

**Asymmetrische Synthese von Stigmolon
und Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese
von (-)-Cytosazon und Galbonolid A und B**

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

André Ridder

aus Wesel

Berichter:

Universitätsprofessor D. Enders

Universitätsprofessor H.-J. Gais

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Oktober 2002

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dieter Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von September 1999 bis August 2002 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

FIRST ASYMMETRIC SYNTHESIS OF STIGMOLONE: THE FRUITING BODY INDUCING PHEROMONE OF THE MYXOBACTERIUM STIGMATELLA AURANTIACA
D. Enders, A. Ridder, *Synthesis* **2000**, 1848-1851.

Herrn Prof. Dr. Dieter Enders danke ich sehr herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die äußerst interessante Themenstellung, die hilfreichen Diskussionen und die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Gais danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats und einige äußerst interessante Diskussionen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Stigmolon..... | 1 |
| 1.1.1 Myxobakterien..... | 1 |
| 1.1.2 Isolierung, Strukturaufklärung und Biotests von Stigmolon..... | 2 |
| 1.1.3 Bisherige Synthesen von Stigmolon..... | 3 |
| 1.2 (–)-Cytosazon..... | 6 |
| 1.2.1 Biologische Aktivität und Vorkommen von (–)-Cytosazon..... | 6 |
| 1.2.2 Bisherige Synthesen von (–)-Cytosazon..... | 10 |
| 1.3 Galbonolid A und B..... | 14 |
| 1.3.1 Biologische Aktivität und Vorkommen von Galbonolid A und B..... | 14 |
| 1.3.2 Bisherige Syntheseversuche zu Galbonolid A und B..... | 20 |
| 2. Aufgabenstellung..... | 27 |
| 3. Hauptteil..... | 29 |
| 3.1 Asymmetrische Synthese von Stigmolon..... | 29 |
| 3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung..... | 29 |
| 3.1.2 Eduktsynthese der SAMP- und RAMP-Ketohydrazone..... | 29 |
| 3.1.3 Asymmetrische α -Alkylierung der SAMP- und RAMP-Ketohydrazone..... | 32 |
| 3.1.4 Spaltung der Ketohydrazone..... | 34 |
| 3.1.5 Umsetzung der Ketone zu Stigmolon..... | 35 |
| 3.1.6 Biologische Untersuchungen des synthetisierten Stigmolons..... | 38 |
| 3.1.7 Abschließende Betrachtung..... | 39 |
| 3.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von (–)-Cytosazon..... | 40 |
| 3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung..... | 40 |
| 3.2.2 Zur Schutzgruppenstrategie..... | 41 |
| 3.2.3 Eduktsynthese des SAMP-Hydrazons..... | 41 |
| 3.2.4 Diastereoselektive α -Alkylierung des Glycolaldehyd-SAMP-Hydrazons..... | 42 |
| 3.2.5 Diastereoselektive 1,2-Addition an Glycolaldehyd-SAMP-Hydrazone..... | 44 |
| 3.2.6 Cyclisierung der Hydrazine..... | 46 |
| 3.2.7 Versuche zur N-N-Bindungsspaltung der 3-SMP-substituierten Oxazol- idin-2-one..... | 47 |

| | |
|--|-----|
| 3.3 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Galbonolid A und B | 49 |
| 3.3.1 Retrosynthesekonzept <i>Wittig-Tamao-Peterson-Enders</i> | 49 |
| 3.3.1.1 Zum Synthesekonzept <i>Tamao-Enders</i> | 51 |
| 3.3.1.2 Zum Synthesekonzept <i>Peterson-Enders</i> | 53 |
| 3.3.2 Retrosynthesekonzept <i>HWE-Enders-Enzyme</i> | 57 |
| 3.3.2.1 Zum Synthesekonzept Enzyme | 58 |
| 3.3.2.2 Zum Synthesekonzept <i>HWE-Enders</i> | 69 |
| 3.3.3 Retrosynthesekonzept <i>Heck-Enzyme-Enders</i> | 72 |
| 3.3.3.1 Zum Synthesekonzept <i>Enders</i> | 73 |
| 3.3.3.2 Zum Synthesekonzept <i>Heck-Enzyme</i> | 76 |
| 3.3.4 Retrosynthesekonzept <i>Stille-Dizinn-Stille-Enders-Vinylierung-Enzyme</i> | 79 |
| 3.3.4.1 Zum Synthesekonzept <i>Dizinn-Stille-Enders</i> | 80 |
| 3.3.4.2 Zum Synthesekonzept <i>Vinylierung-Enzyme</i> | 85 |
| 3.3.4.3 Zum Synthesekonzept <i>Stille</i> | 91 |
| 3.3.5 Retrosynthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch eine dirigierende Gruppe | 95 |
| 3.3.5.1 Zum Synthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch einen Selen- oder Schwefel-Substituenten als dirigierende Gruppe | 96 |
| 3.3.5.2 Zum Synthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch <i>t</i> -Butylester als dirigierende Gruppe | 101 |
| 4. Zusammenfassung | 115 |
| 4.1 Asymmetrische Synthese von Stigmolon | 115 |
| 4.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von (-)-Cytosazon | 118 |
| 4.3 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Galbonolid A und B | 120 |
| 5. Ausblick | 127 |
| 6. Experimenteller Teil | 129 |
| 6.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten | 130 |
| 6.1.1 Arbeiten unter Inertgas | 130 |
| 6.1.2 Bereitstellung von Lösungsmitteln und Reagenzien | 130 |
| 6.1.3 Analytische Dünnschichtchromatographie | 131 |
| 6.1.4 Produktreinigung | 131 |
| 6.2 Anmerkungen zur Analytik | 133 |
| 6.2.1 Geräte und Aufnahmetechniken | 133 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.2.2 | Anmerkungen zu den analytischen Daten | 134 |
| 6.3 | Einzelbeschreibung der Versuche, analytische Daten | 136 |
| 6.3.1 | Das Projekt Stigmolon..... | 136 |
| 6.3.2 | Das Projekt (-)-Cytosazon..... | 148 |
| 6.3.3 | Das Projekt Galbonolid A und B..... | 159 |
| 7. | Abkürzungsverzeichnis | 267 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 270 |

1. Einleitung

1.1 Stigmolon

1.1.1 Myxobakterien

Bei den Myxobakterien handelt es sich um Gram negative, stäbchenförmige Bodenbakterien, die meist rot bis gelb gefärbt sind. Die Myxobakterien leben in Schwärmen auf festen Oberflächen von wasserunlöslichen organischen Polymeren, wie verrottendem Holz, und zeichnen sich durch einige Besonderheiten aus:

- Zum einen gleiten sie im Bakterenschwarm, was einen erheblichen Vorteil bei der Nahrungsaufnahme mit sich bringt. Der Nutzen liegt in der Erzeugung einer hohen lokalen Konzentration von abgesonderten lytischen Enzymen, die aus den organischen Polymeren eine ausreichende Zahl an löslichen Metaboliten erzeugen, so dass die Bakterien hinreichend versorgt sind. Hierbei fungieren der Schwarm und sekretierte Schleime als eine Art Teppich, welcher den Verlust der Enzyme und Metaboliten verhindert.¹
- Zum anderen zeigen sie Eigenschaften von ein- und mehrzelligen Organismen, was sich in ihrem Lebenszyklus widerspiegelt. Sie leben als einzelne Zelle im Schwarm und vermehren sich durch Zellteilung im vegetativen Wachstumszyklus (*vegetative growth cycle*), bilden aber unter Hungerbedingungen im Entwicklungszyklus (*developmental cycle*) Fruchtkörper, die multizellulärer Art sind (Abb. 1).^{1, 2}

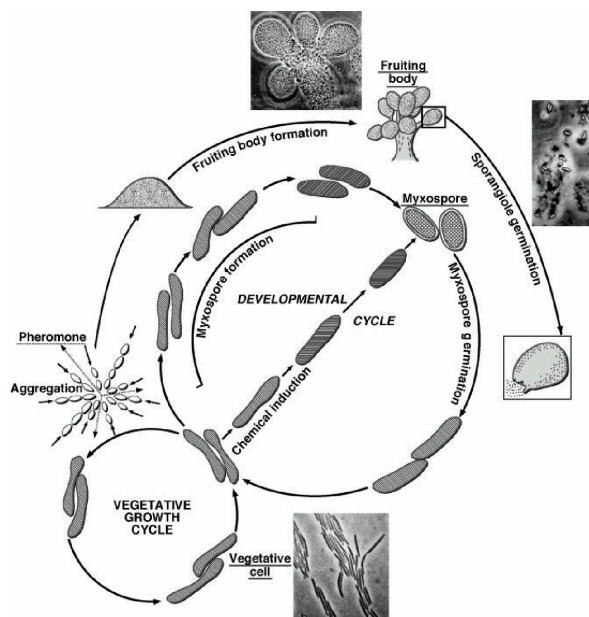


Abb. 1: Lebenszyklus von *Stigmatella aurantiaca*³

Diese Fruchtkörper bestehen im Falle von *Stigmatella aurantiaca* aus einem Stamm, der an seiner Spitze Sporangien trägt, welche ca. 105 Myxosporen beinhalten (Abb. 2).⁴ Somit sind innerhalb der Fruchtkörper nicht alle Zellen gleichwertig, da sich der größte Teil der Zellen für die Sporenbildenden opfert.⁵ Wenn im Anschluss an eine Hungerperiode geeignete Nährstoffe zugegen sind, keimen die Myxosporen aus und bilden erneut vegetative Zellen. Hierbei garantiert die vielzellige Natur des Fruchtkörpers die Schwarmbildung im anschließenden vegetativen Wachstumszyklus.

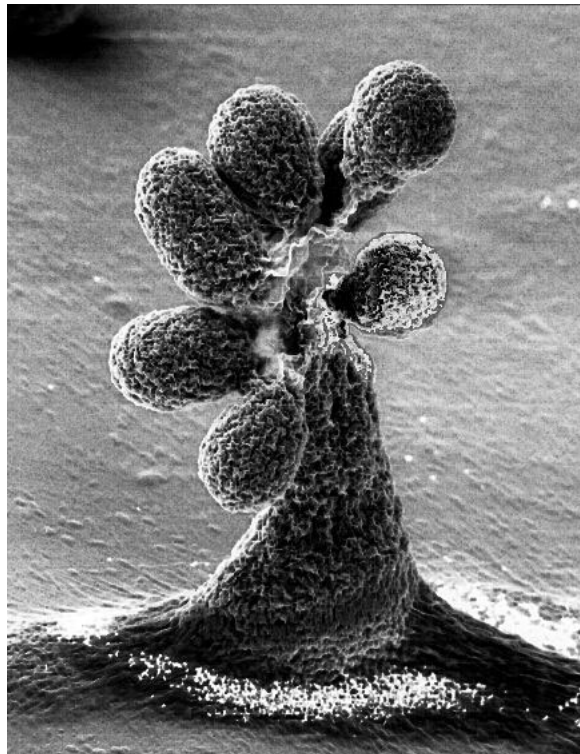


Abb. 2: Fruchtkörper von *Stigmatella aurantiaca* (REM-Aufnahme)³

1.1.2 Isolierung, Strukturaufklärung und Biotests von Stigmolon

Im Jahre 1982 fanden *K. Stephens et al.* heraus, dass die Fruchtkörperbildung bei *Stigmatella aurantiaca* von einem extrazellulären Signalstoff bzw. Aggregationspheromon abhängig sein muss.⁶ Aber erst 16 Jahre später gelang *W. Plaga et al.*^{4,7,8} die Isolierung und Strukturaufklärung des Pheromons aus dem aktiven Gemisch. Aufgrund der Herkunft aus *Stigmatella aurantiaca* wurde der Trivialname Stigmolon für das erhaltene 8-Hydroxy-2,5,8-trimethylnonan-4-on (**1**) vorgeschlagen (Abb. 3). Nach der Isolierung liegt Stigmolon mit seinem Stereozentrum in α -Stellung zur Ketofunktion als Racemat

vor, was entweder auf racemisches Pheromon aus dem Bakterium oder auf Racemisierung während der beträchtlichen Isolierungs- und Reinigungsschritte hinweist.

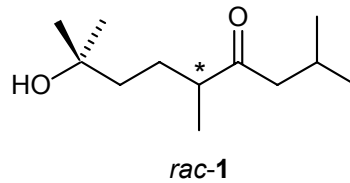


Abb. 3: 8-Hydroxy-2,5,8-trimethylnonan-4-on (*rac-1*), Stigmolon

W. Plaga et al. stellten weiterhin fest, dass die aktive Konzentration von *rac*-Stigmolon bei 1 nM liegt, womit es eines der effektivsten, nichtpeptidischen Bakterienpheromone ist.^{4,9}

Y. Morikawa und *K. Mori et al.* versuchten die absolute Konfiguration der Verbindung aufzuklären, indem sie beide Enantiomere ausgehend vom *chiral pool* synthetisierten und einzeln im Biotest untersuchten. Dabei stellte sich heraus, dass beide Enantiomere im Rahmen der Meßgenauigkeit identische Aktivitäten zeigten.¹⁰ Bei diesen Untersuchungen wurde aber nicht analysiert, ob die Verbindungen während des Biotestes racemisierten. So stützt sich die Schlussfolgerung von *Y. Morikawa* und *K. Mori et al.*, dass Stigmolon racemisch von *Stigmatella aurantiaca* produziert wird, nur auf die Beobachtung, dass die synthetisierten Enantiomere keiner Racemisierung unterliegen, wenn sie den auf das natürliche Stigmolon angewendeten Isolierungs- und Reinigungsmethoden unterzogen werden.

1.1.3 Bisherige Synthesen von Stigmolon

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind aufgrund der interessanten biologischen Eigenschaften einige Synthesen von Stigmolon bekannt. Der erste Beitrag wurde von *W. Plaga et al.* vorgestellt, welche in einer fünfstufigen Synthese das gewünschte Produkt in 16% Gesamtausbeute erhielten.⁸ Ebenfalls gelang es *K. Mori et al.* in einer Synthese über sechs Stufen mit einer umsatzbezogenen Gesamtausbeute von 48% racemisches Stigmolon im Gleichgewicht mit seinem Lactol zu synthetisieren.¹¹ Die mit Abstand eleganteste und kürzeste Synthese racemischen Stigmolons wurde allerdings erst jüngst von *O. G. Kulinkovich et al.* veröffentlicht.¹² Ausgehend von dem ungesättigten Alkohol **2** wird mit Ethylmagnesiumbromid und Titan-tetraisopropoxyolat ein Titanacyclopropan gebildet,

welches an die Carbonylfunktion von Ethylisovalerat addiert. Das instabile Metallacyclopentan zerfällt unter Bildung des Hydroxycyclopropan **3** als Mischung der Diastereoisomeren. Im zweiten Schritt lagert sich das Hydroxycyclopropan unter basischen Bedingungen zum α -methylsubstituierten Keton um. Hierbei ist die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel dringend erforderlich, da ansonsten im Cyclopropan die C₁-C₂-Bindung gespalten wird. Es gelang somit *rac*-Stigmolon in einer zweistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 67% darzustellen (Abb. 4).

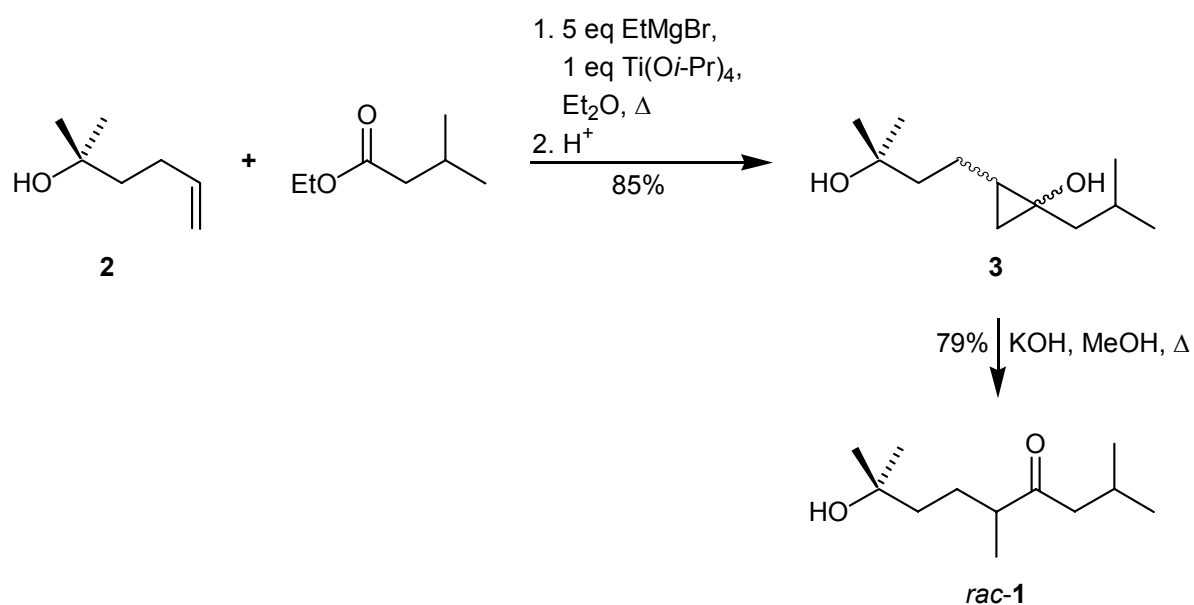


Abb. 4: Synthese von racemischem Stigmolon nach *O. G. Kulinkovich et al.*¹²

Beide Enantiomere des Terpens Citronellol dienten *K. Mori et al.*^{13, 14} als chirale Synthesebausteine für die Darstellung von enantiomerenreinem (*S*)- bzw. (*R*)-Stigmolon. Hierzu wurde zunächst nach einer Synthese von *G. J. Cernigliaro* und *P. J. Kocienski*¹⁵ (*S*)-Citronellol (**4**) einer *Chugaev*-Reaktion unterworfen und das erhaltene (*S*)-Citronellen nach Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) durch Periodatspaltung zum literaturbekannten, ungesättigten Aldehyd **5** umgesetzt. Die Oxidation des Aldehydes mit dem *Jones*-Reagenz lieferte die Carbonsäure **6**; die Ausbeute betrug ausgehend von (*S*)-Citronellol 20%. Nach Veresterung der Carbonsäure mit Methyljodid und erneuter Epoxidierung mit *m*-CPBA wurde der Epoxidester **7** in einer Ausbeute von 60% gebildet. Die regioselektive Öffnung des Epoxids durch Isopropylmagnesiumchlorid gelang unter Zusatz von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex; der anschließend direkt eintretende Ringschluss führte mit einer Ausbeute von 48% zum Lacton **8**. Bis hierhin wurde bei der

Synthese keine Racemisierung beobachtet, da der *ee*-Wert des Lactons ebenso wie der des Ausgangsproduktes 97% betrug. Das Lacton wurde nun über eine doppelte *Grignard*-Addition von Methylmagnesiumbromid zum 1,5-Diol **9** in einer Ausbeute von 55% geöffnet. Ohne weitere Aufarbeitung wurde die Verbindung durch die *Dess-Martin*-Oxidation in (*S*)-Stigmolon (*S*)-**1** in einer Ausbeute von 65% überführt (Abb. 5).

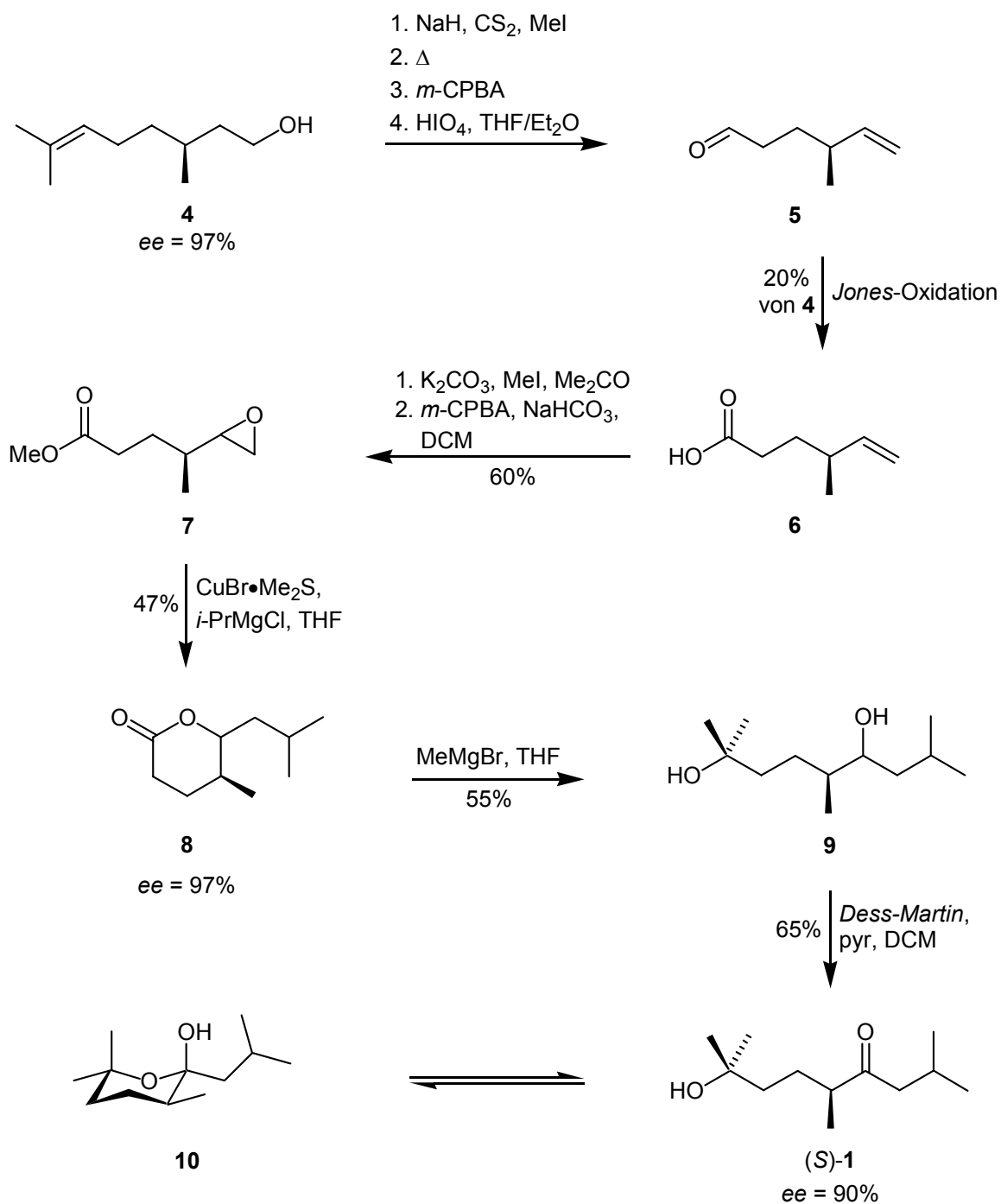


Abb. 5: *Ex Chiral pool*-Synthese von (*S*)-Stigmolon nach K. Mori et al.¹⁴

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit gelang mittels GC an chiraler stationärer Phase und ergab einen erniedrigten *ee*-Wert von 90%. Desweiteren wurde die Bildung des Hemiacetals **10** beobachtet. Die Synthese von (*R*)-Stigmolon gelang ausgehend von (*R*)-Citronellol entsprechend der oben beschriebenen Route und führte ausgehend von einem *ee*-Wert von 97% des eingesetzten Terpens zu einem *ee*-Wert von 91% im Endprodukt. Die Synthese beider Enantiomere wird mit einer Gesamtausbeute von 2% über 10 Stufen angegeben.

1.2 (–)-Cytoxazon

1.2.1 Biologische Aktivität und Vorkommen von (–)-Cytoxazon

Um die Wirkungsweise des Cytokinmodulators Cytoxazon besser verstehen zu können, wird in diesem Abschnitt zunächst einiges über die adaptive Immunantwort zusammengefasst.^{16, 17, 18, 19}

Dringt ein Pathogen in den Körper ein und bildet einen Infektionsherd, dann wird die adaptive Immunantwort nicht direkt dort ausgelöst. Es ist vielmehr so, dass antigenpräsentierende Zellen (APC) die Krankheitserreger am Infektionsort aufnehmen und damit zu den peripheren lymphatischen Geweben wie z.B. den Lymphknoten wandern. Da die lymphatischen Gewebe die extrazellulären Flüssigkeiten filtern, ist es ebenfalls möglich, dass die antigenpräsentierenden Zellen mit den Erregern dort zusammentreffen. Die wichtigsten professionellen APCs sind Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen, welche die Auslösung der primären Immunantwort durch Aktivierung der naiven T-Zellen bewirken.

Im einzelnen wird ein Erreger von den APCs in Peptidfragmente gespalten und nachfolgend durch den Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse I oder II (MHC-I bzw. II) als Antigen einer naiven T-Zelle präsentiert. Zur Aktivierung der naiven T-Zellen ist zu diesem ersten Signal ein zweites von Nöten, dass die APC durch direkt neben dem Antigen benachbarte Glykoproteine wie z.B. B7-Moleküle an die T-Zelle sendet. Würde dieses Signal nicht vorhanden sein, so könnten die T-Zellen nicht zwischen Antigenen auf gewebeseigenen Zellen und den APC unterscheiden, was ungewollte Immunantworten zur Folge hätte. Die Aktivierung der T-Zellen hat zur Folge, dass diese das Interleucin IL-2 produzieren und die hochspezifischen IL-2-Rezeptoren und CD40-Liganden exprimieren. IL-2

lagert sich an den eigenen IL-2-Rezeptor an und verstärkt dadurch seine Eigenproduktion und die Proliferation der naiven T-Zellen in Helfer- oder cytotoxische T-Zellen.

Am Ende dieser Differenzierungsphase, welche ungefähr vier bis fünf Tage dauert, haben sich die T-Effektorzellen mehrmals geteilt und sind nun in der Lage, einen Immunangriff auch ohne Costimulation einzuleiten, wenn sie auf spezifische Antigene treffen (Abb. 6).

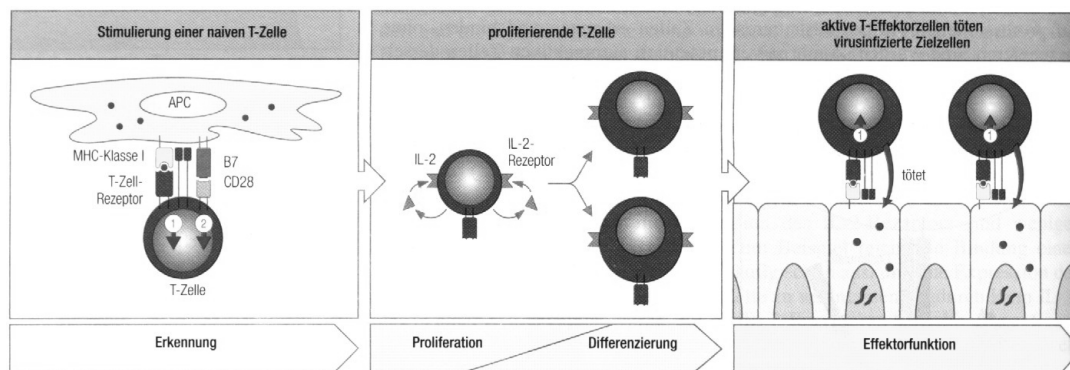


Abb. 6: Von der naiven T-Zelle zur T-Effektorzelle²⁰

Besonders deutlich wird die Differenzierung bei der Umwandlung von naiven in cytotoxische CD8-T-Zellen (T-Killerzellen), die dann jede Zelle töten, die ein Antigen präsentiert. Die naiven CD4-T-Zellen (T_H0 -Zellen) werden in dieser Phase in T_H1 - oder T_H2 -Zellen entwickelt, wobei noch unklar ist, nach welchen Gesichtspunkten dieses geschieht. Die T_H1 -Zellen aktivieren Makrophagen und regen B-Zellen an, opsonierende Antikörper zu bilden, d.h. sie induzieren Antikörper, welche die Oberfläche der Krankheitserreger verändern, damit sie von Phagozyten aufgenommen werden können. Man spricht hierbei von der zellvermittelten Immunantwort. Bei der T_H2 -Zellen induzierten Reaktion spricht man von der humoralen Immunantwort, da hier die B-Zellen angeregt werden, neutralisierende Antikörper zu bilden. Die bewaffneten T-Effektorzellen synthetisieren zwei große Gruppen von Effektormolekülen: Cytotoxine, die in speziellen lytischen Granula gespeichert sind und von den cytotoxischen CD8-Zellen freigesetzt werden, und Cytokine sowie verwandte membrangebundene Proteine, die von allen T-Effektorzellen *de novo* synthetisiert werden und die entscheidenden Mediatoren der CD4-T-Zellaktionen sind (Abb. 7).

Eines der durch IL-4 induzierten Immunglobuline (Ig) ist IgE, welches einen geringen Anteil der gebildeten Antikörper ausmacht, aber einen wichtigen Beitrag der biologischen Immunantwort darstellt. Die meisten IgE-Antikörper sind direkt an die Oberfläche von Mastzellen gebunden, die sich vor allem unterhalb der Körperoberfläche befinden. Mastzellen sind große Zellen, die charakteristische cytoplasmatische Granula mit einer Mischung verschiedener Moleküle enthalten, zu denen auch Histamin gehört. Werden die Antikörper der Mastzelle über eine Antigenvernetzung aktiviert, wird die Granula und somit auch Histamin unmittelbar freigesetzt. Dies hat zur Folge, dass sowohl die lokale Durchblutung als auch die Durchlässigkeit der Gefäße erhöht wird, was schnell zur Flüssigkeitsansammlung in dem umliegenden Gewebe führt und somit einen Zufluss von z.B. T-Zellen mit sich bringt. Mastzellen stellen somit eine wichtige Front gegen Pathogene dar, die über die epitheliale Barriere in den Körper gelangen (Abb. 9).

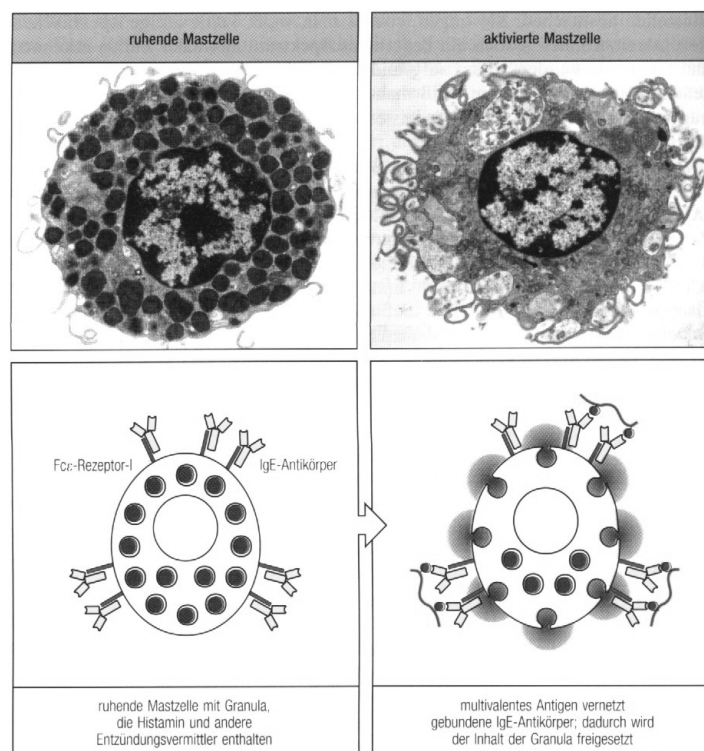


Abb. 9: Granulaaktivierung bei Mastzellen²⁰

So wichtig die mastzellenvermittelte Immunantwort für den Körper ist, so ist auch festzustellen, dass 40% der Bevölkerung zu einer übertriebenen IgE-Immunantwort neigen. Aus diesem Grund ist ein Medikament, welches einen Teil der Immunantwort ausschaltet von großem Interesse. Dem Arbeitskreis von *H. Osada* ist mit der Isolierung des Immuno-

suppressanten Cytoxazon aus dem Stamm RK95-31 einer *Streptomyces sp.* ein großer Fortschritt gelungen.²¹ Es konnte festgestellt werden, dass es die IL-4 und die IL-10-Produktion eines T_H2-Clones (S11-7) inhibiert, während die GM-CSF-Produktion eines T_H1-Clones (S38-9) nicht inhibiert wurde. Daraus kann geschlossen werden, dass Cytoxazon die Cytokinproduktion über den Signalweg der T_H2-Zellen inhibiert. Somit würde man mit Cytoxazon z.B. den oben skizzierten Weg der IgE-Produktion und anschließender Mastzellenaktivierung unterbrechen, ohne eine komplette Ausschaltung der Immunantwort zu riskieren. Dieses Immunsuppressivum würde sich somit als Medikament gegen Dermatitis einsetzen lassen.

Die relative und absolute Strukturaufklärung von Cytoxazon (**11**) gelang auf der Basis von NMR- und Röntgen-Strukturanalysen und wurde zu (4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxazolidinon bestimmt (Abb. 10).²²

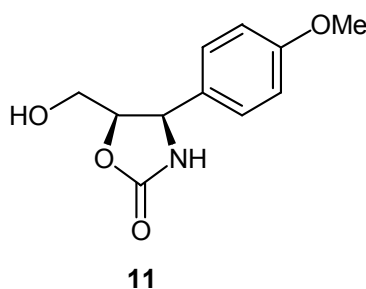


Abb. 10: (–)-Cytoxazon (**11**)

1.2.2 Bisherige Synthesen von (–)-Cytoxazon

Wie im vorangegangenen Kapitel zweifelsfrei dargelegt werden konnte, sind die Eigenschaften von Cytoxazon als Cytokinmodulator als äußerst interessant einzustufen. Insofern ist es auch nicht verwunderlich, dass bereits kurz nach der Veröffentlichung der Struktur^{21, 22} die ersten Totalsynthesen publiziert wurden. Zur Synthese des enantiomerenreinen Naturstoffes wurden verschiedene Konzepte gewählt. So benutzten drei Forschergruppen^{23, 24, 25} die asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* als Schlüsselschritt ihrer Synthese, während zwei Gruppen^{26, 27} die Synthese mit Bausteinen aus dem *chiral pool* begannen. Zwei Synthesen ergaben zunächst Cytoxazon in racemischer Form, wobei eine Trennung der Enantiomeren einmal mit chemischen²⁸ und einmal mit enzymatischen²⁹ Methoden realisiert wurde. Im nachfolgenden soll exemplarisch die erste Totalsynthese

von (-)-Cytosazon **11** nach *T. Nakata et al.*²³ und die kurze und effiziente *ex chiral pool*-Synthese nach *B. V. Rao et al.*²⁶ vorgestellt werden.

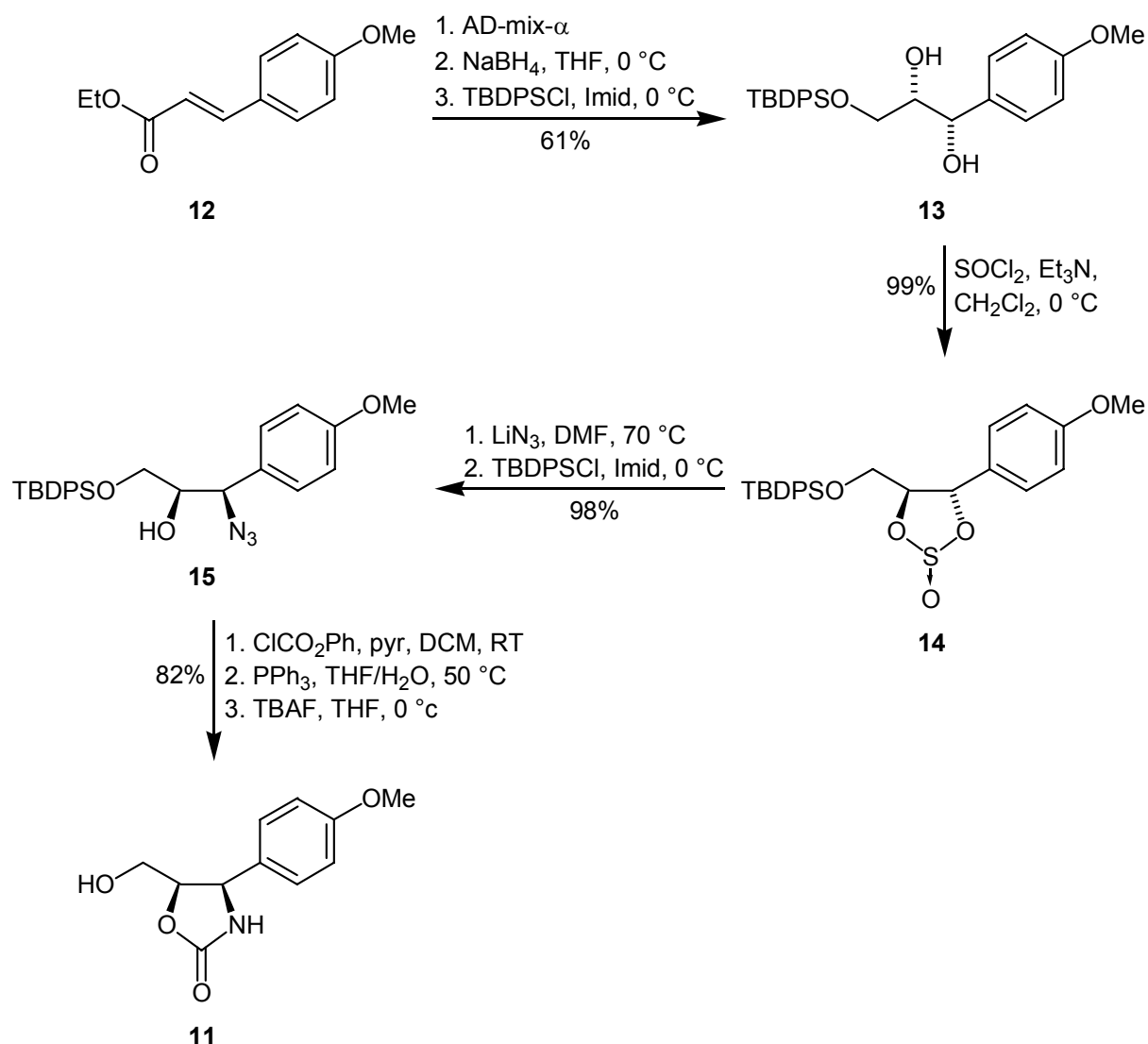


Abb. 11: Darstellung von (-)-Cytosazon nach *T. Nakata et al.*²³

Es gelang *T. Nakata et al.* alle vier Stereoisomere von Cytosazon (**11**) ausgehend von *p*-Methoxycimtsäureethylester (**12**) darzustellen; hier soll aber nur auf die Synthese des natürlichen (4*R*,5*R*)-Cytosazons eingegangen werden. Durch asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*, Reduktion des Esters und schützen des primären Alkohols mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid wurde ausgehend von *p*-Methoxycimtsäureethylester (**12**) das Diol **13** in einer Ausbeute von 61% über drei Stufen mit einem *ee*-Wert von 99% erhalten. Festzuhalten ist hierbei, dass die Verwendung des Esters für eine hohe asymmetrische Induktion von Nöten war, da weder der freie noch der geschützte *p*-Methoxycimtsäure-

alkohol zufriedenstellende Ergebnisse ergab. Das Diol **13** wurde mit Thionylchlorid in ein cyclisches Sulfit **14** überführt, welches mit Lithiumazid in benzyllischer Position zum Azidoalkohol **15** geöffnet wurde. Da unter diesen Reaktionsbedingungen die Schutzgruppe teilweise abgespalten wurde, wurde mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid der freie primäre Alkohol erneut geschützt. Der sekundäre Alkohol aus **15** wurde in ein Carbonat und das Azid mit Triphenylphosphin in ein Iminophosphoran überführt, welche spontan zum gewünschten 2-Oxazolidinon cyclisierten. Letztendlich wurde durch Tetrabutylammoniumfluorid die Silylschutzgruppe entfernt und (–)-Cytosazon (**11**) in einer Gesamtausbeute von 49% erhalten (Abb. 11).

