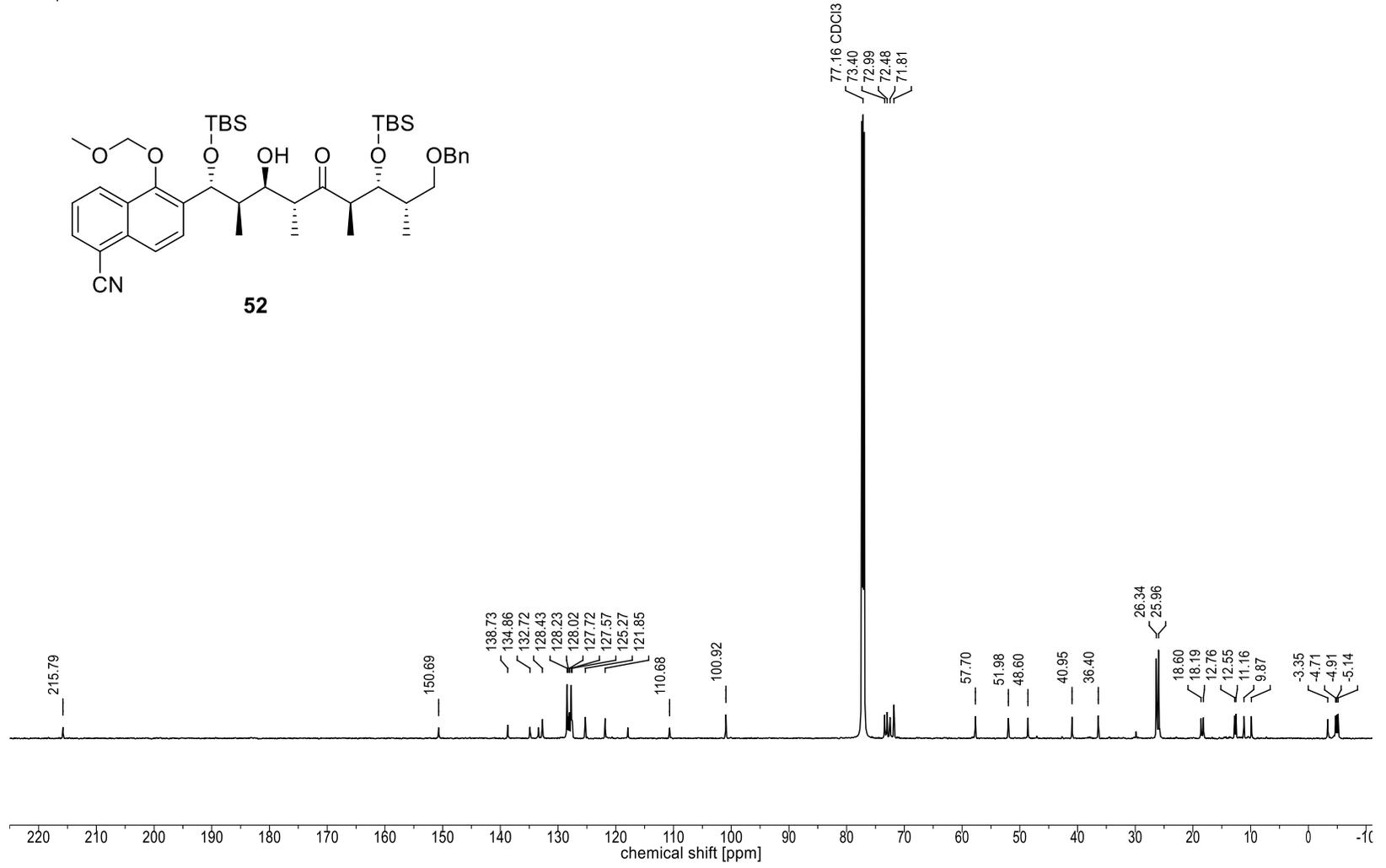
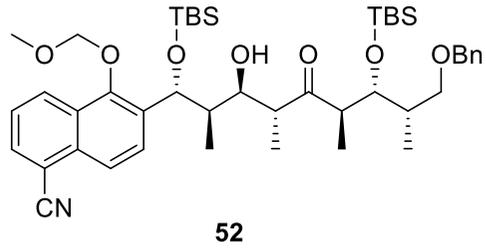
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



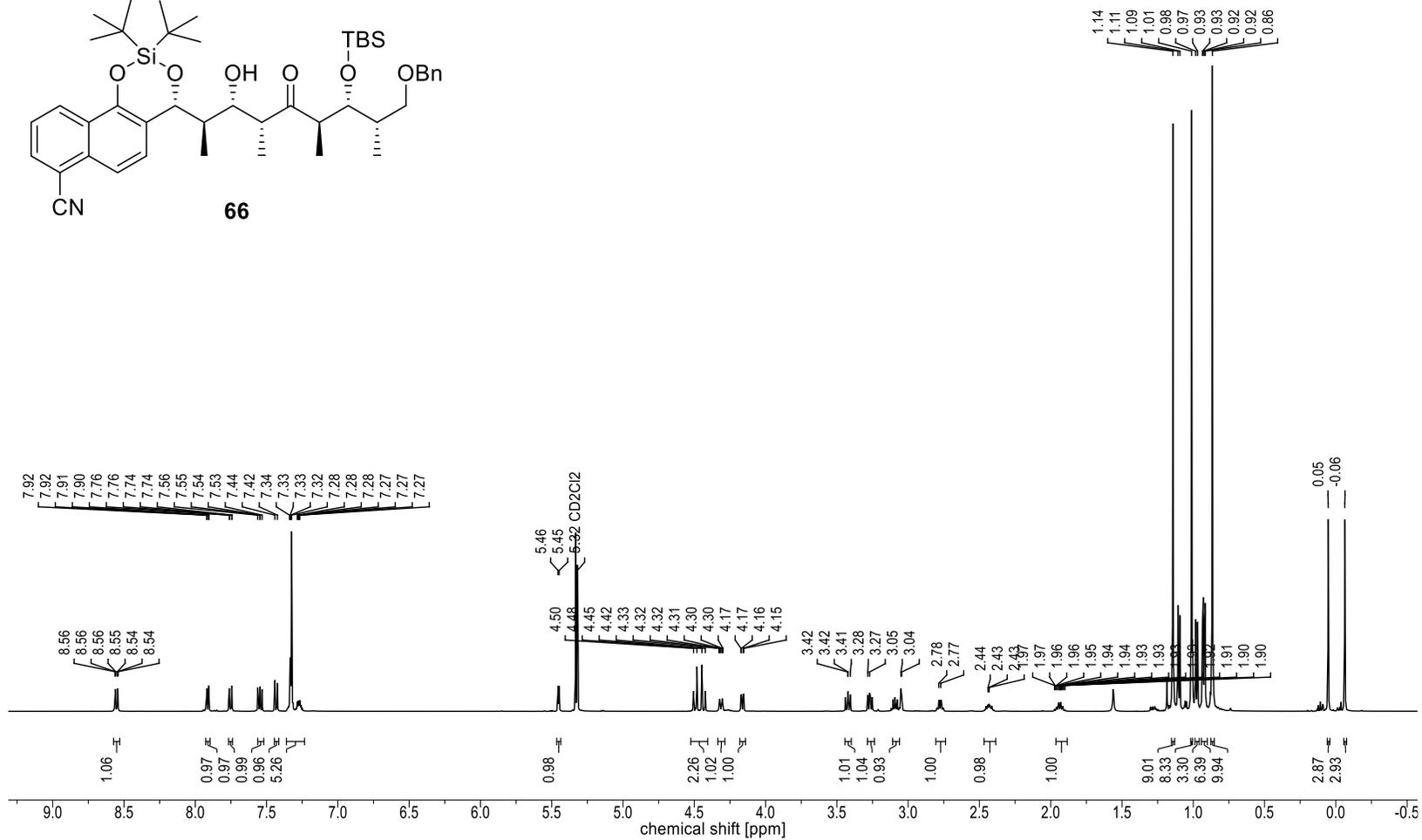
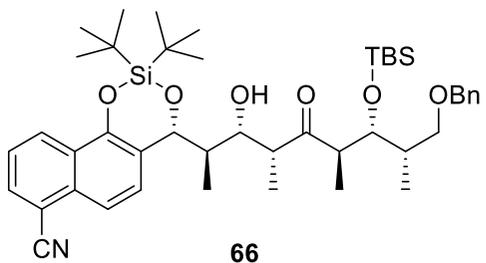
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K



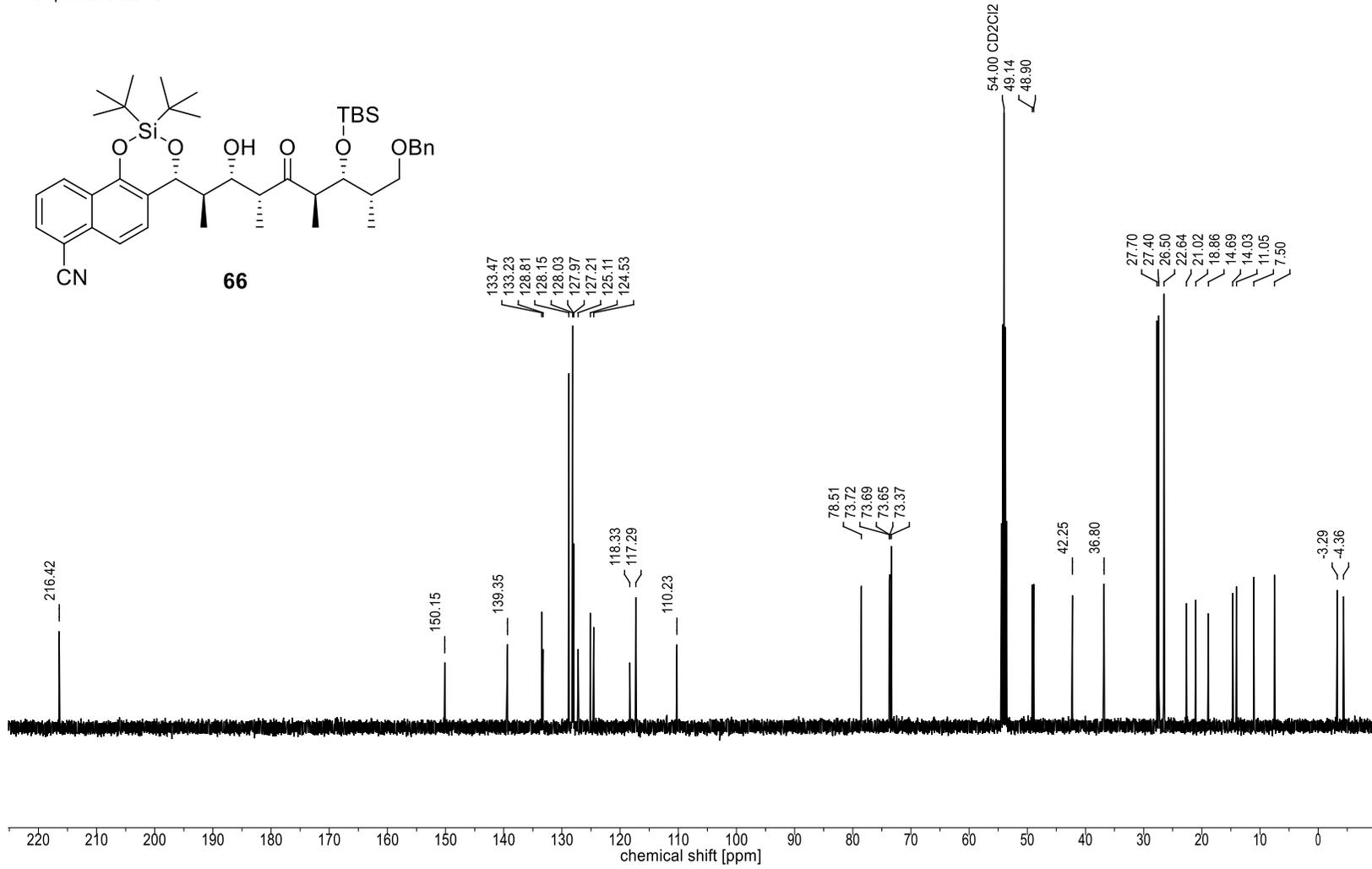
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



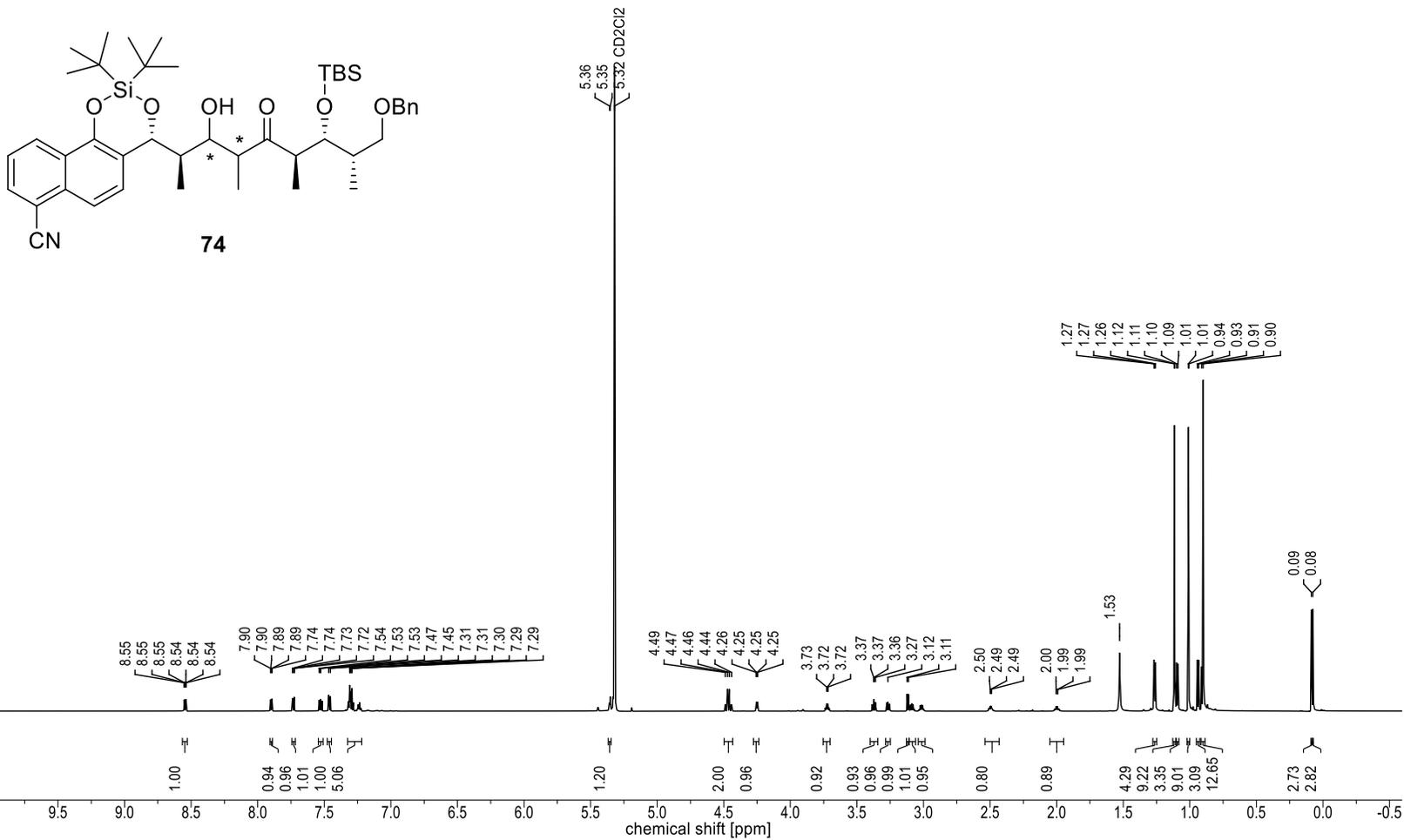
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