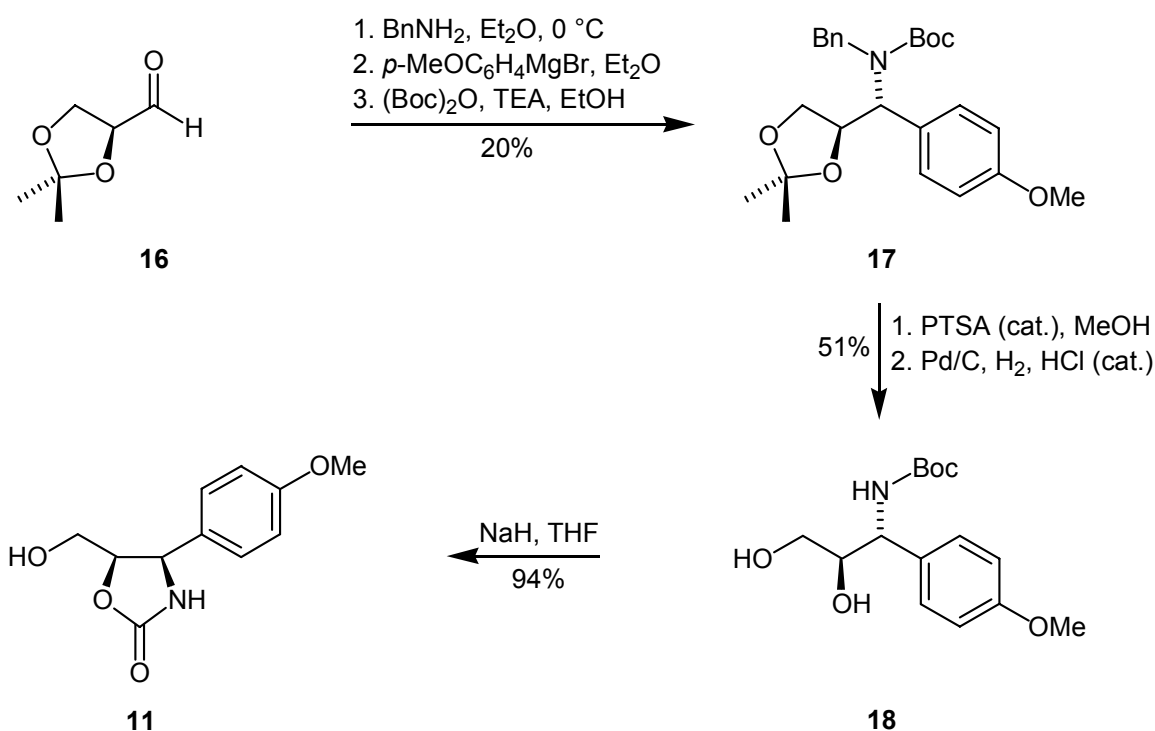


Abb. 12: *Ex chiral pool*-Synthese nach B. V. Rao et al.²⁶

Der Syntheseansatz von B. V. Rao et al. besticht durch seine äußerst geringe Anzahl an Reaktionsschritten und vergleichsweise einfache Reaktionsführung. Der käuflich erwerb- bare (*S*)-2,3-*O*-Isopropylidenglyceraldehyd (**16**) wird mit Benzylamin zum Imin umgesetzt, welches durch 1,2-Addition mit *p*-Methoxyphenylmagnesiumbromid einem offenen Übergangszustand nach *Cram* folgend das *anti*-konfigurierte Amin ergibt. Es ist anzumerken, dass sich bei dieser Operation das Stereozentrum formal von (*S*) nach (*R*) geändert hat. Die Aminfunktion wird mit Benzyloxycarbonylanhydrid geschützt, so dass der geschützte Baustein **17** in 20% Ausbeute über drei Stufen erhalten wird. Durch Hydrolyse

der Isopropylidengruppe unter Säurekatalyse in Methanol und Entfernung der Benzylgruppe durch Hydrierung an Palladium auf Kohle erhält man das Diol **18** in einer Ausbeute von 51%. Die abschließende Cyclisierung zum Fünfring erfolgt mittels Deprotonierung durch Natriumhydrid in einer sehr guten Ausbeute von 94%, so dass schließlich die Synthese von (–)-Cytosazon (**11**) in sechs Schritten mit einer Gesamtausbeute von 10% realisiert werden konnte (Abb. 12).

1.3 Galbonolid A und B

1.3.1 Biologische Aktivität und Vorkommen von Galbonolid A und B

Um die Wirkungsweise des Sphingolipidinhibitors Galbonolid A (Rustmicin) und seiner strukturverwandten Verbindung Galbonolid B (Neorustmicin A) besser verstehen zu können, wird in diesem Abschnitt zunächst einiges über Sphingolipide zusammengefasst. Die biologischen Membranen bestehen aus Lipiddoppelschichten und enthalten verschiedene Membranmoleküle. Hierbei sind Glycosphingolipide (GSL) und Glycoproteine (GP) an der äußeren Hälfte der Plasmamembran anzutreffen. Die *de-novo*-Biosynthese von GSL beginnt im endoplasmatischen Reticulum, wird von dort aus in das Golgi-Kompartiment weitergeleitet und hier auch beendet. Durch Exocytose werden die synthetisierten Bestandteile aus der Zelle hinaus transportiert bzw. an der Zellwand verankert. Die Einverleibung fester Bestandteile in das Zellinnere erfolgt durch Phagocytose und dient der Aufnahme benötigter Substanzen für die Biosynthese. Die einverleibten Substanzen und die durch Endocytose abgebauten Substanzen der Plasmamembran werden in den Lysosomen abgebaut und als Synthesebausteine dem endoplasmatischen Reticulum zur Verfügung gestellt. Dieser Biosyntheseweg ist der Grund, warum GSL in verschiedenen intrazellulären Membranen nachgewiesen werden können (Abb. 13).³⁰

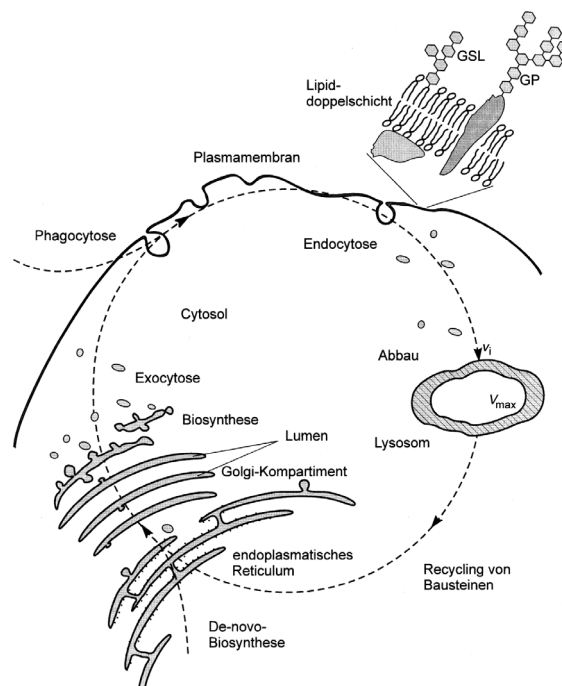


Abb. 13: Intrazellulärer Stoffwechselfluss der Sphingolipide³¹

Im einzelnen beginnt der Aufbau der Sphingolipide^{30, 32, 33, 34} mit der Kondensation von Coenzym A-aktivierter Fettsäure und der Aminosäure L-Serin mittels einer Serin-Palmitoyltransferase, welche bevorzugt Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 16 Kohlenstoffatomen umsetzt. Daraus folgt, dass das erhaltene Ketodihydrosphingosin sich im Regelfall von Palmitoyl-CoA ableiten und die anderen Sphingolipide im späteren Biosyntheseweg durch Fettsäurenkettenverlängerung gebildet werden. Die NADPH-abhängige Ketodihydrosphingosin-Reduktase reduziert das Ketodihydrosphingosin zum Dihydrosphingosin (DHS). Bis zu diesem Zeitpunkt sind die Biosynthesewege in Pilzen und Säugetieren bemerkenswerterweise gleich und differenzieren sich erst in den nachfolgenden Schritten (Abb. 14).

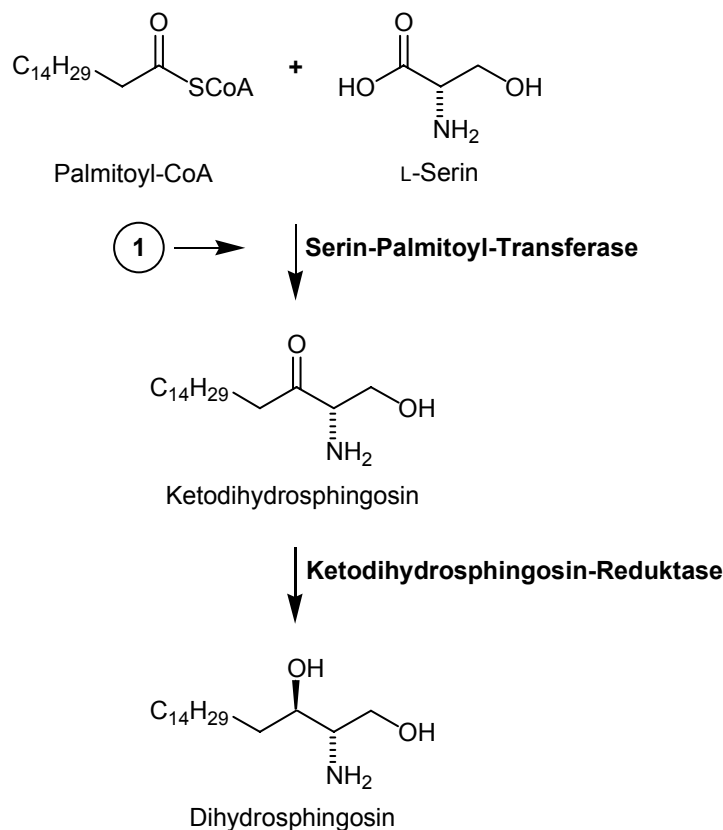


Abb. 14: Flussschema zur Sphingolipid-Biosynthese I

Im Pilz wird zunächst durch eine Hydroxyoxidase eine weitere Hydroxygruppe eingefügt und Phytosphingosin (PHS) gebildet, während im Säuger durch die Ceramid-Synthase eine weitere SCoA-aktivierte Fettsäure angelagert und ein Ceramid gebildet wird. Der Pilz verwendet ebenfalls die Ceramid-Synthase im nächsten Schritt der Biosynthese, indem er ein von PHS abgeleitetes Ceramid bildet. Anstelle der vicinalen Hydroxygruppen ist im

weiteren Biogeneseweg im Säuger eine Doppelbindung zu finden, die durch eine Dehydrolase gebildet wird und die charakteristische Seitenkette Sphingosin entstehen lässt. Im nachfolgenden Schritt ändert sich der Biosyntheseweg in Pilz und Säuger noch einmal drastisch. Im Pilz werden durch eine Inositol-Transferase Inositol bzw. im Säuger durch eine Glycosyl-Transferase Glycose eingebaut, so dass man Inositolphosphorylceramid bzw. Glycosylceramid als Bausteine erhält (Abb. 15).

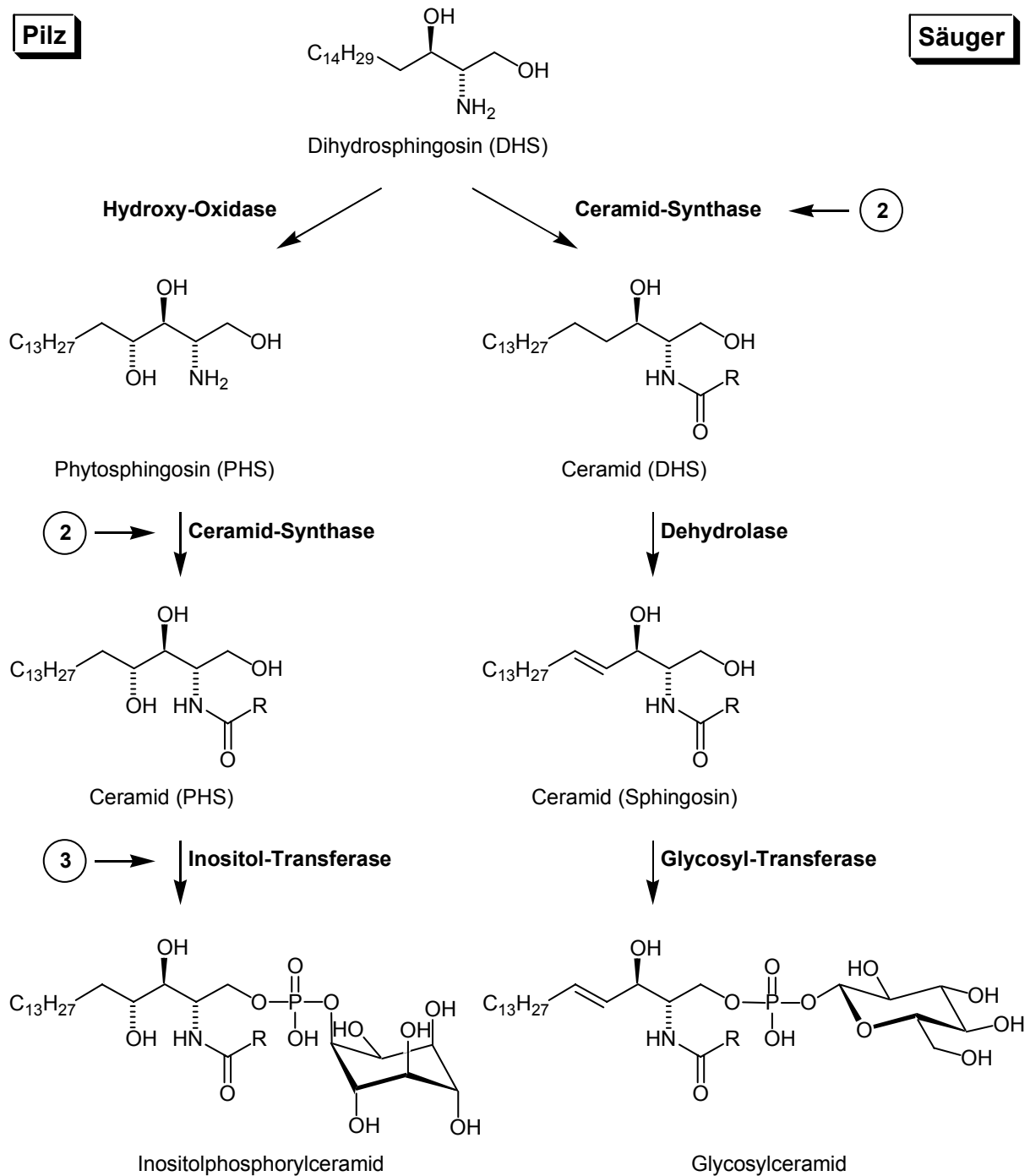


Abb. 15: Flussschema zur Sphingolipid-Biosynthese II

Es sind bis jetzt für vier Enzyme Naturstoffe bekannt, die den Biosyntheseweg hemmen können. Bekannt sind Inhibitionen der Serin-Palmitoyl-Transferase ① - z.B. Viridiofungine wie Viridiofungin A **19** - und der Ceramid-Synthase ② - z.B. Australifungin **20**. Diese Inhibitoren haben eine typische Anwendung in Ausschalt- und Anreicherungs-experimenten, da sie in allen Organismen die folgenden Schritte der Sphingolipid-Biosynthese hemmen (Abb. 16).³²

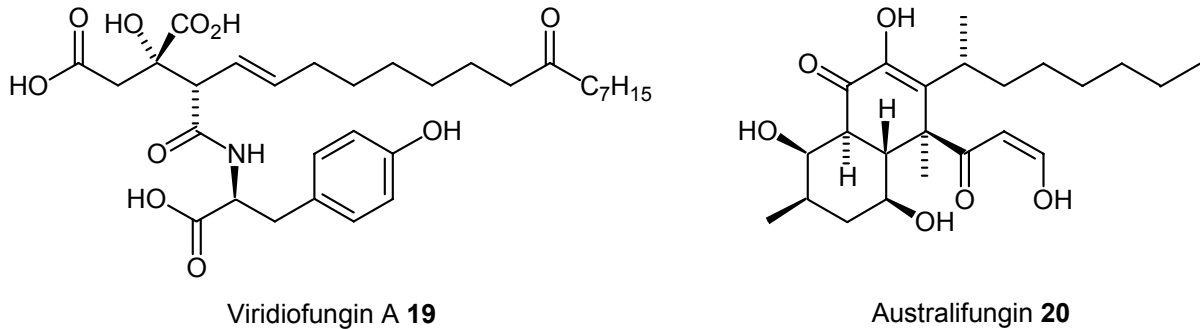


Abb. 16: Viridiofungin A **19** und Australifungin **20**

Selektive Inhibitoren der Inositol-Transferase ③ sind Aureobasidin A **21**, Khafrefungin **22** und Galbonolid A **23** und B **24**. Des weiteren ist noch Minimoidin bekannt, welches als Inhibitor die Verlängerung der Fettsäuren unterbindet (Abb. 17).³²

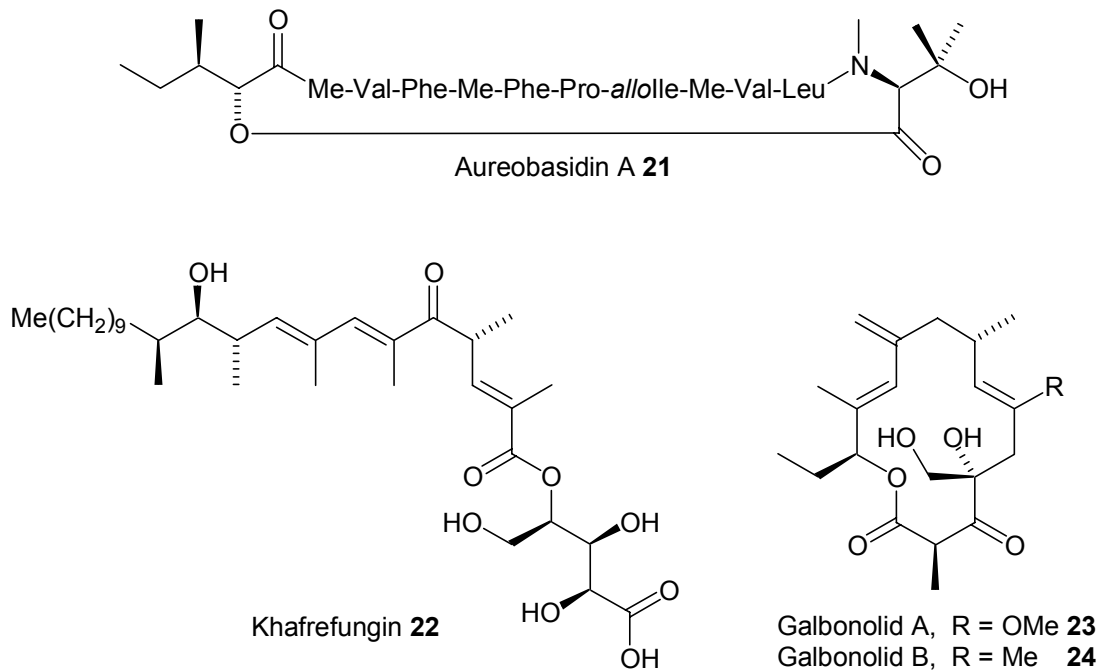


Abb. 17: Aureobasidin **21**, Khafrefungin **22** und Galbonolid A **23** und B **24**

Es ist interessant festzustellen, dass die Inhibitoren der Inositol-Transferase gänzlich unterschiedliche Strukturen aufweisen. So handelt es sich bei Khafrefungin um ein Polyketid, bei Aureobasidin um ein cyclisches Depsipeptid und bei den Galbonoliden um 14-gliedrige Macrolactone. Da die Inositol-Transferase-Inhibitoren nur Einwirkungen auf die Biosynthese in Pilzen und nicht im Säuger haben, könnte man sich eine Anwendung als Medikament vorstellen. Es ist sichergestellt, dass eine Inhibierung der Biosynthese an dieser Stelle die Verarmung an der für das Überleben der Organismen offensichtlich essentiellen Verbindungen bewirkt.^{35,36} Man vermutet derzeit, dass Sphingolipide die einzige Speicherform von sehr langkettigen Fettsäuren in Pilzen darstellen, und daher für deren Überleben erforderlich sind.³⁷

Im Jahr 1985 gelang der Arbeitsgruppe von *N. Otake* die Isolierung von Rustmicin als Metabolit des Pilzes *Micromonospora narashinoensis* und später aus *Micromonospora chalcea* (Abb. 18).^{38,39} Der Name entstand durch die Wirkung gegen den *Puccinia graminis*, welcher für das „Rosten“ von Weizenstängeln (engl. wheat stem rust fungus) verantwortlich ist. Ebenfalls gelang derselben Gruppe die Isolierung von Neorustmicin A aus *Micromonospora chalcea*⁴⁰ und der Nachweis der fungiziden Wirkung. Im späteren Verlauf der Untersuchungen gelang darüber hinaus die Isolierung von Neorustmicin B, C und D, welche allerdings nicht die Aktivität der zuvor isolierten Verbindungen aufwiesen.⁴¹

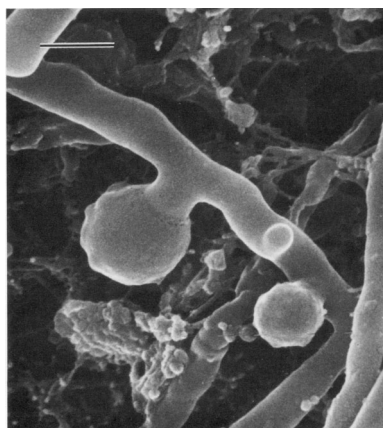


Abb. 18: REM-Aufnahme von *Micromonospora chalcea* (Bar: 0.5 μm)³⁹

Zeitgleich und unabhängig mit *N. Otake et al.* gelang es der Arbeitsgruppe um *H. Achenbach* aus *Streptomyces galbus* die beiden Macrolide Galbonolid A bzw. B zu isolieren,

welche identisch mit Rustmicin und Neorustmicin A sind.⁴² An dieser Stelle ist anzumerken, dass die angegebene Struktur für Neorustmicin A möglicherweise nicht mit der isolierten Struktur übereinstimmt, was unabhängig voneinander durchgeführte Isolierungen und Strukturaufklärungen nahe legen.^{43, 44}

Die ersten biologischen Tests mit den neuen Fungiziden konzentrierten sich zunächst auf Anwendungen im Pflanzenschutz. So wurde neben der oben erwähnten Wirkung gegen *Puccinia graminis* (1.0 µg/ml *in vitro*), eine außerordentlich starke Aktivität gegen *Botrytis cinerea* (0.1 µg/ml *in vitro*) und weitere Phytopathogene gefunden.^{38, 45} Neuere Untersuchungen ergaben, dass besonders Galbonolid A eine starke Aktivität gegen Mikroorganismen wie *Candida albicans*⁴³ und *Cryptococcus neoformans*³⁶ besitzt. *Cryptococcus neoformans* infiziert vor allem immunschwache Menschen, indem es über die Lungen aufgenommen wird und anschließend zum zentralen Nervensystem wandert, wo es Meningitis (Hirnhautentzündung) auslösen kann. 80% der *Cryptococcosis*-Fälle wurden im späten Stadium bei *human immunodeficiency virus* (HIV)-Patienten gefunden, und *Cryptococcus neoformans*-Infektionen gehören zu den häufigsten (Abb. 19).³⁶

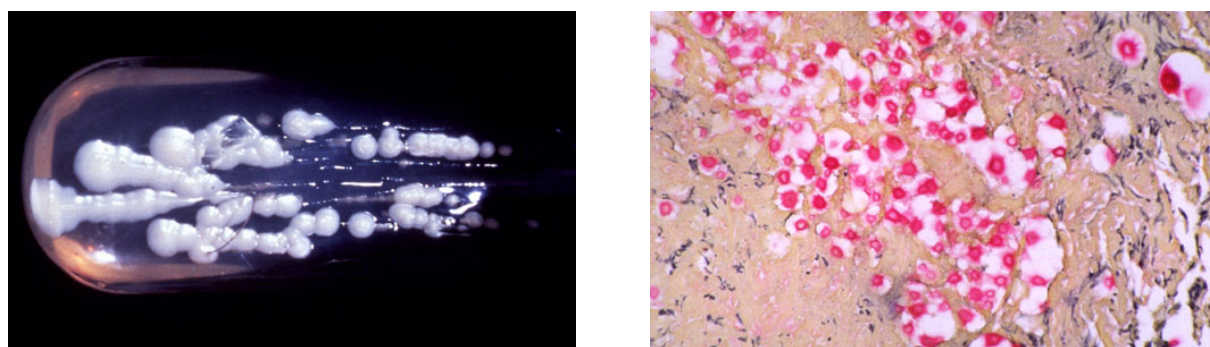


Abb. 19: *Candida albicans*-Kolonie auf Agar (l.) und *Cryptococcus neoformans*-Kolonie auf Hirngewebe (r.)⁴⁶

Obwohl Galbonolid A mit einem IC₅₀-Wert von 70 pM und 3.8 nM gegen *Cryptococcus neoformans* und *Candida albicans* ein äußerst potentes Fungizid ist, ist seine mögliche Anwendung durch metabolische und chemische Instabilität begrenzt.³⁶ Die von *G. H. Harris et al.* beschriebenen 21-Hydroxy-Analoga der Galbonolide zeigen eine höhere chemische Stabilität in der Zelle.^{44, 47}

Aufgrund der besonders hohen Potenz von Rustmicin als Fungizid und seiner im Vergleich zu den anderen selektiven Inositol-Transferase-Inhibitoren leichten Verfügbarkeit

wurden von verschiedenen Erfindern Bakterienstämme, welche besonders viel Rustmicin produzieren, deren Fermentation und der Weg der Extraktion des Rustmicins und seiner Derivate patentrechtlich geschützt.⁴⁸

1.3.2 Bisherige Syntheseversuche zu Galbonolid A und B

Trotz der im vorhergehenden Abschnitt erläuterten hochinteressanten biologischen Aktivität und der spannenden Molekülarchitektur von Galbonolid A und B haben sich bis heute nur wenige Arbeitskreise der Herausforderung einer Totalsynthese gestellt. Insgesamt sind nur Veröffentlichungen bekannt, welche die Synthese von Galbonolid B zum Ziel haben, und nur die Synthese von *B. Tse* führte schließlich zum Erfolg.⁴⁹ Die geringe Anzahl von insgesamt vier Publikationen lässt sich möglicherweise auf die komplexe Molekülstruktur und der bekannten chemischen Instabilität der Galbonolide zurückführen.

Erste Arbeiten zur Synthese von Galbonolid B wurden erst 10 Jahre nach der Erstveröffentlichung der Struktur⁴² herausgebracht.⁵⁰ Als Schlüsselschritt sollte *P. J. Parsons et al.* eine *Claisen-Ireland-Umlagerung* mit *in situ* Silicium induzierter Epoxidöffnung dienen, um direkt zur *E*-konfigurierten Doppelbindung und zur *exo*-Methylengruppe zu kommen. Da bei der Synthese keine Ausbeuteangaben für alle Reaktionsschritte und keine Enantiomerenüberschüsse aufgeführt wurden, wird im wesentlichen nur das Reaktionsschema skizziert. Beginnend mit dem Allylalkohol **25**, wird dieser durch eine *Sharpless*-Epoxidierung und einer nachfolgenden *Jones*-Oxidation in den Epoxyaldehyd **26** überführt, welcher nach *Grignard*-Addition und Veresterung den Propansäureester **27** bildet. Auf dieser Stufe ist es möglich, die Diastereoisomere zu trennen (Abb. 20).

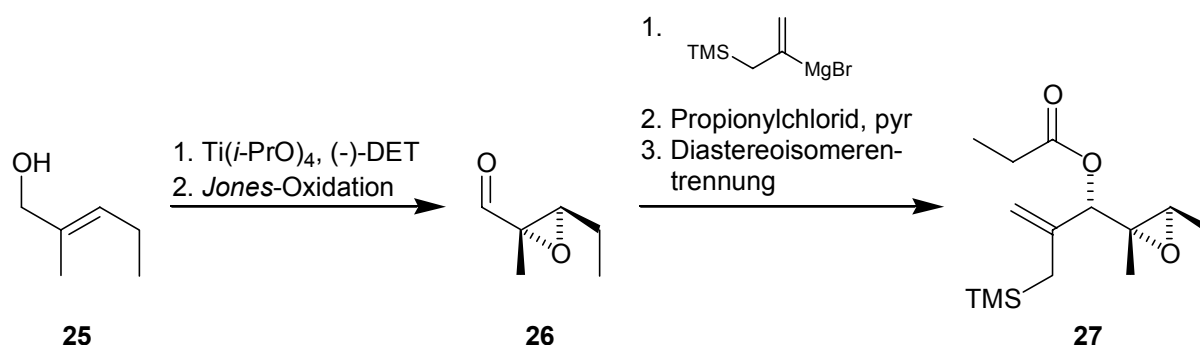


Abb. 20: Synthese des Propansäureesters **27**

Im nachfolgenden Schritt wird der Ester **27** mit Lithiumdiisopropylamid unter koordinierenden Bedingungen deprotoniert, mit Tetrabutyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) zum *E*-Silylenolat **28** abgefangen, welches spontan eine *Claisen-Ireland*-Umlagerung eingeht. Durch saures Aufarbeiten bei Raumtemperatur wird der Epoxidring geöffnet und man erhält die Hydroxycarbonsäure **29**. Durch Verwendung von 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidon (DMPU) bei der Deprotonierung unter nicht koordinierenden Bedingungen würde man das *Z*-Enolat erhalten, welches nachfolgend mit dem anderen Diastereoisomer von **27** ebenfalls zum selben Produkt führen würde. Zusätzlich ist anzumerken, dass *P. J. Parsons et al.* bei ihren Syntheseansätzen noch von der falschen Stereochemie ausgegangen waren.

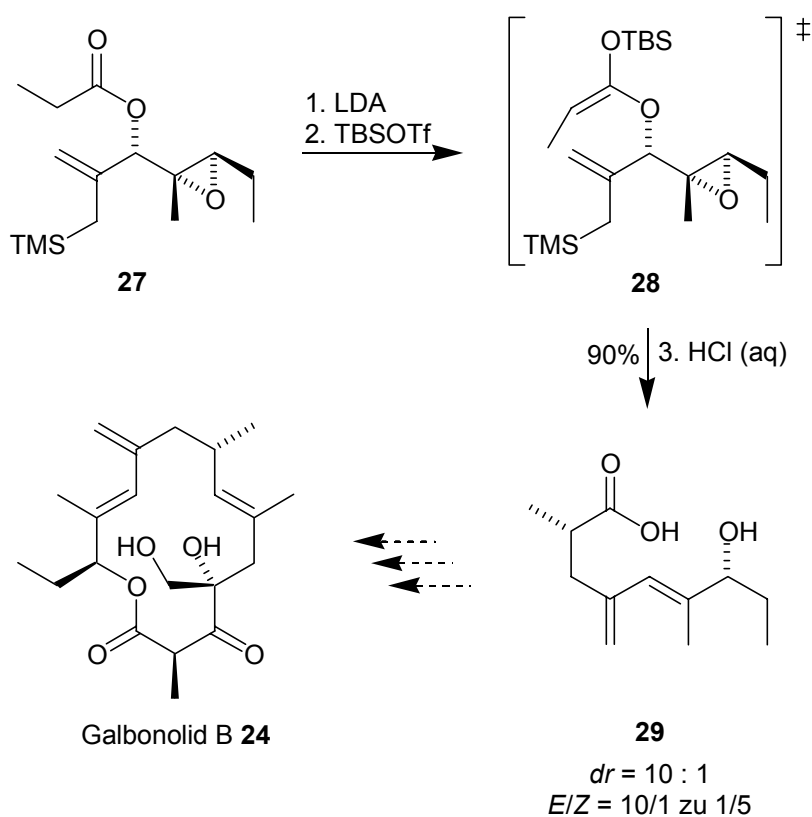


Abb. 21: *Claisen-Ireland*-Umlagerung mit Tandem-Epoxidöffnung

Vermutlich auf diesen Ergebnissen aufbauend, gelang *P. J. Parsons et al.* unter Zuhilfenahme einer *Allen-Claisen*-Umlagerung ein weiterer Schritt zur Synthese von Galbonolid B.⁵¹ Bei dieser Synthese ist wie bei der Vorhergehenden nur der Schlüsselschritt mit einer Ausbeute versehen und der Rest der Synthese skizziert. Auf die Angabe von Enantiomerenüberschüssen der teilweise epimerisierungsempfindlichen Substanzen wurde

gänzlich verzichtet. Der Aldehyd **30** wird mit Propenylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht, mit Propargylbromid in den Propargylether und Kalium-*t*-butylat in das Allen **31** überführt. Durch Thermolyse wird das Allen in Dimethylformamid mit einer Ausbeute von 75% in den α,β -ungesättigten Aldehyd **32** überführt. Es soll an dieser Stelle angemerkt sein, dass ältere Arbeiten von *E. J. Thomas et al.*⁵² bereits ergaben, dass das TBS-geschützte Analogon des Bausteines **32** bei der Überführung in Galbonolid B erhebliche Probleme bereitete und letztendlich nicht gelang (Abb. 22).