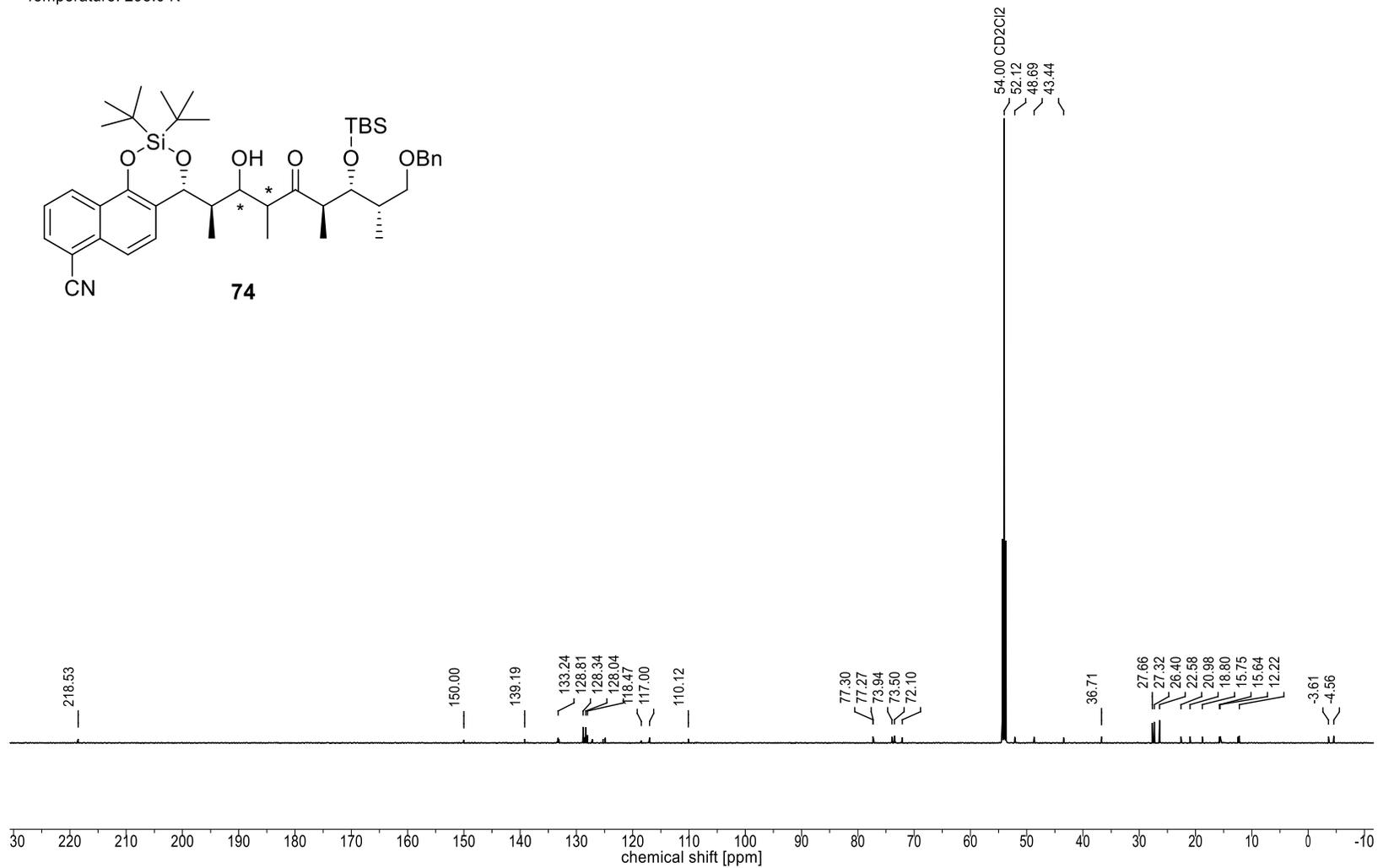
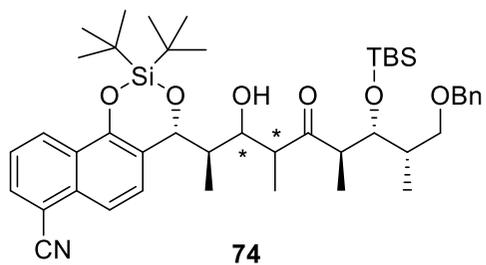
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.8 K



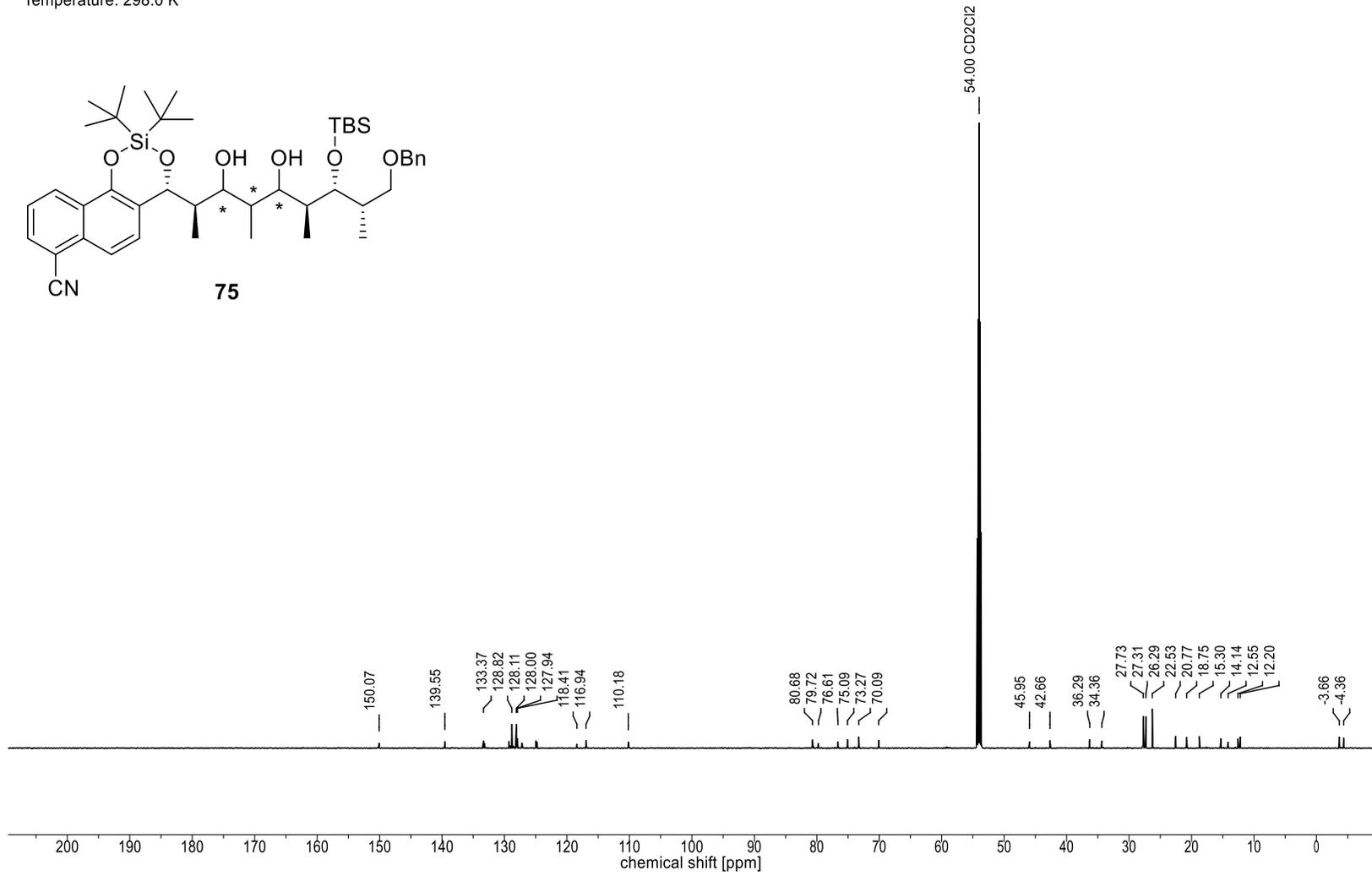
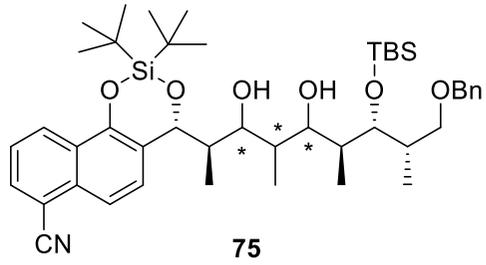
Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

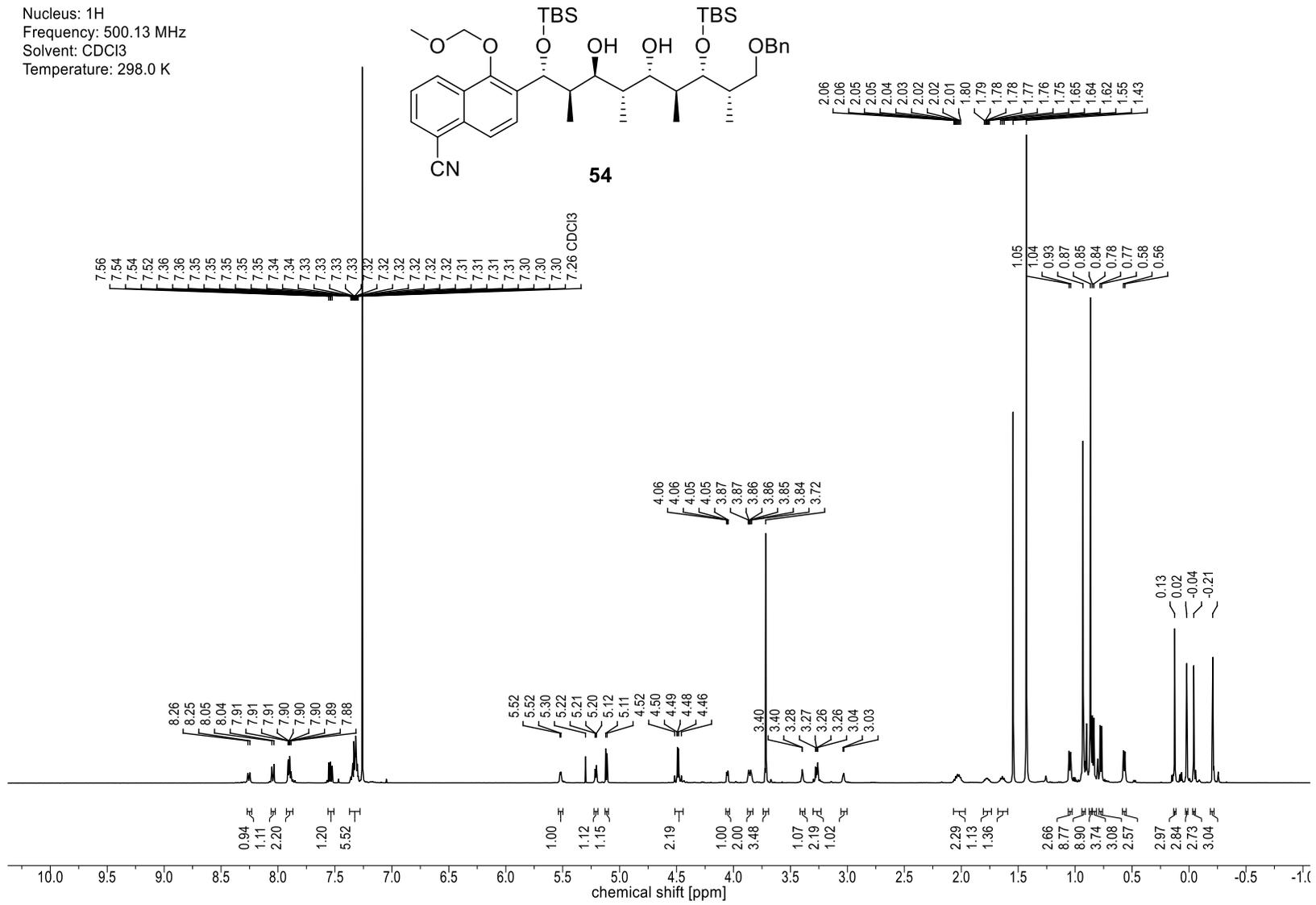


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

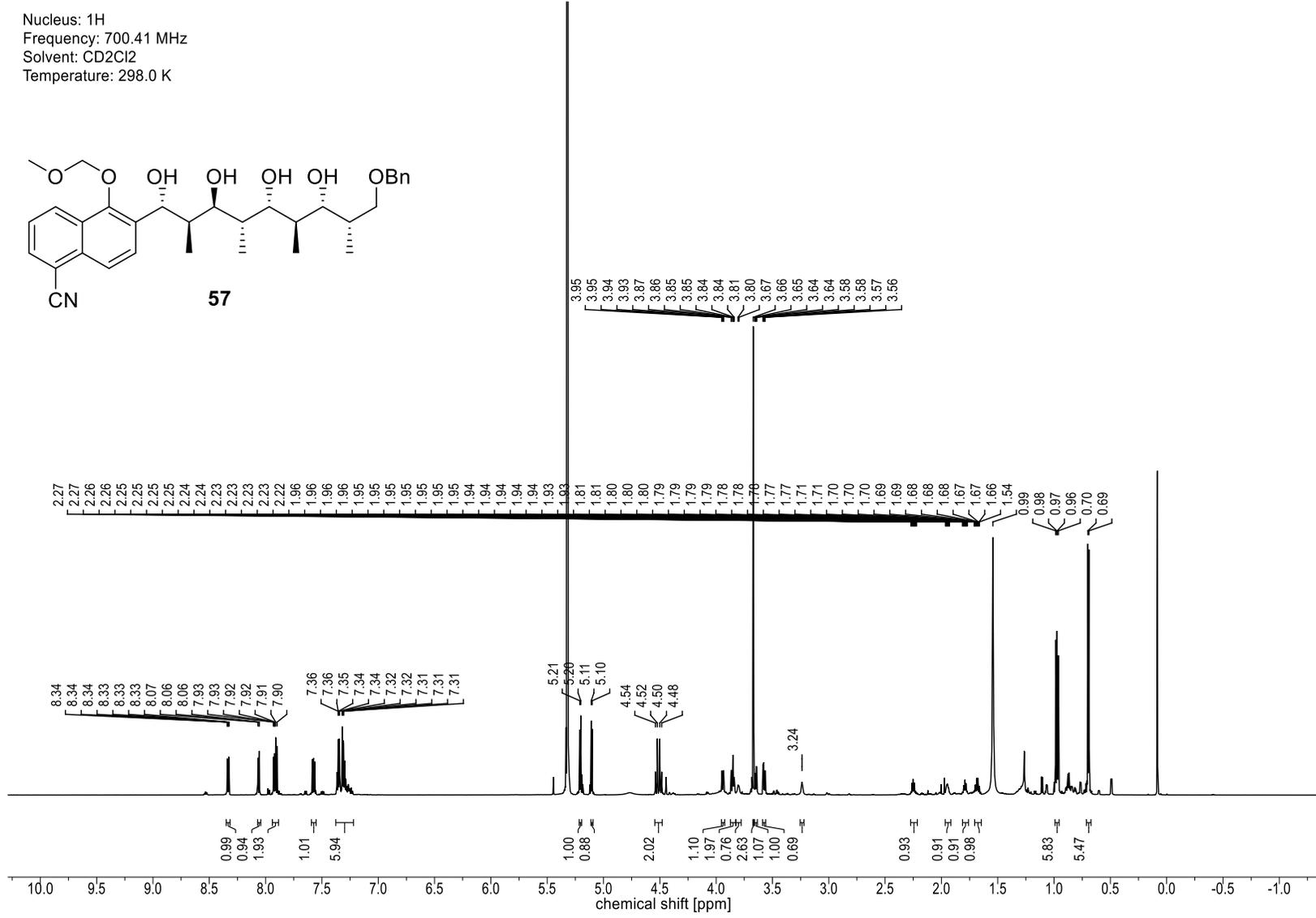
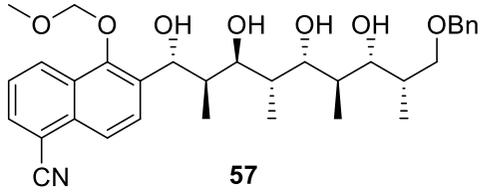


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K





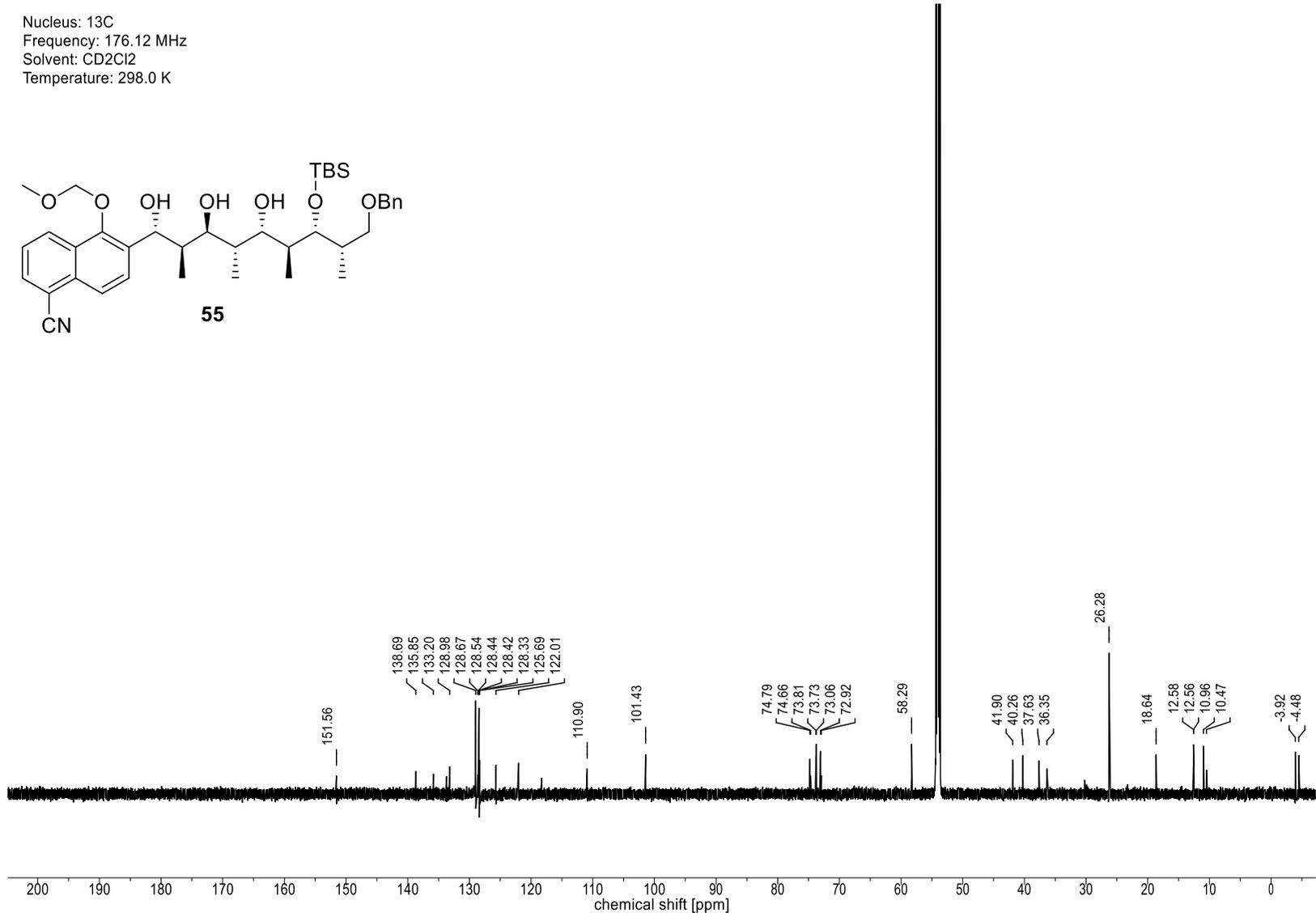
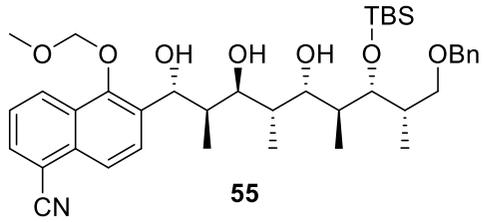
Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K



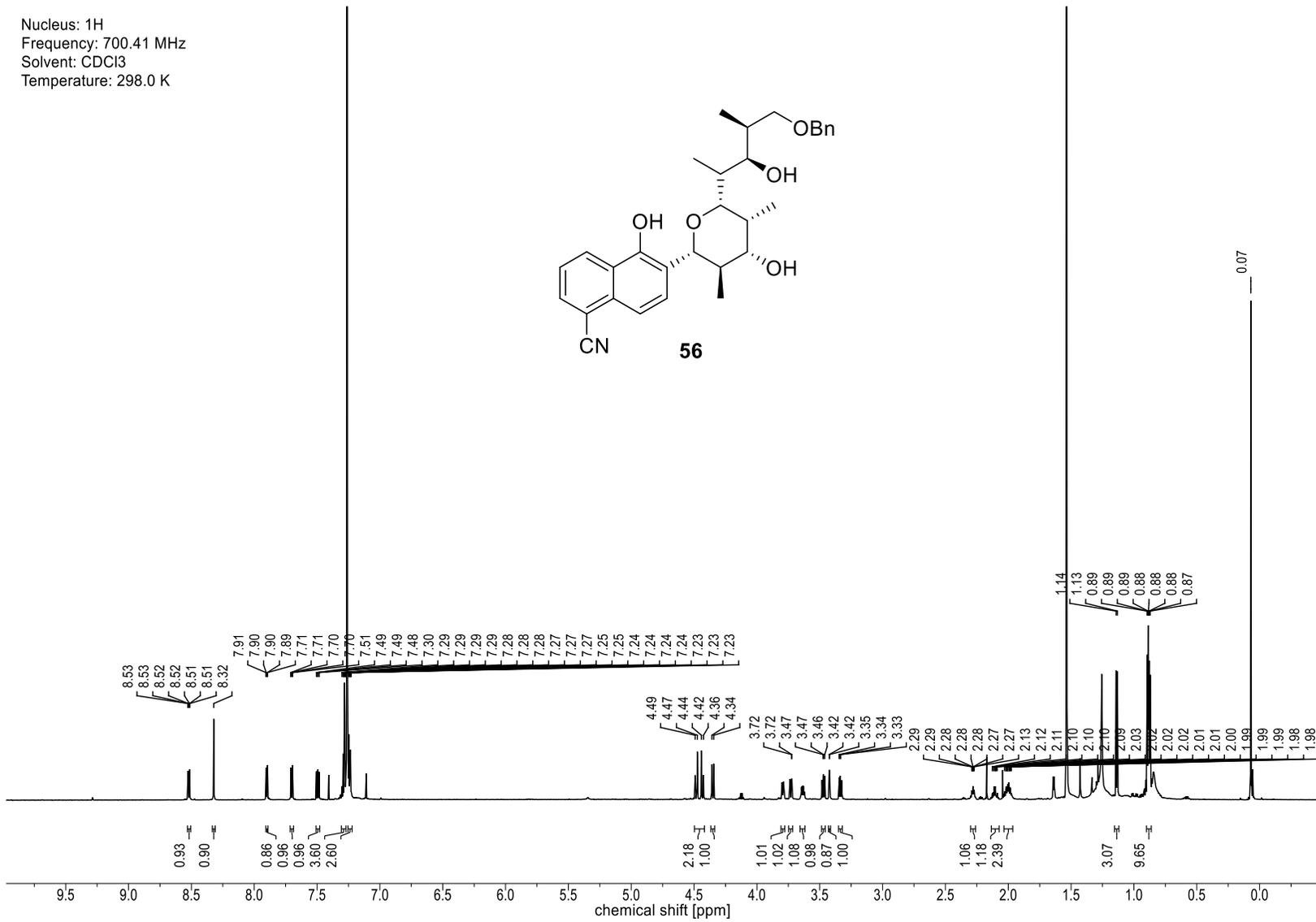
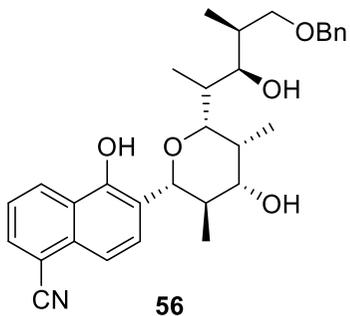
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



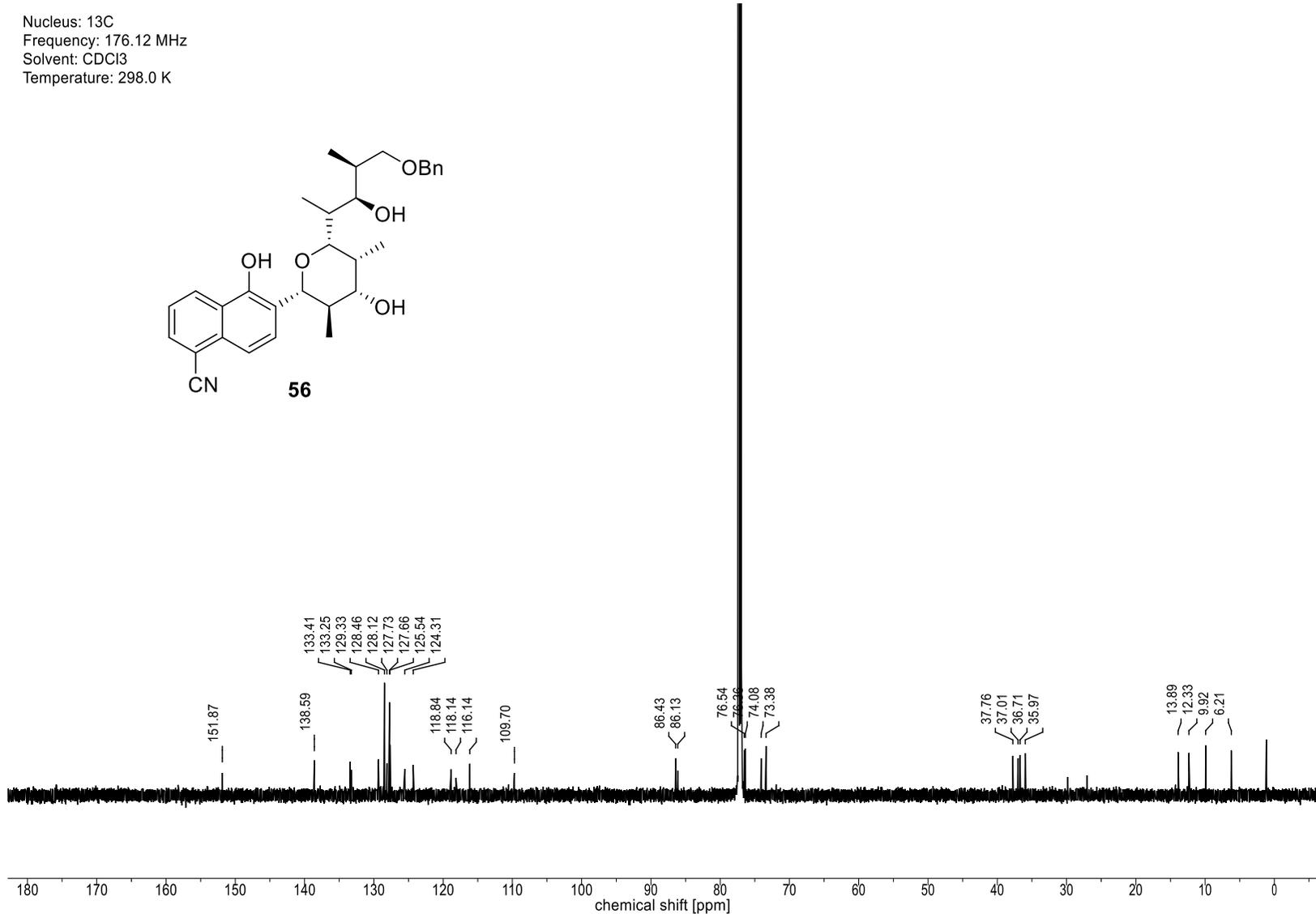
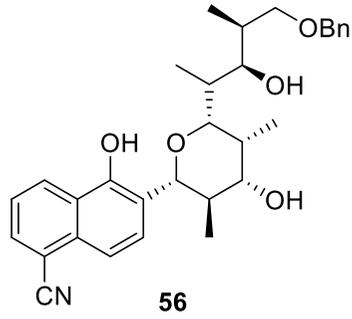
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