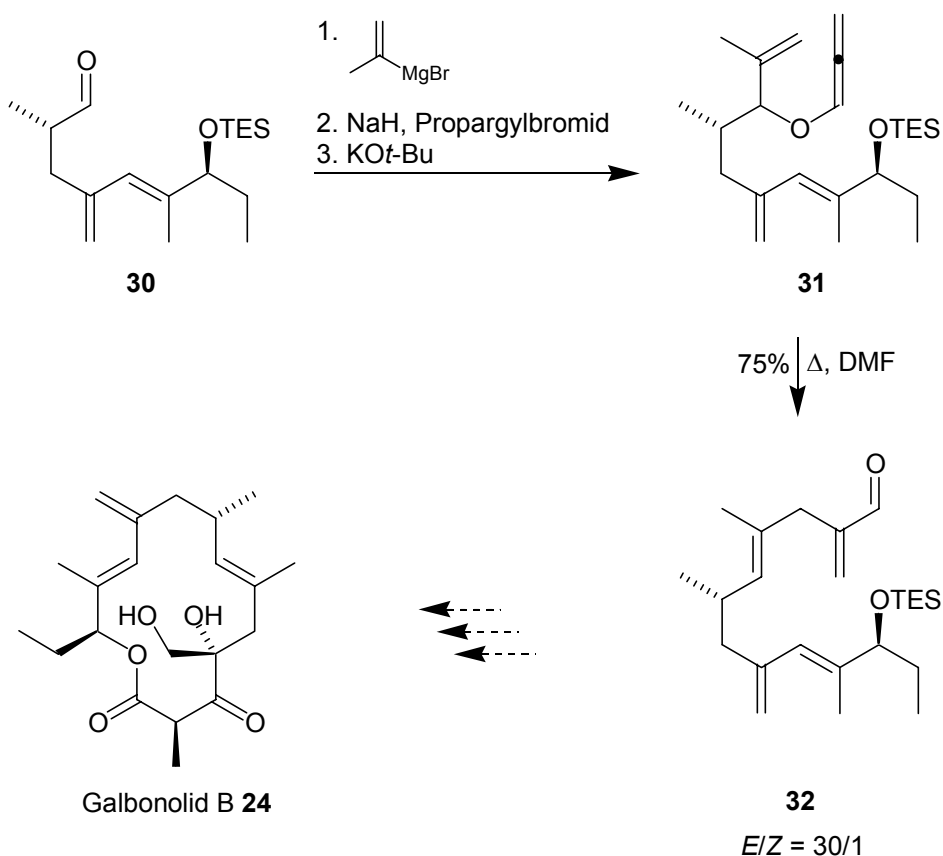


Abb. 22: Allen-Claisen-Umlagerung von Baustein **31**

Die retrosynthetischen Planungen⁵² von *E. J. Thomas et al.* zur Synthese von Galbonolid B gingen von der zunächst publizierte aber falschen absoluten Konformation⁴² aus, wobei dieser Synthesepfad ebenfalls für die Synthese des Naturstoffes anwendbar sein sollte. Der TBS-geschützte Ester **34** wird durch (*R*)-Isobutylactat als stöchiometrisch eingesetztes Auxiliar in einer sechsstufigen Synthese erhalten. In einem wesentlichen Schlüsselschritt der Synthese wird das Sulfon **33**, welches in einer vierstufigen Synthese

aus (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure aus dem *chiral pool* synthetisiert wurde, nach Deprotonierung mit dem Baustein **34** mit einer Ausbeute von 90% acyliert (Abb. 23).⁵²

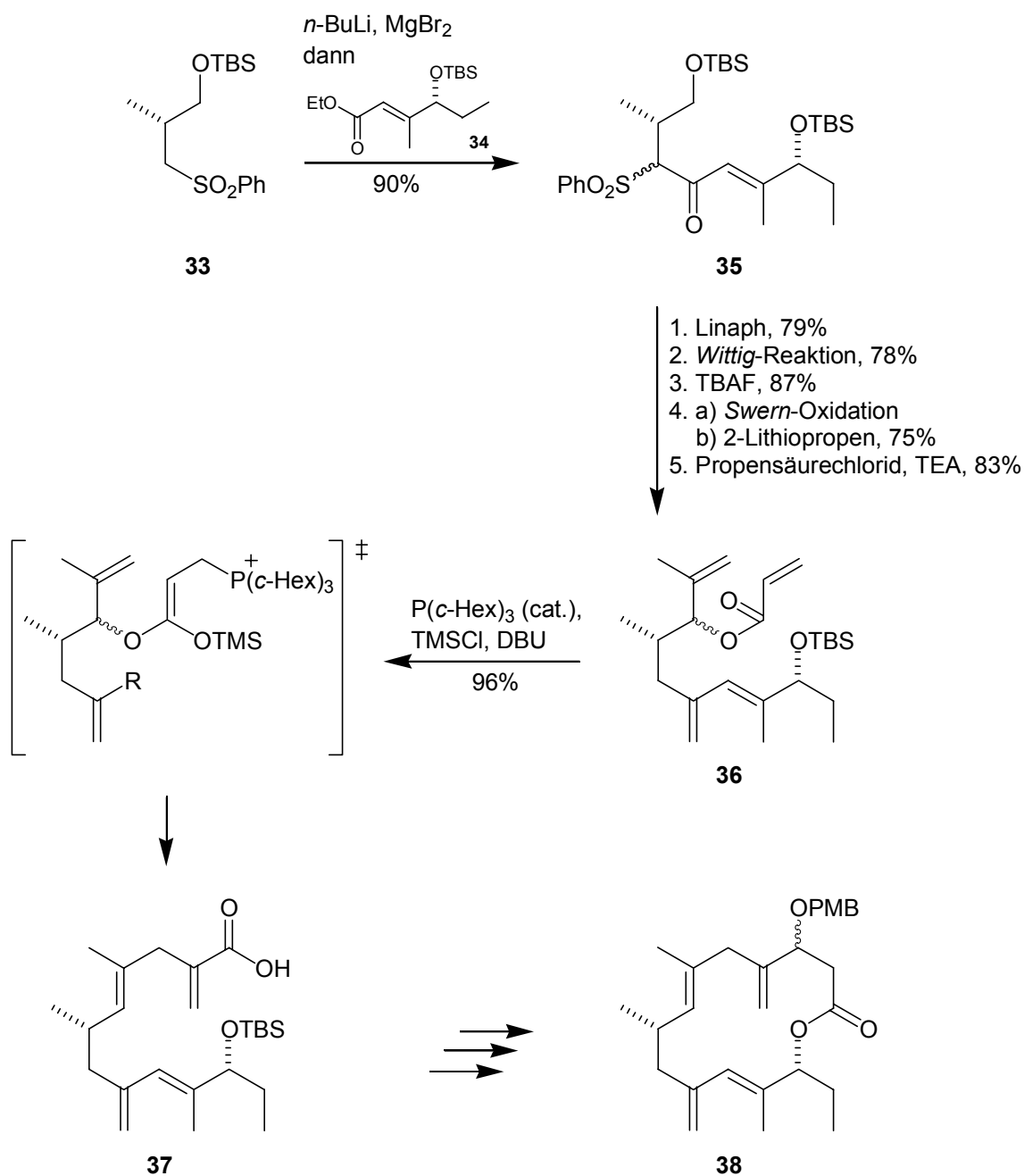


Abb. 23: Versuche zur Synthese von Galbonolid B nach *E. J. Thomas et al.*⁵²

Das Sulfon **35** wird entschwefelt, mit einer *Wittig*-Reaktion in die *exo*-Methylenkomponente überführt und der primäre Alkohol mit Hilfe von TBAF entschützt. Nach *Swern*-Oxidation, 2-Lithiopropen-Addition und Acylierung des entstandenen Allylalkoholes mit Propensäurechlorid wird der gewonnene Baustein **36** einer Phosphan induzierten *Claisen*-

Ireland-Umlagerung mit einer Ausbeute von 96% unterzogen. Die erhaltene Carbonsäure **37** konnte unter Zuhilfenahme einer *Yamaguchi*-Macrolactonisierung über mehrere Stufen in das *p*-Methoxybenzyl-geschützte Macrolacton **38** überführt werden, worauf die Synthese von Galbonolid B eingestellt wurde. Abschließend wird in der Publikation nur angemerkt, dass die Schutzgruppenstrategie, welche in den letzten Schritten größere Probleme bereitet hatte, verbessert und die Synthese zu Ende gebracht werden soll, ohne jedoch konkrete Vorschläge zu unterbreiten (Abb. 23).

Im Jahr 1996 wurde durch *B. Tse* die absolute Konfiguration von Galbonolid B auf der Basis von Abbauversuchen der Naturstoffe und einer relativen *Röntgen*-Struktur gegenüber den ersten Veröffentlichungen korrigiert.⁴⁹ Ein Jahr später folgte ebenfalls die Korrektur für die absolute Konfiguration von Galbonolid A.⁵³ Die einzige bis heute bekannte Totalsynthese stammt von *B. Tse* und wird im Folgenden vorgestellt.

Das kommerzielle Bromid **39** wurde zum TBS-Ether umgesetzt und nachfolgend in das Iodid überführt, um eine bessere Abgangsgruppe für die sich anschließende Alkylierung des lithierten Ethylvinylethers zu erzeugen. Man erhält als Ergebnis der Umpolung das Keton **40** nach saurer Aufarbeitung (Abb. 24).

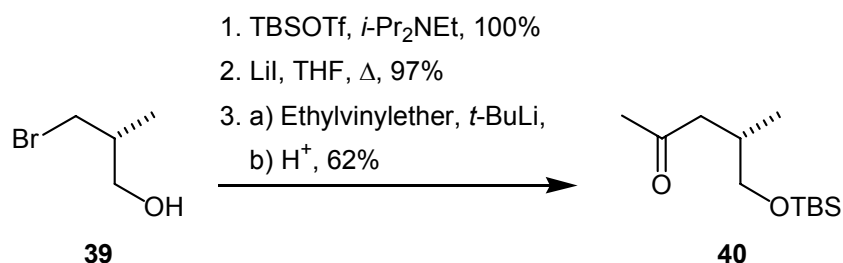


Abb. 24: Synthesen des Ketons **40**

Weiterhin geht die Synthese vom *ex chiral pool*-Epoxid **41** aus, welches zunächst benzyliert, nachfolgend kupfervermittelt mit Methylmagnesiumbromid geöffnet und schließlich der erhaltene Alkohol zum Trimethylsilylethoxymethylether **42** geschützt wird. Der Baustein **42** wird mit dem *Pearlman*-Katalysator debenzyliert und mit Pyridiniumdichromat oxidiert, so dass im nachfolgendem Schritt die entstandene Säure mit Methylmagnesiumchlorid in das Keton überführt werden kann. Die anknüpfende *Takai*-Reaktion verläuft mit 61% Ausbeute und ergibt das Vinyljodid **43** mit einem *E/Z*-Verhältnis von 5/1. Lithium-Iod-Austausch mittels *t*-Butyllithium liefert die lithierte Spezies von **43**, welche

nachfolgend mit dem Keton **40** zum tertiären Alkohol mit 84% Ausbeute umgesetzt wird. Die Dehydratisierung des Bausteines zur *exo*-Methylenverbindung **44** wird durch *Martin's* Sulfuran erreicht, wobei im Verhältnis von 95/5 die gewünschten zu den ungewünschten Dienen entstehen. Hiernach wird der primäre Alkohol mit Tetraethylammoniumfluorid (TEAF) entschützt und mittels einer *Swern*-Oxidation in den Aldehyd überführt, so dass eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion unter *Roush-Masamune*-Bedingungen mit nachfolgender Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion den Allylkohol liefert. Dieser wird durch Triphenylphosphin vermitteltem Hydroxy-Iod-Austausch in die Allyliodkomponente **45** überführt (Abb. 25).

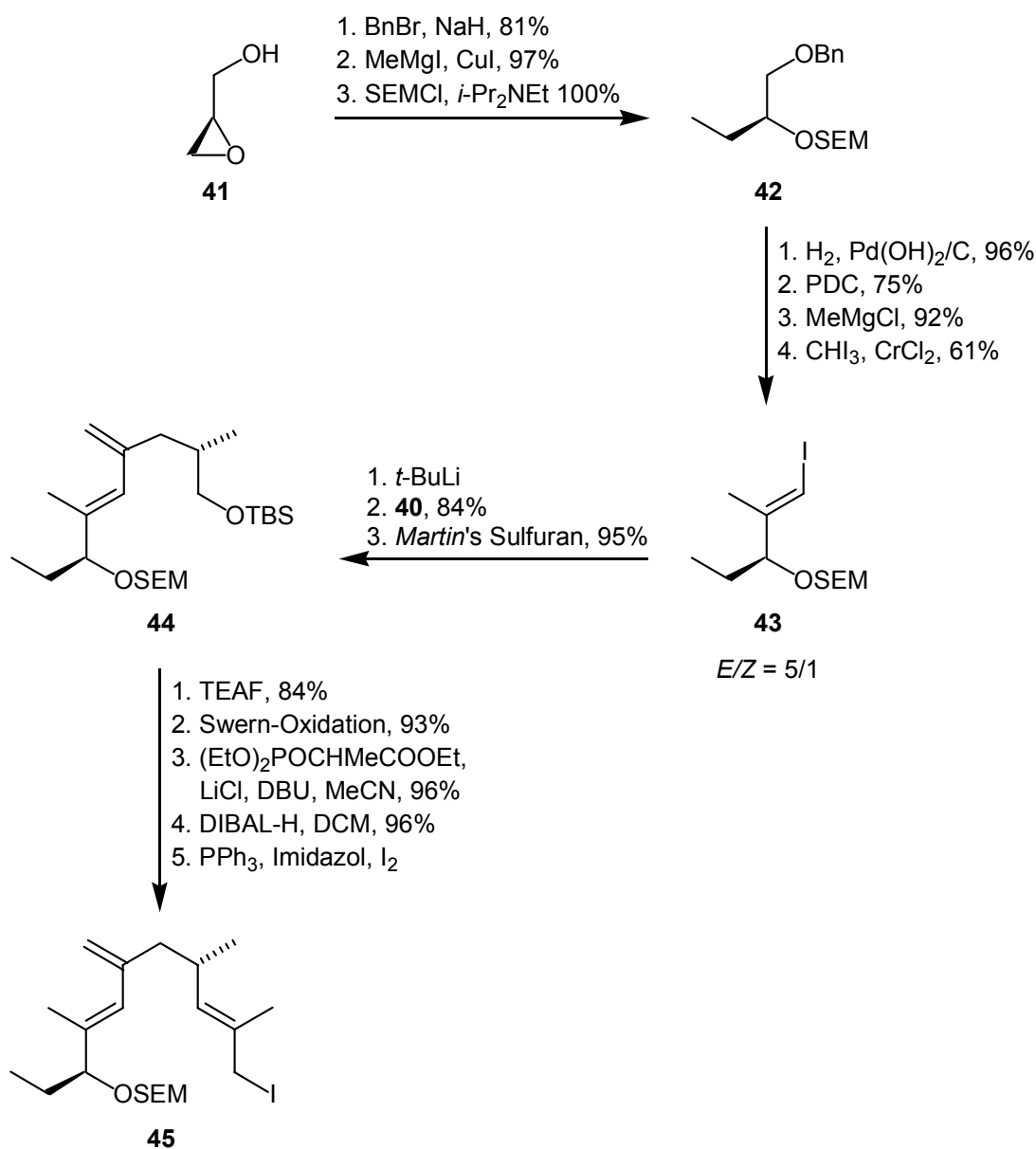


Abb. 25: Synthese des Allyliodids **45** nach *B. Tse*⁴⁹

Der Mesityl geschützte Dihydroxyester **46** kann in zwei Schritten aus dem *chiral pool* synthetisiert werden und dient basierend auf einer Methode von *D. Seebach* und *W. Lader* nach Deprotonierung mit LHMDS als Nucleophil für den Angriff an das Allyliodid **45**. Der entstandene Ester wird mit TEAF desilyliert und mit Diazomethan umgesetzt, da unter den Reaktionsbedingungen der Desilylierung die Esterbindung teilweise gespalten wird. Nach Umsetzung des freien Alkohols mit Essigsäureanhydrid erhält man den Diester **47**. Lässt man LHMDS auf den Diester einwirken, so vollzieht sich unter starker Verdünnung in 75% Ausbeute eine Macro-Dieckmann-Cyclisierung. Das Macrolacton wird mit Kalium-*t*-butylat deprotoniert und mit Methyljodid abgefangen. Es stellt sich heraus, dass das Stereozentrum des erhaltenen Macrolactons **48** an der C-2 Position nicht mit der im Naturstoff übereinstimmte. Aus diesem Grund wurde die Stereozentrum durch Deprotonieren und Abfangen mit Essigsäure invertiert. Die abschließende Entfernung der Mesitylgruppe gelang durch ein Essigsäure-Wasser-Gemisch ohne Öffnung des Macrolactons unter Bildung des Naturstoffes Galbonolid B (**24**) (Abb. 26).

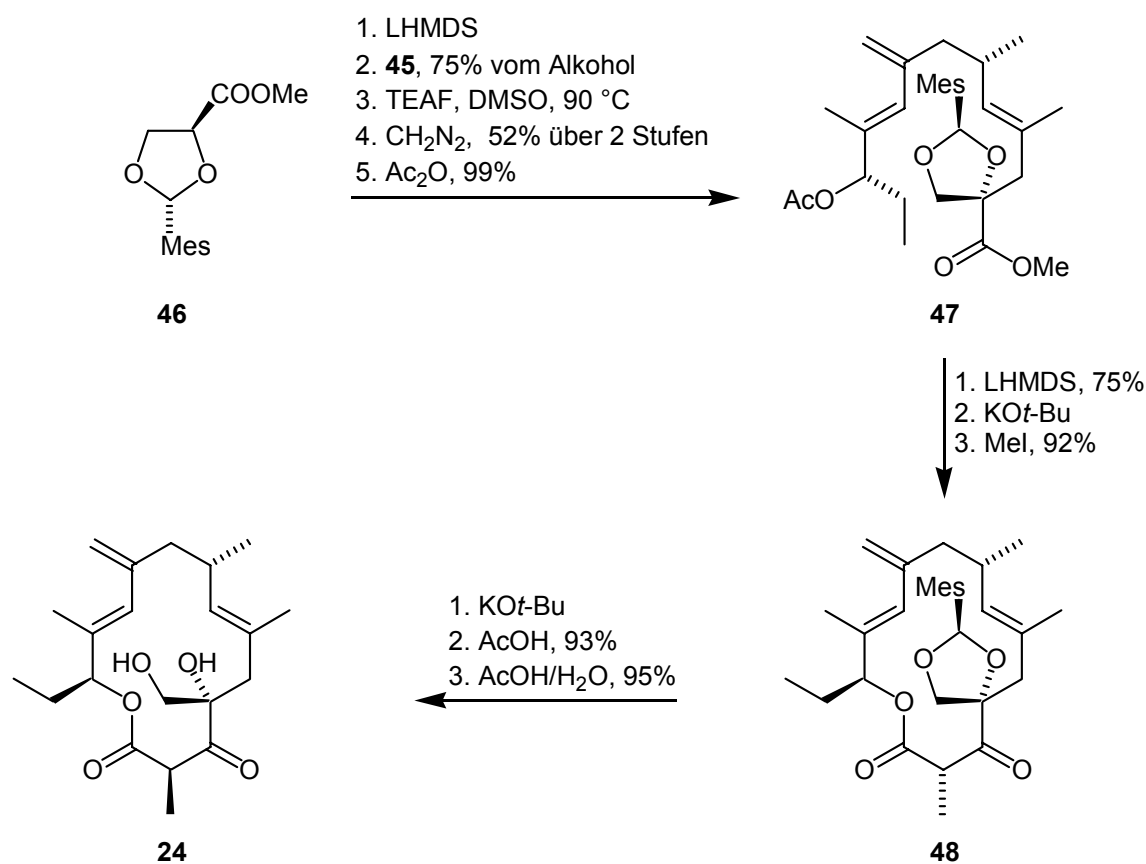


Abb. 26: Erste und einzige Totalsynthese von Galbonolid B **24** nach *B. Tse*⁴⁹

2. Aufgabenstellung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit gliedert sich in drei Punkte.

1. Zunächst sollten im Rahmen dieser Arbeit die beiden Stigmolon-Enantiomere (*S*)- und (*R*)-**1** erstmals durch asymmetrische Synthese in enantiomerenreiner Form dargestellt werden, um anschließend in einer Kooperation mit *W. Plaga* im Biotest untersucht zu werden.

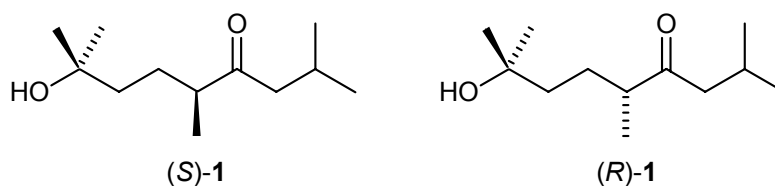


Abb. 27: (*S*)- und (*R*)-Stigmolon ((*S*)- und (*R*)-**1**)

Zur Synthese der α -methylierten Ketofunktion der Zielmoleküle erschienen die in unserem Arbeitskreis entwickelten chiralen Auxiliare (*S*)- bzw. (*R*)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin (SAMP bzw. RAMP) besonders geeignet^{54, 55} und sollten aus diesem Grund in der Synthese verwendet werden.

2. Die Synthese des Cytokinmodulators (–)-Cytosazon (**11**) sollte aufgrund der potentiellen Eignung als Wirkstoff erarbeitet werden.

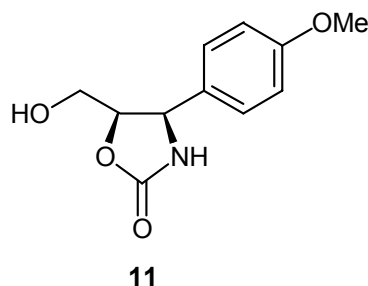


Abb. 28: (–)-Cytosazon (**11**)

Die retrosynthetische Analyse sollte so angelegt sein, dass durch einfache Modifikation ein breites Substratspektrum möglich wird, was ebenfalls die Chance eröffnet, Kooperationen im eigenen Arbeitskreis einzugehen.

3. Hauptteil

3.1 Asymmetrische Synthese von Stigmolon

3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die Synthese des Pheromons Stigmolon sollte die leichte Zugänglichkeit beider Enantiomere gewährleisten, da nicht abschließend gesichert ist, welches der beiden das Natürliche darstellt oder aber das Racemat das Natürliche ist. Die geplante Untersuchung beider Enantiomere im Biotest durch *W. Plaga* könnte zur Lösung dieser Frage entscheidende Beiträge liefern.

Die tertiäre Alkoholfunktion des Naturstoffes sollte auf das olefinische Keton **49** zurückgeführt werden. Hierbei müssen die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass es nicht zu einer Lactolisierung wie in anderen beschriebene Synthesen kommt.^{8,14} Die Ketofunktion ließe sich retrosynthetisch hervorragend von dem SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **50** ableiten, welches durch asymmetrische α -Alkylierung^{54,55} mittels Methyliodid ausgehend von Hydrazone **51** zugänglich ist (Abb. 30).

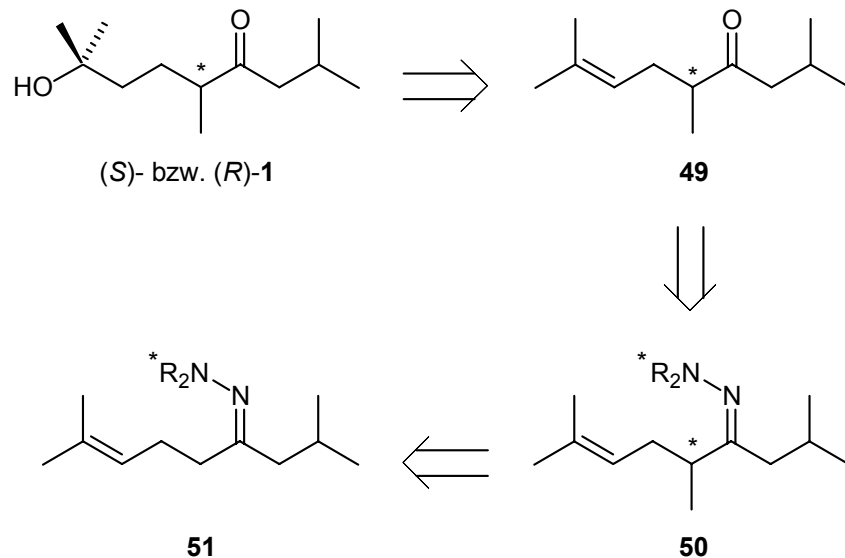


Abb. 30: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von (S)- bzw. (R)-Stigmolon

3.1.2 Eduktsynthese der SAMP- und RAMP-Ketohydrazone

In der Diplomarbeit⁵⁹ wurde zunächst versucht, sich die Ergebnisse der von *W. Plaga et al.*⁸ verfolgten Synthese des racemischen Naturstoffes zu Nutze zu machen. Diese generierten das Keton **49** durch eine α -Alkylierung von 1-Brom-3-methyl-2-buten an 5-Methyl-3-hexanon **52**. Erste Schritte zur Optimierung der Eduktsynthese ergaben, dass

die Cadmium vermittelte Addition von Ethylbromid an Isovaleriansäurechlorid in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. Yamaguchi et al.*⁶⁰ das gewünschte Keton in einer Ausbeute von 54% liefern konnte. Letztendlich ergab die weit weniger toxische Variante der Addition von Ethyllithium an Isovaleriansäure nach einer Syntheseidee von *R. L. Cargill* und *M. G. Rosenblum*⁶¹ mit 55% Ausbeute ein ähnliches Ergebnis (Abb. 31).

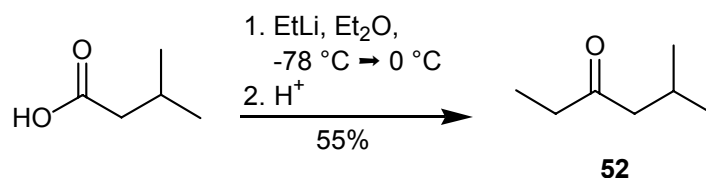


Abb. 31: Addition von Ethyllithium an Isovaleriansäure

Der Grund für die moderaten Ausbeuten liegt vermutlich in der geringen Stabilität von Ethyllithium und der Leichtflüchtigkeit des Produktes. Es gelang somit, die Ausbeute gegenüber der literaturbekannten Synthese von *W. Plaga et al.*⁸ geringfügig zu verbessern, allerdings verbunden mit dem Vorteil eines einzigen Reaktionsschrittes.

Nachfolgend wurden die SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **53** entsprechend einer Literaturvorschrift von *E. J. Corey* und *D. Enders*⁶² durch Umsetzung des Ketons **52** mit SAMP bzw. RAMP unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers in Benzol und *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse in sehr guten Ausbeuten von 99 bzw. 89% erhalten (Abb. 32).

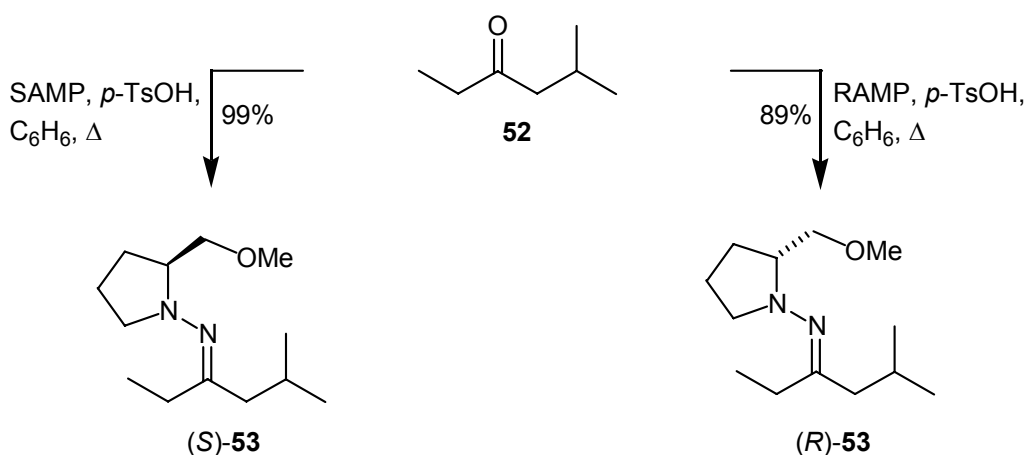


Abb. 32: Synthese der SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **53**

Da diese Syntheseroute mit unzufriedenstellenden Ausbeuten einherging und die regioselektive α -Alkylierung (vgl. Kapitel 3.1.1) problematisch war, wurde in der Doktorarbeit

ein anderer Syntheseweg beschriftet. Die erhaltenen Ergebnisse der Diplomarbeit waren jedoch von großer Wichtigkeit für die *ee*-Wertbestimmung der Folgestufe.

Die erwähnten Probleme mit der Flüchtigkeit der Ketone können umgangen werden, indem man das kommerziell erhältliche 4-Methyl-pentan-2-on (**54**) zunächst mit dem chiralen Auxiliar umsetzt. So wurden nach der bereits optimierten Methode die RAMP- bzw. SAMP-Hydrazone (*R*)-**55** bzw. (*S*)-**55** in quantitativer bzw. in einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten (Abb. 33).

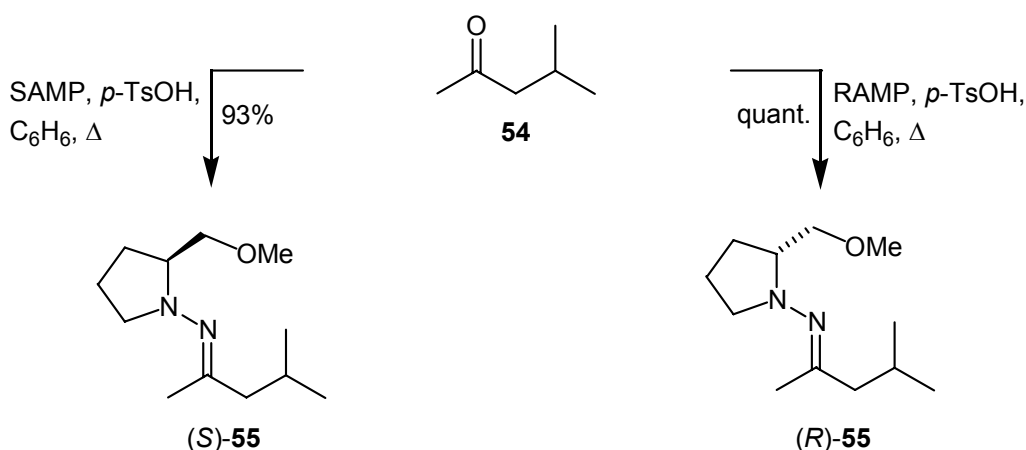


Abb. 33: Synthese der SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **55**

Als weitere Veränderung wurde nun die regioselektive Deprotonierung der Methylgruppe mittels LDA bei 0 °C angestrebt, um nach Alkylierung mit 1-Brom-3-methyl-2-buten die ungesättigten Hydrazone (*S*)- und (*R*)-**56** zu erhalten. Die angegebene Reaktionsfolge konnte mit ausgezeichneten Ausbeuten von 89% für das (*S*)- und 93% für das (*R*)-Hydrazon durchgeführt werden, ohne dass signifikante Mengen des ungewünschten Regioisomers erhalten wurden (Abb. 34).

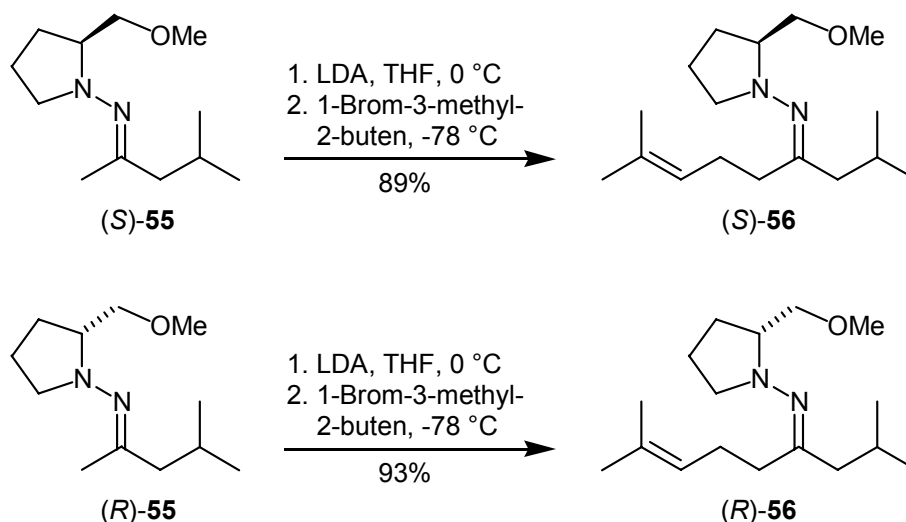


Abb. 34: Synthese der ungesättigten Hydrazone **56**

3.1.3 Asymmetrische α -Alkylierung der SAMP- und RAMP-Ketohydrazone

Die gebildeten SAMP- und RAMP-Hydrazone (*S*)- und (*R*)-**56** sollten nun jeweils mit Methyljodid alkyliert werden, um nach Spaltung des Hydrazons zu den enantiomerenreinen Ketonen zu gelangen.

Ein Blick auf die Struktur der Hydrazone lässt ein Problem schnell ersichtlich werden. Die regioselektive Einführung des stereogenen Zentrums an C-5 stellt aufgrund der jeweils α -ständigen Methylengruppen in Bezug auf das Hydrason eine besondere Herausforderung dar. Bis zu diesem Zeitpunkt war keine Synthese bekannt, die eine α -Alkylierung von unsymmetrischen Dialkylhydrazonen ($R \neq \text{Me}$) beinhaltet. Für diese Fälle bedient man sich im Regelfall α -silylierter Hydrazone, die aufgrund ihrer Fähigkeit der Stabilisierung einer negativen Ladung in α -Stellung die Regiochemie beeinflussen.⁶³ In dem vorliegenden Fall wäre dieser „Silyl-Trick“ ausgehend vom Aceton-SAMP-Hydrason zwar ebenfalls anwendbar gewesen, hätte aber aufgrund der Einführung einer Isopropylgruppe zu sterischen Problemen und wegen des weiteren Stereozentrums zu *matched/mismatched* Problemen bei der eigentlichen α -Alkylierung führen können. Zudem bedeutet die Einführung und Spaltung der dirigierenden Gruppe zusätzlichen synthetischen Mehraufwand, welcher unter dem Gesichtspunkt der eingangs aufgeführten Prämisse der atomökonomischen Synthesestrategie^{57, 58} nicht wünschenswert gewesen wäre.

Durch die geschickte Wahl der Einführung der Elektrophile konnte die Verwendung des „Silyl-Tricks“ umgangen werden. Die ungesättigten Hydrazone (*S*)- und (*R*)-**56** zeigen aufgrund des sterischen Anspruches der *iso*-Butylgruppe und der elektronischen Effekte

eine bevorzugte Deprotonierung an der homoallylischen Position. Wird die Metallierung der Hydrazone mit LDA zusätzlich bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und die Methyljodid-Zugabe bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, dann wird nach Aufarbeitung im Roh-NMR kein Regioisomeres Produkt gefunden. Da gerade bei Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Reaktionsgeschwindigkeiten sehr gering sind, wurde die Dauer der Metallierung auf 24 Stunden erhöht. Als Ergebnis der Alkylierungen erhält man die Produkte (R,S) -**57** in einer Ausbeute von 71% mit einem *de*-Wert von 95% und (S,R) -**57** in einer Ausbeute von 48% mit einem *de*-Wert von 85%, welcher durch HPLC auf 99% erhöht werden konnte (Abb. 35).

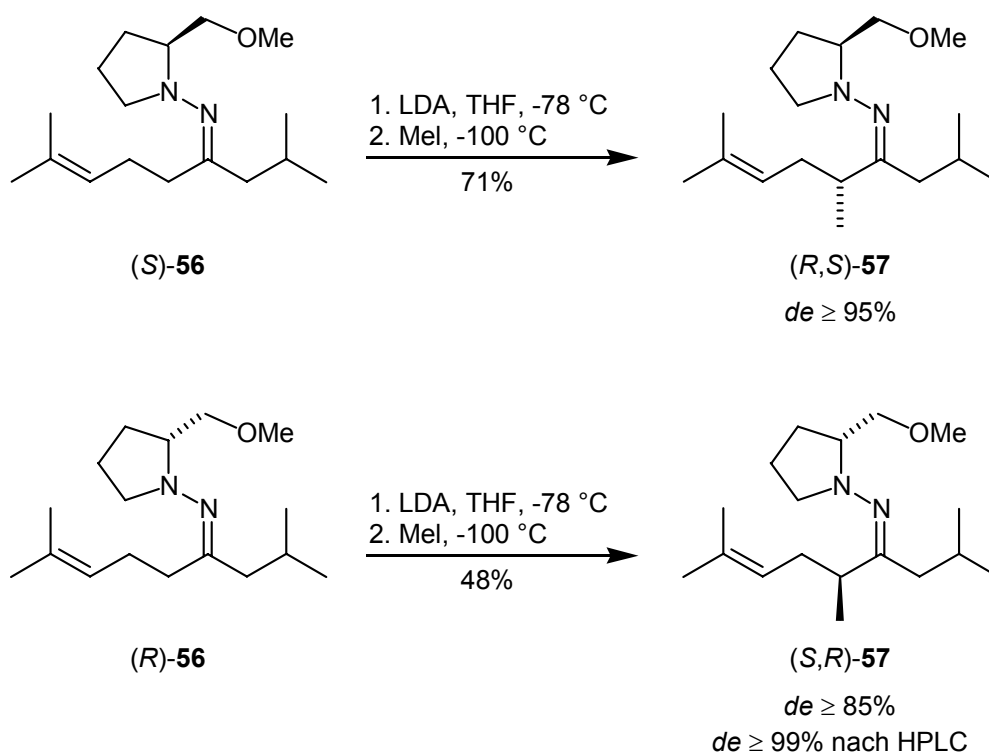


Abb. 35: Regioselektive α -Alkylierung der Hydrazone **56**

Bei der zweifelsfreien Bestimmung des *de*-Wertes mussten die Hydrazone der Diplomarbeit zu Rate gezogen werden, da nach Chromatographie vier Signalsätze im ^{13}C -NMR aufzufinden waren. Da es hinlänglich bekannt ist, dass Ketohydrazone in Bezug auf die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung als *E/Z*-Isomerengemisch vorliegen können, sprach alles für ein Gemisch aus den Epimeren und *E/Z*-Isomeren. Um die Signalsätze korrekt zuzuordnen zu können, wurde unter dem Stichwort „Synthonkontrolle der Stereochemie“⁵⁴ die Epimeren Hydrazone (S,S) -**57** und (R,R) -**57** ausgehend von den Hydrazonen (S) -**53** und (R) -**53** synthetisiert. Folglich konnte nun der *de*-Wert der Hydrazone korrekt bestimmt

werden, wobei die Absolutkonfigurationen der Verbindungen aufgrund des metalloretentiven Mechanismus der Alkylierung zu diesem Zeitpunkt der Synthese angenommen wurden.

3.1.4 Spaltung der Ketohydrazone

Im folgenden Syntheseschritt mußte die Hydrazonspaltung durchgeführt werden, wobei viele spezifische Spaltungsmethoden für SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone von *D. Enders et al.* entwickelt wurden.⁶⁴

Anfängliche Ergebnisse aus der Diplomarbeit zeigten, dass saure Spaltungsmethoden im Zweiphasensystem wie die Oxalsäurespaltung⁶⁵ zu guten Ausbeuten mit allerdings nur mäßigen *ee*-Werten führten, wobei verstärkte Racemisierung bei verlängerten Reaktionszeiten beobachtet wurde.⁵⁹ Die Methoden der Wahl sollten also neutrale Reaktionsbedingungen aufweisen.

H. J. Carlsen et al. gelang, es eine milde hydrolytische Spaltungsmethode für Dimethylhydrazone zu entwickeln.⁶⁶ Im Zweiphasensystem mit einem wässrigen Ammoniumdihydrogenphosphat-Puffer und Tetrahydrofuran gelang es, das chirale Keton **58** mit einem Stereozentrum u.a. in α -Stellung zur Carbonylgruppe zu generieren, ohne dass es zu einer Epimerisierung gekommen wäre (Abb. 36).

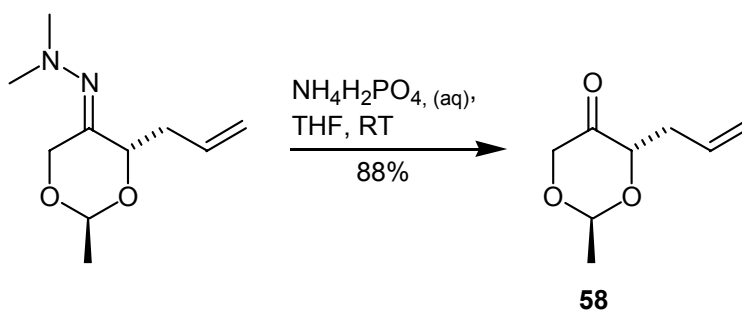


Abb. 36: Dimethylhydrazonspaltung nach *H. J. Carlsen et al.*⁶⁶

Motiviert durch diese Ergebnisse wurde erstmalig versucht, die Ammoniumdihydrogenphosphat-Spaltung auf SAMP- und RAMP-Hydrazone zu übertragen. Erste Versuche wurden mit dem Hydrazon (*R,S*)-**57** durchgeführt. Aufgrund der langsamen Reaktionsgeschwindigkeit wurde die Reaktion nach 94 Stunden vorzeitig abgebrochen. Sie lieferte das Keton (*R*)-**49** in einer Ausbeute von 23% (81% umsatzbereinigt), wobei nur ein äußerst geringes Maß an Racemisierung festgestellt wurde. Der *ee*-Wert des Keton (*R*)-**49** betrug

nach Aufarbeitung 92% (Abb. 37). Weiterhin ist festzustellen, dass die Ausbeute von dem eingesetzten Diastereoisomer abhängt, wie in einer Testreaktion mit dem anderen Diastereoisomer bewiesen wurde.

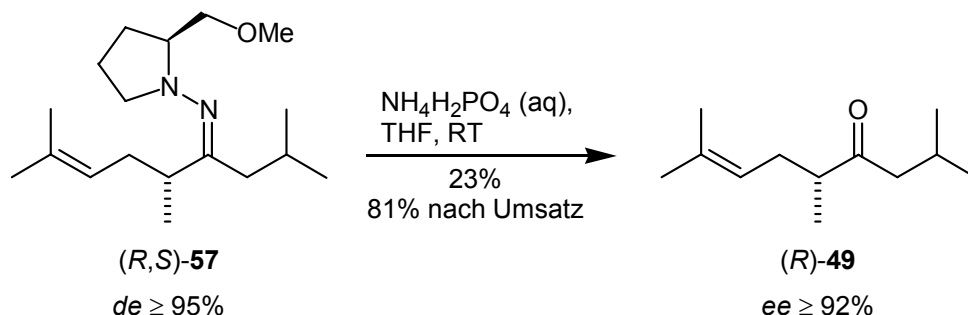


Abb. 37: Erste Ammoniumdihydrogenphosphat vermittelte SAMP-Hydrazone-spaltung

Da die Ausbeute des isolierten Produktes für die Ammoniumdihydrogenphosphat-Spaltung nicht zufriedenstellend waren, wurde für das Hydrazone (*S,R*)-57 mit der Kupfer(II)chlorid vermittelten Spaltung eine weitere neutrale hydrolytische Spaltungsmethode ausprobiert.^{67, 68} Das Keton (*S*)-49 konnte in einer Ausbeute von 59% und einem *ee*-Wert von 93% isoliert werden. Ferner wurde Edukt reisoliert, so dass die Ausbeute umsatzbereinigt auf 64% steigt (Abb. 38).

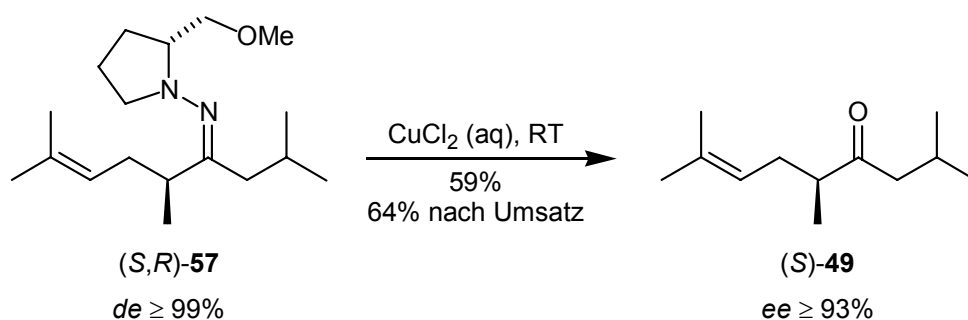


Abb. 38: Kupfer(II)chlorid vermittelte Spaltung des Ketohydrazone (*S,R*)-57

3.1.5 Umsetzung der Ketone zu Stigmolon

Wie bereits erwähnt sollten im letzten Syntheseschritt saure Reaktionsbedingungen aufgrund einer zu erwartenden Lactol- bzw. Dihydropyranbildung und basische aufgrund einer zu erwartenden Racemisierung vermieden werden.^{8, 11, 14} Nachdem in der Diplomarbeit noch eine Epoxidierung der Doppelbindung mit anschließender Öffnung des Oxirans im Vordergrund stand, wurde dieser Syntheseansatz angesichts einiger Rückschläge

besonders in Bezug auf die Stabilität des Oxirans nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurden erste Ergebnisse mit einer Oxidation-Reduktion-Hydratisierung in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. Yamada et al.* weiter verbessert.^{69, 70} Mechanistisch betrachtet, lagert sich bei dieser Reaktion zunächst molekulare Sauerstoff an den Cobalt(II)-Komplex **59** an, so dass ein Peroxid-Komplex **60** mit Cobalt in der Oxidationsstufe +3 entsteht. Neben der Oxidation des Cobalts wird in diesem Reaktionsschritt auch das Lösungsmittel *i*-Propanol zu Aceton oxidiert und dient somit gleichzeitig als „Wasserstoffspender“. Der Komplex **60** reagiert mit einem Alken zu einem intermediären Peroxid-Komplex, welcher durch Oxidation eines weiteren Moleküles *i*-Propanol in das Peroxid **61** und den ursprünglichen Cobaltkomplex **59** zerfällt. Das instabile Peroxid zerfällt unter Beteiligung von *i*-Propanol über radikalische Zwischenstufen in Alkane **62**, Alkohole **63** und Ketone **64**. Aus dem freiwerdenden „Sauerstoffatom“ wird in diesem Schritt mittels *i*-Propanol Wasser gebildet. Insgesamt werden idealisiert durch ein Mol Alken zwei Mol Aceton, ein Mol Wasser und im besten Fall ein Mol Alkohol gebildet (Abb. 39).

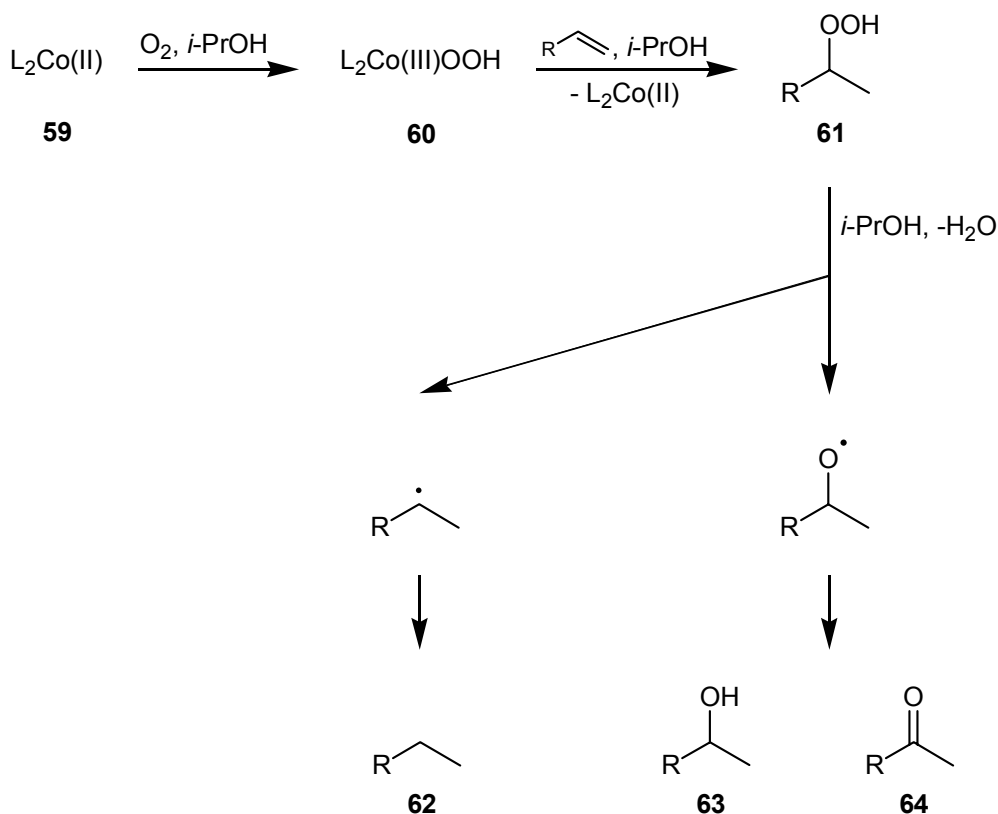


Abb. 39: Mechanismus der Oxidation-Reduktion-Hydratisierung

T. Yamada et al. demonstrieren, dass der Komplex Bis(1,1,1-trifluor-2,4-pentandionato)-cobalt(II) **65** ($\text{Co}(\text{tfa})_2$) erfolgreich in der Reaktion von Alkenen zu höhersubstituierten Alkoholen umgesetzt werden kann, ohne dass größere Mengen an Alkanen entstehen.⁶⁹ Der Reaktionsweg über die Bildung eines Ketons ist bei einem intermediär entstehenden tertiären Alkohol nicht möglich. Somit sollte diese Reaktion auf die Synthese von Stigmolon übertragbar sein.

Zunächst wurde hierzu die Synthese des Cobaltkomplexes **65** ($\text{Co}(\text{tfa})_2$) in Anlehnung an *R. H. Holm* und *F. A. Cotton* in einer Ausbeute von 51% durchgeführt (Abb. 40).⁷¹

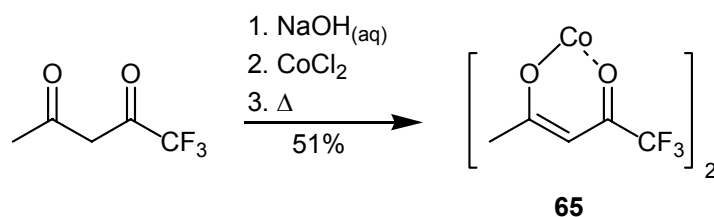


Abb. 40: Darstellung des Cobaltkomplexes **65**

Da bei der Zielreaktion Aceton als Nebenprodukt entsteht, sollte die Ketofunktion im Zielmolekül zu keiner Inhibierung des Katalysators führen. Aus diesem Grund wurden 50 mol% Katalysator **65** und das Keton (*R*)-**49** bzw. (*S*)-**49** in *i*-Propanol gelöst und unter Einleitung von Druckluft erhitzt. Hierbei wurde die Reaktion azeotrop mit Hilfe von Molsieb 4Å entwässert. Es wurden nach fünf Stunden Reaktionszeit die Naturstoffe (*R*)-Stigmolon in 49% Ausbeute und einem *ee*-Wert von 89% bzw. (*S*)-Stigmolon in 75% Ausbeute und einem *ee*-Wert von 93% erhalten. Man kann also feststellen, dass es gelang, die Cobalt-katalysierte Reaktion auf ketofunktionalisierte Moleküle zu übertragen. Des weiteren gelang es erstmals, die Synthese auf enantiomerenreine und zudem noch racemisierungsempfindliche Moleküle anzuwenden, was gepaart mit der Verwendung von Druckluft im Vergleich zu molekularem Sauerstoff einen herausragenden Fortschritt für die Anwendung dieser Reaktion darstellt (Abb. 41).

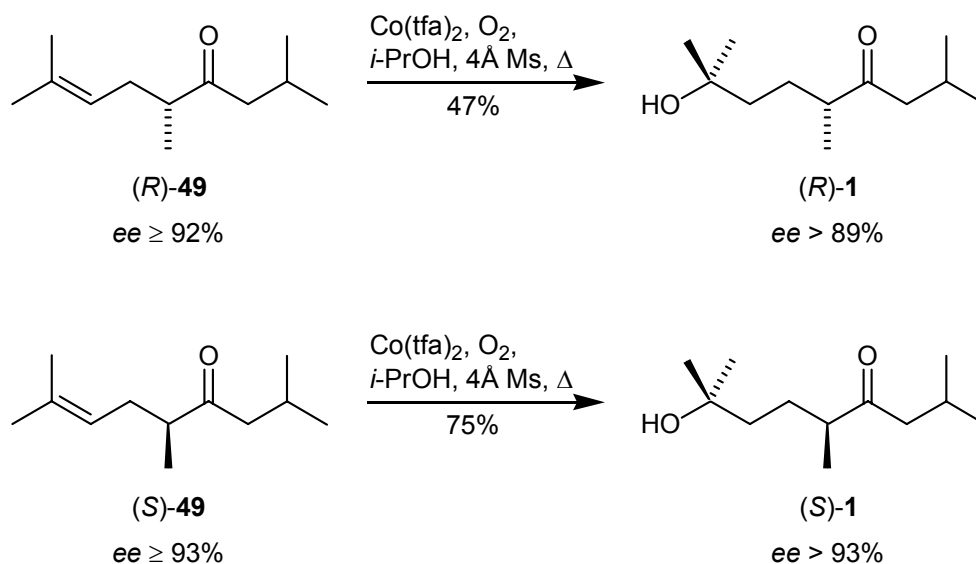


Abb. 41: Hydratisierung der Ketoverbindungen (R)- und (S)-49

Die absolute Konfiguration des postulierten Stereozentrums konnte letztendlich durch Drehwertvergleich mit dem von *K. Mori et al. ex chiral pool* hergestellten Stigmolon bewiesen werden.¹⁴ Die festgestellte Abweichung der Drehwerte kommt wahrscheinlich durch die nicht beobachtete Halbacetalbildung zustande.

3.1.6 Biologische Untersuchungen des synthetisierten Stigmolons

Wie in der Aufgabenstellung bereits erläutert, wurden biologische Untersuchungen angestrebt. Aus diesem Grunde wurden die Stigmolonproben zu *W. Plaga* am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg gesandt. Die nach Standardbioassay-Methoden⁴ durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass beide Enantiomere in Konzentrationen von 1.0-30.0 nM im gleichen Maße wie die aus den Bakterien isolierte racemische Vergleichsprobe die Fruchtkörperbildung induzierten. Aus diesem Ergebnis können zwei mögliche Rückschlüsse gezogen werden: Erstens ist es möglich, dass unter den Biotestbedingungen eine Racemisierung des Pheromons eintritt, oder zweitens, dass *Stigmatella aurantiaca* nicht zwischen den Enantiomeren unterscheidet.

Eine fehlende Differenzierung zwischen den Enantiomeren eines Pheromons ist ein schon bekanntes Phänomen, welches von *K. Mori* bei seiner Einteilung, die die Stereochemie des Pheromons mit dessen biologischen Aktivität in Verbindung setzt, beschrieben worden ist.^{72, 73} Aufgrund dieser Problematik kann unter Berücksichtigung der harschen Isolierungsmethoden des natürlichen Pheromons abschließend keine Aussage darüber getrof-

fen werden, ob *Stigmatella aurantiaca* ein enantiomerenreines Pheromon produziert oder nicht.

3.1.7 Abschließende Betrachtung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die erste asymmetrische Synthese beider Enantiomere des Fruchtkörper induzierenden Pheromons gelungen ist. Die Ausbeute über fünf Schritte betrug für (*R*)-Stigmolon ($ee = 89\%$) 6% (18% umsatzbereinigt) bzw. 18% (20% umsatzbereinigt) für (*S*)-Stigmolon ($ee = 93\%$). Vergleichend sei angemerkt, dass *K. Mori et al.* in ihrer *ex chiral pool*-Synthese¹⁴ beide Enantiomere ($ee = 91\%$) in einer Gesamtausbeute von 2% über zehn Stufen dargestellten.

3.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von (-)-Cytosazon

3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die retrosynthetische Analyse des Cytokinmodulators (-)-Cytosazon sollte so geführt werden, dass ohne Modifikation des Synthesepfades weitere *cis*-4,5-disubstituierte Oxazolidin-2-one zugänglich sind. Nachfolgend wird die Retrosynthese für (-)-Cytosazon im Speziellen betrachtet.

Durch Retrocyclisierung des Naturstoffes würde man einen geschützten *anti*-konfigurierten 1,2-Aminoalkohol **66** erhalten. Vorläuferbaustein wäre das SAMP-Hydrason **67**, aus welchem es durch 1,2-Addition⁵⁵ von *p*-Anisyllithium und Abfangen des intermediärbildeten Hydrazins mit einem Kohlen säure äquivalent erzeugt werden könnte. Eine Retro- α -Alkylierung würde eine Zurückführung auf ein α -hydroxygeschütztes SAMP-Hydrason **68** und ein Alkoxymethylen elektrophil **69** zulassen. Des Weiteren ist bemerkenswert, dass unter Berücksichtigung der allgemein akzeptierten Mechanismusbildungen für die α -Alkylierung und 1,2-Addition an SAMP/RAMP-Hydrasone nur ein chirales Auxiliär zur Synthese der *cis*-4,5-disubstituierten Oxazolidin-2-one von Nöten ist (Abb. 42).

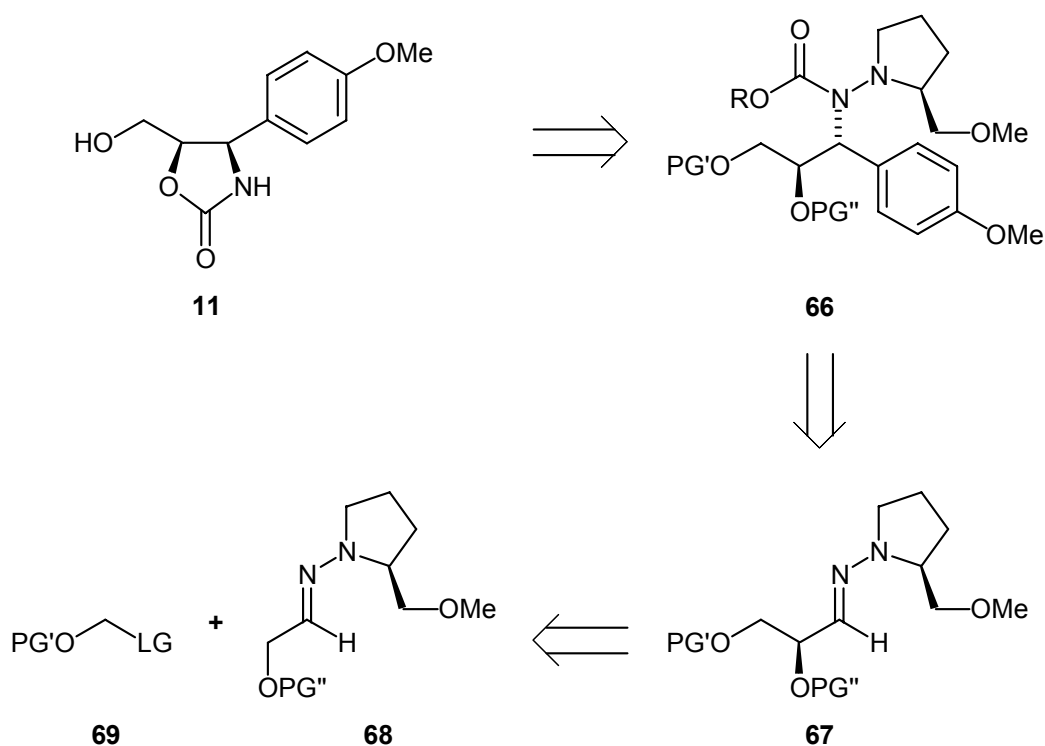


Abb. 42: Retrosyntheseidee für (-)-Cytosazon (**11**)

Wie aus der Retrosyntheseidee ersichtlich wird, sollte durch Veränderung der Elektrophile und Nucleophile und durch Wechsel des Auxiliars eine unbegrenzte Anzahl von *cis*-4,5-disubstituierten Oxazolidin-2-onen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern in beiden enantiomeren Formen darstellbar sein.

3.2.2 Zur Schutzgruppenstrategie

Um eine möglichst elegante und kurze Syntheseroute zu erhalten, sollten die oben aufgeführten Schutz- und Abgangsgruppen möglichst geschickt gewählt werden. Aus diesem Grunde sollte eine Benzylgruppe als erste Schutzgruppe (PG') verwendet werden. Diese hätte den Vorteil, gegenüber den basischen Bedingungen der α -Alkylierung und der 1,2-Addition äußerst stabil zu sein. Die ebenfalls große Stabilität der Benzylgruppe gegenüber sauren Reaktionsbedingungen ermöglicht die Verwendung einer säurelabilen Schutzgruppe für die sekundäre Hydroxyfunktion, was eine säurekatalysierte Cyclisierungsreaktion erlauben würde. Die leichte Verfügbarkeit von Benzyloxymethylenchlorid als Elektrophil rundet die Vorteile dieser Schutzgruppe ab. Aufgrund der genannten Vorteile ist es nicht verwunderlich, dass in der kürzlich von *J. A. Marco et al.*⁷⁷ publizierte Synthese von (-)-Cytosazon die hydrogenolytische Spaltung der Benzylgruppe den letzten Schritt der Synthese darstellte. Als zweite Schutzgruppe (PG'') sollte die *t*-Butyldimethylsilyl-Gruppe (TBS) verwendet werden, da diese gegenüber den basischen Bedingungen der α -Alkylierung und der 1,2-Addition ebenfalls stabil ist und aufgrund des sterischen Anspruches hohe Diastereoisomerenüberschüsse erhoffen läßt.⁷⁴ Als Abgangsgruppe (RO) sollte eine Methoxygruppe Anwendung finden, da diese im Cyclisierungsschritt aufgrund des geringen sterischen Anspruchs leicht entfernbar sein sollte.

3.2.3 Eduktsynthese des SAMP-Hydrazons

Erste Arbeiten an Bausteinen vom Typ **68** gehen auf *U. Reinhold* zurück.⁷⁵ Dieser synthetisierte erstmals das TBS-Glykolaldehyd-SAMP-Hydrazon **70**, um nachfolgend zu α -Hydroxyaldehyden zu gelangen.

Seine Synthesestrategie begann mit einer Monosilylierung einer der beiden primären Alkoholfunktionen des Glycerins, was aufgrund der geringen Differenzierung zwischen einfach- und ungeschütztem Glycerin erwartungsgemäß zu mäßigen Ausbeuten von 44% führte. Nachfolgend wurde durch Periodat-Spaltung der Aldehyd in sehr guter Ausbeute von 87% generiert, so dass abschließend die Hydrazonbildung mit SAMP in nahezu

quantitativer Ausbeute gelang. Die Gesamtausbeute über drei Reaktionsstufen kann mit 37% als moderat angesehen werden (Abb. 43).

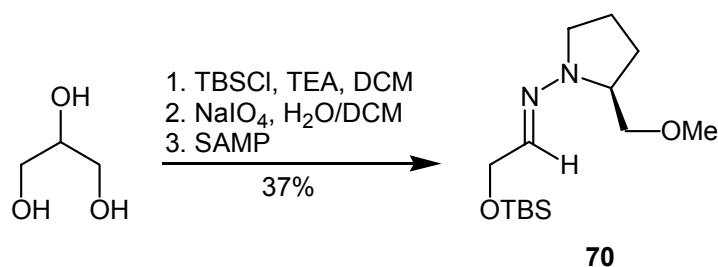


Abb. 43: Darstellung des Hydrazons **70** nach *U. Reinhold*⁷⁵

Da die Verbindung **70** die Ausgangssubstanz der Naturstoffsynthese sein sollte, wurde über eine Möglichkeit nachgedacht, die Problematik der Mehrfachsilylierung zu umgehen, ohne die Kosten und die Syntheseschritte zu erhöhen. Eine erste Idee fiel auf die Verwendung von käuflichem *Z*-Butendiol, welches durch TBS-Schützen der Alkoholfunktionen und anknüpfender Ozonolyse der Doppelbindung in zwei Moleküle des benötigten TBS-Glykolaldehyds zerfallen sollte. In der Tat ließ sich eine Literaturstelle finden, nach welcher die beschriebene Reaktion adaptiert werden konnte.⁷⁶ Es gelang die Schutzgruppenoperation in 99% Ausbeute durchzuführen, wobei die Ozonolyse und die Hydrazonebildung nur eine Ausbeute von 70% über beide Stufen ergab (Abb. 44).

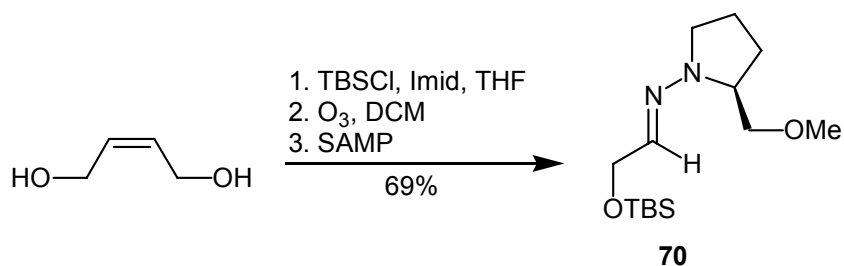


Abb. 44: Darstellung des Hydrazons **70** über Ozonolyse

3.2.4 Diastereoselektive α -Alkylierung des Glykolaldehyd-SAMP-Hydrazons

Es wurde bereits erwähnt, dass als Elektrophil Benzyloxymethylenchlorid (BOMCl) **71** verwendet werden sollte (3.2.2). Da käufliches BOMCl nur als technisch reine Substanz zu erwerben ist, wurde es vorgezogen, das hochreaktive Elektrophil selbst herzustellen. In Anlehnung an eine Vorschrift von *T. Hundertmark*⁷⁷ wurde Benzylalkohol in wäßrige

Formalinlösung eingebracht und die Lösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Trennung der organischen Phase von der Formalinlösung erhält man das Produkt nach destillativer Reinigung als farblose Flüssigkeit in einer guten Ausbeute von 75% (Abb. 45).

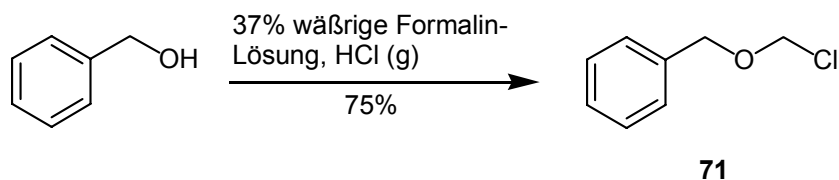


Abb. 45: Darstellung von Benzyloxymethylenchlorid (BOMCl) **71**

Mit den synthetisierten Edukten sollte es nun möglich sein, einen weiteren Schritt zur Synthese des Naturstoffes zu beschreiten. Aus diesem Grund wurde das SAMP-Hydrason **70** mit LDA in THF deprotoniert und mit BOMCl **71** alkyliert. Nach einigen Optimierungsversuchen zeigte sich, dass dieses Hydrason nur äußerst schlecht zu deprotonieren ist. Eine Deprotonierungszeit von 15 Stunden mit 2.0 eq LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine Alkylierungszeit von einer Stunde bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2.0 eq BOMCl und nachfolgendem Erwärmen auf Raumtemperatur ergaben die besten Ergebnisse. Es wurde somit das α -alkylierte Hydrason **72** in einer mäßigen Ausbeute von 27% (33% umsatzbereinigt) und einem exzellenten *de*-Wert von $\geq 96\%$ nach $^1\text{H-NMR}$ und GC-Analyse erhalten.

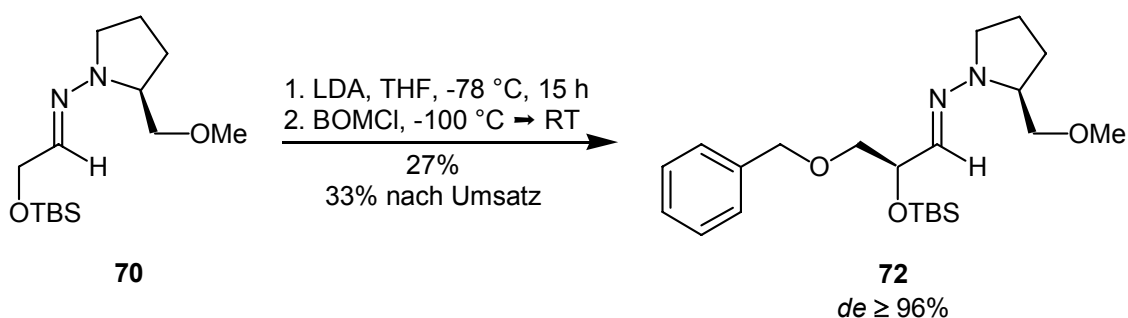


Abb. 46: Diastereoselektive α -Alkylierung des Hydrazons **70** mit BOMCl

Die niedrigen Ausbeuten kann man mit zwei Effekten begründen: Erstens ist die TBS-Gruppe sterisch anspruchsvoll und könnte somit den Angriff des zwar äußerst reaktiven aber ebenfalls sterisch anspruchsvollem BOMCl verhindern, und zweitens ist bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Deprotonierungsgeschwindigkeit niedrig. Die Reaktionstem-

peratur und -dauer lässt sich jedoch nicht erhöhen, da ansonsten die Bildung der Nitrile **73** und **74** dominierend wird. Durch Abstraktion des aciden Wasserstoffs am Kohlenstoffatom der Hydrazongruppe und anschließender Eliminierung von deprotoniertem SMP entsteht das Nitril **73**. Dieses kann nach Transmetallierung mit überschüssiger Base oder bereits deprotoniertem Hydrazon mit einem weiteren Hydrazonmolekül reagieren und darauf das Nitril **74** bilden. Hierbei sei angemerkt, dass die Bildung des Nitrils **73** im Gegensatz zur Verbindung **74** nur postuliert wird, da es aufgrund der Leichtflüchtigkeit bei der Aufarbeitung wahrscheinlich verloren ging. Dieselben Beobachtungen wurden erstmals von *U. Reinhold*⁷⁵ gemacht (Abb. 47).

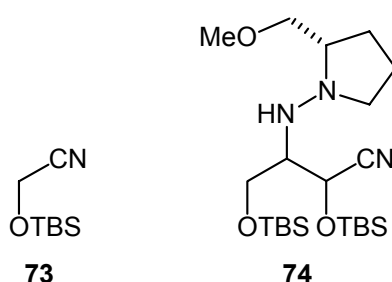


Abb. 47: Nebenprodukte der α -Alkylierung des Hydrazons **70**

3.2.5 Diastereoselektive 1,2-Addition an Glycolaldehyd-SAMP-Hydrazone

Erste Arbeiten zur 1,2-Addition an Glycolaldehyd-SAMP-Hydrazone gehen auf Arbeiten von *U. S. G. Kallfaß*⁷⁴ zurück. Sie konnte als einziges Beispiel die Synthese des 3-SMP-substituierten Oxazolidin-2-on **75** erreichen, indem sie *t*-Butyllithium addierte, *in situ* das lithierte Hydrazin mit Methoxycarbonylchlorid (MOCCl) abfing und schließlich mit TBAF cyclisierte (Abb. 48).

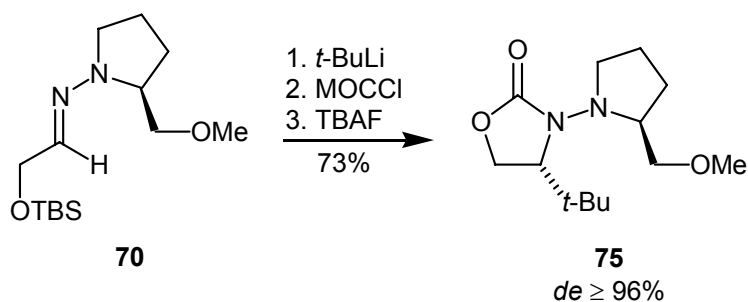


Abb. 48: Ergebnisse von *U. S. G. Kallfaß*⁷⁴

Motiviert durch diese Ergebnisse sollte zunächst die 1,2-Addition des herzustellenden, nicht käuflichen Lithium-Reagenzes **76** an dem Hydrazon **70** untersucht werden.

Zur Synthese von *para*-Anisyllithium (*p*-AnLi) **76** bediente man sich des Metall-Halogen-Austausches: Die Umsetzung eines Äquivalents des Halogenids mit zwei Äquivalenten Alkylmetall-Reagenzes sollte dabei bekanntlich zur metallierten Spezies führen. Hierzu wurde *para*-Anisyljodid in Hexan bei 0 °C suspendiert und langsam mit *t*-BuLi versetzt, wobei ein weiß-grauer Feststoff ausfiel. Da die meisten kommerziell erhältlichen Lithiumreagenzien als Lösung in Hexan angeliefert werden, wurde gehofft, dass die Lösung die reaktive Metallspezies enthielt. Es zeigte sich aber nach Filtrieren des Reaktionsansatzes über eine Schutzgasfritte, dass nicht die Lösung sondern der Feststoff das reaktive Reagenz darstellte. Dabei ist anzumerken, dass der Feststoff nach Waschen mit Hexan und Trocknen am Hochvakuum eine selbstentzündliche Substanz darstellt, die später unter der Annahme einer 1/1 Mischung mit Lithiumiodid zur Anwendung kam. Eine Ausbeute des luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzes konnte folglich nicht bestimmt werden (Abb. 49).

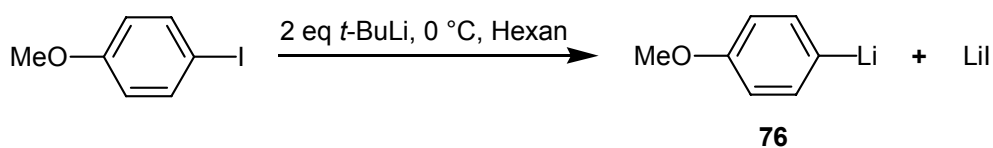


Abb. 49: Darstellung von *p*-AnLi **76**

Im Folgeschritt wurde die 1,2-Addition von *p*-AnLi **76** an das Hydrazon **70** bei -100 °C in THF durchgeführt, wobei *in situ* bei -30 °C MOCCl zugegeben wurde. Hierbei fungiert die Methoxy-Funktion der als Schutzgruppe für das empfindliche Hydrazin dienenden MOC-Gruppe als Abgangsgruppe für den nachfolgenden Cyclisierungsschritt. Die Ausbeute und Diastereoselektivität der Reaktion kann als exzellent betrachtet werden. Es wurde das MOC-geschützte Hydrazin **77** in quantitativer Ausbeute mit einem *de*-Wert von größer 98% erhalten (Abb. 50).

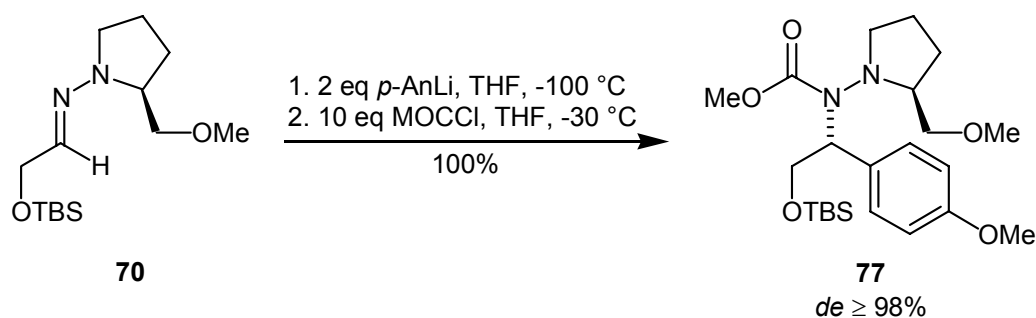


Abb. 50: Darstellung des MOC-geschützten Hydrazins **77**

Weiterhin wurde eine Übertragung der Reaktionsbedingungen auf den α -substituierten Fall der Verbindung **72** versucht. Es stellte sich hierbei heraus, dass die Diastereoselektivität der Reaktion mit 98% ebenfalls exzellent war, allerdings ist die Ausbeute mit moderaten 57% für das Hydrazin **78** deutlich abgesunken. Der Grund für den Ausbeuterückgang ist wohl in dem sterisch wesentlich anspruchsvolleren Übergangszustand für die 1,2-Addition zu suchen (Abb. 51).

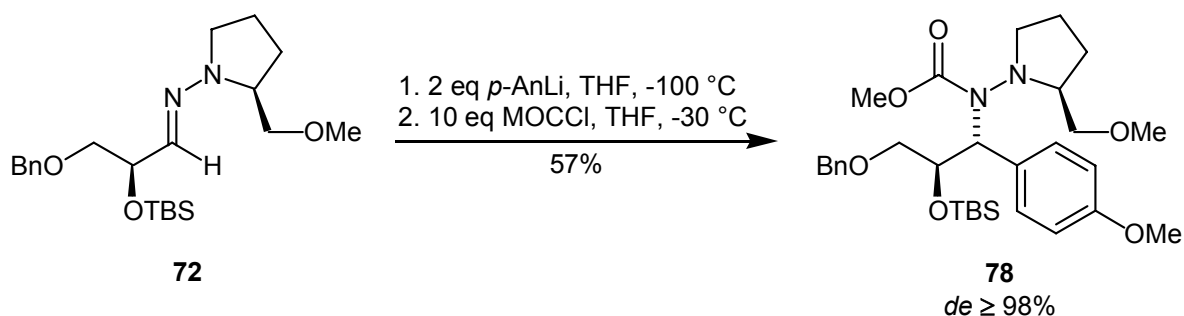


Abb. 51: Darstellung des MOC-geschützten Hydrazins **78**

3.2.6 Cyclisierung der Hydrazine

In Anlehnung an eine Vorschrift von *U. S. G. Kallfaß*⁷⁴ wurde im nächsten Schritt der Synthese die Schutzgruppenabspaltung und eine *in situ* Cyclisierung zum Oxazolidinon-Grundgerüst angestrebt. Hierzu wurden die *N*-acylierten Hydrazine **77** und **78** in THF gelöst und nach Zugabe eines Überschusses TBAF für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dazu ist anzumerken, dass die Spaltung der Schutzgruppe bereits nach wenigen Stunden beendet war, die Cyclisierungsreaktion allerdings sehr langsam verlief. Letztendlich konnten die mono- und disubstituierten 3-SMP-Oxazolidinone **79** und **80** in sehr guter Ausbeute von 93 bzw. 86% erhalten werden (Abb. 52).