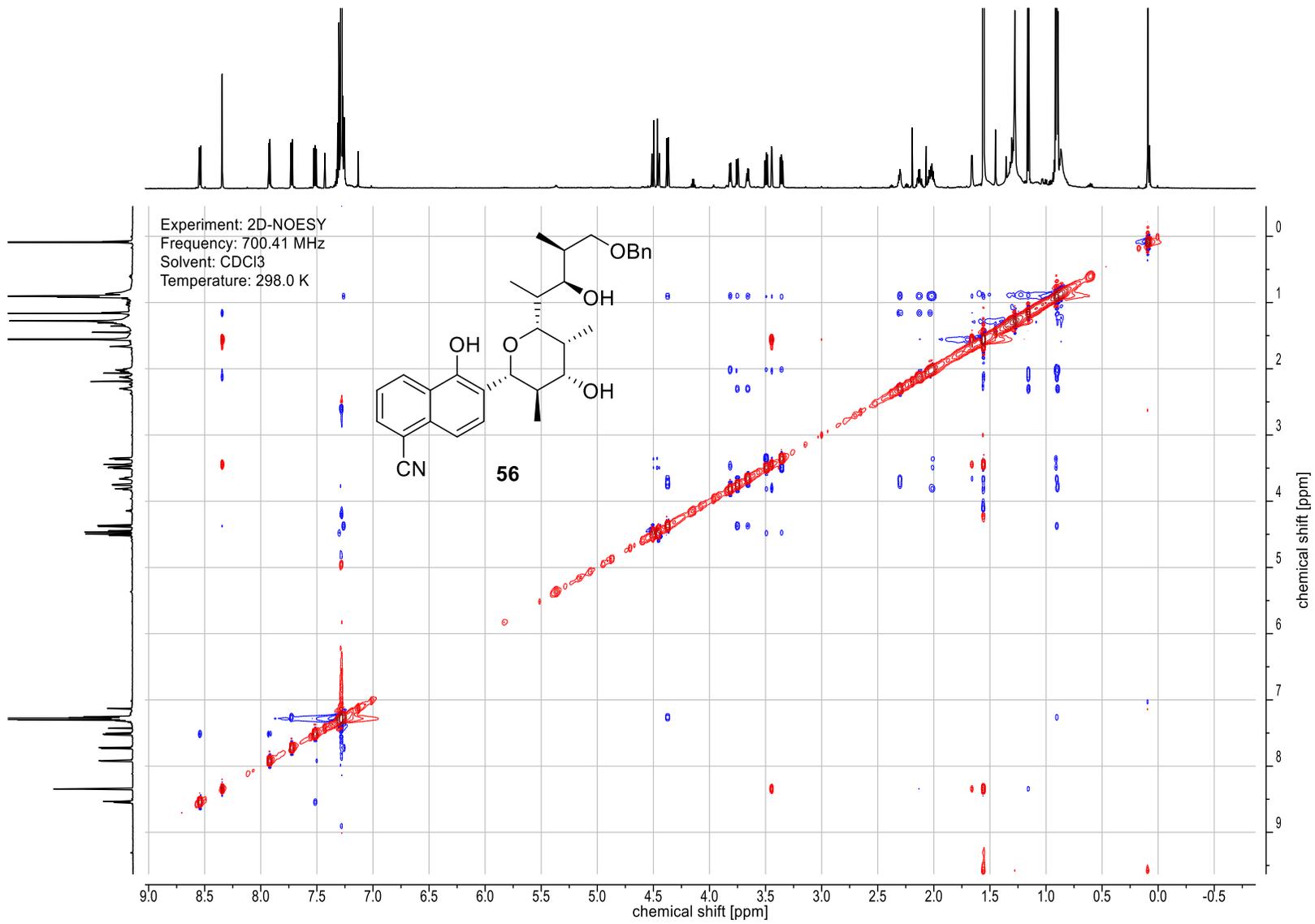


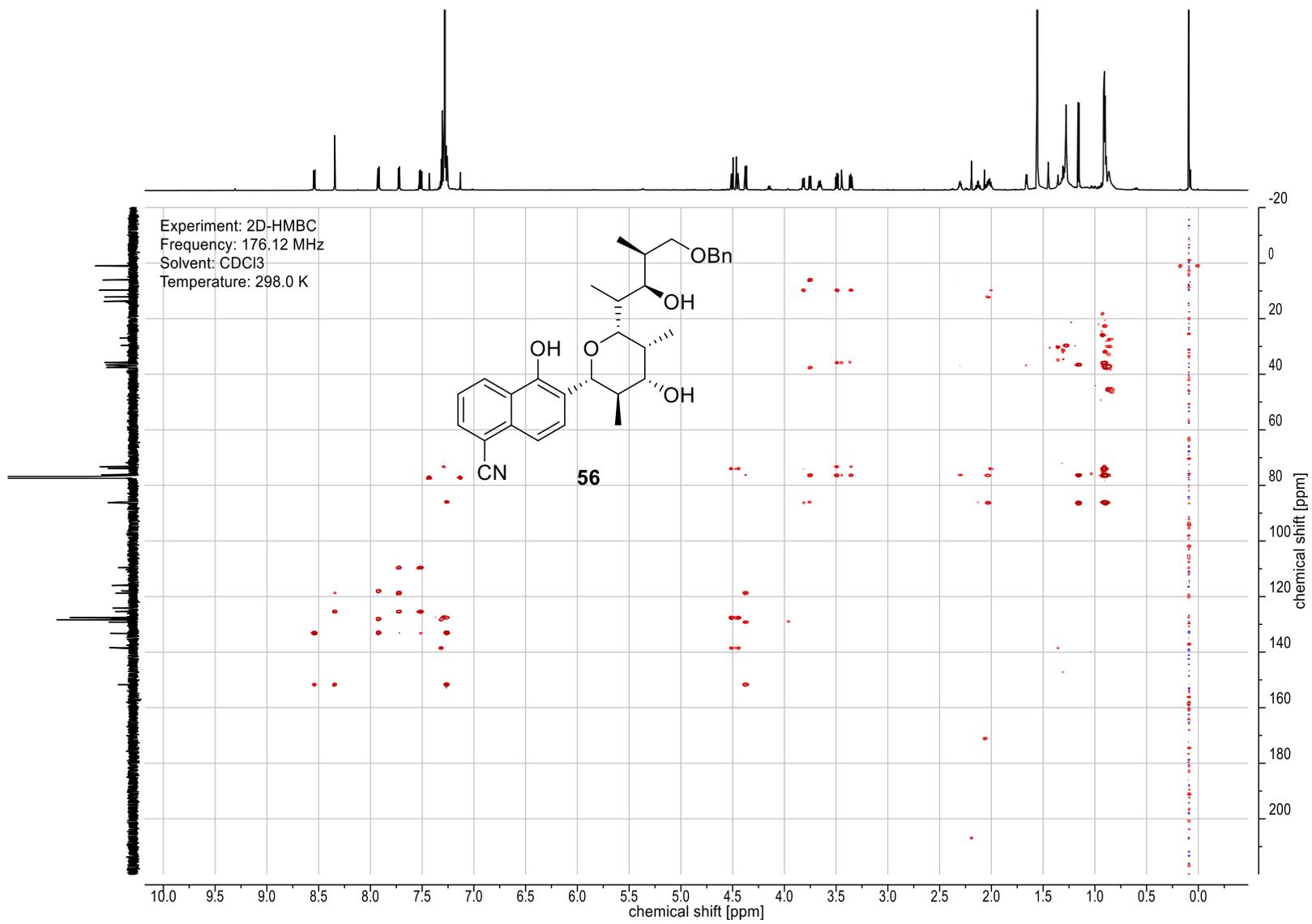
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K



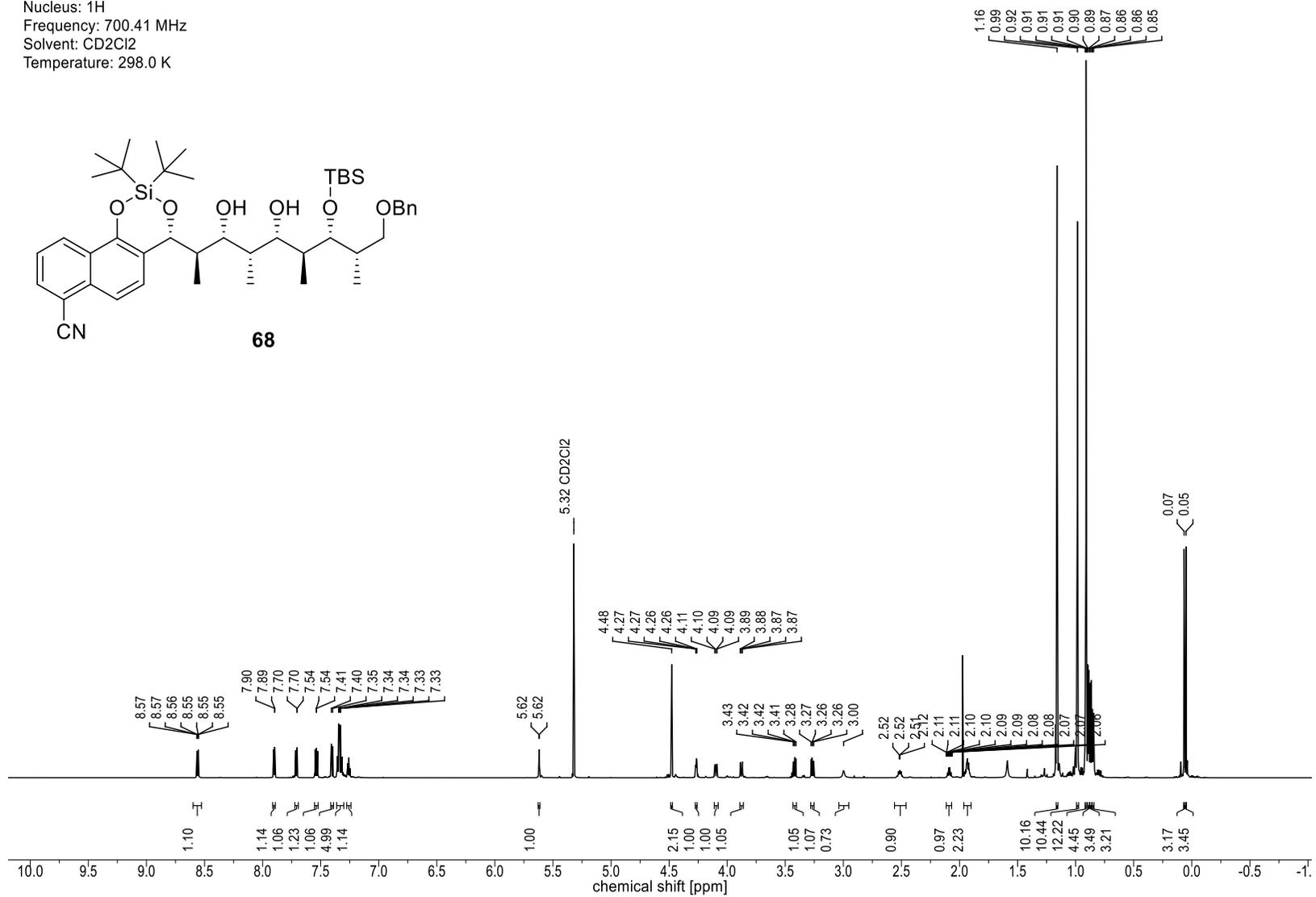
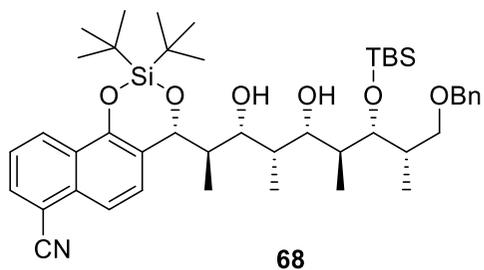
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