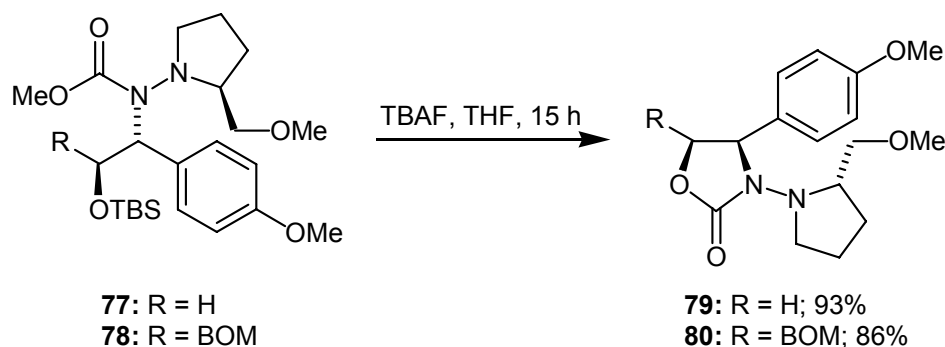


Abb. 52: Cyclisierung der *N*-acylierten Hydrazine **77** und **78**

3.2.7 Versuche zur N-N-Bindungsspaltung der 3-SMP-substituierten Oxazolidin-2-one

Der Synthese des Naturstoffes entsprechend, musste nun die SMP-Gruppe von der Verbindung **80** entfernt werden, um zur Verbindung **82** zu gelangen. Erste Spaltungsversuche wurden aber zunächst mit der Testsubstanz **79** durchgeführt, um somit 4-(4-Methoxyphenyl)-oxazolidin-2-on **81** zu erhalten (Abb. 53).

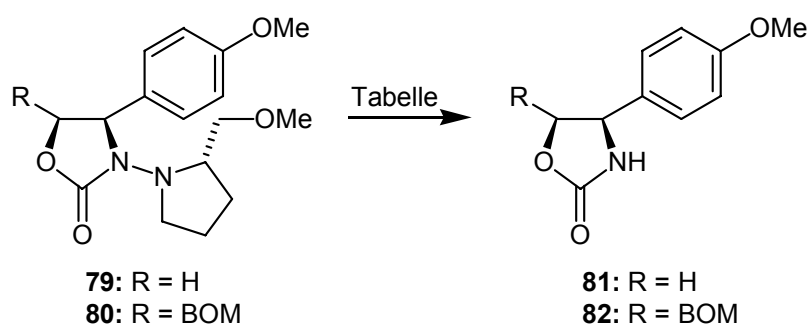


Abb. 53: Versuche zur N-N-Spaltung der Verbindungen **81** und **82**

Aus dem breiten Arsenal zur Verfügung stehender Methoden zur N-N-Bindungsspaltung wurde zunächst die Spaltung mit Lithium in flüssigem Ammoniak⁷⁸ für Verbindung **81** durchgeführt. Es kam hier wohl aufgrund einer schneller ablaufenden *Birch*-Reduktion zur Zersetzung des eingesetzten Eduktes, wiewohl gehofft wurde, dass mit diesem Spaltungsreagenz bei der später einzusetzenden Verbindung **82** eine simultane Debenzylierung stattfinden würde. Zersetzung trat ebenfalls bei der oxidativen Magnesiummonoperoxyphthalat-Spaltung⁷⁹ auf. Nachfolgend wurde eine Reihe von Spaltungen ausprobiert, die aber alle zur Reisolierung des Eduktes führten. So wurde die Verbindung **81** noch der Zink/Eisessig-⁸⁰, der Samariumdiodid-⁸¹ und der Raney-Nickel-Spaltung⁸² erfolglos

unterzogen und bei Verbindung **82** ergab weiterhin die Zink/Eisessig-Spaltung⁸⁰ das Edukt. Die im Vergleich zur Lithium/Ammoniak-Spaltung mildere Spaltung mit Calcium in Ammoniak⁷⁷ führte gar zur Zersetzung des Eduktes, wie es auch bei der Boran/THF-Spaltung⁸³ beobachtet wurde (Tab. 1).

Tab. 1: Versuche zur N-N-Spaltung der Verbindungen **79** und **80**

| R | Bedingung | Ergebnis |
|----------|---|-----------------|
| H | Li/NH ₃ (l) | Zersetzung |
| H | MMPP, MeOH, RT | Zersetzung |
| H | 1. AcCl, MeOH 2. Zn, Eisessig, HCl, 36h, Δ | Edukt |
| H | SmI ₂ , THF/DMPU, RT | Edukt |
| H | Raney-Ni, MeOH, 80 °C, 8.5 bar H ₂ | Edukt |
| BOM | 1. AcCl, MeOH 2. Zn, Eisessig, HCL, 36h, Δ | Edukt |
| BOM | Ca/NH ₃ (l) | Zersetzung |
| BOM | 1. BH ₃ *THF, Δ 2. MeOH, Δ | Zersetzung |

Da die rational gesehen sinnvollen Spaltungsmethoden damit ausgeschöpft waren, ohne jedoch ein befriedigendes Ergebnis zu erzielen, wurden die Anstrengungen zur Synthese von (–)-Cytosazon eingestellt. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von *cis*-4,5-disubstituierten Oxazolidin-2-onen in Kooperation mit *U. S. G. Kallfaß* und *B. Nolte* weiter vorangetrieben wurde.⁸⁴

3.3 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Galbonolid A und B

Im Jahr 1985 gelang der Arbeitsgruppe von *N. Otake* die Isolierung von Galbonolid A als Metabolit des Pilzes *Micromonospora narashinoensis* und später aus *Micromonospora chalcea*.³⁸ Zeitgleich und unabhängig wurde Galbonolid A und zudem B von der Arbeitsgruppe um *H. Achenbach* aus *Streptomyces galbus* isoliert.⁴² Bei späteren Untersuchungen zeigte sich, dass die Galbonolide A und B als Inhibitoren der Biosynthese von Sphingolipiden in Pilzen einen hohen potentiellen Nutzen für die Pharmaforschung haben, besonders weil sie in den Biosyntheseweg des Säugers nicht eingreifen. Der Nutzen wird besonders durch die Vermutung verstärkt, dass die Sphingolipide den einzigen Speicherbaustein für sehr langkettige Fettsäuren in Pilzen darstellen und somit essentiell für den Pilz sind (vgl. Kapitel 1.3.1). Da die Galbonolide A und B *in vivo* zur Zersetzung neigen, gilt es im folgenden eine Retrosynthese zu entwickeln, die eine möglichst große Flexibilität aufweist. Somit hätte man die Möglichkeit, nicht nur die Naturstoffe sondern auch eine breite Vielfalt von Analoga darstellen zu können, um vielleicht sogar einen potenteren Inhibitor zu finden. Bei der Synthese gilt es im besonderen, die stereogenen Zentren mittels asymmetrischer Synthese zu generieren, damit durch Wechsel des chiralen Induktors alle möglichen Stereoisomere synthetisiert werden können.

Die folgenden Kapitel sind durch die zugrundeliegenden Retrosynthesekonzepte gekennzeichnet, wobei die retrosynthetische Betrachtung jeweils zu Beginn erläutert wird.

3.3.1 Retrosynthesekonzept *Wittig-Tamao-Peterson-Enders*

Zunächst sollten Galbonolid A und B retrosynthetisch auf den Baustein **83** zurückgeführt werden. Von diesem ausgehend wäre eine Syntheseroute in enger Anlehnung an die von *B. Tse*⁴⁹ entwickelte möglich, was den Vorteil hätte, dass man bei einer angestrebten Analogasynthese aller Wahrscheinlichkeit nach zum Ziel kommen würde. Als Schlüsselschritte der Transformation ausgehend vom Aldehyd **83** würde man zunächst auf eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion zurückgreifen, so dass schließlich der „contrastische“ Enolatangriff nach *Seebach* und *Ladner* den tertiären Alkohol generiert. Allerdings wird entgegen der Veröffentlichung von *B. Tse* aufgrund des großen bekannten Syntheserepertoires zur Macrolactonisierung⁸⁵ eine solche als Ringschlussreaktion im Gegensatz zur *Macro-Dieckmann*-Cyclisierung angestrebt. Als zwingend notwendig erscheint die stereoselektive Einführung der Methylgruppe am Ende der Naturstoffsynthese, da das

α -H-Atom des β -Ketoesters sehr acide ist und damit die Gefahr einer Epimerisierung dieses Stereozentrums besonders hoch ist.

Der Aldehyd **83** soll durch eine *Wittig*- bzw. *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion aus dem Keton **84** und dem Allylbromid **85** zusammengefügt werden. Das Keton **84** wäre letztendlich darstellbar aus Aceton-SAMP-Hydrazone unter Verwendung des „Silyl-Tricks“ und einer *Tamao*-Oxidation⁸⁶ nach der Methode von *Enders*^{54,55}. Das Allylbromid **85** wäre der Synthesevorläufer des *Wittig*- bzw. *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reagenzes und sollte durch eine *Peterson*-Olefinierung unter Verwendung von Trimethylsilylmethylenmagnesiumbromid mit nachfolgendem Silicium-Brom-Austausch⁸⁷ aus dem Ester **86** darstellbar sein. Der Ester sollte leicht auf ein Propanal-SAMP-Hydrazone zurückführbar sein (Abb. 54).

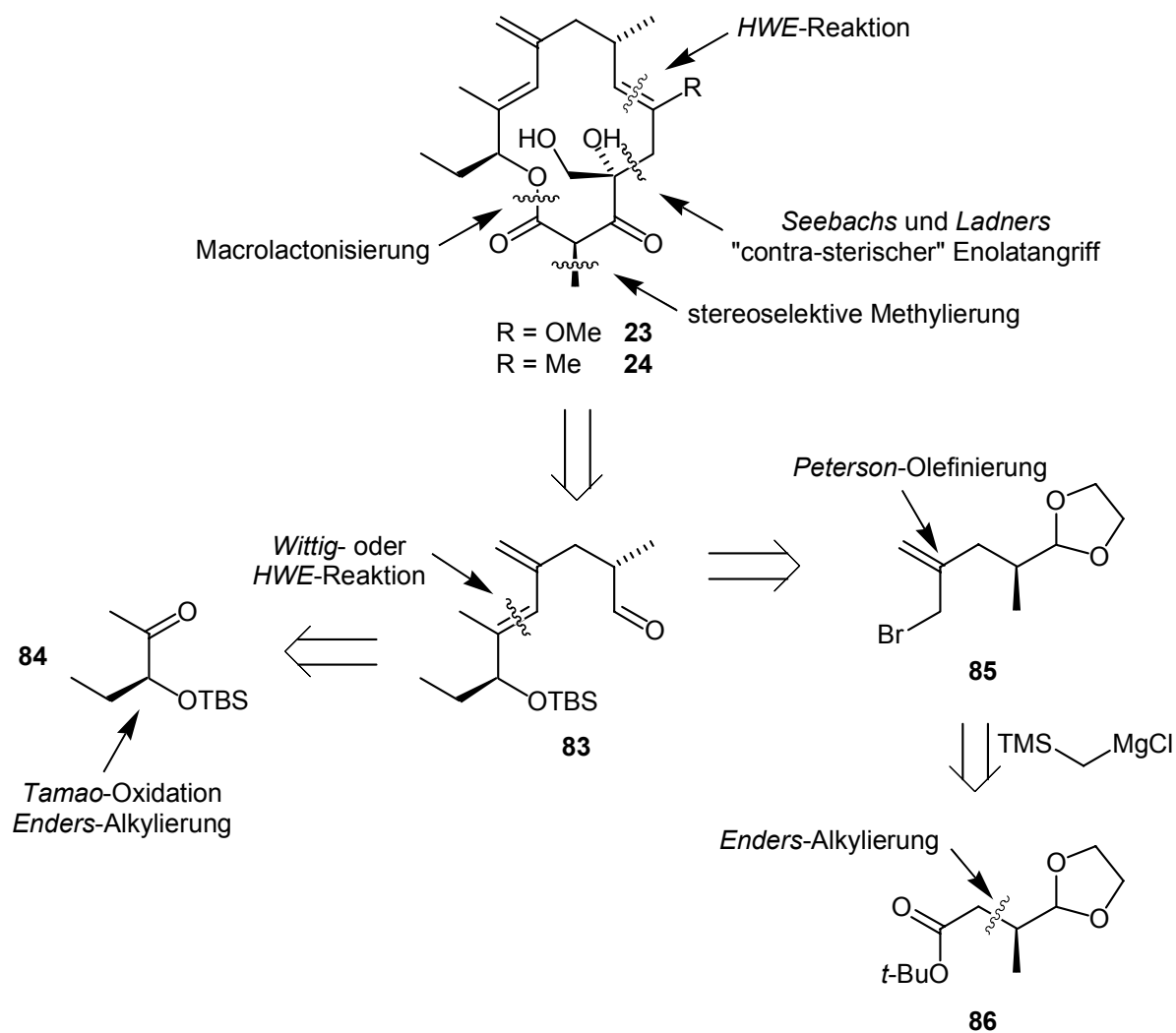


Abb. 54: Retrosynthesekonzept *Wittig-Tamao-Peterson-Enders*

An dieser Stelle ist zur Schutzgruppenstrategie folgende Anmerkung zu machen: Erstens sollte sich die vorgeschlagene TBS-Gruppe als basenstabile Gruppe hervorragend in der geplanten Syntheseroute eignen; zweitens könnte man sich vorstellen, dass die Entfernung der Schutzgruppe und die Macrolactonisierung mittels Caesiumfluorid in einer neuartigen *one-pot* Reaktionssequenz unter dem Stichwort „Caesiumeffekt“⁸⁸ entwickelt werden könnte; drittens hätte man mit dem Ethylenglycolacetal eine basenstabile Gruppe, die durch Umacetalisierung eine leichte Regeneration der Aldehydfunktion ermöglichen würde.

3.3.1.1 Zum Synthesekonzept *Tamao-Enders*

Zur Synthese des Ketons **84** sollte auf ältere Arbeiten im Arbeitskreis zurückgegriffen werden. So gelang es *D. Enders* und *S. Nakai* ausgehend von Ketonen in einer sechsstufigen Synthese *vicinale anti*-Dirole **87** mit sehr hoher Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität darzustellen.⁸⁹ Die Schlüsselschritte dieser Reaktionssequenz stellten die regio- und diastereoselektive α -Alkylierung unter zur Hilfenahme des „Silyl-Tricks“ nach der SAMP-Methode^{55, 63} und die unter Retention verlaufende *Tamao*-Oxidation dar (Abb. 55).

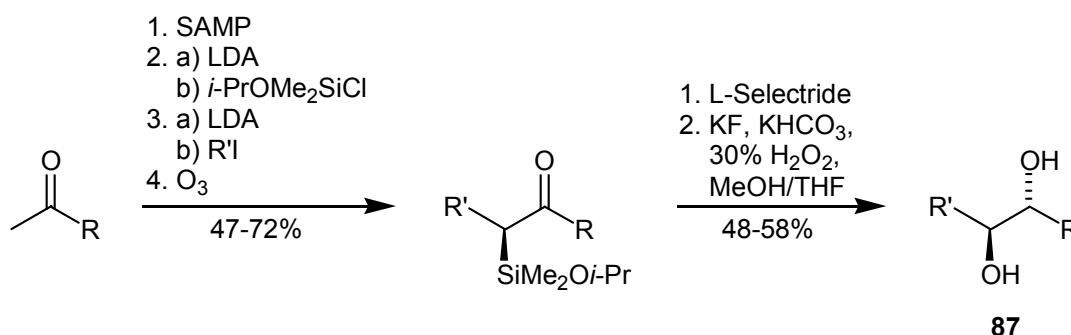


Abb. 55: Darstellung vicinaler Dirole nach *D. Enders* und *S. Nakai*⁸⁹

Diesem Konzept folgend wurde zunächst Aceton mit SAMP unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers und *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse in Benzol in einer sehr guten Ausbeute von 87% umgesetzt. Die nachfolgende Deprotonierung des Hydrazons mit LDA und Silylierung mit *i*-Propoxydimethylsilylchlorid⁹⁰ ergab in moderater Ausbeute von 65% das Hydrazon **88**. Dieses wurde erneut mit LDA deprotoniert und nun mit Ethyliodid alkyliert, so dass in einer Ausbeute von 52% das α -alkylierte Produkt **89** regioselektiv und diastereoselektiv gebildet wurde (Abb. 56).

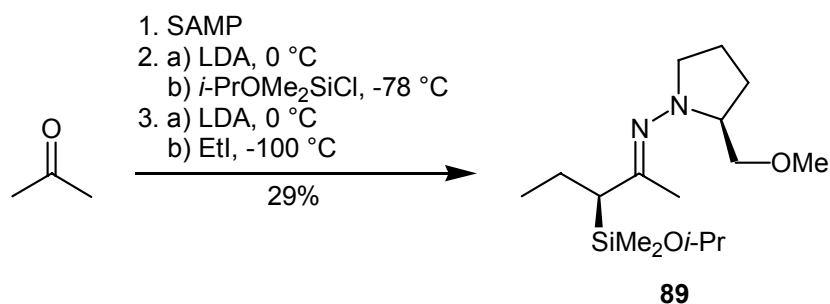


Abb. 56: Synthese des Hydrazons **89**

Als problematisch erwies sich, dass die gebildeten α -silylierten Hydrazone nur wenig stabil waren, da sie größtenteils bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung zerfielen. Daher wurden die Hydrazone im Regelfall ohne Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

An die beschriebene Reaktionsfolge sollte sich direkt die *Tamao*-Oxidation anschließen, um das Hydrazone **90** zu bilden, welches im nächsten Schritt TBS-geschützt werden könnte. Würde man hingegen zunächst die Ozonolyse und danach die *Tamao*-Oxidation durchführen, so würde man zu einem sehr leichtflüchtigen α -Hydroxyketon gelangen, dessen Isolierung größere Probleme bereiten könnte. Folglich wurde das Hydrazone **89** mit Kaliumfluorid aktiviert, so dass sich Wasserstoffperoxid anlagern konnte. Das an das koordinierte Sauerstoffatom gebundene Wasserstoffatom des Wasserstoffperoxids wird dadurch so acide, dass es von Natriumhydrogencarbonat als Base unter Bildung von Kohlendioxid und Wasser abgefangen werden kann. Der postulierte Übergangszustand **91** ist in Anlehnung an Arbeiten von *K. Tamao et al.*⁹¹ entwickelt und soll als Arbeitshypothese gelten. Aus diesem Übergangszustand wird einerseits ersichtlich, dass die Reaktion unter Retention ablaufen sollte, und zum anderen kann ein möglicher Grund abgeleitet werden, warum das Hydrazone **90** nicht gebildet wurde. Unter „normalen“ *Tamao*-Bedingungen würde ein Elektronenpaar vom partial negativ geladenen *cis*-Kohlenstoffatom des hexakoordinierten Übergangszustandes zum partial positiv geladenen Sauerstoffatom unter Erhalt der Stereochemie verschoben werden. Im vorliegenden Fall wäre allerdings auch eine Ausbildung eines Azaenolats möglich, so dass man schließlich zum Pentan-2-on-SAMP-Hydrazone gelangen würde, welches in der Tat im Roh-NMR zweifelsfrei nachgewiesen wurde. Parallel hierzu wäre eine Spaltung des Auxiliars mit oder ohne zeitgleich erfolgender *Tamao*-Oxidation denkbar, wobei man in allen Fällen nach säulenchromato-

graphischer Reinigung keine Produkte erhalten sollte, da die Verbindungen entweder instabil oder leichtflüchtig sind (Abb. 57).

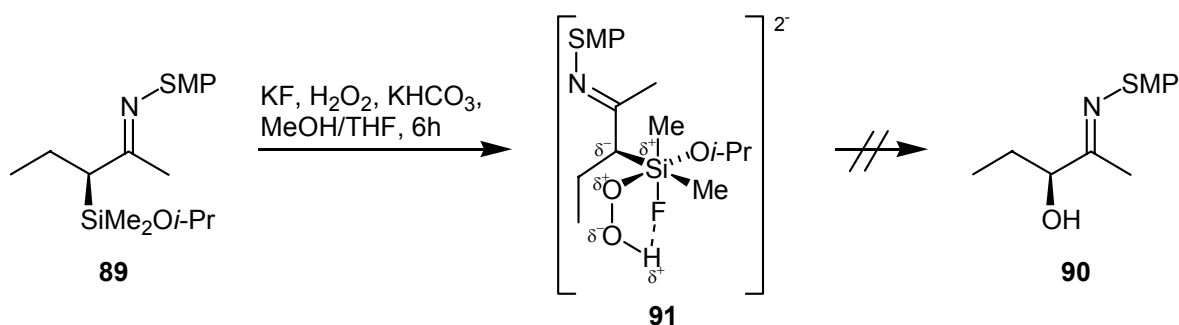


Abb. 57: Versuche der *Tamao*-Oxidation von **89** mit postuliertem Übergangszustand

Da das angegebene Synthesekonzept aufgrund des postulierten Übergangszustandes nur durch aufwendige Schutzgruppenstrategien hätte aufrecht erhalten werden können, wurde es - auch in Anbetracht der anderen erwähnten Nachteile - eingestellt und ein neues Konzept erarbeitet.

3.3.1.2 Zum Synthesekonzept *Peterson-Enders*

Die Motivation dieses Konzeptes entsprang einer Veröffentlichung von *J. S. Clark et al.*⁸⁷ über die Synthese des Schlüsselbausteines von Neoliacinsäure. Zu Beginn der Syntheseroute stellten sie eine Cer-vermittelte *Grignard*-Addition von Trimethylsilylmethylmagnesiumbromid an den Methylester **92** vor, so dass sich das Allylsilan **93** nach doppelter *Grignard*-Addition und *in situ Peterson*-Olefinierung des intermediären β -Hydroxydisilans bildete. Durch Verwendung von Pyrrolidinonhydrotribromid konnte eine sehr präzise einstellbare Bromquelle gefunden werden, die ohne Nebenreaktionen die Konvertierung des Allylsilans **93** in das Allylbromid **94** erlaubte (Abb. 58).

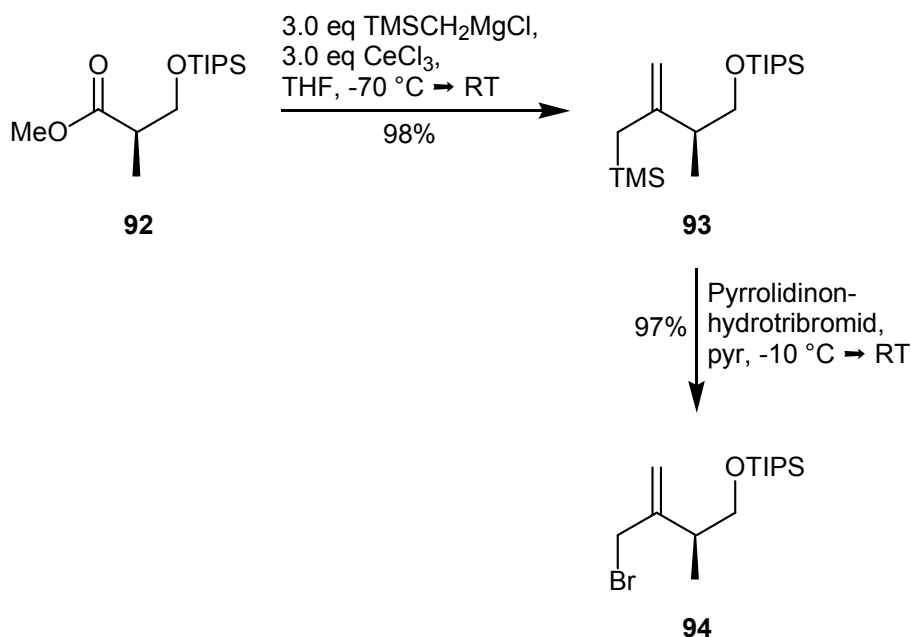


Abb. 58: Peterson-Olefinierung nach *J. S. Clark et al.*⁸⁷

Aus älteren Arbeiten von *P. Müller*⁹² geht hervor, dass man Aldehyd-SAMP-Hydrazone mit Bromethansäure-*t*-butylester in guten Diastereoselektivitäten alkylieren kann, so dass die angestrebte Synthese mit diesem Elektrophil durchgeführt werden sollte. Zunächst wurden die Propanal-Dimethyl- und Propanal-SAMP-Hydrazone **95** und **96** nach Standardvorschriften⁵⁵ in 87% bzw. 99% Ausbeute dargestellt, um nachfolgend nach Deprotonierung mit LDA in α -Stellung mit Bromethansäure-*t*-butylester alkyliert zu werden. Die Ausbeute für die Synthese der Propanal-Dimethyl- bzw. Propanal-SAMP-Hydrazone **97** bzw. **98** können allenfalls als moderat bezeichnet werden (23% bzw. 54%). Erfreulich hingegen war, dass die Diastereoselektivität der Verbindung **98** mit $de \geq 96\%$ als hervorragend angeführt werden darf. Als nächster Schritt stand die Spaltung des Auxiliars an, welches zunächst an dem racemischen Dimethylhydrazonen erprobt wurde. So konnte unter Verwendung von Ozon⁶⁴ der Aldehyd *rac*-**99** in einer Ausbeute von 48% gebildet werden, allerdings wurde gleichzeitig eine Eliminierung zum Nitril in einer Ausbeute von 52% festgestellt. Da sich der Aldehyd und das Nitril säulenchromatographisch nicht trennen ließen, wurde mit der Oxalsäure-Spaltung⁶⁵ eine hydrolytische Spaltungsmethode ausprobiert. In der Tat stellte sich heraus, dass die Bildung des Nitrils auf 9% Ausbeute reduziert und die des Aldehyds auf 52% gesteigert werden konnte. Die Übertragung dieser Spaltungsmethode auf das SAMP-Hydrazone **98** ergab, dass nur noch 1% Nitril und 43% Aldehyd (*S*)-**99** gebildet wurden. Nachteilig bei der aufgeführten Oxalsäurespaltung ist,

dass ausgehend von einem hoch diastereomerenreinen Hydrazon der Aldehyd nur mit einem schwachen *ee*-Wert von 29% gebildet werden konnte (Abb. 59).

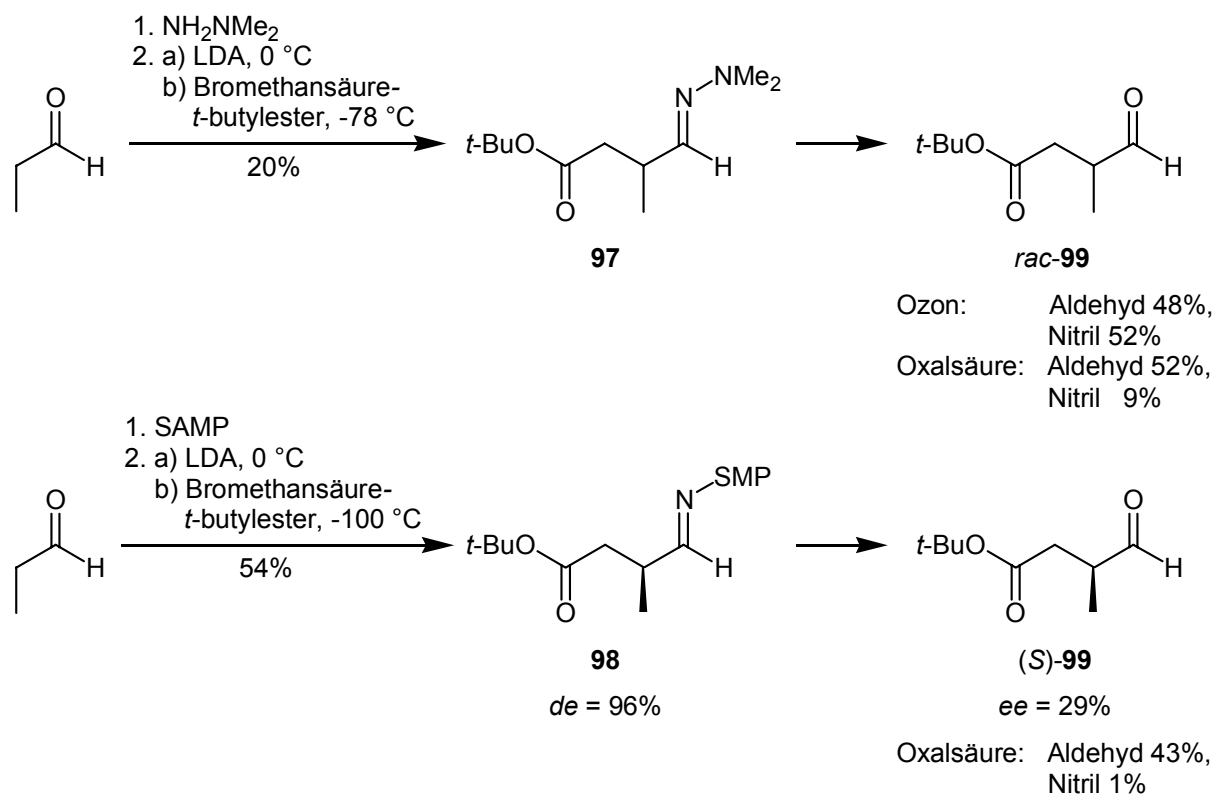


Abb. 59: Synthese der Aldehyde *rac*- und (*S*)-**99**

Für die angestrebte *Peterson*-Olefinierung war die Schützung der Aldehydfunktion von Nöten. Wie bereits eingangs erläutert wurde, sollte ein Ethylenglycolacetal gebildet werden, da es basenstabil ist und am Ende der Reaktionsfolge eine Regeneration des Aldehyds erlauben würde, ohne die TBS-Gruppe zu spalten. Erste Untersuchungen zielten auf die Umsetzung des Aldehyds mit Ethylenglycol unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse und azeotroper Entfernung des Reaktionswassers bzw. mit Ethylenglycol und Dimethylsilandichlorid bei Raumtemperatur ab,⁹³ wodurch das gewünschte Acetal auch erfolgreich gebildet werden konnte. Nachfolgend wurde aber auf eine präparativ anspruchsvollere Synthesevariante nach *Noyori*⁹⁴ gewechselt, da unter den oben angegebenen Bedingungen eine Racemisierung des empfindlichen Aldehyds befürchtet wurde. Die erfolgreiche Transformation des Aldehyds (*S*)-**99** gelang mit TMS-geschütztem Ethylenglycol unter Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf)-Katalyse in sehr guter Ausbeute von 87%. Allerdings konnte der *ee*-Wert des Acetals **100** nicht ermittelt werden, da keine

zufriedenstellende Trennung auf einer GC- oder HPLC-Säule mit chiraler stationärer Phase erreicht werden konnte (Abb. 60).

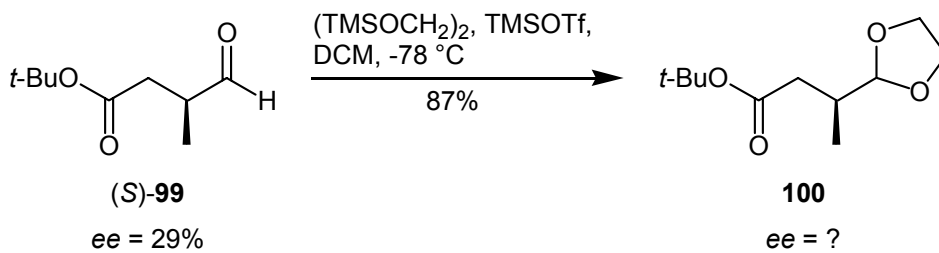


Abb. 60: Ethylenglycolacetalbildung aus Baustein (S)-99

Da die vorgestellte Syntheseroute bis zu diesem Punkt nur mäßige Ausbeuten, Bildung von nichttrennbaren Produktgemischen, Racemisierung und nun einen nicht bestimmbareren *ee*-Wert in einem weiteren sensitiven Schritt aufwies, wurde auf eine Optimierung verzichtet und die Syntheseroute zugunsten neuer Anstrengungen eingestellt.

3.3.2 Retrosynthesekonzept *HWE-Enders-Enzyme*

Das Grundkonzept der Retrosynthese zum Aldehyd **83** ist bereits in Kapitel 3.3.1 erläutert worden und soll zunächst beibehalten werden. Eine Veränderung des Synthesekonzeptes ist in der Synthese des Kupplungspartners **101** der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion geplant, der direkt durch α -Alkylierung des SAMP-Hydrazone **96** mit dem Phosphonsäureester **102** erhalten werden soll. Als Schutzgruppe für die Aldehydfunktion des angegebenen Bausteins **101** käme entweder ein Ethylenglycolacetal oder aber ein geschützter Alkohol in Frage. Das Keton **84** soll auf einen chiralen α -Hydroxyester zurückgeführt werden, der seinerseits durch eine enzymatische Reduktion einer α -Ketocarbonsäure bzw. deren Ester zugänglich sein sollte (Abb. 61).

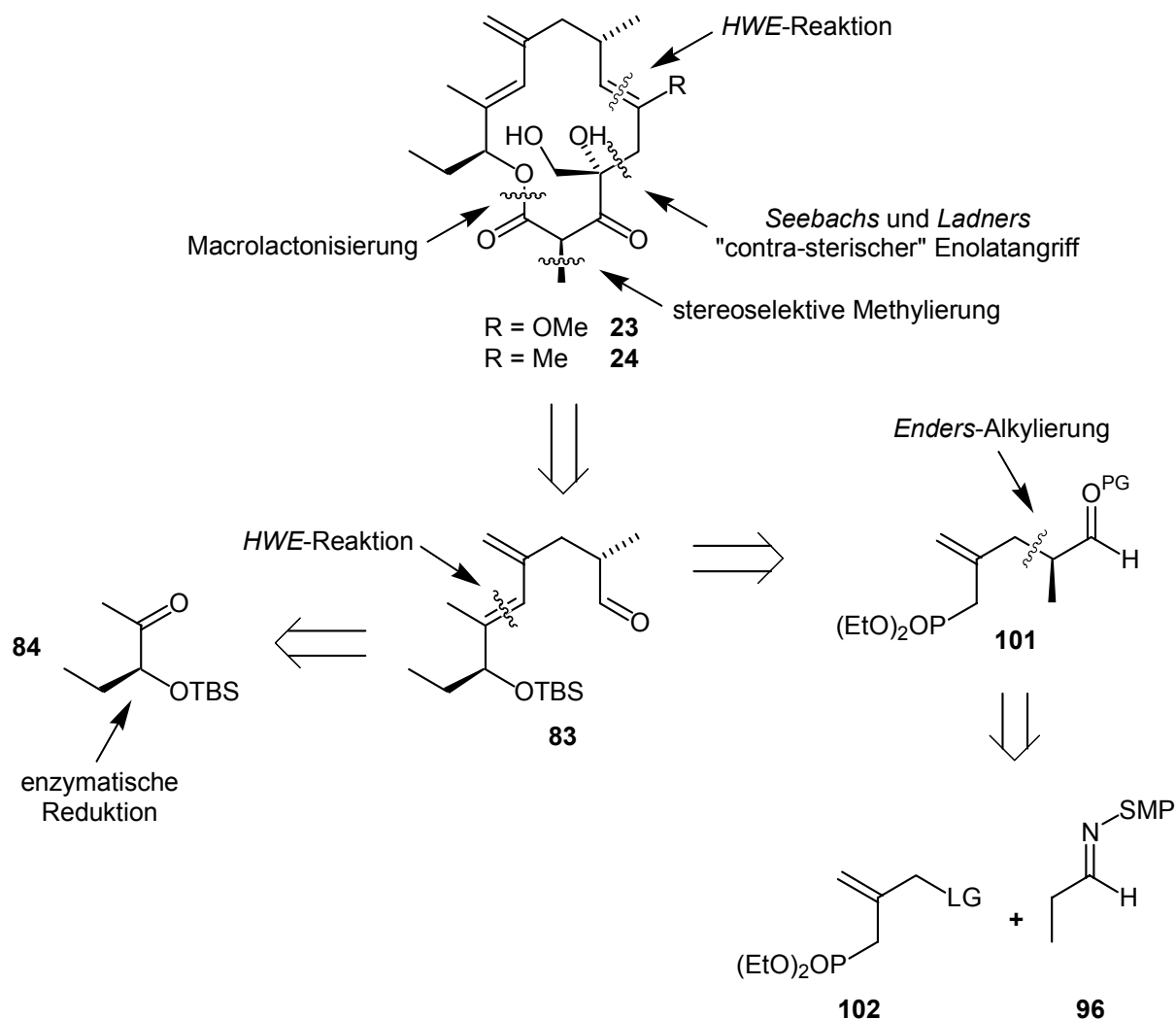


Abb. 61: Retrosynthesekonzept *HWE-Enders-Enzyme*

3.3.2.1 Zum Synthesekonzept Enzyme

Der Nutzen enzymatischer Reaktionen in der organischen Chemie sowohl im Labor als auch im technischen Maßstab wird heutzutage kaum abgestritten.^{95, 96} Dennoch sollte man sich, bevor man eine enzymatische Reaktion ins Auge fasst, den Vor- und Nachteilen im Vergleich zur klassischen organischen Synthese bewusst werden. Zu den Vorteilen gehört sicherlich, dass man mit Enzymen gute Katalysatoren hat, die unter milden Bedingungen äußerst substratspezifisch sind. Eine chemo-, regio- und stereoselektive Reaktion gehört hierbei zur Tagesordnung, wenn man erst einmal die richtigen Reaktionsbedingungen gefunden hat. Nachteile sind die geringe Substratkonzentration vieler organischer Moleküle in der bevorzugt wässrigen Reaktionsphase, die für viele - allerdings nicht alle - Enzyme von Nöten ist.^{97, 98} Ebenfalls erscheint es oft schwer, beide Enantiomere in guter optischer Reinheit zu erhalten.⁹⁹ Es gilt also festzuhalten, dass man die Vor- und Nachteile auf den speziellen Fall beziehen muss.

Wie im Grundkonzept (vgl. Kapitel 3.3.2) bereits erläutert wurde, gingen die ersten Überlegungen von der Transformation von α -Keto- zu α -Hydroxycarbonsäuren aus. Es sollte dementsprechend eine Oxidoreduktase eingesetzt werden, so dass im Gegensatz zur gebräuchlichen Verwendung von Lipasen¹⁰⁰ im Idealfall aus einem Mol Edukt ein Mol Produkt gebildet wird. Die erste Motivation, einen solchen Syntheseweg zu beschreiten, ergab sich, da Reduktionen von β -Ketocarbonsäuren mittels Bäckerhefe lange bekannt sind.¹⁰¹ Weiterführende Arbeiten von *G. M. Whitesides et al.*¹⁰² an isolierten bzw. von *J. B. Jones et al.*¹⁰³ an geklonten L-Lactatdehydrogenasen resultierten in guten Ausbeuten und hohen Selektivitäten der gewünschten α -Hydroxycarbonsäuren, so dass im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 380 „*Asymmetrische Synthese mit chemischen und biologischen Methoden*“ eine Kooperation mit *W. Hummel* angestrebt wurde.

Erste Versuche zielten natürlich auf die Synthese der Racemate ab, um an diesen die Isolierungsprozedur und die weitere Synthese zu testen, ohne teure Enzymchargen einsetzen zu müssen. Ebenfalls hätte man so eine zweifelsfreie Möglichkeit geschaffen, die *ee*-Werte über GC bzw. HPLC an chiraler stationärer Phase zu bestimmen. Zunächst wurde eine nucleophile Transformation von α -Brombutansäure (**103**) in einer *Finkelstein*-analogen Reaktion mit Natriumhydroxid in Acteon untersucht, wobei Produktgemische erhalten wurden. Ein Wechsel zu milderer Bedingungen mit 1M Natronlauge ergab nach Isolierung nur das Edukt. Die Idee, dass entstehende Bromid durch Silbernitrat aus dem Gleichgewicht zu entfernen, führte wiederum zu Produktgemischen. Letztendlich konnte

das gewünschte Produkt **104** durch Verwendung von Natriumcarbonat in wässrigem Medium erhalten werden, wobei die Ausbeute allerdings nur 8% betrug. Aufgrund der großen Isolierungsprobleme der äußerst hydrophilen Verbindung, der schlechten Ausbeuten und der nachfolgend durchzuführenden selektiven Schützung des freien Alkohols, die möglicherweise durch zwei Äquivalente TBSCl hätte erreicht werden können, wurde das Synthesebestreben eingestellt (Abb. 62, Tab. 2).

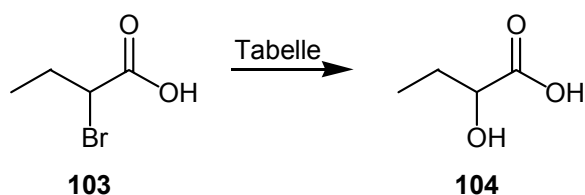


Abb. 62: Geplante Transformation zu Baustein **104**

Tab. 2: Synthesebestrebungen zu Verbindung **104**

| Bedingung | Ergebnis |
|--|----------------|
| NaOH, Aceton, Δ | Produktgemisch |
| NaOH, H ₂ O, Δ | Edukt |
| AgNO ₃ , H ₂ O | Produktgemisch |
| AgNO ₃ , H ₂ O, K ₂ CO ₃ | Produktgemisch |
| Na ₂ CO ₃ , H ₂ O, Δ | 8% Ausbeute |

Das Grundkonzept der enzymatischen Reduktion sollte trotz dieser anfänglichen Rückschläge nicht aufgegeben werden, da hohe Enantioselektivitäten lockten. Infolgedessen wurde durchdacht, ob es möglich ist, α -Ketoester als Substrate einzusetzen. In der Tat fanden sich unter den Bäckerhefe-vermittelten Reduktionen einige Transformationen von Ethylestern,^{97, 101, 104} die nachfolgend in der Synthese verwendet werden sollten. Der Ethylester erschien im Vergleich zum Methylester aufgrund der geringeren Flüchtigkeit und im Vergleich zu länger-kettigen Estern aufgrund des geringeren sterischen Anspruches als optimale Wahl, wenn man berücksichtigt, dass die Ester normalerweise über die „Alkohol-Seite“ in die Enzytasche eindringen.⁹⁹

Da bereits in der Aufgabenstellung darauf hingewiesen wurde, dass bei der Syntheseroute eine möglichst große Flexibilität für eine mögliche Analogasynthese beachtet werden sollte, wurden an dieser Stelle verschiedene α -Ketocarbonsäureethylester eingesetzt.

In Anlehnung an ein Vorschrift von *X. Creary*¹⁰⁵ wurde Oxalsäurediethylester (**105**) mit Ethyl- bzw. *i*-Butylmagnesiumbromid umgesetzt, so dass nach Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid-Lösung die α -Ketoester **106b** und **d** erhalten wurden (47% und 78%). Mechanistisch betrachtet ist die Unterdrückung der doppelten *Grignard*-Addition nicht verwunderlich, da nach Addition des ersten Äquivalents *Grignard*-Reagenz ein stabiler Fünfringchelatkomplex ausgebildet wird, der erst bei der sauren Hydrolyse zerfällt (Abb. 63).

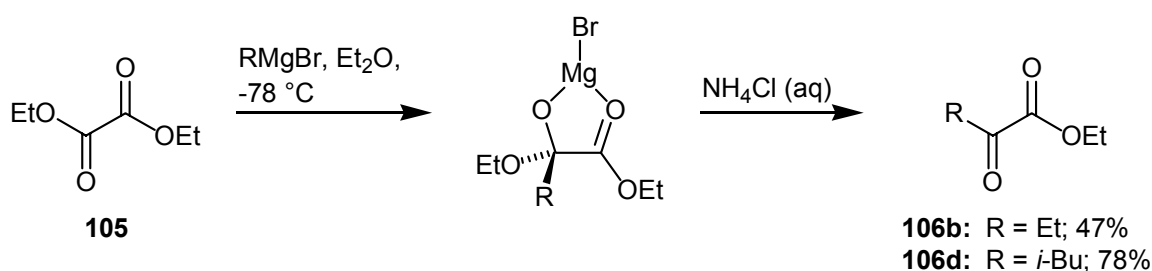


Abb. 63: Synthese der α -Ketoester **106b** und **d**

Die geringere Ausbeute im Falle des für den Naturstoff benötigten α -Ketoesters **106b** sind mit Dimerisierungsprozessen bei der destillativen Aufreinigung zu erklären. Es wurde also nach einer anderen Methode gesucht, den benötigten α -Ketoester in analysenreiner Form zu synthetisieren. Infolgedessen wurde die kommerziell erhältliche 2-Oxobutansäure (**107**) unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers und *p*-Toluolsulfonsäure-katalysiert mit Ethanol umgesetzt. Hierbei zeigte sich, dass Chloroform als Wasserschepper Benzol vorzuziehen ist, da die Ausbeute von 35 auf 90% stieg. Der Grund für die Ausbeutedifferenz liegt wahrscheinlich in der höheren Siedetemperatur des Benzol-Wasser-Gemisches, so dass es in diesem Fall verstärkt zu Nebenreaktionen wie der Aldolreaktion bzw. -kondensation kommt (Abb. 64).

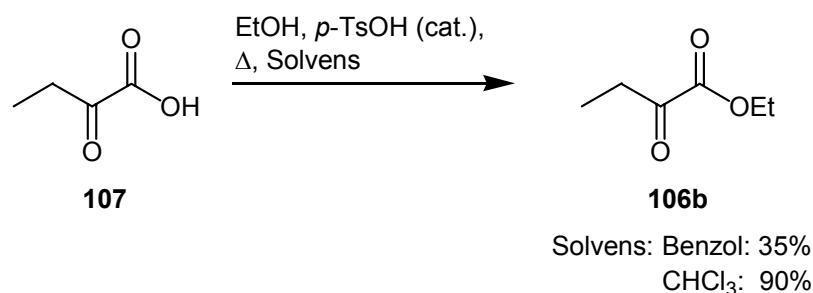


Abb. 64: Alternative Darstellung des Ethylesters **106b**

Mit den dargestellten und kommerziell erworbenen α -Ketoestern standen nun die Edukte sowohl für die racemischen Vergleichsproben als auch für die enzymatischen Umsetzungen zur Verfügung. Folglich wurde zunächst die Synthese der Racemate der nachfolgenden Reduktion durchgeführt, um eine zweifelsfreie *ee*-Wert Bestimmung mittels GC oder HPLC an chiraler stationärer Phase zu gewährleisten.

Eine gängige Methode zur Reduktion von Carbonylverbindungen stellt deren Umsetzung mit Natriumborhydrid dar, welches als mildes und chemoselektives Reduktionsmittel Aldehyde und Ketone schon bei Raumtemperatur reduziert. Dabei sollte es sich inert gegenüber Estern, Amiden, Nitrilen und Epoxiden verhalten.¹⁰⁶ Daher wurden die synthetisierten α -Ketoester mit Natriumborhydrid in Ethanol umgesetzt (Methode A), wobei festgestellt wurde, dass die Ausbeuten bei kleinen Ansatzgrößen häufig schlecht waren. Aus diesem Grunde wurde in Anlehnung an *R. O. Hutchins* und *D. Kandasamy*¹⁰⁷ die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in einem THF-Wasser-Gemisch durchgeführt und die Aktivität des Reagenzes mit Salzsäure eingestellt. In diesem Fall konnte das Ende der Reaktion leicht durch den zugegeben pH-Indikator Methylorange bestimmt werden, so dass nach dieser Methode auch noch kleine Ansatzgrößen präparativ gut bewältigt werden konnten (Methode B). Es ist ferner festzustellen, dass die Methyl- und Ethyl-substituierten α -Hydroxyester leichtflüchtig sind und so die schwachen Ausbeuten von *rac*-**108a** und **b** zu erklären sind (Abb. 65, Tab. 3, Nr. 1-3). Die *i*-Propyl, *i*-Butyl- und Phenyl-substituierten α -Hydroxyester *rac*-**108c-e** wurden durchweg in sehr guten Ausbeuten erhalten (Abb. 65, Tab. 3, Nr. 4-6).

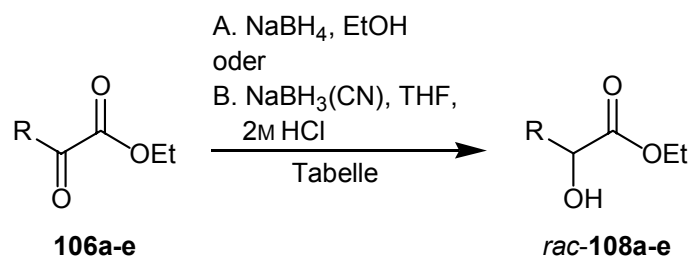


Abb. 65: Synthese der Racemate *rac*-**108a-e**

Tab. 3: Synthese der Racemate **108a-e**

| Nr. | Rest | Methode | Ansatzgröße | Ausbeute | Produkt |
|-----|--------------|---------|-------------|----------|--------------------------|
| 1 | Me | B | 2 mmol | 41% | <i>rac</i> - 108a |
| 2 | Et | A | 50 mmol | 51% | <i>rac</i> - 108b |
| 3 | Et | B | 3 mmol | 38% | <i>rac</i> - 108b |
| 4 | <i>i</i> -Pr | B | 2 mmol | 95% | <i>rac</i> - 108c |
| 5 | <i>i</i> -Bu | A | 24.5 mmol | 85% | <i>rac</i> - 108d |
| 6 | Ph | B | 3 mmol | 100% | <i>rac</i> - 108e |

Wie eingangs erläutert wurde, wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 380 „Asymmetrische Synthese mit chemischen und biologischen Methoden“ eine Kooperation mit *W. Hummel* angestrebt. Insofern wurden die dargestellten und kommerziell erworbenen α -Ketoester **106a-e** an *W. Hummel* übersandt, der anhand dieser Verbindungen die photometrische Aktivität der für Acetophenon (*R*)-spezifischen Alkoholdehydrogenase ((*R*)-ADH) aus *Lactobacillus brevis* und der für *p*-Chloracetophenon (*S*)-spezifischen Alkoholdehydrogenase ((*S*)-ADH) aus *Rhodococcus erythropolis* ermitteln wollte.

Tab. 4: Photometrische Aktivität von **106a-e**

| Nr. | Edukt | (<i>S</i>)-ADH aus <i>Rhodococcus erythropolis</i> | | (<i>R</i>)-ADH aus <i>Lactobacillus brevis</i> | |
|-----|-----------------|---|----------------|---|----------------|
| | | Aktivität (U/ml) | relativ (%) | Aktivität (U/ml) | relativ (%) |
| | Standard | 122 | 100 | 220 | 100 |
| 1 | 106a | 1330 | 1090 | 172 | 78 |
| 2 | 106b | 275 | 225 | 232 | 105 |
| 3 | 106c | 3.2 | 2.6 | 1.4 | 0.6 |
| 4 | 106d | 20 | 16 | 43 | 20 |
| 5 | 106e | 0.6 | 0.5 | 3.2 | 1.4 |

Diese Untersuchung förderte einige interessante Ergebnisse zu Tage: Erstens zeigten die Methyl- und Ethyl-substituierten Verbindungen **106a** und **b** im Falle der (*S*)-ADH und **106b** ebenfalls mit der (*R*)-ADH sogar höhere Aktivitäten als der Standard (*p*-Chloracetophenon bzw. Acetophenon). Zweitens ist festzustellen, dass die β -ver-

zweigten Ester **106c** und **e** eine deutlich geringere Aktivität als die unverzweigten bzw. γ -verzweigten Ester **106a-b** bzw. **d** aufweisen, was auf einen zu großen sterischen Anspruch in der Enzymtasche schließen lässt. Drittens lässt sich der Trend erkennen, dass die Aktivität mit zunehmender Lipophilie geringer wird. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Aktivität in U pro ml angegeben wird, wobei ein U (*unit*), der Enzymmenge entspricht, die ein μmol Substrat pro Minute umsetzt (Tab. 4).⁹⁹

Zur Ermittlung des *ee*-Wertes wurden die Rohlösungen der photometrischen Umsetzungen des für den Naturstoff benötigten Eduktes **106b** durch HPLC an chiraler stationärer Phase untersucht und dabei festgestellt, dass das Unterschussenantiomer im Untergrundrauschen verschwindet. Folglich kann geschlossen werden, dass die enzymatischen Umsetzungen im *batch*-Verfahren gute *ee*-Werte ergeben sollten.

Motiviert durch diese ersten Resultate wurden von *W. Hummel* die für die *batch*-Umsetzungen benötigten Enzyme zur Verfügung gestellt. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass die Oxidoreduktasen Cofaktor-abhängige Enzyme sind, die Nicotinamidadenindinucleotid (NAD^+) oder Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP^+) als Wasserstoffakzeptor bzw. die reduzierte Form als Wasserstoffdonator benötigen (Abb. 66).

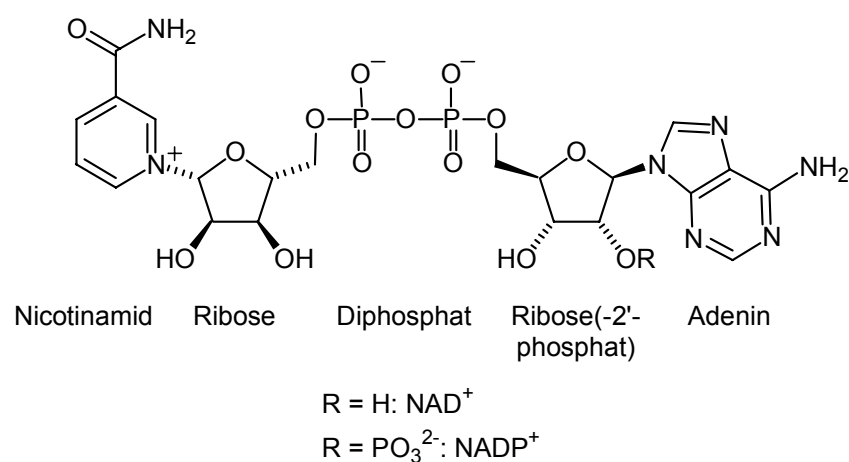


Abb. 66: Nicotinamidadenindinucleotid (NAD^+) oder Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP^+)

Da die stabileren oxidierten Cofaktoren NAD^+ und NADP^+ - umgerechnet nach aktuellen Katalogepreisen - pro mol ca. 14.000 bzw 800.000 Euro kosten, kommt man um eine Cofaktorregenerierung nicht umhin. Da die *total turnover number* (TTN) für kommerziel-

le Prozesse zwischen 10^3 und 10^6 liegen sollte, muss eine solche Regenerierung 99.93 bzw. 99.99993% selektiv sein, was in der Regel in einem enzymatischen Prozess geschieht. Die verwendete (*S*)-ADH stellt ein NADH-abhängiges Enzym dar und wird nach dem *Coupled-System-Recycling* verwendet. Im allgemeinen Fall wird hierbei das umzusetzende Substrat S_1 durch ein hochspezifisches Enzym (Enzym 1) unter Cofaktorkatalyse reduziert und das Produkt P_1 gebildet. Zur Regeneration des entstandenen NAD(P)^+ wird nun ein weiteres hochspezifisches Enzym (Enzym 2) und ein kostengünstiges Substrat S_2 eingesetzt, so dass ein Produkt P_2 gebildet wird. Für diesen zweiten Schritt wird gerne die Transformation von Formiat zu Kohlendioxid unter zur Hilfenahme einer Formiatdehydrogenase (FDH) verwendet, da das Gleichgewicht der Reaktion aufgrund der Flüchtigkeit des Produkts und der hohen Spezifität des Enzyms auf Seiten des Produktes liegt. Eine weitere Regenerierungsmethode ist das *Coupled-Substrate-Recycling*, welches nur ein Enzym benötigt und für die verwendete NADPH-abhängige (*R*)-ADH benutzt wird. Im allgemeinen Fall wird das Substrat S durch das Enzym unter Cofaktorkatalyse in das Produkt P überführt. Das gleiche Enzym sorgt in diesem Fall auch für die Regenerierung des entstandenen NAD(P)^+ , indem es ein zugegebenes Hilfssubstrat wie zum hier Beispiel *i*-Propanol zu Aceton oxidiert. Der Vorteil ist, dass man nur ein Enzym benötigt und somit in dessen pH- und Temperaturoptimum arbeiten kann; hierbei wirkt sich hingegen die benötigte geringere Substratspezifität nachteilig aus, wodurch es besonders gegen Ende des vollständigen Umsatzes vermehrt zur Rückreaktion kommt (Abb. 67).

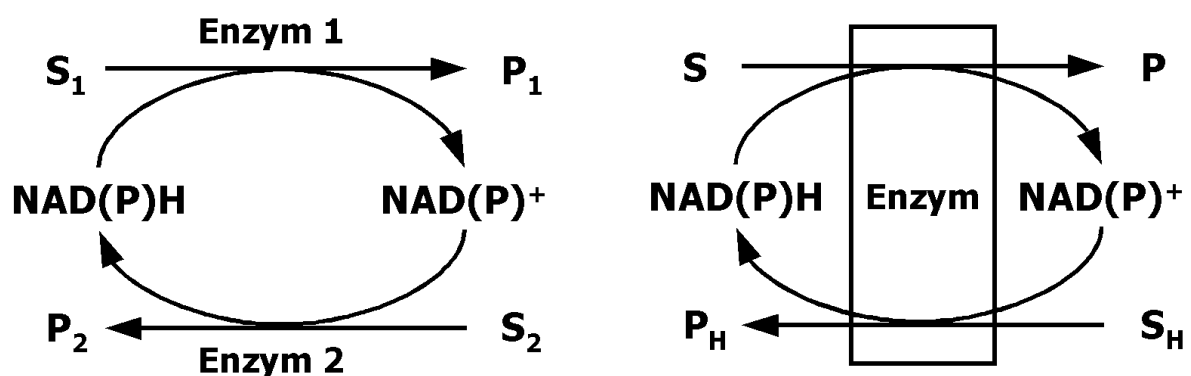


Abb. 67: *Coupled-System-Recycling* und *Coupled-Substrate-Recycling*

Wie schon erwähnt wurde, handelt es sich bei der verwendeten (*S*)-ADH um ein NADH- und bei der verwendeten (*R*)-ADH um ein NADPH-abhängiges Enzym, die nach den oben vorgestellten Methoden zum Cofaktorrecycling verwendet werden sollten. Zusätzlich ist

noch anzumerken, dass die (*R*)-ADH zur Stabilität ihrer Proteinhülle Magnesiumchlorid und einen pH-Wert von 7.0 in einem Triethanolamin-Puffer benötigt. Die (*S*)-ADH benötigt einen pH-Wert von 6.5 in einem Kaliumphosphat-Puffer, in welchem die Reaktion auch durchgeführt wurde, obwohl bekannt ist, dass die FDH ein pH-Wert-Optimum von 7.5 aufweist.

Da zu diesem Zeitpunkt die resultierenden Stereozentren nur aufgrund von Literaturuntersuchungen angenommen wurden, ist zunächst der für den Naturstoff bedeutsame Fall des Ethylsubstituenten untersucht worden. Es stellte sich heraus, dass die zunächst durchgeführte enzymatische Umsetzung die gewünschten Ethylester in hervorragender Enantioselektivität von > 99% ergaben (Tab. 5, Nr. 2 und 3). Die Ausbeuten der Reaktionen lagen nach Isolierung bei 66% für (*R*)-**108b** und 55% für (*S*)-**108b**, wobei die Stereodescriptoren durch Drehwertvergleich mit der Literatur ermittelt wurden.¹⁰⁴ Es lässt sich also festhalten, dass mittels (*R*)-ADH die (*R*)- und mittels (*S*)-ADH die (*S*)-konfigurierten α -Hydroxyester gebildet werden. Da der Einsatz der verwendeten Enzyme mit 600 U für 4.5 mmol Substrat für die (*R*)-ADH-Reaktion mit Blick auf die Kosten überdimensioniert bzw. 80 U für 20 mmol Substrat für die (*S*)-ADH-Reaktion mit Blick auf die Ausbeute zu gering erschien, wurde im *upscaling* des Reaktionsansatzes mit 25 U pro mmol Substrat ein Mittelweg gewählt. Somit erscheinen um die Stabilität der Enzyme wissend ein zügiger Umsatz des Substrates gewährleistet und dennoch die Kosten im Rahmen gehalten, da ebenfalls die NAD^+ -Menge reduziert wurde. Somit konnte schließlich der α -Hydroxyester (*S*)-**108b** in einem 100 mmol Ansatz in einer Ausbeute von 81% mit einem *ee*-Wert von > 99% isoliert werden, was im Vergleich mit der Literatur in punkto Ansatzgröße, *ee*-Wert und Ausbeute eine enorme Verbesserung darstellt (Tab. 5, Nr. 4).^{95, 97, 99, 104, 108} Zur Analogsynthese der Galbonolide A und B wurden nun noch die Methyl-, *i*-Butyl- und Phenylsubstituierten Ketone **106a,d,e** eingesetzt und die α -Hydroxyester **108a** und **d** in exzellenten *ee*-Werten von > 99% und in guten bzw. schlechten Ausbeuten (78% bzw. 17%) erhalten (Tab. 5, Nr. 1 und 5). Der Phenyl-substituierte α -Hydroxyester **108e** wurde sogar nicht gebildet (Tab. 5, Nr. 6). Der Grund für die schlechten Umsetzungen der *i*-Butyl- und Phenyl-substituierten α -Ketoester ist eindeutig in deren schlechten Löslichkeit in der wässrigen Phase zu suchen, da man mit zunehmender Produktzugabe die Bildung zweier Phasen beobachtet. Für alle Enzymreaktionen ist anzumerken, dass die Zugabe der Substrate langsam über eine Spritzenpumpe erfolgte, um eine Substrathemmung zu vermeiden (Abb. 68, Tab. 5, Nr. 5 und 6).

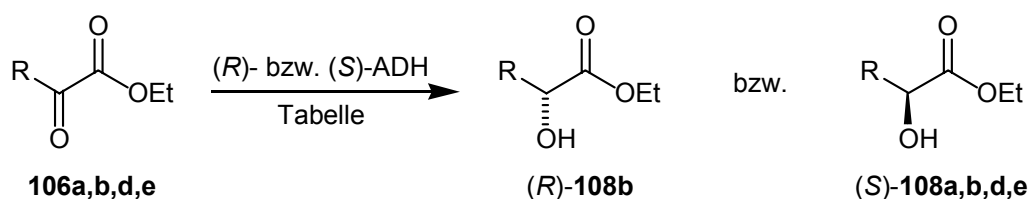


Abb. 68: *Batch*-Umsetzung der α -Ketoester

Tab. 5: *Batch*-Umsetzung der α -Ketoester

| Nr. | Rest | Bedingung | Ansatz | Ausbeute | <i>ee</i> -Wert | Produkt |
|-----|--------------|--|----------|----------|-----------------|-------------------|
| 1 | Me | (<i>S</i>)-ADH (250 U), NAD ⁺ (0.11 mmol), FDH (250 U), HCOONa (15 mmol) | 10 mmol | 78% | > 99% | (<i>S</i>)-108a |
| 2 | Et | (<i>R</i>)-ADH (600 U), NADPH (0.11 mmol), MgCl ₂ , <i>i</i> -PrOH | 20 mmol | 66% | > 99% | (<i>R</i>)-108b |
| 3 | Et | (<i>S</i>)-ADH (80 U), NAD ⁺ (0.11 mmol), FDH (80 U), HCOONa (100 mmol) | 10 mmol | 55% | > 99% | (<i>S</i>)-108b |
| 4 | Et | (<i>S</i>)-ADH (2500 U), NAD ⁺ (0.55 mmol), FDH (2500 U), HCOONa (150 mmol) | 100 mmol | 81% | > 99% | (<i>S</i>)-108b |
| 5 | <i>i</i> -Bu | (<i>S</i>)-ADH (250 U), NAD ⁺ (0.11 mmol), FDH (250 U), HCOONa (15 mmol) | 10 mmol | 17% | > 99% | (<i>S</i>)-108d |
| 6 | Ph | (<i>S</i>)-ADH (80 U), NAD ⁺ (0.11 mmol), FDH (80 U), HCOONa (100 mmol) | 10 mmol | - | - | (<i>S</i>)-108e |

Zusammenfassend zu den enzymatischen Reduktionen bleibt festzuhalten, dass die verwendeten Ansatzgrößen, Ausbeuten und *ee*-Werte ihresgleichen suchen.^{101, 103, 104, 109} Besonders deutlich wird dies, wenn man den für den Naturstoff benötigten α -Hydroxyester (*S*)-108b betrachtet.

Die Transformation der racemischen und enantiomerenreinen α -Hydroxyester **108** in die Ketone sollte in Adaption einer Syntheseidee von *L. E. Overman et al.*¹¹⁰ erfolgen. Dieser setzte L-Michsäureethylester **108a** mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid (TPSCl) zum geschützten TPS-Ester um, damit nachfolgend eine Monoaddition von Methyllithium zum

Tab. 6: Schutzgruppenoperationen an α -Hydroxyestern **108**

| Nr. | Rest | Bedingung | Ausbeute | <i>ee</i> -Wert | Produkt |
|-----|--------------|--------------------------------|----------|-----------------|---------------------------|
| 1 | Me | TBSCl, imid, THF, 0 °C | 77% | > 96% | (<i>S</i>)- 110a |
| 2 | Me | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 82% | > 99% | (<i>S</i>)- 110a |
| 3 | Et | TBSCl, imid, THF, 0 °C | 86% | - | <i>rac</i> - 110b |
| 4 | Et | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 100% | > 99% | (<i>R</i>)- 110b |
| 5 | Et | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 95% | > 99% | (<i>S</i>)- 110b |
| 6 | <i>i</i> -Pr | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 97% | - | <i>rac</i> - 110c |
| 7 | <i>i</i> -Bu | TBSCl, imid, THF, 0 °C | 80% | - | <i>rac</i> - 110d |
| 8 | <i>i</i> -Bu | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 85% | > 99% | (<i>S</i>)- 110d |
| 9 | Ph | TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0 °C | 100% | - | <i>rac</i> - 110e |

Die Darstellung der α -Hydroxyketone **84** gelang durch Addition von Methyllithium in der Kälte. Hierbei stellte sich heraus, dass bei der Reaktion ein sehr enges Innentemperaturfenster von -90 bis -95 °C eingehalten werden musste. Ging man mit der Temperatur herauf, so bildete sich durch doppelte Addition der tertiäre Alkohol; senkte man die Temperatur zu sehr herab, so fand keine Reaktion statt. Nach beendeter Metallreagenzzugabe wurde die Reaktion in der Kälte langsam mit TMSCl gequench, was den Vorteil hat, dass ein stabiles Halbacetal gebildet und überschüssig eingesetztes Lithiumreagenz abgefangen wird. Ohne TMSCl würde also das während der Reaktion entstehende und bei tiefen Temperaturen stabile, lithierte Halbacetal zum Keton zerfallen, was von nicht umgesetztem Methyllithium angegriffen werden könnte. Abschließend wird der gebildete Silylether mit 1M Salzsäure gespalten, so dass man die gewünschten Ketone **84** in schlechten bis akzeptablen Ausbeuten und im Regelfall ohne Veränderung des *ee*-Wertes erhielt. Somit wurde das für die Totalsynthese von Galbonolid A und B benötigte Keton (*S*)-**84b** in einer Ausbeute von 61% (umsatzbereinigt 80%) und unverändertem *ee*-Wert von 99% synthetisiert. Die schlechten Ausbeuten der anderen Ketone können mit den wesentlich geringeren Ansatzgrößen begründet werden, da hier die Innentemperaturkontrolle der stark exothermen Reaktion wesentlich schwieriger fiel und somit das Potential dieser Verbindungen noch nicht ausgeschöpft ist. Bei allen synthetisierten Ketonen konnte immer eine gewisse Menge Edukt reisoliert werden (Abb. 71, Tab. 7).

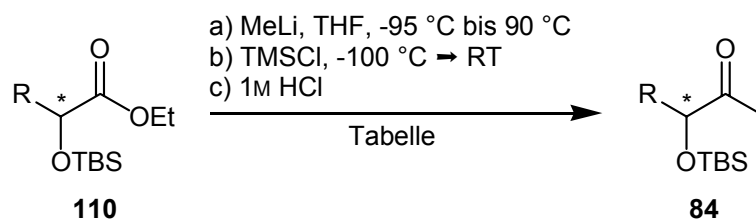


Abb. 71: Darstellung der α -Hydroxyketone **84**

Tab. 7: Darstellung der α -Hydroxyketone **84**

| Nr. | Rest | Ansatz | Ausbeute | <i>ee</i> -Wert | Produkt |
|-----|--------------|-----------|----------|-----------------|--------------------------|
| 1 | Me | 10 mmol | 55% | > 96% | (<i>S</i>)- 84a |
| 2 | Et | 10 mmol | 72% | - | <i>rac</i> - 84b |
| 4 | Et | 1 mmol | 12% | > 98% | (<i>R</i>)- 84b |
| 5 | Et | 4 mmol | 62% | > 99% | (<i>S</i>)- 84b |
| 6 | <i>i</i> -Pr | 1 mmol | 14% | - | <i>rac</i> - 84c |
| 7 | <i>i</i> -Pr | 10 mmol | 72% | - | <i>rac</i> - 84d |
| 8 | <i>i</i> -Bu | 1.18 mmol | 59% | > 99% | (<i>S</i>)- 84d |

Es lässt sich zusammenfassend über das Synthesekonzept der Enzymroute sagen, dass der für die Totalsynthese benötigte Baustein (*S*)-**84b** in einer vierstufigen Synthese mit eindrucksvoller Ansatzgröße und exzellentem *ee*-Wert synthetisiert wurde. Die angesprochene Flexibilität der Syntheseroute wurde dabei an einigen weiteren Beispielen eindrucksvoll unter Beweis gestellt.

3.3.2.2 Zum Synthesekonzept *HWE-Enders*

Da das SAMP-Hydraxon **96** bereits nach dem vorhergehenden Konzept (vgl. Kapitel 3.3.1.2) synthetisiert worden war, sollte nun die Synthese des Elektrophils **102** begonnen werden. Erste Versuche hatten dabei die Alkylierung von Diethylphosphits **111** mit 3-Chlor-2-chlormethylpropen zum Ziel. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes ergab, dass das gewünschte Phosphonat **112** nicht entstanden war. Es ist zu vermuten, dass u.a. eine doppelte Addition des Phosphits an das Elektrophil nicht verhindert werden konnte (Abb. 72).

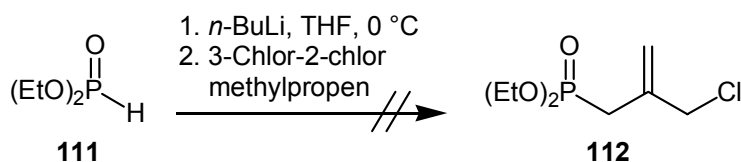


Abb. 72: Versuche zur Darstellung des Phosphonats **112**

Da sich also die Verwendung von 3-Chlor-2-chlormethylpropen als problematisch erwiesen hat, wurde auf die klassische Variante der *Arbuzov*-Reaktion zurückgegriffen. In Anlehnung an eine Vorschrift von *G. Büchi* und *H. Wüest* wurde Triethylphosphit mit Methallylchlorid umgesetzt und das Phosphonat **113** in 100% Ausbeute erhalten.¹¹³ Hierbei ist die katalytische Verwendung von Nickel(II)bromid von entscheidender Wichtigkeit, was auch von den Autoren und später noch häufiger in unserem Arbeitskreis bei *Arbuzov*-Reaktionen beobachtet wurde. Nachfolgend schloss sich die *N*-Bromsuccinimid vermittelte *Ziegler-Wohl*-Bromierung¹¹⁴ zur Synthese des Allylbromids **114** in moderater Ausbeute von 44% an (Abb. 73).

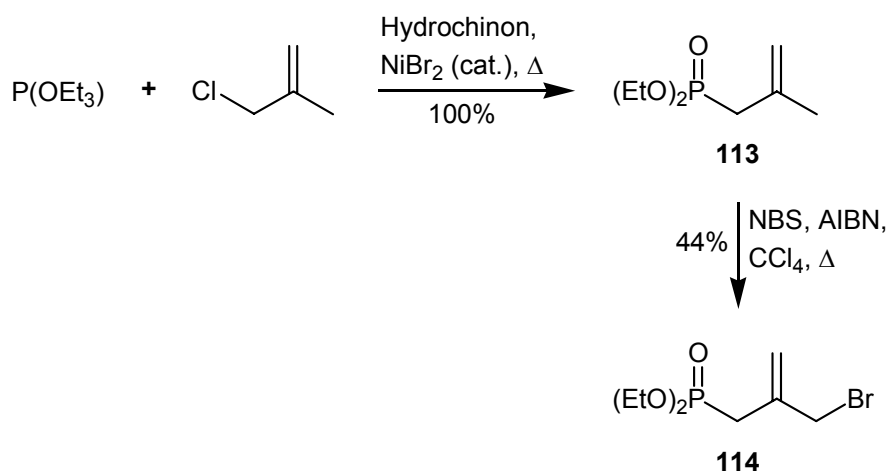


Abb. 73: Synthese des Allylbromids **114**

Nun sollte das SAMP-Hydrason **96** mit LDA deprotoniert und anschließend mit dem Phosphonatelektrophil **114** in α -Stellung alkyliert werden, um zum Synthesebaustein **115** zu gelangen. Es stellte sich allerdings bei der Durchführung der Synthese heraus, dass die gewünschte Reaktion nicht stattgefunden hatte, da höchstwahrscheinlich eine Transmetallierung unter Bildung des deprotonierten Phosphorreagenzes stattgefunden hat (Abb. 74).

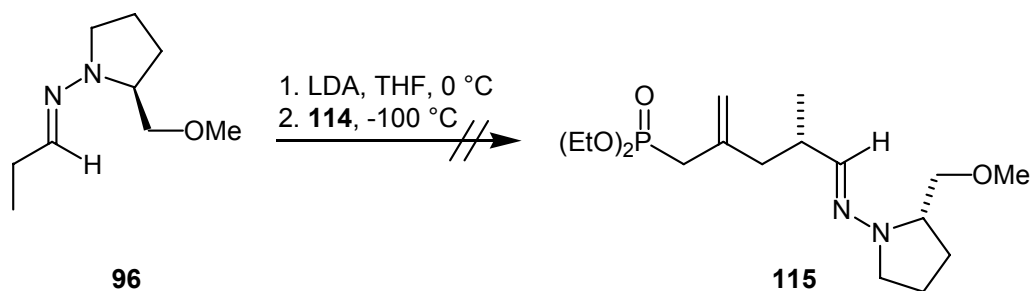


Abb. 74: Syntheseversuche zu Baustein **115**

Die vermutete Transmetallierung ließ die Idee aufkommen, den Phosphonsäureester **114** direkt zu deprotonieren und mit dem Keton **84b** zur Reaktion zu bringen. Zunächst wurden Standardbedingungen für die Deprotonierung von α -Phosphonsäureestern mit Lithiumbromid und Triethylamin angewendet,¹¹⁵ da ebenfalls eine Ausbildung eines Sechsring-Chelatkomplexes erhofft wurde. Es zeigte sich allerdings, dass keine Reaktion stattgefunden hatte, da anscheinend die Basenstärke zu gering war. Folglich wurde bei tiefen Temperaturen eine Deprotonierung mit *n*-BuLi angestrebt, was zur Reisolierung des Ketons führte. Es konnte dementsprechend die nucleophile Substitution des Broms am Phosphonsäureester **114** nicht unterdrückt werden. Die Umsetzung des unbromierten Phosphorreagenzes **113** mit NHMDS führte zur Isolierung des gewünschten Produktes **116** in einer geringen Ausbeute von 13% mit einem akzeptablen *E/Z*-Verhältnis von 6/1 (Abb. 75).