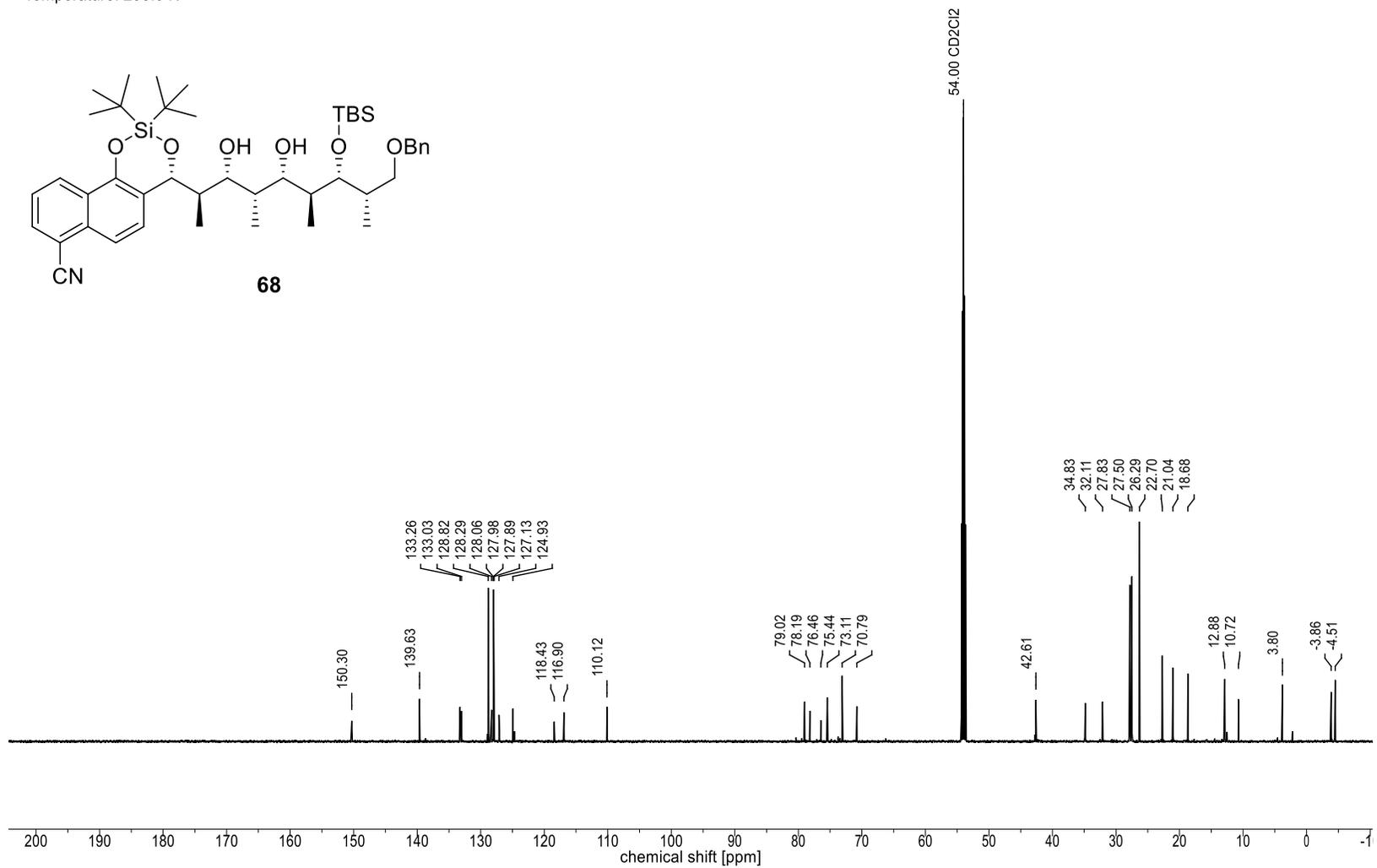
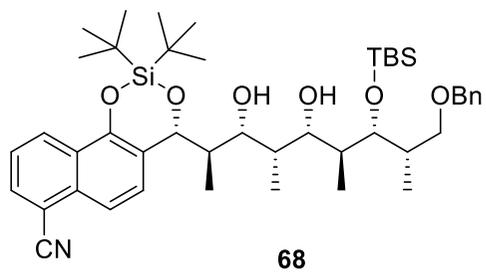




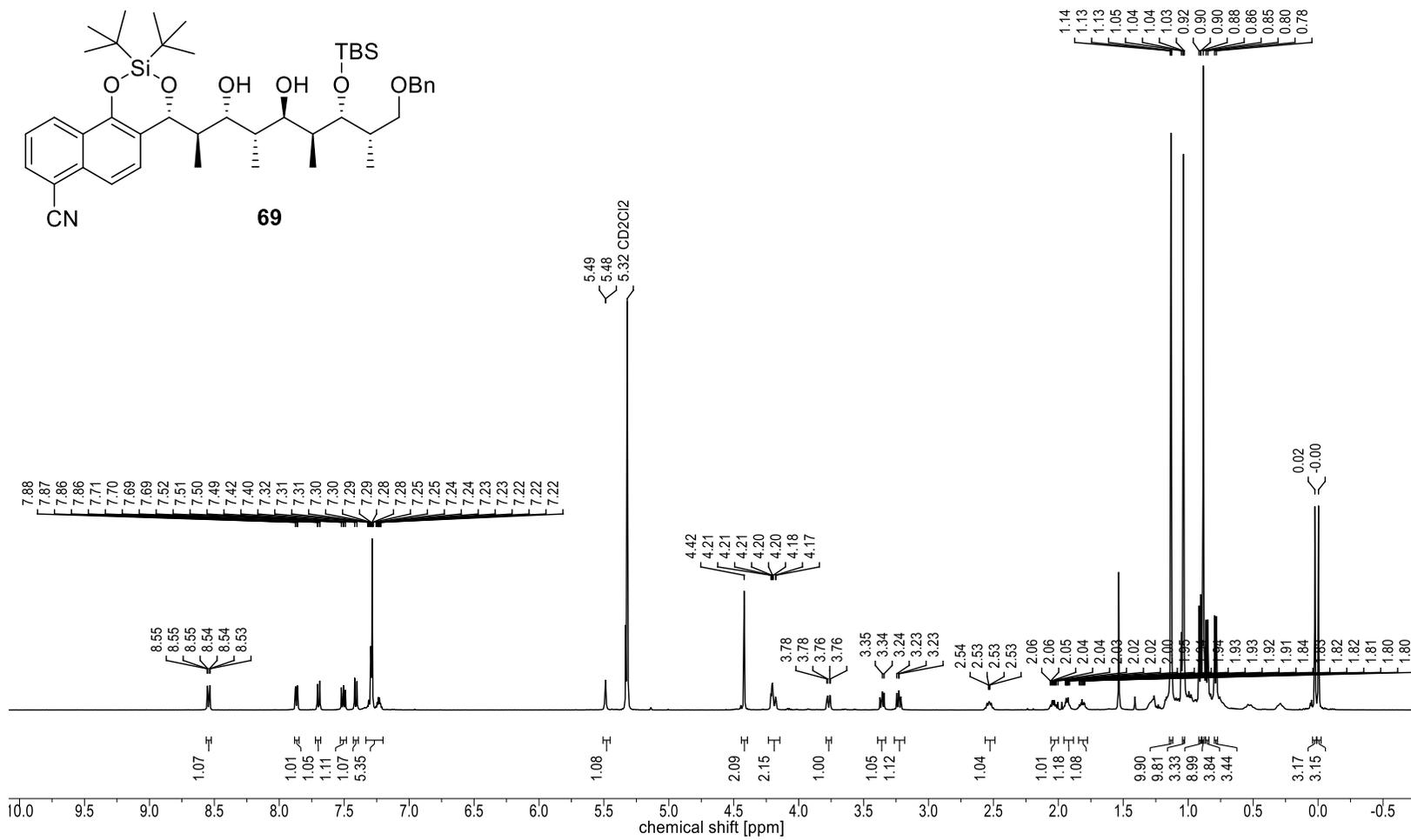
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



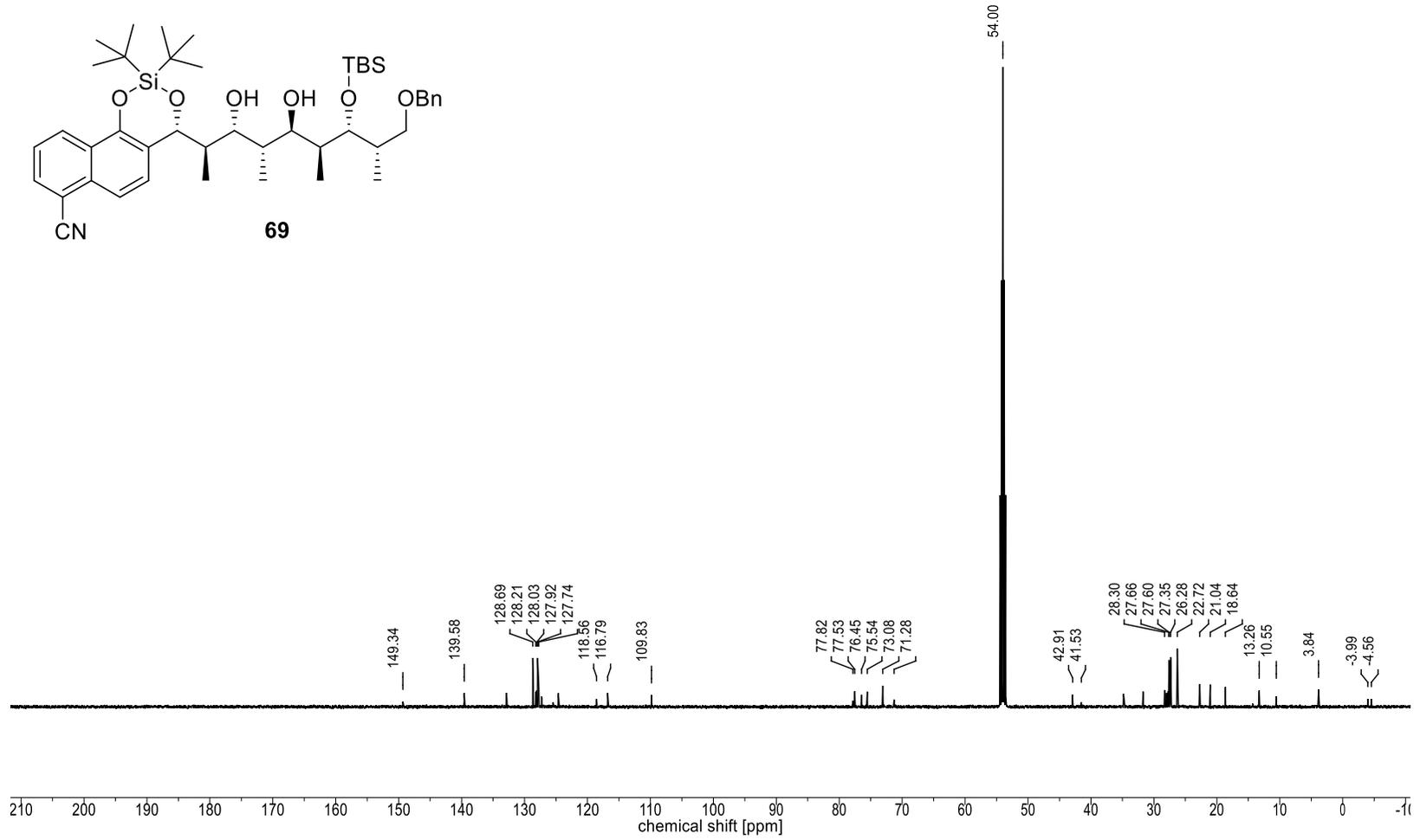
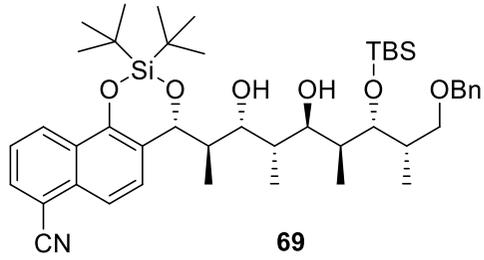
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



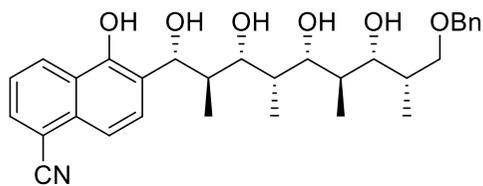
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.2 K



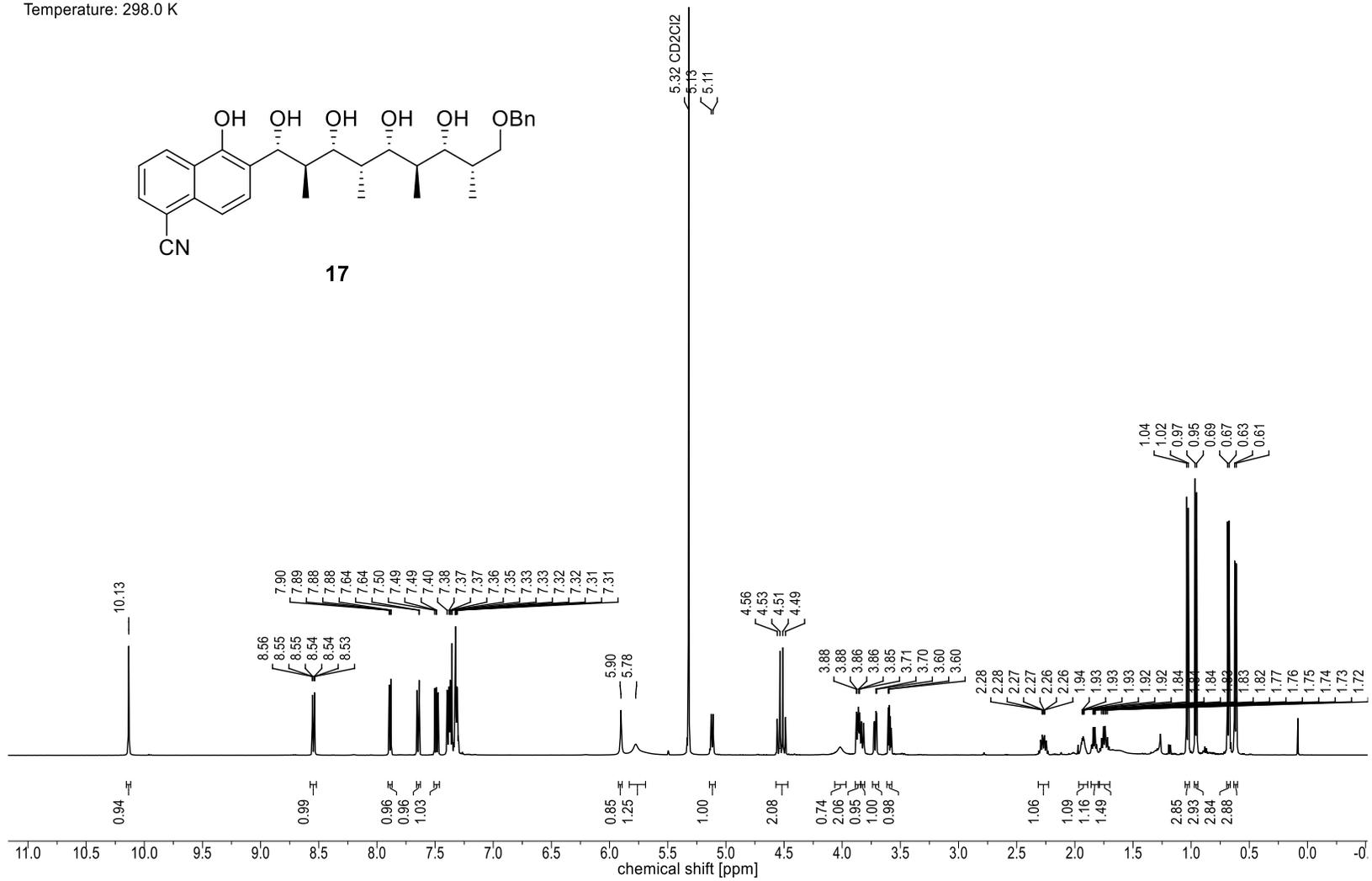
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.1 K