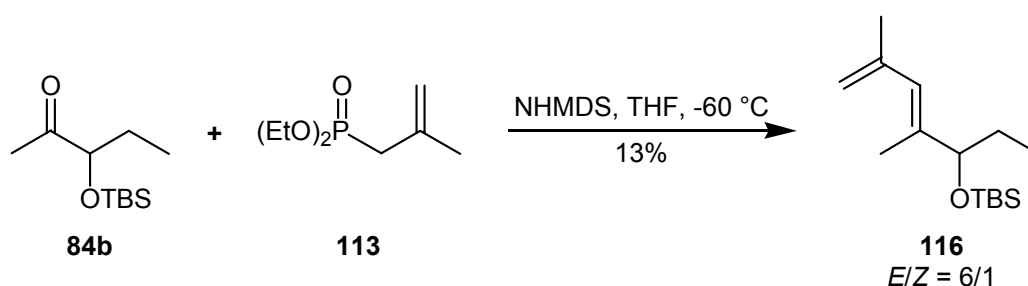


Abb. 75: HWE-Reaktion am α -Hydroxyketon **84b**

Da die erhaltene Ausbeute der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion sehr niedrig war und zudem eine nachfolgende allylische Bromierung wahrscheinlich mit schlechter Regio-selektivität verlaufen wäre, sollte eine neue Kupplungsstrategie erarbeitet werden.

3.3.3 Retrosynthesekonzept *Heck-Enzyme-Enders*

Das Grundkonzept der Retrosynthese des Aldehyds **83** wurde bereits in Kapitel 3.3.1 erläutert und soll zunächst beibehalten werden. Die neue retrosynthetische Analyse führt den Aldehyd **83** durch eine *Heck*-Kupplung auf das Olefin **117** und den geschützten Aldehyd **118** zurück, wobei als Schutzgruppe z.B. eine Nitrilfunktion bzw. ein Ethylen-glycolacetal in Frage käme. Der Aldehyd **118** selbst wäre schließlich auf die bewährte dia-stereoselektive α -Alkylierung des Bausteins **96** mit 2,3-Dibrompropen (**119**) als Elektro-phil möglich. Das Olefin **117** hingegen sollte auf das bereits synthetisierte Keton **84b** zurückführbar sein (Abb. 76).

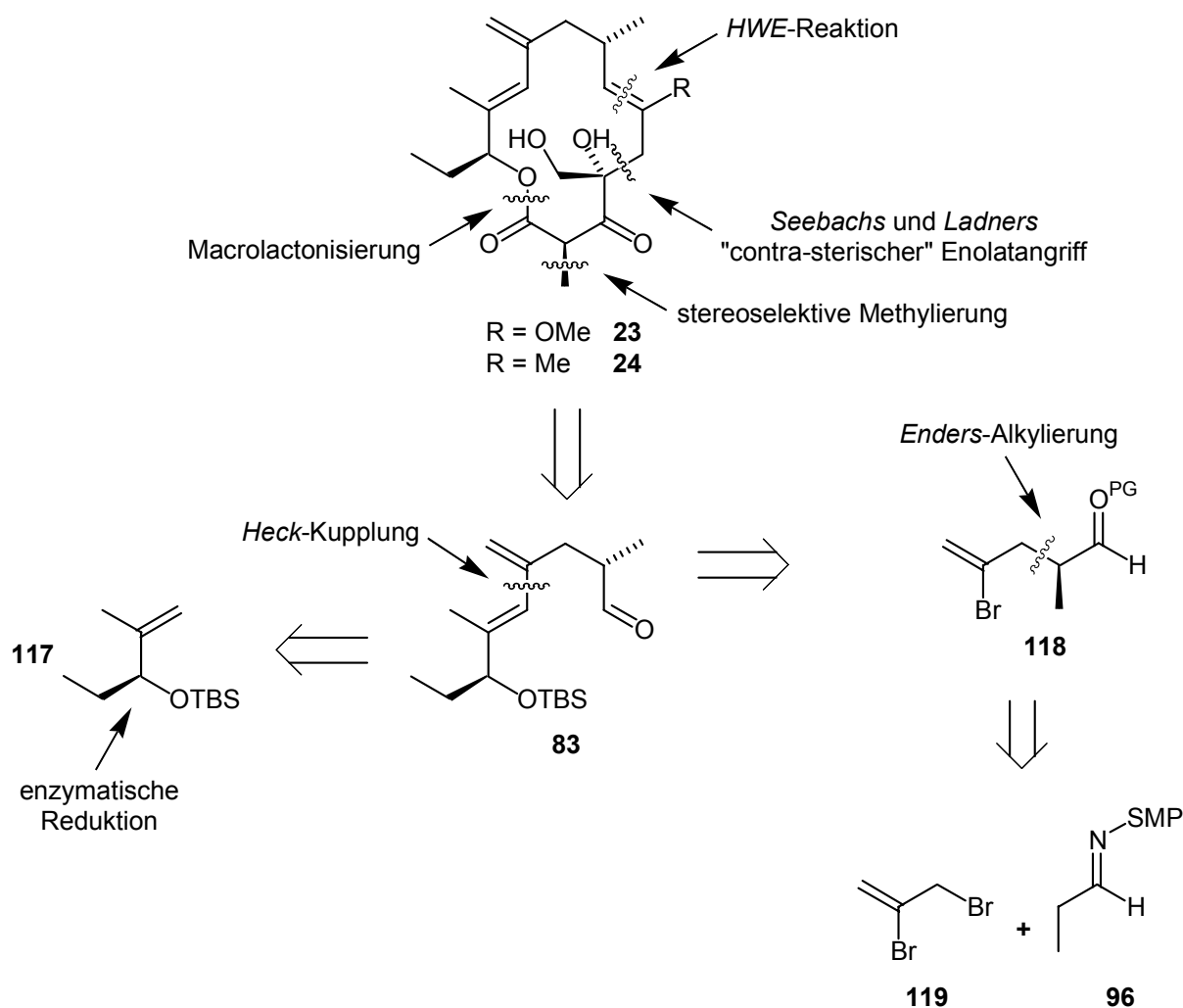


Abb. 76: Retrosynthesekonzept *Heck-Enzyme-Enders*

3.3.3.1 Zum Synthesekonzept *Enders*

Bei der *Heck*-Kupplung handelt es sich um eine palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfungsreaktion einer Aryl-, Alkyl- oder Vinylkomponente und eines Olefins.¹¹⁶ Im vorliegenden Fall könnte die vinyliche Komponente mit Abgangsgruppe theoretisch entweder aus dem Aldehyd oder dem α -Hydroxybaustein hervorgehen. Es ist aber hinlänglich bekannt, dass die Regioselektivität, mit welcher der intermediär gebildete Vinylpalladiumkomplexe addiert, maßgeblich von sterischen Faktoren beeinflusst wird: Der Angriff erfolgt bevorzugt an der terminalen Position der Doppelbindung.^{117,118} Somit schließt sich der Aldehydbaustein aufgrund des benötigten Substitutionsmusters als Olefinkomponente aus, was den retrosynthetische Ansatz bezüglich der 2-Bromvinylkomponente **118** erklärt. Auf der Suche nach einer geeigneten Schutzgruppe für die in *Heck*-Kupplungen nicht tolerierten freien Alkohole fiel eine Synthese von *R. C. Larock et al.*¹¹⁹ auf. Diese setzten Iodbenzol mit 1-Cyanocyclopenten **120** in guten Ausbeuten zum Nitrilbaustein **121** um (Abb. 77).

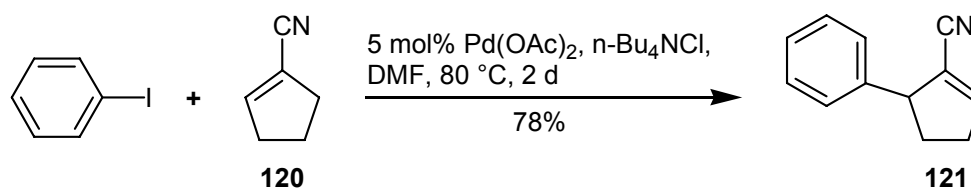


Abb. 77: Darstellung der Nitrilkomponente **121**

Zu diesem Zeitpunkt wurde sich an die vorhergehenden Arbeiten erinnert, bei welchen aus Aldehyd-Dimethyl- und Aldehyd-SAMP-Hydrasonen ungewollt bereits Nitrile gebildet wurden (3.3.1.2). Durch Arbeiten von *D. Enders* und *A. Plant*¹²⁰ ist seit längeren bekannt, dass Aldehyd-Dimethyl- und Aldehyd-SAMP-Hydrasone durch die Verwendung von MMPP über eine *Oxy-Cope*-Eliminierung in guten Ausbeuten und ohne Racemisierung in Nitrile überführt werden können. Nach Deprotonierung der Propanal-Hydrasone **95** und **96** mit LDA wurden diese mit 2,3-Brompropen **119** umgesetzt und die Vinylbromide **122** und **123** in sehr guter bzw. moderater Ausbeute (92% und 60%) erhalten. Der *de*-Wert des SAMP-Hydrasone **123** ist mit $\geq 96\%$ als exzellent zu bezeichnen. Die nachfolgende Nitrilbildung nach der MMPP-Methode erbrachte allerdings sehr unterschiedliche Ergebnisse. So konnte das Propanal-Dimethyl-Hydrason **122** in einer Ausbeute von 61% in das gewünschte Nitril *rac*-**124** überführt werden. Das Propanal-SAMP-Hydrason **123** erbrachte

trotz wiederholter Reaktionsführung im besten Fall 9% Ausbeute des gewünschten Produktes (*S*)-**124** mit einem recht guten *ee*-Wert von $\geq 92\%$ und das Edukt konnte ebenfalls nicht reisoliert werden. Mit Blick auf die vorhergehenden Ergebnisse ist festzustellen, dass die Nitrilbildung des SAMP-Hydrazons langsamer ist als die des Dimethyl-Hydrazons (vgl. Kapitel 3.3.1.2). Somit scheint die niedrige Ausbeute im Falle des SAMP-Hydrazons durch eine Oxidation der Vinylbromidfunktion erklärbar zu sein (Abb. 78).

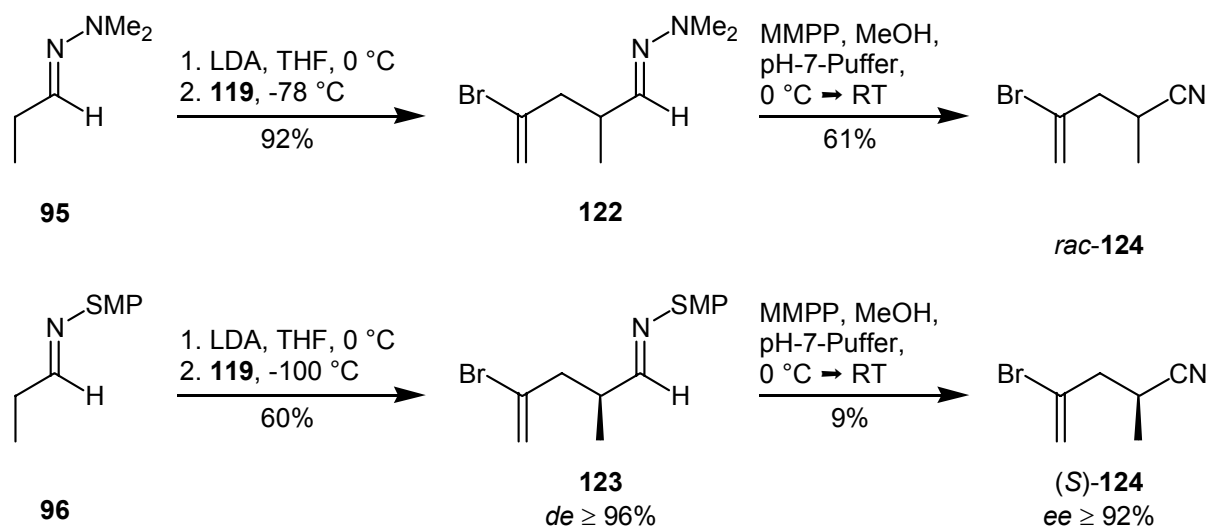


Abb. 78: Synthese der Nitrile *rac*-**124** und (*S*)-**124**

Da aus den oben erläuterten Gründen eine Syntheseführung über eine Nitrilschutzgruppe wenig aussichtsreich erschien, wurde im nachfolgenden die Hydrazongruppe entfernt und als Schutzgruppe ein Ethylenglykolacetal eingesetzt.

Weil der Aldehyd **125** der Hydrazonspaltung von **123** aufgrund des stereogenen Zentrums in zusätzlich homoallylischer Position besonders racemisierungsempfindlich erschien, wurden die Spaltungsmethoden⁶⁴ direkt an dem SAMP-Hydrazon **123** erprobt. Die zunächst versuchte Ozonspaltung ergab das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 27% und einem *ee*-Wert von 60%, so dass man eine erhebliche Racemisierung (*de*_{Edukt} $\geq 96\%$) und aufgrund der empfindlichen Doppelbindung eine geringe Ausbeute feststellen konnte (Tab. 8, Nr. 1). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Oxalsäurespaltung mit einer Ausbeute von 34% und einem *ee*-Wert von 66% (Tab. 8, Nr. 2). Gänzlich versagten hingegen die für das Stigmolonprojekt (3.1) so hervorragend geeigneten Ammoniumdihydrogenphosphat- und Kupfer(II)chlorid-vermittelten Spaltungen (Tab. 8, Nr. 3 und 4). Gemeinsam ist den letzten drei Spaltungsmethoden, dass sie alle eine lange Reaktionszeit in einem Was-

ser/THF-Gemisch benötigten. Hier wurde also der mögliche Grund für die Racemisierung vermutet, so dass mit der zwar stärker sauren aber wesentlich schnelleren Salzsäurespaltung eine effektivere Methode gefunden werden könnte. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass diese im nur sehr geringfügig mischbaren Zweiphasensystem Wasser/Pentan abläuft, also eine Grenzflächenreaktion stattfindet. So wurde das SAMP-Hydrizon **123** mit 3M Salzsäure für 15 Minuten zur Reaktion gebracht und nachfolgend die organische Phase mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Es resultiert der Aldehyd (*S*)-**125** in einer guten Ausbeute von 76% und unter leichter Racemisierung (*ee* = 81%) (Tab. 8, Nr. 5). In einem Testversuch wurde zur direkten Neutralisation festes Natriumhydrogencarbonat zur Reaktionslösung gegeben, wobei allerdings nur das Hydrizon isoliert werden konnte. Dieses bedeutet also, dass die Rückreaktion äußerst schnell abläuft, was die schlechten Ausbeuten der Reaktionen im Wasser/THF-Gemisch erklärt. Um den *ee*-Wert weiter zu steigern, wurde die Salzsäurespaltung bereits nach 5 Minuten abgebrochen, was zu einem nicht vollständigen Umsatz mit einer isolierten Ausbeute von 47% aber nur zu geringer Racemisierung mit einem *ee*-Wert von 90% führte (Abb. 79, Tab. 8, Nr. 6).

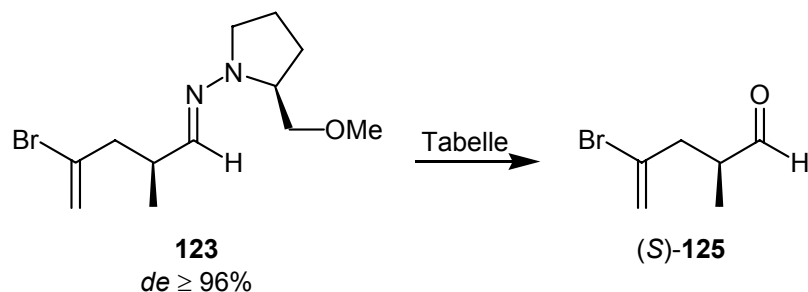


Abb. 79: Auxiliarspaltung des SAMP-Hydrazons **123**

Tab. 8: Auxiliarspaltung des SAMP-Hydrazons **123**

| Nr. | Bedingung | Ausbeute | <i>ee</i> -Wert |
|-----|---|----------|-----------------|
| 1 | Ozon | 27% | 60% |
| 2 | Oxalsäure | 34% | 66% |
| 3 | NH ₄ H ₂ PO ₄ (<i>de</i> = 64%) | 11% | 8% |
| 4 | CuCl ₂ (<i>de</i> = 63%) | 10% | 3% |
| 5 | 3M HCl/Pentan (15 min), dann NaHCO ₃ | 76% | 81% |
| 6 | 3M HCl/Pentan (5 min), dann NaHCO ₃ | 47% | 90% |

Anschließend wurde die Salzsäurespaltung auf das Propanal-Dimethyl-Hydrazon **122** übertragen, wobei die Reaktionszeit etwas länger gewählt wurde, so dass der Aldehyd *rac*-**125** in einer Ausbeute von 84% erhalten wurde. Das gewünschte Ethylenglykolacetal **126** konnte nach der bereits erprobten *Noyori*-Variante⁹⁴ (3.3.1.2) in sehr guter Ausbeute von 89% erhalten werden (Abb. 80).

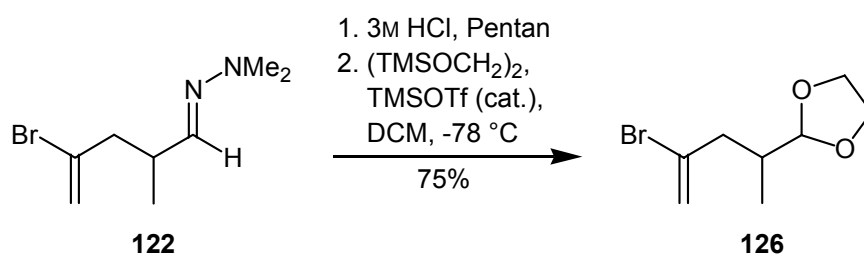


Abb. 80: Darstellung des *Heck*-Kupplungspartners **126**

Den gewünschten Kupplungspartner in guten Ausbeuten und nach kurzer Syntheseroute in Händen haltend wurde nun mit der Synthese des benötigten geschützten Olefins **117** fortgeföhren.

3.3.3.2 Zum Synthesekonzept *Heck*-Enzyme

Wie im Kapitel 3.3.2.1 bereits ausführlich beschrieben wurde, eignen sich Alkoholdehydrogenasen aus *Lactobacillus brevis* und *Rhodococcus erythropolis* hervorragend zur Synthese von hoch enantiomerenreinen α -Hydroxyestern **108**, die nachfolgend in enantiomerenreine α -Hydroxyketone **84** transformiert werden konnten. Aus diesen Ketonen sollten chirale 2-substituierte Allylalkohole synthetisiert werden, welche in der durchzuföhrenden *Heck*-Kupplung benötigt würden. Zur Synthese des Naturstoffes wurde zunähst das Olefin **127** gebraucht, welches aus dem Keton *rac*-**84b** mittels *Tebbe*-Reagenz¹²¹ in moderaten 73% Ausbeute dargestellt wurde. Ein Wechsel zu einer *Methylen-Wittig*-Reaktion resultierte in einer Ausbeuteverbesserung auf 81% (Abb. 81).

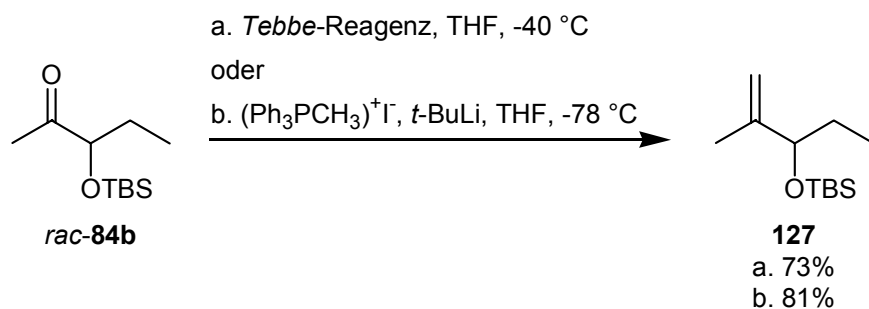


Abb. 81: Darstellung des Olefins **127**

Da nun alle Kupplungspartner für die *Heck*-Reaktion zur Verfügung standen, wurde versucht, das Vinylbromid **126** und das Olefin **127** mittels Palladiumkatalyse zum Dien **128** zu verknüpfen. Es wurde zunächst das erprobte Standardkatalysatorsystem¹²² aus dem luftstabilen Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin verwendet. Hierbei wird das Verhältnis Metall/Ligand auf 1/3 eingestellt, da sich gezeigt hat, dass der reaktive Komplex des Katalysezyklus aus $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{OAc})^-$ besteht.¹¹⁷ Das überschüssig scheinende Triphenylphosphin wird hierbei für die Reduktion des Palladium(II) benötigt. Als Protonenfänger der im Katalysezyklus durch β -Eliminierung entstehenden Protonen fungiert Triethylamin und DMF dient als dipolares aprotisches Lösungsmittel. Die angegebene Synthese wurde mit 10 mol% Palladium(II)acetat bei 90 °C durchgeführt, allerdings konnte nur die Zersetzung der Edukte beobachtet werden (Tab. 9, Nr. 1). Da die Verknüpfung des Vinylbromids **126** und des Olefins **127** für eine *Heck*-Reaktion eine sterisch ungewöhnlich anspruchsvolle Kombination darstellten, wurde für weitere Testversuche das 2-unsubstituierte Buten **129** eingesetzt. Aber auch hier ergaben die oben aufgeführten Reaktionsbedingungen nur die Zersetzung der Edukte bzw. eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur die Zurückgewinnung der Edukte (Tab. 9, Nr. 2 und 3). Nachfolgend sollte Silbercarbonat als Base mit Acetonitril als Lösungsmittel in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. Jeffery*¹²³ und *S. Bräse*¹²⁴ Verwendung finden. Diese Autoren stellten bei der *Heck*-Kupplung von freien Allylalkoholen fest, dass das Halogenidion des Palladium-Komplexes nach dem *syn*-Additions-Schritt durch das Silber(I) entfernt werden kann. Somit kann die entstehende Palladiumspezies bis zur β -H-Eliminierung durch σ -Donorwirkungen eines freien Elektronenpaares des Sauerstoffs stabilisiert werden, so dass die Eliminierung zum Enol und nachfolgende Tautomerisierung zum Keton unterdrückt wird. Anknüpfend an diese Idee wurde vermutet, dass die OTBS-Gruppe trotz ihres sterischen Anspruches ebenfalls eine solche σ -Donorwirkungen ausüben kann. Die Reaktion wurde

unter den angegebenen Bedingungen durchgeführt, wobei erste Ergebnisse bei Rückfluss wiederum zur Zersetzung führten (Tab. 9, Nr. 4). Dass die grundlegende Idee dennoch nicht falsch war, wurde gezeigt, als das Dien **130** bei Reaktionsführung bei Raumtemperatur in 22% Ausbeute isoliert werden konnte (Tab. 9, Nr.5).

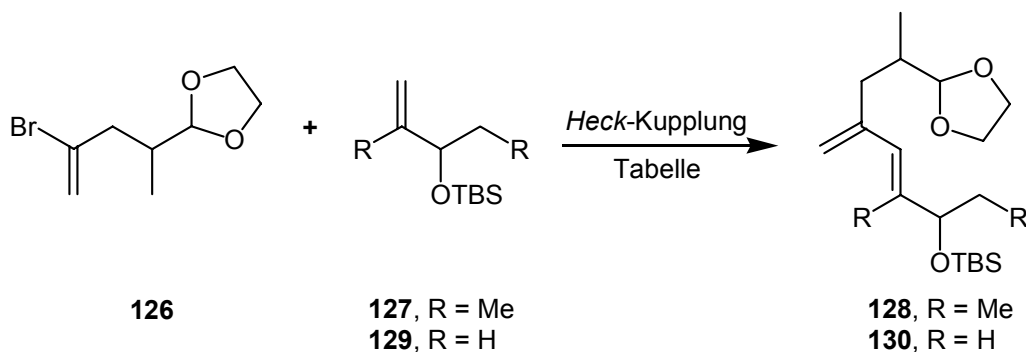


Abb. 82: Versuche zur *Heck*-Kupplung

Tab. 9: Versuche zur Optimierung der *Heck*-Kupplung

| Nr. | Edukt | Bedingung | Ausbeute |
|-----|------------|---|------------|
| 1 | 127 | 10 mol% Pd(OAc) ₂ , 30 mol% PPh ₃ , NEt ₃ , DMF, 90 °C | Zersetzung |
| 2 | 129 | 10 mol% Pd(OAc) ₂ , 30 mol% PPh ₃ , NEt ₃ , DMF, 90 °C | Zersetzung |
| 3 | 129 | 10 mol% Pd(OAc) ₂ , 30 mol% PPh ₃ , NEt ₃ , DMF, RT | Edukte |
| 4 | 129 | 10 mol% Pd(OAc) ₂ , 30 mol% PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ , MeCN, 90 °C | Zersetzung |
| 5 | 129 | 10 mol% Pd(OAc) ₂ , 30 mol% PPh ₃ , Ag ₂ CO ₃ , MeCN, RT | 22% |

Da trotz einiger Synthesanstrengungen die *Heck*-Kupplung in nur mäßigen Ausbeuten für den 2-unsubstituierten Fall **130** erfolgreich war, wurde im folgenden ein überarbeitetes Synthesekonzept entwickelt, welches eng mit den hier vorgestellten Ideen verknüpft ist.

3.3.4 Retrosynthesekonzept *Stille-Dizinn-Stille-Enders-Vinylierung-Enzyme*

Das Grundkonzept der Retrosynthese, welches bereits in Kapitel 3.3.1 erläutert wurde, soll geringfügig geändert werden. So soll das Vorläufermolekül für das Elektrophil **131** durch eine Verknüpfung der Vinylverbindung **132** und des Vinylstannans **133** mit Hilfe einer *Stille*-Kupplung entstehen. Die Vinylverbindung **132** soll mittels der großen Anzahl zur Verfügung stehender Methoden zur Synthese von Vinylverbindungen mit Abgangsgruppe letztendlich aus den durch enzymatische Reduktion erhaltenen α -Hydroxyestern generiert werden. Das Vinylstannan **133** ließe sich durch eine Reaktionsfolge aus α -Alkylierung an das Propanal-SAMP-Hydrazon **96** mit 2,3-Dibrompropan **119** (vgl. Kapitel 3.3.3.1), *Wittig*- oder einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion und einer *Dizinn-Stille*-Kupplung entwickeln. Der Vorteil dieser Syntheseführung gegenüber der Synthese des Aldehyds **83** und nachfolgender *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion liegt in der höheren Konvergenz der Syntheseroute und der Einsparung aller Schutzgruppenoperationen (Abb. 83).

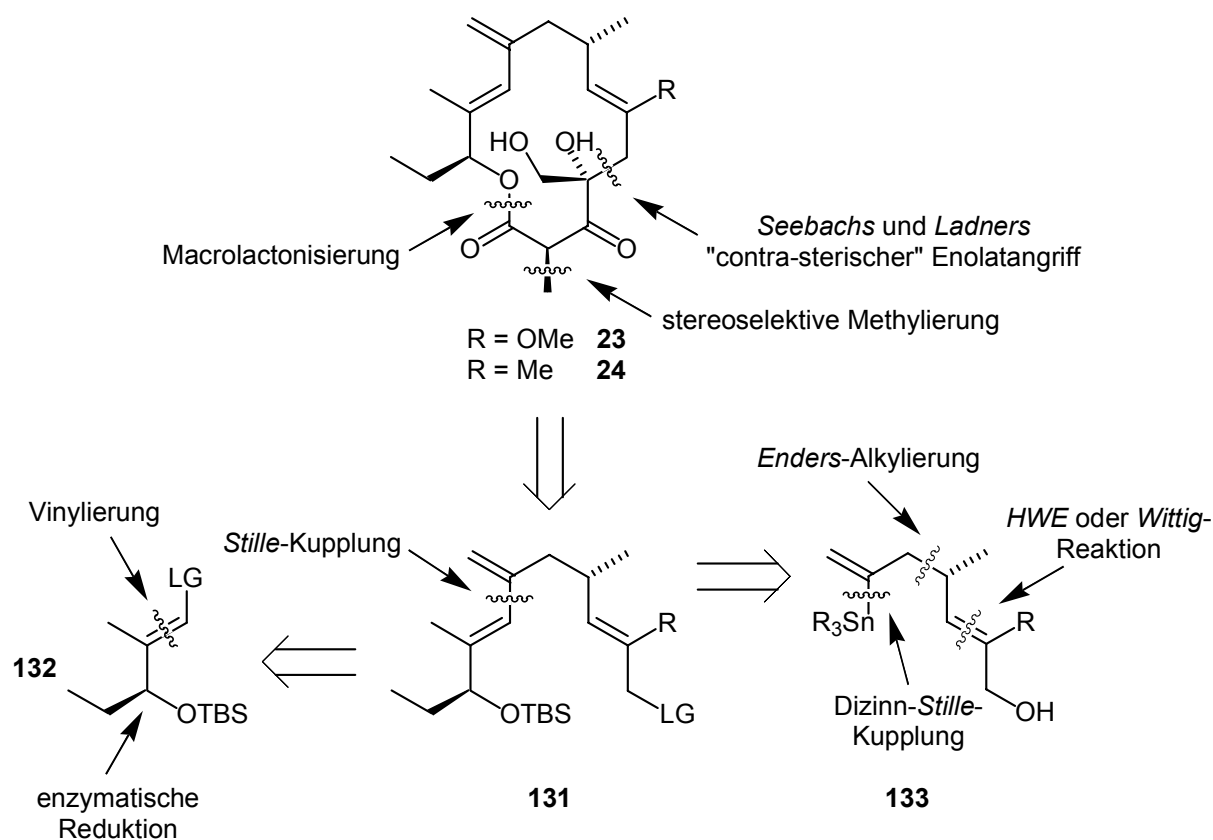


Abb. 83: Retrosynthesekonzept *Stille-Dizinn-Stille-Enders-Vinylierung-Enzyme*

3.3.4.1 Zum Synthesekonzept Dizinn-*Stille-Enders*

Bei der *Stille*-Kupplung¹²⁵ handelt es sich wie bei der *Heck*-Kupplung um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion, wobei allerdings eine Organozinnverbindung mit einem Kohlenstoffelektrophil unter C-C-Verknüpfung zur Reaktion gebracht wird. Mechanistisch betrachtet wird unter oxidativer Addition eine Palladium(0)-Spezies mit dem Kohlenstoffelektrophil umgesetzt. Der gebildete Palladium(II)-Komplex wird durch Transmetallierung mit der Zinnverbindung in eine Palladium(II)-Verbindung überführt, die bereits beide zu kuppelnden Reste enthält, so dass schließlich durch reduktive Eliminierung das Substitutionsprodukt unter Regeneration des Katalysators entsteht.^{126, 127} Als extremen Vorteil der *Stille*- gegenüber der *Heck*-Kupplung ist der Erhalt der *E/Z*-Geometrie der häufig eingesetzten Vinylstannane und Vinylhalogenide bzw. -triflate zu nennen. Zudem sind Schutzgruppenoperationen im allgemeinen nicht nötig,¹²⁸ so dass im vorliegenden Fall ein Vinylstannan vom Typ **133** direkt in die *Stille*-Kupplung eingesetzt werden könnte. Hierbei wurde die Anordnung der Stannyl- und der Abgangsgruppe nach der in der Retrosynthese angegebenen Form maßgeblich durch die höhere Konvergenz dieser Syntheseführung beeinflusst.

Der Anstoß eine Syntheseoperation mittels einer Dizinn-*Stille*-Kupplung durchzuführen, kam durch eine Totalsynthese von *L. E. Overman et al.*,¹²⁹ der einem Protokoll von *W. D. Wulff et al.*¹³⁰ folgend, das Vinyltriflat **134** mit Hexamethyldizinn (**135**) zur Vinylzinnverbindung **136** in guten Ausbeuten kuppeln konnte (Abb. 84).

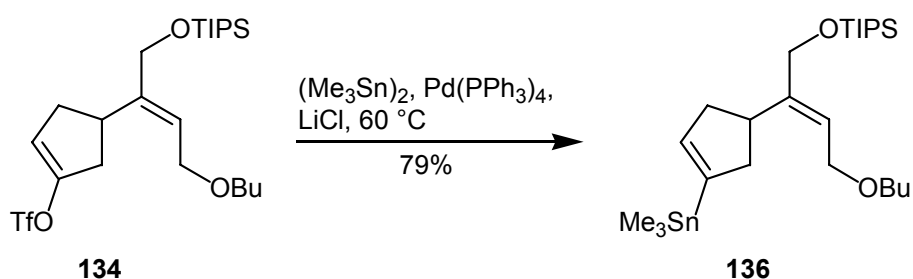


Abb. 84: Dizinn-*Stille*-Kupplung nach *L. A. Overman et al.*¹²⁹

Wohl wissend, dass nahezu alle vinyllischen Dizinn-*Stille*-Kupplungen von Vinyltriflaten ausgehen, sollte hier aufgrund der äußerst erfolgreichen α -Alkylierung des Propanal-SAMP-Hydrazons **96** mit 2,3-Dibrompropen nach *Enders* die weniger reaktiven Vinylbromide experimentell erschlossen werden (vgl. Kapitel 3.3.3.1). Wie bereits berichtet, konnten die Aldehyde *rac*- und (*S*)-**125** mittels der Salzsäurespaltung in guten Ausbeuten

und im Falle der optisch aktiven Verbindung mit hohem *ee*-Wert synthetisiert werden. Zunächst war ausgehend von diesen Aldehyden die Synthese von Galbonolid B geplant, da die im Folgeschritt einer *Wittig*- oder *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion entstehenden Methyl substituierten Ester **137** im Gegensatz zu den Methoxy substituierten im Falle von Galbonolid A weniger sensitiv erschienen. Es sei aber an dieser Stelle auf *Z*-selektive *Wittig*-Reaktionen mit Methoxy-substituierten Phosphoniumyliden und *i*-Butanal nach *P. Seneci et al.*¹³¹ hingewiesen, so dass dieser Schritt der Synthese als möglich erachtet werden konnte. Um die beiden Phosphor vermittelten Olefinierungsreaktionen vergleichen zu können, wurde das nicht käufliche Phosphoniumylid **138** aus *D,L*-2-Brompropansäureethylester durch Umsetzung mit Triphenylphosphin in Toluol und nachfolgender Deprotonierung mit 2M Natronlauge in einer Gesamtausbeute von 70% erhalten (Abb. 85).

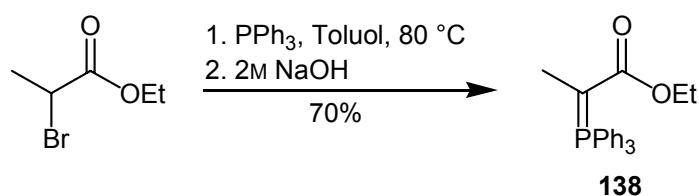


Abb. 85: Darstellung des Phosphorylids **138**

Zunächst wurde die für α -alkylierte enantiomerenreine Aldehyde erprobte Methode (vgl. Kapitel 1.3.2) der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion unter *Roush-Masamune*-Bedingungen¹³² mit Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)-propanoat (**139**) synthetisch verfolgt. Es zeigte sich, dass der gewünschte Ester *rac*-**137** ausgehend vom racemischen Aldehyd *rac*-**125** in sehr guter Ausbeute von 85% und einem akzeptablen *E/Z*-Verhältnis von 6.5/1 gebildet wurde (Tab. 10, Nr. 1). Die Übertragung auf den enantiomerenreinen Aldehyd (*ee* = 81%) zeigt bei leicht verbesserter Ausbeute eine Verringerung des *E/Z*-Verhältnisses und dramatischer eine deutliche Abnahme des *ee*-Wertes auf 69% (Tab. 10, Nr. 2). Erfreulicherweise zeigte die Umsetzung des Aldehyds *rac*-**125** mit dem Phosphor-reagenz **138** ebenfalls eine sehr gute Ausbeute (92%) ohne das es zur Bildung des *Z*-Isomeren kam (Tab. 10, Nr. 3). Die nachfolgende Verwendung des enantiomerenreinen Aldehyds (*S*)-**125** ergab den Ester (*S*)-**137** in unvermindertem *ee*-Wert von 89% in sehr guter Ausbeute als einzelnes Isomer (Abb. 86, Tab. 10, Nr.4).

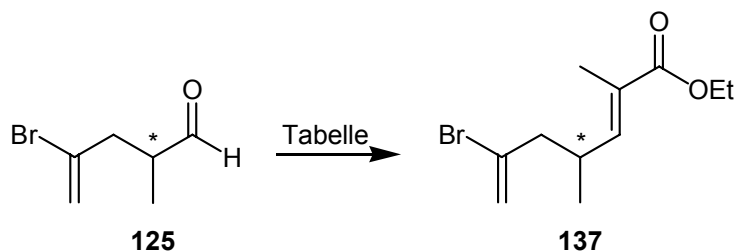


Abb. 86: Darstellung des Esters **137**

Tab. 10: Darstellung des Esters **137**

| Nr. | Edukt | Bedingung | Ausbeute | <i>E/Z</i> | <i>ee</i> -Wert |
|-----|--|------------------------------|----------|--------------|-----------------|
| 1 | <i>rac</i> - 125 | 139 , DBU, LiCl, MeCN | 85% | 6.5/1 | - |
| 2 | (<i>S</i>)- 125 , <i>ee</i> = 81% | 139 , DBU, LiCl, MeCN | 90% | 4.8/1 | 69% |
| 3 | <i>rac</i> - 125 | 138 , DCM, Δ | 92% | nur <i>E</i> | - |
| 4 | (<i>S</i>)- 125 , <i>ee</i> = 89% | 138 , DCM, Δ | 89% | nur <i>E</i> | 89% |

Da davon ausgegangen wurde, dass bei den Aufreinigungsschritten der teilweise empfindlichen Verbindungen zur Synthese des Esters (*S*)-**137** eine große Menge Produkt verloren ging, wurde in einem großen Ansatz in einer *one-pot*-Strategie 10 mmol des SAMP-Hydrazons **96** alkyliert, gespalten und mit dem *Wittig*-Reagenz umgesetzt. Es stellte sich heraus, dass der Ester (*S*)-**137** in einem *E/Z*-Gemisch von 40/1 entstand, was nur aufgrund des großen Ansatzes detektierbar war. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des unerwünschten Isomers ist der Ester in einer Ausbeute von 59% über drei Stufen und einem *ee*-Wert von 92% erhalten worden. Dieses entspricht einer Ausbeuteverbesserung von 34% bzw. der ca. zweieinhalbfachen Molmenge (Abb. 87).