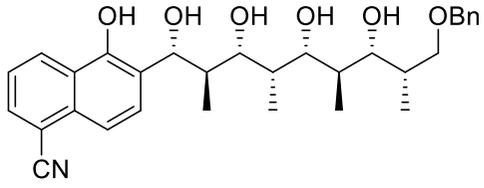
Nucleus: 1H
Frequency: 500.14 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K



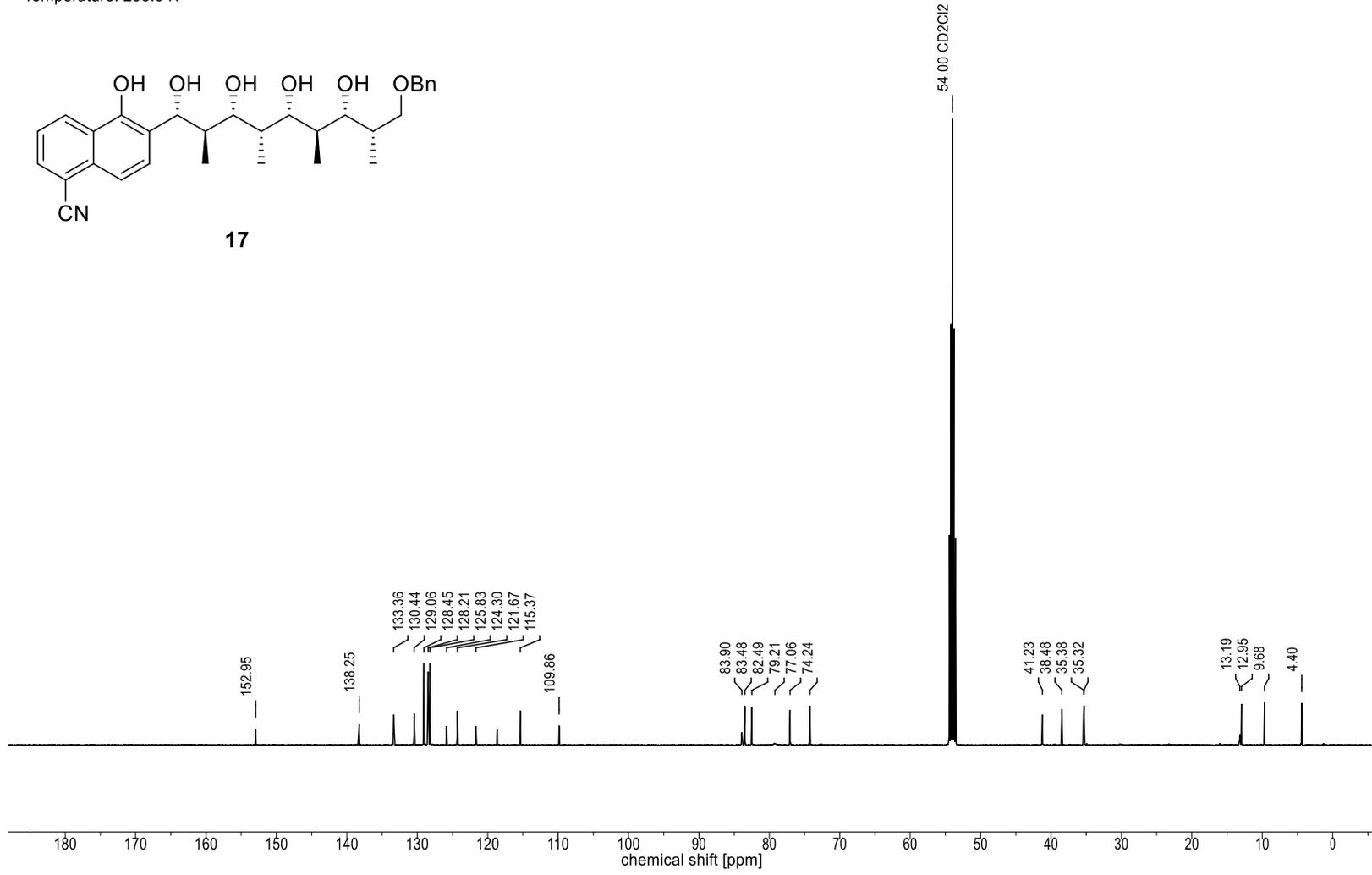
17

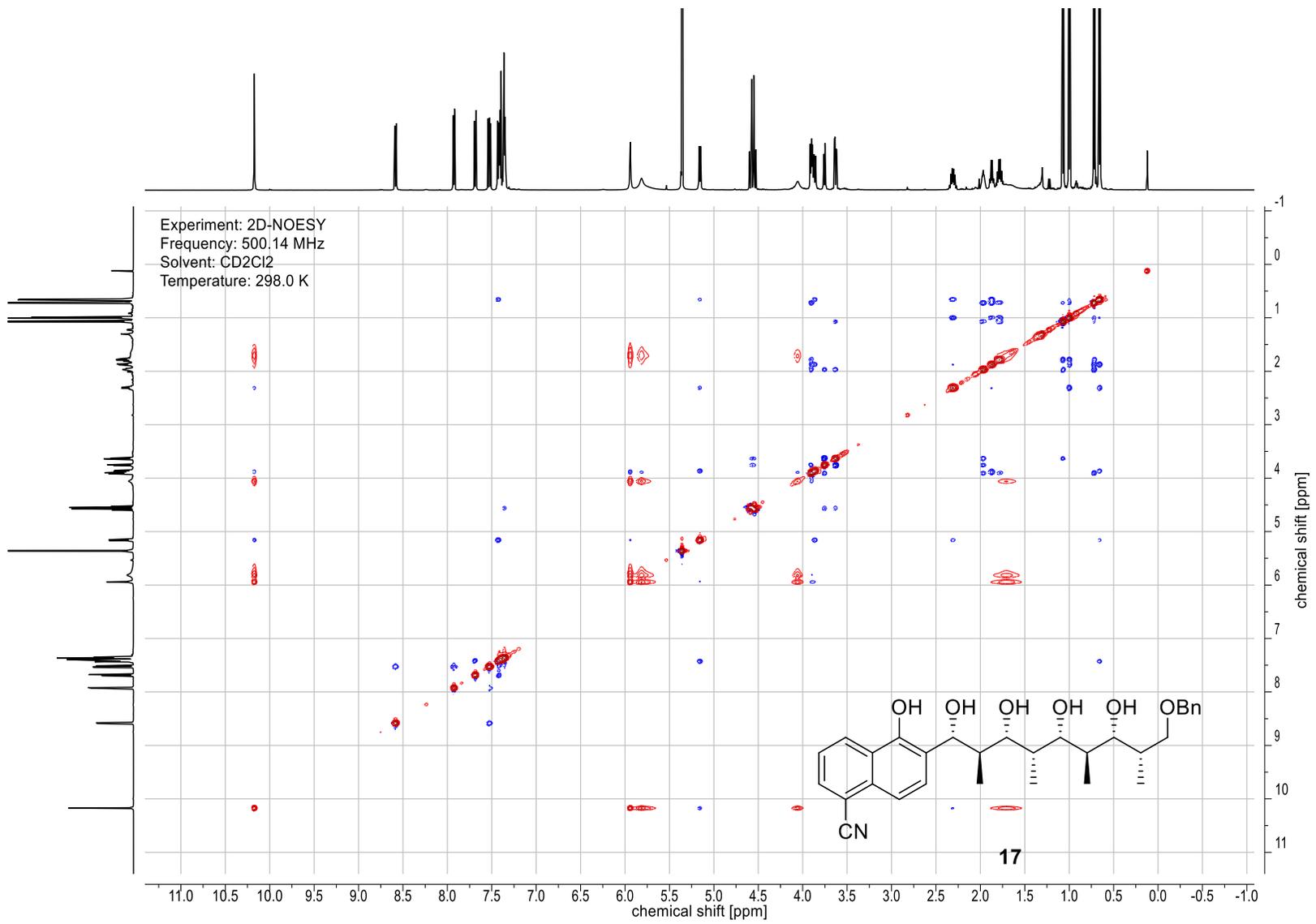


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

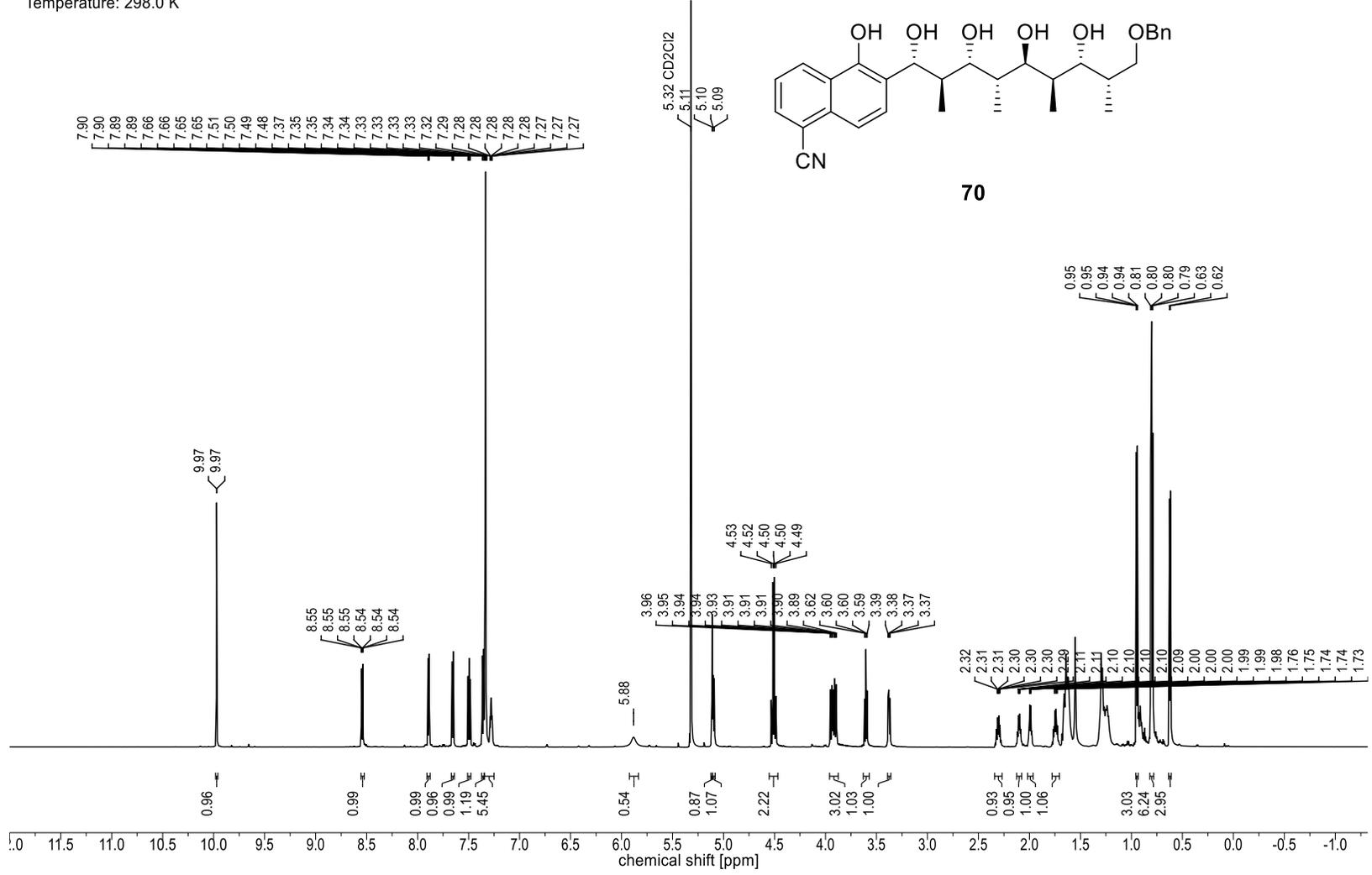


17

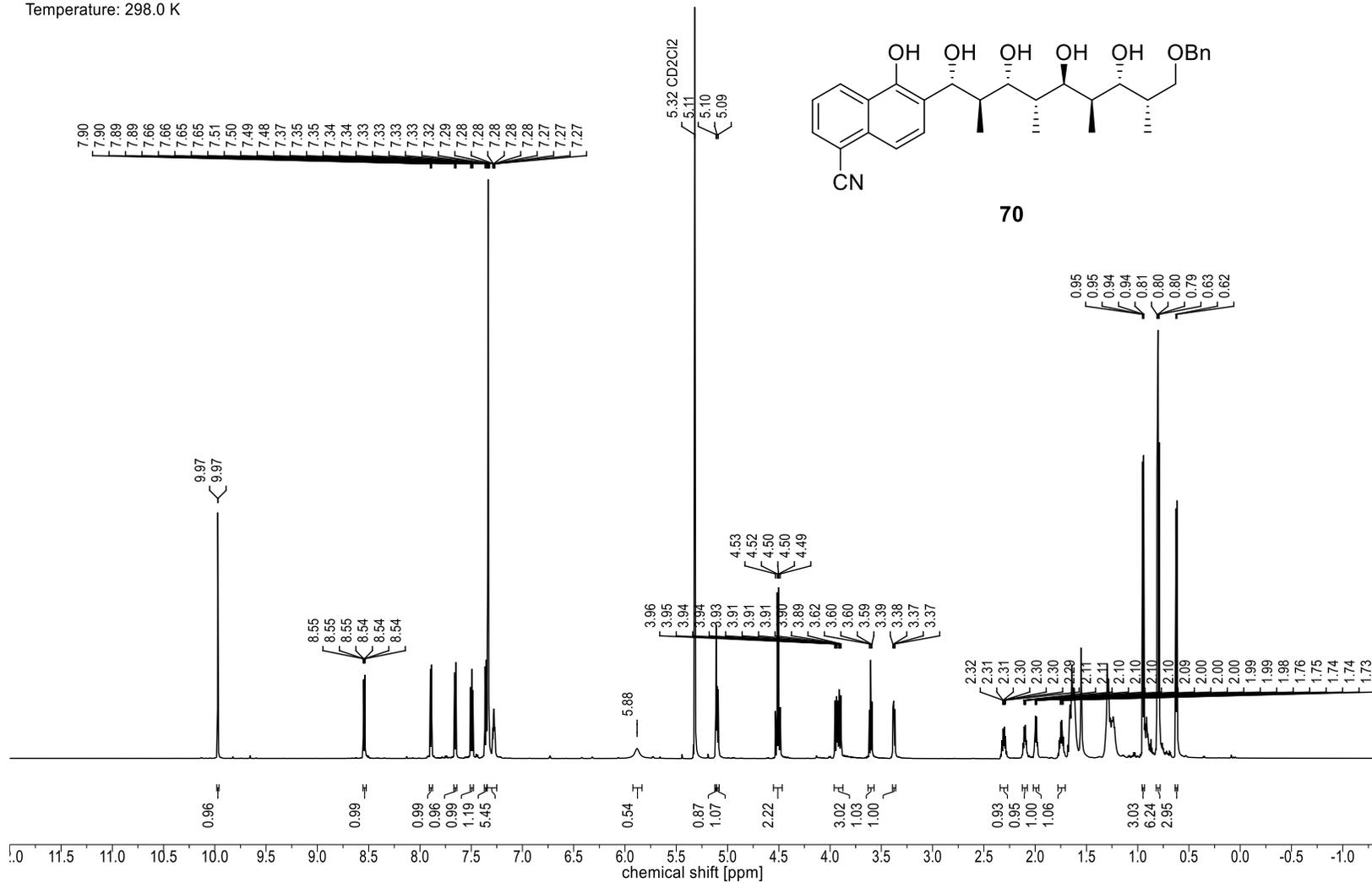


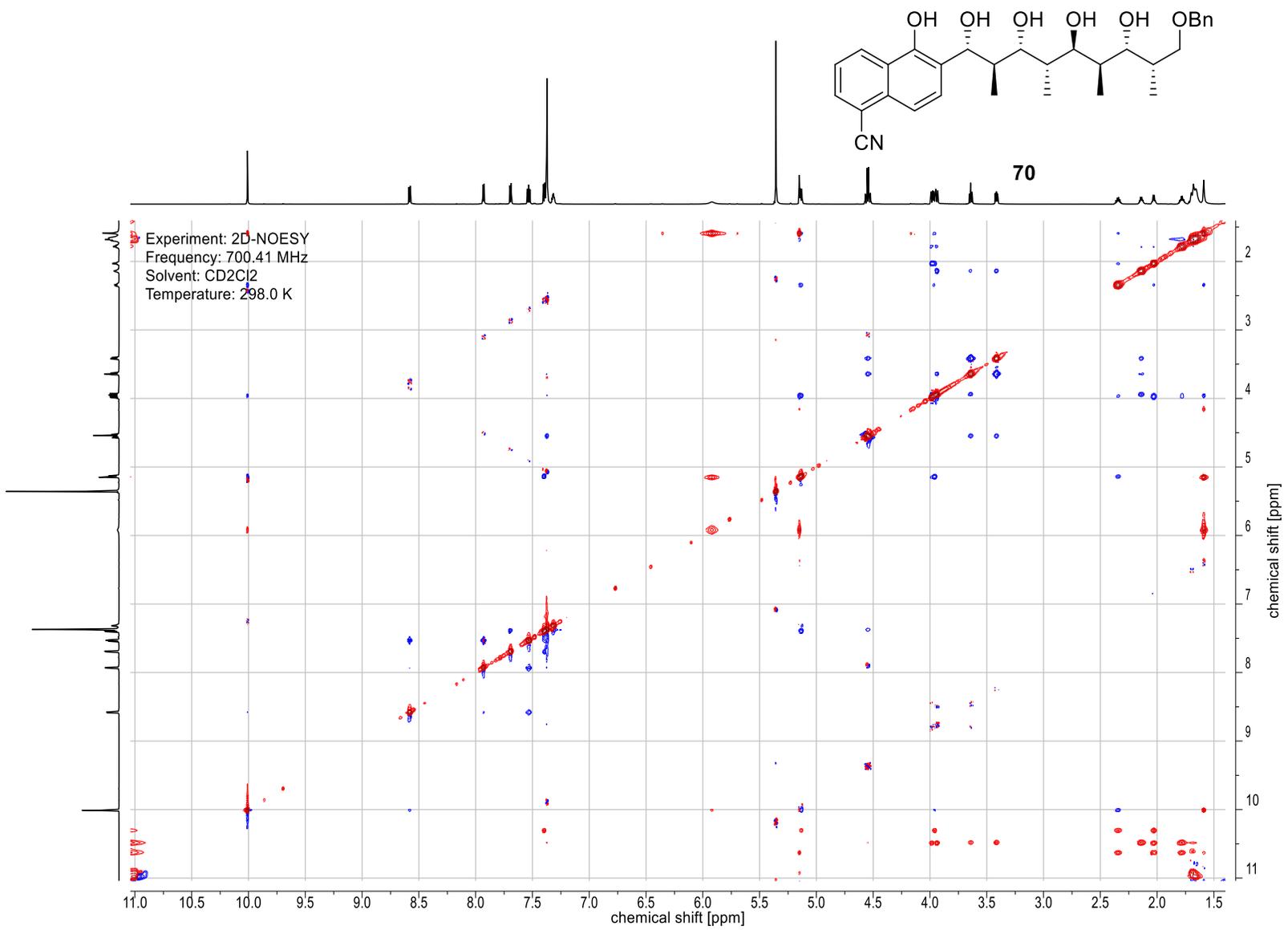


Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

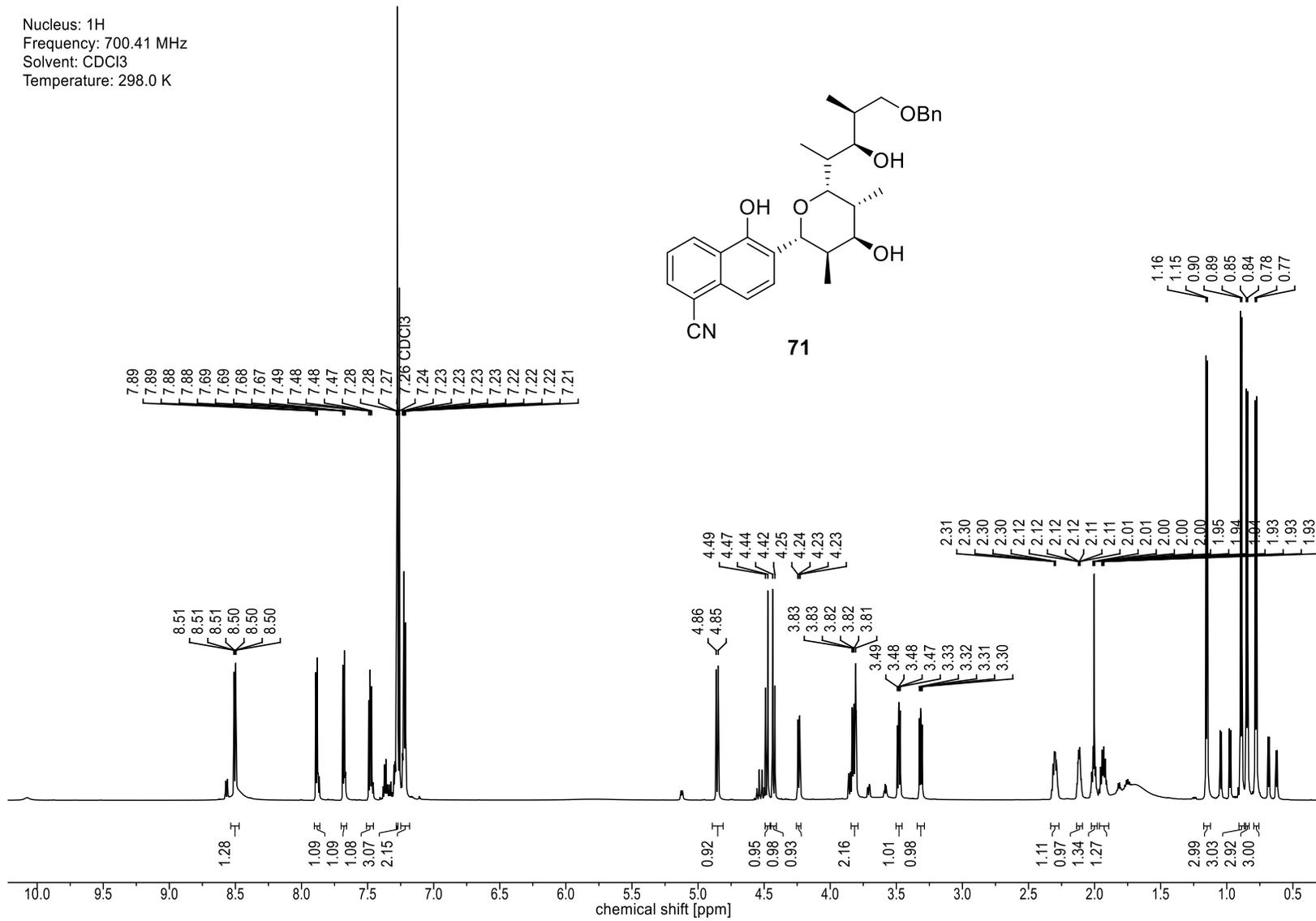


Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

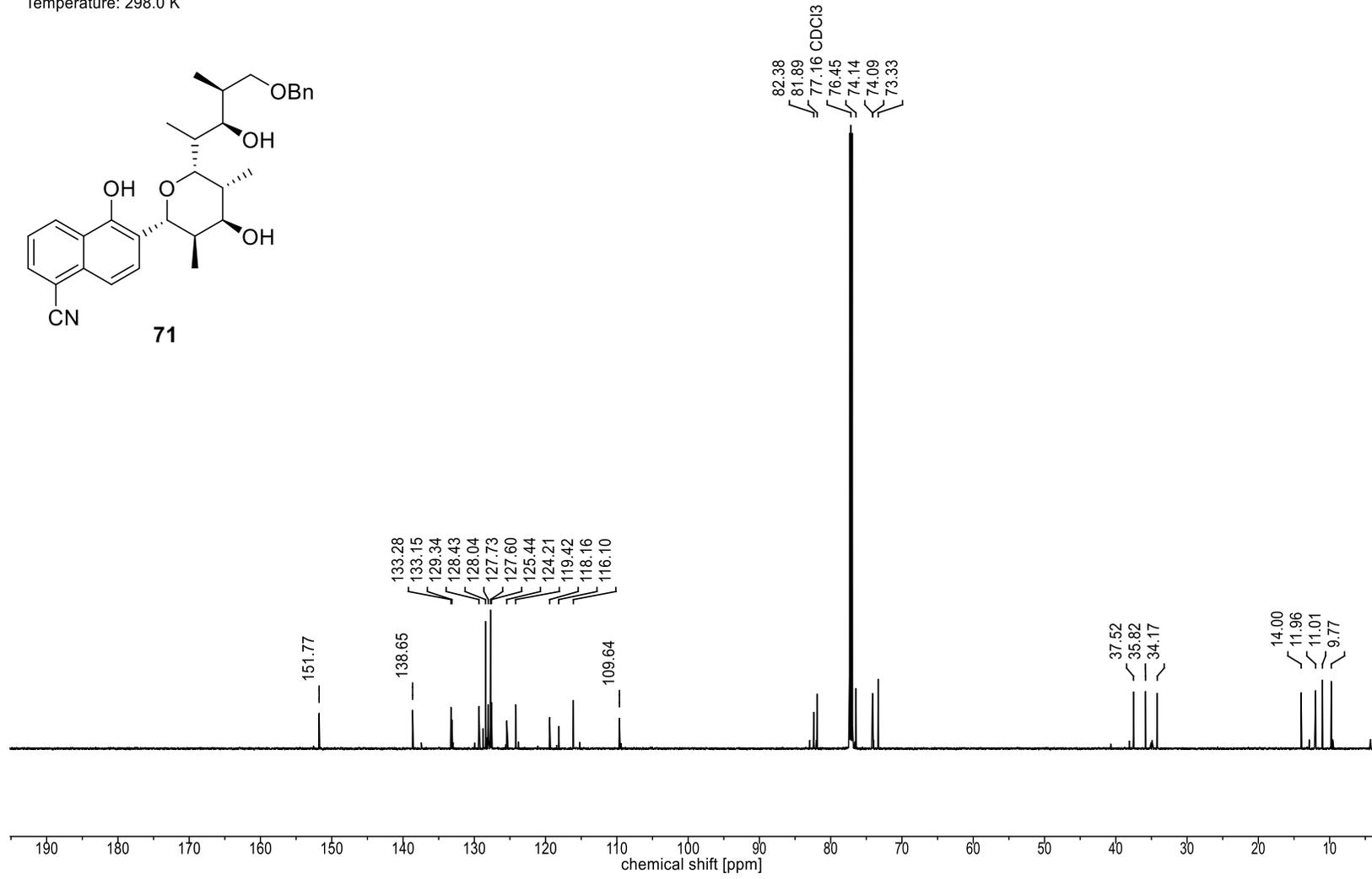
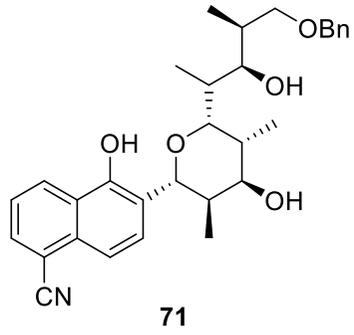


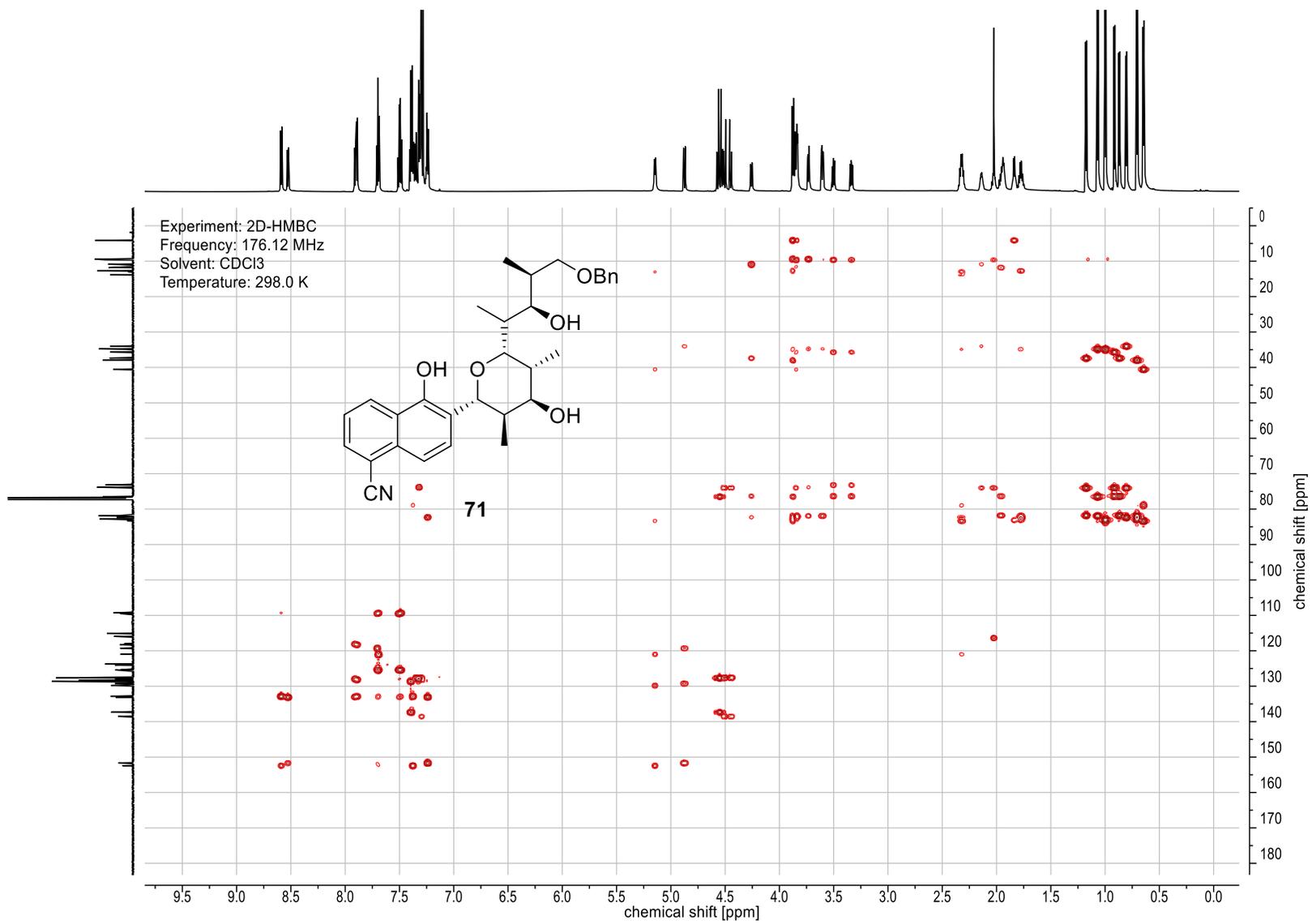


Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K





8 Literaturverzeichnis

- [1] a) J. D. Bernal, R. H. Fowler, *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 515–548; b) I. Ohmine, H. Tanaka, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2545–2566; c) F. H. Stillinger, *Science* **1980**, *209*, 451–457;
- [2] H. J. Liebe, G. A. Hufford, T. Manabe, *J. Infrared Millim. Terahertz Waves* **1991**, *12*, 659–675.
- [3] C. J. Montrose, J. A. Bucaro, J. Marshall-Coakley, T. A. Litovitz, *J. Chem. Phys.* **1974**, *60*, 5025–5029.
- [4] M. N. Afsar, J. B. Hasted, *J. Opt. Soc. Am.* **1977**, *67*, 902–904.
- [5] A. de Santis, M. Sampoli, V. Mazzacurati, M. A. Ricci, *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *133*, 381–384.
- [6] a) M. T. Sonoda, N. H. Moreira, M. S. Skaf, *Braz. J. Phys.* **2004**, *34*, 3–16; b) D. J. Wilbur, T. DeFries, J. Jonas, *J. Chem. Phys.* **1976**, *65*, 1783–1786;
- [7] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*; Wiley, United Kingdom, **2009**.
- [8] E. Fischer, *Ber. d. Deut. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3189–3232.
- [9] L. Stryer, J. L. Tymoczko, J. M. Berg, *Biochemistry*; Freeman, New York, **2002**.
- [10] M. Olschewski, S. Knop, J. Lindner, P. Vöhringer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9634–9654.
- [11] J. Teixeira, M.-C. Bellissent-Funel, *J. Phys.: Condens. Matter* **1990**, *2*, SA105-SA108.
- [12] a) A. H. Zewail, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5660–5694; b) I. Grenthe, *Nobel Lectures in Chemistry 1996 - 2000*, Singapore, **2003**;
- [13] T. Elsaesser, H. J. Bakker, Eds, *Ultrafast Hydrogen Bonding Dynamics and Proton Transfer Processes in the Condensed Phase*; Kluwer, Dordrecht, **2003**.
- [14] A. Kandratsenka, D. Schwarzer, P. Vöhringer, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 244510.
- [15] Peter Hamm, Manho Lim, and, and Robin M. Hochstrasser*, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 6123–6138.
- [16] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*; Freeman, San Francisco, **1960**.
- [17] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641.
- [18] P. W. Atkins, *Kurzlehrbuch Physikalische Chemie*; Wiley-VCH, Oxford, **2001**.
- [19] R. E. Rundle, M. Parasol, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 1487–1488.
- [20] R. C. Lord, R. E. Merrifield, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 166–167.
- [21] A. Novak, *Structure and Bonding* **1974**, *18*, 177–216.

- [22] a) A. H. Narten, H. A. Levy, *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 2263–2269; b) G. Hura, D. Russo, R. M. Glaeser, T. Head-Gordon, M. Krack, M. Parrinello, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 1981;
- [23] A. Kandratsenka, D. Schwarzer, P. Vöhringer, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 244510.
- [24] C. Rønne, S. R. Keiding, *J. Mol. Liq.* **2002**, *101*, 199–218.
- [25] E. W. Castner, Y. J. Chang, Y. C. Chu, G. E. Walrafen, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 653–659.
- [26] C. P. van der Vegte, S. Knop, P. Vöhringer, J. Knoester, T. L. C. Jansen, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 6256–6264.
- [27] a) M. Olschewski, J. Lindner, P. Vöhringer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2602–2605; b) J. Seehusen, D. Schwarzer, J. Lindner, P. Vöhringer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8484–8495;
- [28] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* **1988**, *16*, 153–168.
- [29] a) K. Mazur, M. Bonn, J. Hunger, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 1558–1566; b) H. Graener, T. Q. Ye, A. Laubereau, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3413–3416;
- [30] a) I. Paterson, J. P. Scott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1003–1014; b) I. Paterson, J. P. Scott, *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 7445–7448;
- [31] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*; Wiley, New York, **2001**.
- [32] S. Cukierman, *Biochim Biophys Acta Rev* **2006**, *1757*, 876–885.
- [33] S. Cukierman, *Front. Biosci.* **2003**, *8*, 1118–1139.
- [34] V. H. Danneel, *Z. Elektrochem.* **1905**, *11*, 249–252.
- [35] G. Zundel, H. Metzger, *Z. Phys. Chem.* **1968**, *58*, 225–245.
- [36] T. Miyake, M. Rolandi, *J. Condens. Matter Phys.* **2016**, *28*, 23001.
- [37] D. Riccardi, P. König, X. Prat-Resina, H. Yu, M. Elstner, T. Frauenheim, Q. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16302–16311.
- [38] F. Dahms, R. Costard, E. Pines, B. P. Fingerhut, E. T. J. Nibbering, T. Elsaesser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10600–10605.
- [39] M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 1–19.
- [40] H.-H. Limbach, P. M. Tolstoy, N. Pérez-Hernández, J. Guo, I. G. Shenderovich, G. S. Denisov, *Isr. J. Chem.* **2009**, *49*, 199–216.
- [41] D. Marx, M. E. Tuckerman, J. Hutter, M. Parrinello, *Nature* **1999**, 601–604.
- [42] Tuckerman, Marx, Klein, Parrinello, *Science* **1997**, *275*, 817–820.
- [43] D. Decka, G. Schwaab, M. Havenith, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 11898–11907.

- [44] J. M. Headrick, E. G. Diken, R. S. Walters, N. I. Hammer, R. A. Christie, J. Cui, E. M. Myshakin, M. A. Duncan, M. A. Johnson, K. D. Jordan, *Science* **2005**, *308*, 1765–1769.
- [45] A. Kundu, F. Dahms, B. P. Fingerhut, E. T. J. Nibbering, E. Pines, T. Elsaesser, *J. Phys. Chem. Lett* **2019**, *10*, 2287–2294.
- [46] a) R. Biswas, W. Carpenter, J. A. Fournier, G. A. Voth, A. Tokmakoff, *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 154507; b) M. Thämer, L. de Marco, K. Ramasesha, A. Mandal, A. Tokmakoff, *Science* **2015**, *350*, 78–82;
- [47] T. Förster, *Angew. Phys. Chem.* **1950**, *54*, 42–46.
- [48] E. Pines, *The chemistry of phenols*; Wiley, Hoboken NJ, **2003**.
- [49] J. F. Ireland, P.A.H. Wyatt in *Adv. Phys. Org. Chem.* 1976, pp. 131–221.
- [50] M. Prémont-Schwarz, T. Barak, D. Pines, E. T. J. Nibbering, E. Pines, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 4594–4603.
- [51] B. T. Psciuk, M. Prémont-Schwarz, B. Koeppe, S. Keinan, D. Xiao, E. T. J. Nibbering, V. S. Batista, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 4800–4812.
- [52] P. Mitchell, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 718–733.
- [53] R. Pomès, B. Roux, *Biophys. J.* **1996**, *71*, 19–39.
- [54] J-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [55] T. S. Arrhenius, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 5355–5359.
- [56] P. Seta, E. Bienvenue, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, *Electrochim. Acta* **1989**, *34*, 1723–1727.
- [57] S. Knop, T. C. La Jansen, J. Lindner, P. Vöhringer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 4641–4650.
- [58] F. Arikan, J. Li, D. Menche, *Org. Lett* **2008**, *10*, 3521–3524.
- [59] a) William R. Roush, Alan E. Walts, and Lee K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294;
- [60] A. Heindrichs, Bachelorthesis, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, **2014**.
- [61] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535–9544.
- [62] a) Stephan Scheeff, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, **2018**; b) S. Scheeff, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 271–274;
- [63] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101.
- [64] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [65] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [66] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619–1624.

- [67] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [68] I. Paterson, *Synthesis* **1998**, 639–652.
- [69] J. M. Goodman, I. Paterson, *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 7223–7226.
- [70] a) I. S. Kim, S. B. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514–2520; b) M. Kira, H. S. M. Kobayashi, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 4081–4084; c) M. Kira, T. Hino, H. Sakurai, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 1099–1102; d) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899;
- [71] William R. Roush and Ronald L. Halterman.
- [72] R. G. Harvey, C. Cortez, T. P. Ananthanarayan, S. Schmolka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3936–3943.
- [73] F. Aneesa, K. C. Rajanna, Y. Arun Kumar, M. Arifuddin, *Org. Chem. Int.* **2012**, *2012*, 1–7.
- [74] O. García, E. Nicolás, F. Albericio, *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 4961–4963.
- [75] J. C. Duff, *J. Chem. Soc.* **1941**, 547–550.
- [76] a) M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1575–1577; b) N. U. Hofsløkken, L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258–262;
- [77] L. Lauterbach, Bachelorthesis, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, **2014**.
- [78] Y.-M. Shen, L.-L. Song, X.-H. Qian, Y.-J. Yang, *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 7–8.
- [79] G. W. Gray, B. Jones, *J. Chem. Soc.* **1954**, 678–683.
- [80] S. M. Biroš, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6062–6064.
- [81] R. Brückner, *Advanced organic chemistry: Reaction mechanisms*; Harcourt/Academic Press, San Diego, **2002**.
- [82] C. F. Koelsch, A. G. Whitney, *J. Org. Chem.* **1941**, *06*, 795–803.
- [83] a) L. M. Gaster, H. K. Rami, P. A. Wyman. Indole Derivatives having combined 5HT1A, 5HT1B and 5HT1D receptor antagonist activity(WO 98/50358), November 12, 1998; b) A. J. Béchamp, *Ann. Chim. Phys.* **1854**, *42*, 180;
- [84] H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chemistry* **2005**, *11*, 2483–2492.
- [85] A. R. Cartolano, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology: Amines by Reduction*, New York, **2004**.
- [86] W. Kantlehner, G. Ziegler, J. Mezger, J. Sommer, B. Louis, B. Sievers, I. C. Ivanov, X. Samain, S. Leonhardt, W. Frey, *Z. Naturforsch. B* **2019**, *74*, 709–732.
- [87] X. Gao, I. A. Townsend, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2350–2354.
- [88] W. R. Roush, A. D. Palkowitz, M. J. Palmer, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 316–318.
- [89] S. V. Reddy, K. Prasanna Kumar, K. V.S. Ramakrishna, G. V.M. Sharma, *Tet. Lett.* **2015**, *56*, 2018–2022.

- [90] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339–6348.
- [91] W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190.
- [92] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923.
- [93] A. Rajagopalan, M. Lara, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3321–3335.
- [94] R. Pappo, D. S. Allen, Jr, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [95] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- [96] R. Mahrwald, *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Deutschland, **2013**.
- [97] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [98] D. A. Evans, M. G. Yang, M. J. Dart, J. L. Duffy, *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 1957–1960.
- [99] P. A. McCarthy, M. Kageyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4681–4686.
- [100] a) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tet. Lett.* **1976**, 155–158; b) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tet. Lett.* **1968**, 2199–2204;
- [101] Donald J. Cram and Karl R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755.
- [102] a) D. A. Evans, S. J. Siska, V. J. Cee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761–1765; b) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112–127; c) V. J. Cee, C. J. Cramer, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920–2930;
- [103] D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840–10852.
- [104] G. E. Keck, S. Castellino, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478–5480.
- [105] David A. Evans, *, Michael J. Dart, Joseph L. Duffy, and, and Michael G. Yang.
- [106] W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151–4157.
- [107] C. Gennari, S. Vieth, A. Comotti, A. Vulpetti, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439–4458.
- [108] J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 2293–2315.
- [109] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [110] a) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511–3515; b) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 945–948;
- [111] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Cage, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7099–7100.
- [112] I. Paterson, M. V. Perkins, *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 801–804.
- [113] a) K. Narasaka, F-C Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238; b) K-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 155–158;

8 Literaturverzeichnis

- [114] a) D. A. Evans, L. R. McGee, *Tet. Lett.* **1980**, *21*, 3975–3978; b) N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen, Eds, *Topics in Stereochemistry: Stereoselective Aldol Condensations*; John Wiley and Sons, Inc, **1982**;
- [115] D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 3443–3446.
- [116] Herbert O. House, David S. Crumrine, Allan Y. Teranishi, and Hugh D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 3310–3324.
- [117] D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 3447–3450.
- [118] M. Benzer, Bachelorthesis, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, **2017**.
- [119] Z. Hua, Z. Jin, *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 7695–7697.
- [120] Robert E. Ireland, Richard H. Mueller, and Alvin K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877.
- [121] S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122–130.
- [122] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866–876.
- [123] P. Das, V. Saibaba, C. Kumar, V. Mahendar, *Synthesis* **2008**, *2008*, 445–451.
- [124] G. W. Breton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952–8954.

8 Literaturverzeichnis