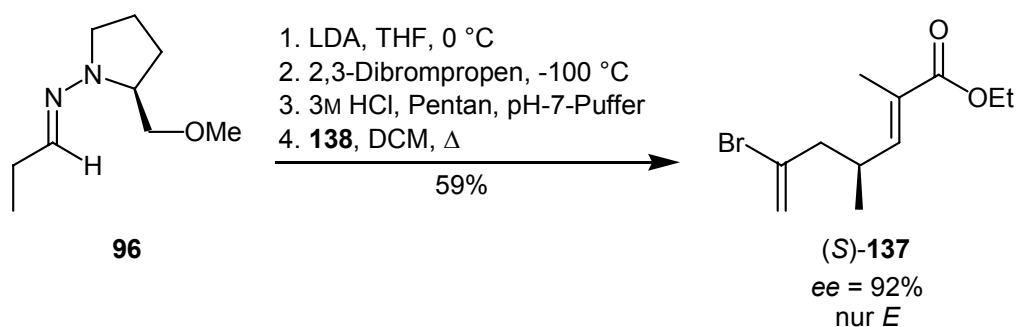


Abb. 87: *one-pot*-Synthese des Esters (*S*)-**137**

Im nachfolgenden wurde der Ester **137** in Dichlormethan mit DIBAL-H zum Allylalkohol **140** reduziert. Es stellt sich heraus, dass unter Verwendung von DIBAL-H als Lösung in Hexan der racemische Allylalkohol *rac*-**140** in einer sehr guten Ausbeute von 91% erhalten wurde. Unter Verwendung von DIBAL-H als Lösung in Dichlormethan für den optisch aktiven Allylalkohol (*S*)-**140** konnte die Ausbeute auf 94% gesteigert werden. Der *ee*-Wert lag erwartungsgemäß unverändert bei 92%. Ebenfalls konnte die *E/Z*-Geometrie nun zweifelsfrei durch eine NOE-Messung bestätigt werden (Abb. 88).

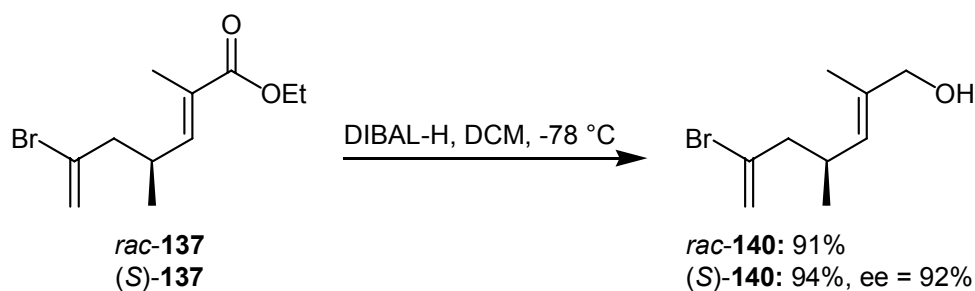


Abb. 88: DIBAL-H Reduktion der Ester **137**

Wie eingangs dieses Kapitels erläutert, ist es möglich, *Stille*-Kupplungen mit Molekülen durchzuführen, die freie Alkoholgruppen tragen.¹²⁸ Dennoch sind keine Beispiele bekannt, bei welchen *Dizinn-Stille*-Kupplungen an Aryl- oder Alkenylbromiden mit freien Alkoholfunktionen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Im vorliegenden Fall sollte versucht werden, die Methode von *L. E. Overman et al.*¹²⁹ auf den Allylalkohol **140** zu übertragen. Erste Versuche sollten zudem mit dem weit weniger toxischen Hexabutyl-dizinn gemacht werden. Die Reaktionsmischung aus dem Allylalkohol **140**, dem aktiven Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysator und Lithiumchlorid zur Aktivierung der Palladiumspezies wird in einem geschlossenen Gefäß in THF auf 100 °C erhitzt. Es zeigte sich, dass im wesentlichen die Edukte zurückerhalten wurden. Es ist hierbei zu vermuten, dass das Hexabutyldizinn sterisch zu anspruchsvoll ist (Tab. 11, Nr. 1). Aus diesem Grunde wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen Hexamethyldizinn als Zinnquelle eingesetzt und so mit dem racemischen Vinylbromid *rac*-**140** die stannylierte Verbindung *rac*-**141a** in einer sehr guten Ausbeute von 79% erhalten (Tab. 11, Nr. 2). Da sich bei neueren Untersuchungen zur *Stille*-Kupplung^{126, 127} und auch im späteren Verlauf dieser Arbeit herausgestellt hat, dass *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) als dipolar aprotisches Lösungsmittel häufig eine drastische Ausbeutesteigerung hervorruft, sollten die angeführ-

ten Versuchsbedingungen mit NMP anstelle von THF erneut durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass das Methyl-substituierte Stannan *rac*-**141a** nicht gebildet wurde, da Zersetzung eintrat (Tab. 11, Nr. 4). Im Falle des Butyl-substituierten Stannans *rac*-**141b** kam es hingegen zur Bildung des gewünschten Produktes, wenngleich in einer schlechten Ausbeute von 23% (Tab. 11, Nr. 3). Eine mögliche Erklärung gibt die Aktivität der gebildeten Palladiumkomplexe. Qualitativ kann ausgesagt werden, dass die in NMP gebildeten Palladiumkomplexe reaktiver sind, was im Falle des Hexabutylidzinns zur Reaktion und im Falle des Hexamethyldzinns zur Zersetzung führt. Festzuhalten bleibt, dass die Reaktion mit Hexamethyldizinn in THF zum Erfolg geführt hat und aus diesem Grunde auf den enantiomerenreinen Allylalkohol (*S*)-**140** übertragen wurde. Hierbei zeigte sich allerdings, dass die Reaktion aufgrund verstärkter Bildung eines Nebenproduktes empfindlich gegen ein *upscaling* reagiert, so dass die Ausbeute auf 63% absank. Positiv hervorzuheben ist allerdings, dass der *ee*-Wert unverändert bei 92% lag (Tab. 11, Nr. 5).

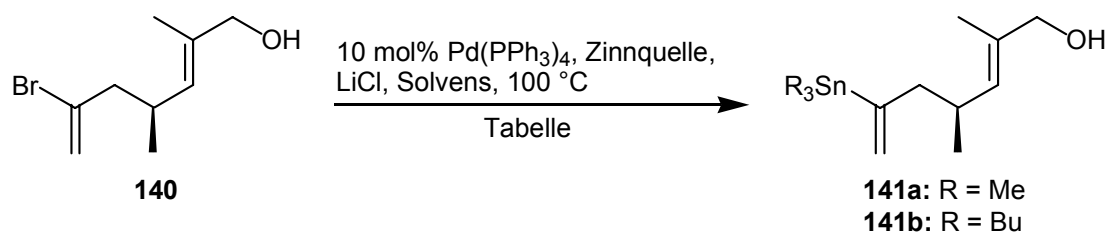


Abb. 89: Dizinn-*Stille*-Kupplung an Allylalkohol **140**

Tab. 11: Dizinn-*Stille*-Kupplung an Allylalkohol **140**

| Nr. | Edukt | Zinnquelle | Solvens | Ausbeute | <i>ee</i> -Wert |
|-----|--|-----------------------------------|---------|------------|-----------------|
| 1 | <i>rac</i> - 140 | (Bu ₃ Sn) ₂ | THF | Edukte | - |
| 2 | <i>rac</i> - 140 | (Me ₃ Sn) ₂ | THF | 79% | - |
| 3 | <i>rac</i> - 140 | (Me ₃ Sn) ₂ | NMP | Zersetzung | - |
| 4 | <i>rac</i> - 140 | (Bu ₃ Sn) ₂ | NMP | 23% | - |
| 5 | (<i>S</i>)- 140 , <i>ee</i> = 92% | (Me ₃ Sn) ₂ | THF | 63% | 92% |

Zusammenfassend kann über die Retrosynthesestrategie *Dizinn-Stille-Enders* festgehalten werden, dass es gelungen ist, den gewünschten Kupplungspartner für die nachfolgende *Stille*-Kupplung in hoher Enantiomerenreinheit über eine bislang unbekannte Kupplung von 1-Brom-1-alkyl substituierten Alkenen mit Hexamethyldizinn zu synthetisieren.

Somit wurde eine große Motivation gewonnen, mit der Synthese des Kohlenstoffelektrophils **131** fortzufahren.

3.3.4.2 Zum Synthesekonzept Vinylierung-Enzyme

Die nächste Aufgabe bestand darin, ein Kohlenstoffelektrophil vom Typ **132** mit hoher *E*-Selektivität von Synthesevorläufern der hoch enantioselektiven enzymatischen Reduktion zu generieren. Eine für diesen Fall häufig in Naturstoffsynthesen angewendete Reaktion^{133, 134} stellt die Zirconocendichlorid-katalysierte Carboaluminierung mit anschließendem Metall-Iod-Austausch nach *E. Negishi et al.*^{135, 136} dar. Mechanistisch betrachtet wird hierbei eine Alkylgruppe - im Regelfall eine Methyl-Gruppe - von einer Trialkylaluminium Verbindung auf das Zirconocendichlorid übertragen, welches eine *syn*-Addition an ein Alkin eingeht. Nach spontaner Transmetallierung mit der Aluminiumverbindung wird nach Quenchen der Reaktion mit Iod ein Alkenyliodid erhalten.^{137, 138} Zur Erprobung der Reaktionsbedingungen wurde Phenylacetylen **142** unter Zirconocendichlorid-Katalyse mit Trimethylaluminium in Anlehnung an *E. Negishi et al.*¹³⁶ umgesetzt und nach Iodolyse das *E*-Vinylidiod **143** als alleiniges Isomer in 63% Ausbeute isoliert (Abb. 90).

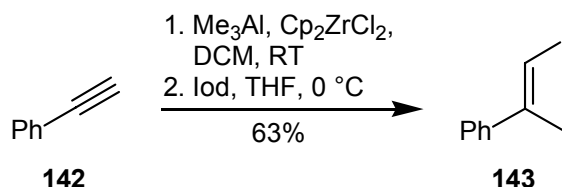


Abb. 90: *Negishi*-Reaktion zur Synthese des *E*-Vinylidiods **143**

Eine klassische Methode zur Darstellung der Acetylenverbindungen stellt die *Corey-Fuchs*-Reaktion¹³⁹ dar, in welcher ein Aldehyd mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in ein 1,1-Dibromalken und nachfolgend mit *n*-Butyllithium in das Alkin überführt wird. Ein Nachteil dieser Methode gegenüber neueren Ein-Schritt-Varianten der Alkenbildung, die allerdings alle auf demselben Prinzip basieren, ist die Zwei-Schritt-Strategie.

Es sollte also zunächst aus dem racemischen α -Hydroxyester *rac*-**110b** der Aldehyd **144** gebildet werden, was mit DIBAL-H gelingen sollte. Es zeigte sich jedoch, dass der Aldehyd **144** äußerst instabil war und trotz unterschiedlicher Aufarbeitungsmethoden der Reduktion nur stark verunreinigt erhalten wurde, was durch ¹H- sowie ¹³C-NMR bewiesen

werden konnte. In den nachfolgenden Syntheseoperationen wurde folglich die Rohlösung eingesetzt (Abb. 91).

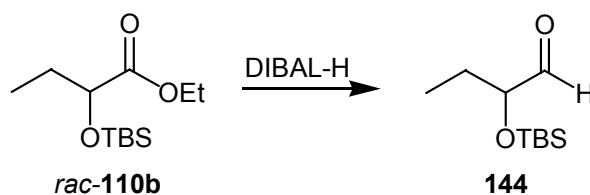


Abb. 91: Darstellung des Rohaldehyds **144**

Zur Synthese des Acetylierungsreagenzes wurde zunächst *p*-Toluolsulfonylazid (**145**) in quantitativer Ausbeute aus *p*-Toluolsulfonylchlorid dargestellt¹⁴⁰ und anknüpfend daran nach einer Vorschrift von *M. Vandewalle et al.*¹⁴¹ mit Dimethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat zum (1-Diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**146**) diazotiert (Abb. 92).

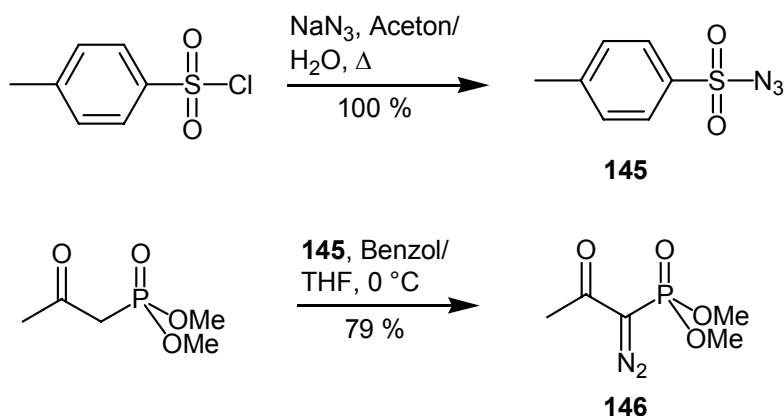


Abb. 92: Darstellung von (1-Diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**146**)

In Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Ohira*¹⁴² sollte nun der rohe Aldehyd **144** mit dem Diazophosphonat **146** unter basischen Bedingungen in Methanol zum Alkin **147** umgesetzt werden. Es wird angenommen, dass als Zwischenstufe die deprotonierte Form des instabilen *Seyferth*-Reagenzes¹⁴³ durch Eliminierung der Acetylgruppe gebildet wird. Bedauerlicherweise führte diese Reaktion und auch die Übertragung auf andere TBS-geschützte Aldehyde nicht zum gewünschten Produkt (Abb. 93).

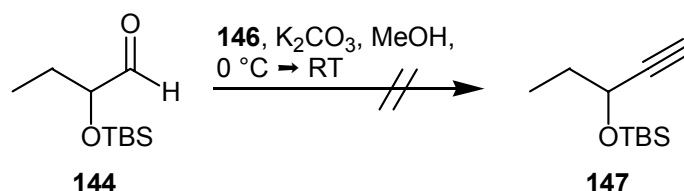


Abb. 93: Versuch zur Alkindarstellung nach *S. Ohira*

Eine weitere Methode zur Synthese von Alkinen stellt die unter Verwendung von Dibrommethyltriphenylphosphoniumbromid verlaufende Addition an Aldehyde nach *P. Michel, A. Rassat et al.*¹⁴⁴ dar. Die Übertragung dieser Methode auf den vorliegenden Fall führte nach Analyse des Roh-NMR und GC-MS zur Bildung des Alkins **147** in ca. 8% Ausbeute. Jedoch konnte in diesem Fall aufgrund keiner ermittelbaren Anfärbelösung für die Dünnschichtchromatographie und der äußerst geringen UV-Absorption keine reine Probe erhalten werden. Ein möglicher Grund für die schlechte Ausbeute ist, dass der Aldehyd aufgrund der erläuterten Isolierungsprobleme nur roh eingesetzt werden konnte (Abb. 94).

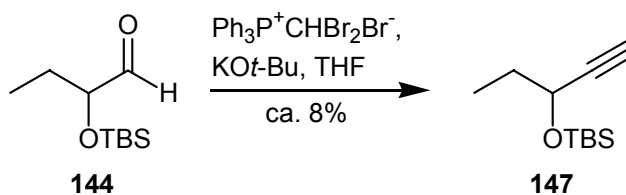


Abb. 94: Bildung des Alkins **147** nach *P. Michel, A. Rassat et al.*

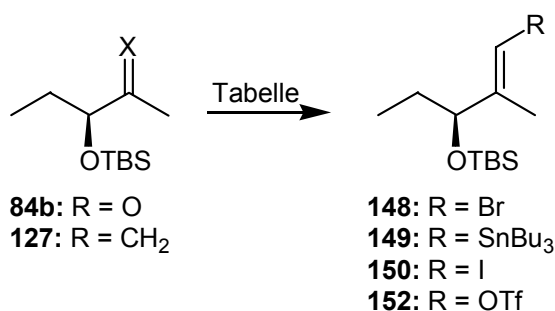
Die bisher unbefriedigenden Ergebnisse und eine persönliche Mitteilung von *E. Negishi*,¹⁴⁵ dass aufgrund eigener unveröffentlichter Ergebnisse geschützte α -Hydroxyalkine nur in schlechten Ausbeuten umsetzbar sind, führte zu einer Veränderung der Syntheseroute.

Das nun angestrebte Projekt sah die direkte Bildung einer Vinylverbindung mit Abgangsgruppe vor. Zunächst kam die Idee auf, die gewünschte Vinylfunktion ausgehend vom bereits synthetisierten Olefin **127** mittels einer Metathesereaktion^{146, 147} einzuführen. Es zeigte sich jedoch, dass die aufgrund der Leichtflüchtigkeit des eingesetzten Vinylbromids gewählte Reaktionstemperatur von 10 °C mit dem klassischen *Grubbs*-Katalysator in Toluol zu niedrig war. Somit wurde nicht das gewünschte Produkt **148** sondern nur das Edukt isoliert (Tab. 12, Nr. 1). Da neuere Veröffentlichungen¹⁴⁸ auf den Vorteil *N*-heterocyclischer Carbene in der Metathese wegen höherer Stabilität und Aktivität verweisen,

wurde die Reaktion mit dem luftstabilen *Enders*-Carben¹⁴⁹ durchgeführt. Allerdings wurden hierbei, wie auch im Falle des bei Raumtemperatur eingesetzten Vinyltributylzinn zur Gewinnung eines Vinylstannans **149**, nur die Edukte zurückgewonnen (Tab. 12, Nr. 2 und 3). Nachfolgend wurde die Verwendung von Brommethyltriphenylphosphoniumbromid ins Auge gefasst. Ältere Arbeiten von *M. Matsumoto* und *K. Kuroda*¹⁵⁰ beschreiben, dass nach Deprotonierung Brommethylen-triphenylphosphan gebildet wird, welches durch Umsetzung mit Aldehyden Vinylbromide in guten *Z*-Selektivitäten liefert. Durch Adaption dieser Methode auf Ketone konnten *B. M. Trost et al.*¹⁵¹ feststellen, dass bei Ketonen der Angriff im Gegensatz zu Aldehyden im wesentlichen nicht von elektronischen sondern von sterischen Faktoren beeinflusst wird, so dass man *E*-Vinylbromide erhält. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das vorliegende Keton *rac*-**84b** ergab trotz mehrerer Optimierungsversuche das gewünschte Produkt **148** in sehr geringen Ausbeuten von 9% und als 1/1 *E/Z*-Isomerengemisch (Tab. 12, Nr. 4). Da *G. Stork et al.*¹⁵² ähnlich wie *M. Matsumoto* und *K. Kuroda* durch Verwendung von deprotoniertem Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid hoch selektiv zu *Z*-Vinyljodiden kamen, wurde unter der Annahme, dass der sterische Einfluss des Iods größer ist, die Synthese des Vinyljodids **150** experimentell erschlossen. Bedauerlicherweise konnte in diesem Fall ungeachtet einiger Optimierungsanstrengungen das gewünschte Produkt nur in Spuren im Roh-NMR detektiert werden (Tab. 12, Nr. 5). Ebenfalls wurde versucht, ein Triflat als Abgangsgruppe einzuführen. Daher wurde in Anlehnung an *Z.-Q. Xu et al.*¹⁵³ aus Diethyl-(hydroxymethyl)-phosphonat in quantitativer Ausbeute (Diethoxyphosphinyl)-methyltriflat (**151**) dargestellt. Da sehr wohl bekannt ist, dass dieses Triflat im Normalfall als Elektrophil verwendet wird, wurde zur Deprotonierung des Phosphorreagenzes eine Temperatur von -78 °C gewählt und bei dieser Temperatur auch das Keton *rac*-**84b** zugegeben. Es zeigte sich allerdings bei Verwendung diverser sterisch anspruchsvoller Basen, dass nach Erwärmen der Lösung auf Raumtemperatur nicht das gewünschte Produkt **152** gebildet wurde, sondern nur die Substitutionsreaktion stattgefunden hatte (Tab. 12, Nr. 6). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die verwendeten deprotonierten Phosphorreagenzien bei hohen Temperaturen instabil, hingegen das eingesetzte Keton *rac*-**84b** bei tiefen Temperaturen aufgrund des großen sterischen Anspruchs zu unreaktiv ist.

In der Naturstoffsynthese bedient man sich bei der Transformation von Aldehyden in Vinyljodid häufig der *Takai*-Reaktion,¹⁵⁴ die im Regelfall die gewünschten Alk-1-enyljodide in sehr hoher *E*-Selektivität und akzeptablen Ausbeuten von ca. 50 bis 70% lie-

fert.¹⁵⁵ Mechanistisch betrachtet inserieren bei dieser Reaktion zunächst zwei Moleküle Chrom(II)chlorid in ein Molekül Iodoform unter Ausbildung einer geminalen Dichromspezies mit Chrom in der Oxidationsstufe +3. Diese Spezies reagiert als Nucleophil mit einer Carbonylfunktion unter anschließender Eliminierung der Chromoxidspezies $(X_2Cr)_2O$ ($X = Cl$ oder I), so dass sterisch bedingt ein *E*-Vinyljodid gebildet wird.¹⁵⁶ Wie *K. Takai et al.* schon bei der Entdeckung der Reaktion zeigen konnten, ist ein Einsatz von Ketonen ebenfalls möglich, wenn auch die Ausbeuten - wie allgemein festgestellt wird - wesentlich schlechter sind.^{49, 157} Im vorliegenden Fall wurde das Keton *rac*-**84b** mit Chrom(II)chlorid (Acros) und Iodoform in THF bei 0 °C zusammengebracht und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, damit sich die geminale Dichromspezies ausbilden kann. Nachfolgend wurde das Keton zugegeben und die Reaktionsmischung für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Erfreulicherweise erbrachte diese Reaktionsführung das racemische Vinyljodid *rac*-**150** als reines *E*-Isomer in einer für Ketone moderaten Ausbeute von 41% (Tab. 12, Nr. 7). Da die *E*-Geometrie des Vinyljodides durch eine NOE-Messung zweifelsfrei bestätigt wurde, konnte nun das enantiomerenreine Keton (*S*)-**84b** den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen, und in einer Ausbeute von 40% als reines *E*-Isomer (*S*)-**150** und mit einem exzellenten *ee*-Wert von > 99% erhalten werden (Tab. 12, Nr. 8). Von verschiedenen Seiten wird berichtet, dass die *Takai*-Reaktion sehr empfindlich gegenüber der Qualität des eingesetzten Chrom(II)chlorids ist. Deshalb wurde die Reaktion nochmals mit dem enantiomerenreinen Keton (*S*)-**84b** nach den oben erwähnten Bedingungen, allerdings mit Chrom(II)chlorid der Firma Alfa durchgeführt und das Vinyljodid (*S*)-**150** in einer Ausbeute von 35% und einem *ee*-Wert von > 99% erhalten. Interessant bei diesem Reaktionsansatz ist allerdings, dass 63% des eingesetzten Ketons reisoliert wurden, so dass die Ausbeute umsatzbereinigt auf enorme 96% ansteigt (Tab. 12, Nr. 9). Es soll an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass die *ee*-Werte durch Rückschluss aus der Folgestufe zweifelsfrei bestimmt wurden, da das sehr empfindliche Vinyljodid keine Basislinientrennung mittels GC bzw. HPLC an chiraler stationärer Phase zeigte (Abb. 95).

Abb. 95: Darstellung von *Stille*-KupplungspartnernTab. 12: Darstellung von *Stille*-Kupplungspartnern

| Nr. | Edukt | Bedingung | Ausbeute | <i>E/Z</i> | <i>ee</i> -Wert | Produkt |
|-----|--------------------------|---|-------------------|--------------|-----------------|--------------------------|
| 1 | 127 | 5 mol% <i>Grubbs</i> -Katalysator, DCM, RT, dann 10 °C, Vinylbromid | Edukt | - | - | 148 |
| 2 | 127 | 5 mol% <i>Grubbs</i> -Katalysator, 10 mol% <i>Enders</i> -Carben, Toluol, RT, dann 10 °C, Vinylbromid | Edukt | - | - | 148 |
| 3 | 127 | 5 mol% <i>Grubbs</i> -Katalysator, 10 mol% <i>Enders</i> -Carben, Toluol, RT, dann Vinyltributylzinn | Edukte | - | - | 149 |
| 4 | <i>rac</i> - 84b | (Ph ₃ PCH ₂ Br) ⁺ Br ⁻ , NHMDS, THF, -78 °C, dann Keton, → -20 °C | 9% | 1/1 | - | 149 |
| 5 | <i>rac</i> - 84b | (Ph ₃ PCH ₂ I) ⁺ I ⁻ , NHMDS, THF, RT, dann -78 °C, Keton | Spuren | n.b | - | <i>rac</i> - 150 |
| 6 | <i>rac</i> - 84b | (MeO) ₂ P(O)CH ₂ OTf, div. Basen, THF, -78 °C, dann Keton | Edukt | - | - | 152 |
| 7 | <i>rac</i> - 84b | CrCl ₂ (Acros), CHI ₃ , THF, 0 °C, dann Keton, Δ | 41% | nur <i>E</i> | - | <i>rac</i> - 150 |
| 8 | (<i>S</i>)- 84b | CrCl ₂ (Acros), CHI ₃ , THF, 0 °C, dann Keton, Δ | 40% | nur <i>E</i> | > 99% | (<i>S</i>)- 150 |
| 9 | (<i>S</i>)- 84b | CrCl ₂ (Alfa), CHI ₃ , THF, 0 °C, dann Keton, Δ | 36% (96% u.b.) | nur <i>E</i> | > 99% | (<i>S</i>)- 150 |

Es konnte gezeigt werden, dass die Synthese des Vinyljodids **150** in für Ketone guter bzw. unter Berücksichtigung des Umsatzes hervorragender Ausbeute generiert werden konnte. In allen Fällen zeigt sich, dass das Verhältnis der *E/Z*-Isomere wahrscheinlich aufgrund der sterisch äußerst anspruchsvollen TBS-Gruppe zu 100% auf Seiten des *E*-Isomeren lag.

Da der exzellente *ee*-Wert der enzymatischen Reduktion mit > 99% erhalten blieb, kann alles in allem von einer sehr guten Synthese des Vinyliodids als Kupplungspartner für die *Stille*-Kupplung berichtet werden, so dass nachfolgend mit Versuchen zur Kupplung der Bausteine **141a** und **150** fortgesetzt wurde.

3.3.4.3 Zum Synthesekonzept *Stille*

Äußerst motiviert durch die Synthese beider Kupplungspartner in mustergültigen Enantiomerenüberschüssen und für die Substitutionsmuster sehr guten Ausbeuten, wurde der nächste Schlüsselschritt der Syntheseroute angegangen. Hierzu wurden erste Versuche zunächst an racemischen Proben entwickelt, da diese einerseits noch einfacher zu synthetisieren waren als die enantiomerenreinen und zum anderen, um festzustellen, ob ein *matched/mismatched*-Verhalten bei der Kupplung vorliegt. Gerade der letzte Aspekt ist für eine Kupplung der enantiomerenreinen Bausteine wichtig, da der *ee*-Wert des Vinyliodids **149** auf der Vorstufe nicht bestimmt werden konnte. Es sei zusätzlich erläutert, dass nur bei Bildung eines 1/1 Diastereoisomerengemisches davon ausgegangen werden darf, dass die verschiedenen Enantiomeren keine Differenzierung bei der Kupplung ausüben. Somit könnte bei Übereinstimmung des *de*-Wertes der enantiomerenreinen Kupplung mit dem *ee*-Wert des eingesetzten Stannans **141a** geschlussfolgert werden, dass das eingesetzte Vinyliodid enantiomerenrein vorliegt.

Da gute Ergebnisse bei der *Dizinn-Stille*-Kupplung in Anlehnung an die Bedingungen von *L. E. Overman et al.*¹²⁹ erzielt wurden, sollten diese Bedingungen zunächst auf das Stannan *rac*-**141a** und das Vinyliodid *rac*-**150** übertragen werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass es bei dieser Reaktionsführung nur zur Zersetzung der eingesetzten Edukte kam. Es kann jedoch vermutet werden, dass das Vinyliodid bei den verwendeten Temperaturen nicht stabil ist (Tab. 13, Nr. 1). Auf bahnbrechende Entdeckungen von *V. Farina, L. S. Liebeskind et al.*¹⁵⁸ zum „Kupfer-Effekt“ aufmerksam geworden, wurden die Reaktionsbedingungen entsprechend geändert. Diese untersuchten gemeinsam die Kupplung von Vinyltributylstannan mit Iodbenzol unter Verwendung verschiedener Katalysatoren. Hierbei wurde festgestellt, dass durch Zugabe von Kupfer(I)iodid durch Komplexbildung die Dissoziation eines Liganden nach der oxidativen Addition des Palladiums in die Kohlenstoff-Iod-Bindung wesentlich beschleunigt wird, so dass der Transmetallierungsschritt mit dem Stannan daraus resultierend erheblich schneller abläuft. Ebenfalls erweist sich der schwache Ligand Triphenylarsan als bedeutend geeigneter als der stärkere Ligand Triphenylphosphin wie ebenso die Verwendung von NMP als hoch

Ligand Triphenylphosphin wie ebenso die Verwendung von NMP als hoch polares Lösungsmittel. Des weiteren wird in dieser Veröffentlichung bereits angedeutet, dass es denkbar ist, eine Palladium-freie *Stille*-Kupplung durchzuführen. Begründet wird dieses dadurch, dass wahrscheinlich eine Sn/Cu-Transmetallierung stattgefunden hat. Als Vorläufer für die Palladiumspezies wurde im vorliegenden Fall Palladiumdibenzylidenacetone $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ verwendet, welches einen Ligandenaustausch mit Triphenylarsan eingeht. Nach Zusatz von Kupfer(I)iodid, des Stannans *rac*-**141a** und des Vinyljodids *rac*-**150** wurde in NMP auf 40 °C erwärmt. Das hierbei gebildete Produktgemisch konnte nicht definiert werden; allerdings wurden die Edukte verbraucht. Festzustellen ist, dass viele ^1H - und ^{13}C -NMR Signale im Doppelbindungsbereich zu finden waren (Tab. 13, Nr. 2). *P. J. Kocienski et al.*¹³⁴ und *G. Pattenden et al.*¹⁵⁹ stellten bei neueren Arbeiten zu ihren Naturstoffsyntheseprojekten fest, dass sich weiterführende Arbeiten von *L. S. Liebeskind et al.*¹⁶⁰ auf sterisch anspruchsvolle *Stille*-Kupplungen übertragen lassen. Der Grundgedanke der Arbeiten von *L. S. Liebeskind et al.* war die Palladium-freie *Stille*-Kupplung. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass unter stöchiometrischem Einsatz von Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (CuTC) die Kupplung von Vinyltributylstannanen und Vinyljodiden ohne Zusatz von Palladium möglich ist. Bedeutend ist hierbei, dass die Rückreaktion einer intermediär gebildeten R_3SnX -Spezies durch den Einsatz von CuTC ($\text{X} = \text{TC}$) mit NMP als Lösungsmittel verhindert werden kann. Hoffend, dass diese Bedingungen auch auf den gegenwärtigen Fall übertragbar waren, wurde CuTC **151** in Anlehnung an die Literatur^{160, 161} dargestellt. Die beiden Kupplungspartner *rac*-**141a** und *rac*-**150** wurden unter Einsatz von 1.5 eq CuTC in NMP zur Reaktion gebracht, wobei nach Aufarbeitung ein interessantes Resultat beobachtet wurde. Im ^1H - und ^{13}C -NMR wurden wieder viele Signale im Doppelbindungsbereich auffindig gemacht, wovon wiederum keines dem Produkt zugeordnet werden konnte; allerdings konnte das Vinyljodid *rac*-**150** aus der Reaktion isoliert werden (Tab. 13, Nr. 3). Dies lässt den äußerst interessanten Gedanken aufkommen, dass der Palladium-Triphenylarsan-Komplex zwar die Fähigkeit besitzt, in das Vinyljodid *rac*-**150** zu insertieren, es allerdings aufgrund von Rückreaktionen mit dem gebildeten Trimethylzinniodid zu unerwünschten Nebenreaktionen kam, die während des Reaktionsverlaufes dominant wurden. Im Gegensatz dazu ist CuTC ein sehr gutes Reagenz für die Sn/Cu-Transmetallierung, die transmetallierte Spezies hingegen nicht geeignet für die Insertion in die sterisch abgeschirmte Kohlenstoff-Iod-Bindung. Folglich sollte eine Kombination aus beiden Methoden den gewünschten Erfolg beschern. Und in der

Tat stellte sich heraus, dass mit Kupplungsbedingungen von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Triphenylarsen und portionsweiser Zugabe von CuTC zur Reaktionslösung der gewünschte Effekt erreicht werden konnte. Es konnte somit das Trien *rac*-**153** in einer äußerst guten Ausbeute von 59% als 1/1-Diastereomergemisch isoliert werden (Tab. 13, Nr. 4). Gerade in der neueren Zeit wurden viele *Stille*-Reaktionen besonders in Anwesenheit von Tri-2-furylphosphin (TFP) oder auch Tri-*o*-tolylphosphin durchgeführt.¹⁶² Da diese beiden Liganden zumindest die Vermeidung des toxischen Triphenylarsans zulassen würden, sollten sie unter den oben erprobten Bedingungen getestet werden. Es stellte sich heraus, dass auch diese beiden Liganden erfolgreich in der Synthese des Triens *rac*-**153** eingesetzt werden konnten, wenn auch die Ausbeuten mit 50% für Tri-2-furylphosphin bzw. 54% für Tri-*o*-tolylphosphin etwas geringer waren (Tab. 13, Nr. 5 und 6). Wie *V. Farina et al.*¹⁶³ bei der Untersuchung diverser Phosphinliganden im Vergleich zu Triphenylarsan feststellten, liegen die unterschiedlichen Ausbeuten im wesentlichen nicht an den unterschiedlichen Tolman'schen Kegelwinkeln, sondern hauptsächlich in der verschiedenen Basizität der Liganden und damit der Stabilität der Palladiumkomplexe begründet. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Triphenylarsan als Ligand die besten Eigenschaften im diskutierten System aufweist und aus diesem Grunde auf die enantiomerenreinen Verbindungen übertragen wurde. Zur vollsten Zufriedenheit wurde festgestellt, dass die Reaktion der Kupplungspartner (*S*)-**141a** und (*S*)-**150** in einer Ausbeute von 57% und einem *de*-Wert von 92% nach ¹H-NMR das Trien (*S,S*)-**153** ergab (Tab. 13, Nr. 7). Zur Überprüfung der Konfiguration von (*S,S*)-**153** wurden NOE-Messungen durchgeführt, welche den Erhalt der Doppelbindungsgeometrie bestätigten, dagegen leider keine Aussagen über die relative Konfiguration der stereogenen Zentren zueinander zuließen. Schließlich bleibt festzuhalten, dass nach den obigen Aussagen somit auf einen *ee*-Wert von > 99% für das Vinyljodid (*S*)-**150** zurückgeschlossen werden konnte und dadurch ein Enantiomerenüberschuss von > 99% für (*S,S*)-**153** gefolgert werden konnte (Abb. 96).

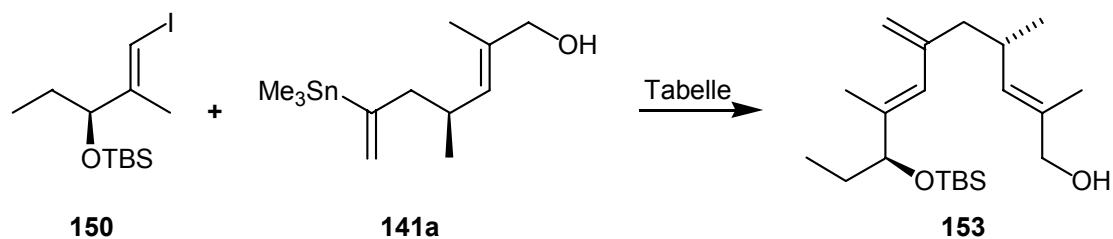


Abb. 96: Schlüsselschritt der *Stille*-Kupplung zum Trien **153**

Tab. 13: Schlüsselschritt der *Stille*-Kupplung zum Trien **153**

| Nr. | Edukt | Bedingung | Ausbeute | <i>de</i> -Wert | Produkt |
|-----|---------------------|---|--|-----------------|-----------------------------|
| 1 | (<i>rac, rac</i>) | Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, THF, 100 °C | Zersetzung | - | <i>rac</i> - 153 |
| 2 | (<i>rac, rac</i>) | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , CuI, NMP, 40 °C | undefinierbar; aber viele NMR-Signale im Doppelbindungsbereich | - | <i>rac</i> - 153 |
| 3 | (<i>rac, rac</i>) | CuTC, NMP, RT | Vinyliodid, keine Sn-Vbg.: aber viele NMR-Signale im Doppelbindungsbereich | - | <i>rac</i> - 153 |
| 4 | (<i>rac, rac</i>) | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , CuTC (Zugabe por- tionsweise), NMP, RT | 59% | 0% | <i>rac</i> - 153 |
| 5 | (<i>rac, rac</i>) | Pd ₂ (dba) ₃ , TFP, CuTC (Zugabe por- tionsweise), NMP, RT | 50% | 0% | <i>rac</i> - 153 |
| 6 | (<i>rac, rac</i>) | Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>o</i> -Tol) ₃ , CuTC (Zugabe portionsweise), NMP, RT | 54% | 0% | <i>rac</i> - 153 |
| 7 | (<i>S, S</i>) | Pd ₂ (dba) ₃ , AsPh ₃ , CuTC (Zugabe por- tionsweise), NMP, RT | 57% | 92% | (<i>S, S</i>)- 153 |

Insgesamt ist festzustellen, dass sich in der ganzen Literatur keine Beispiele mit solcher sterisch anspruchsvollen Substituenten wie im vorliegenden Fall finden lassen.¹⁵⁵ Einzig und allein *G. Pattenden et al.*¹⁵⁹ und *D. R. Williams et al.*¹⁶⁴ konnten mit ähnlich sterisch anspruchsvollen Substitutionsmustern Ausbeuten von 60% bzw. 50% erzielen. Infolgedessen erscheint die Aussage angemessen, dass die Synthese des Schlüsselbausteins (*S, S*)-**153** unter den gegebenen Voraussetzungen mit guter Ausbeute unter Erhalt der *E/Z*-Geometrie und sehr respektablem Diastereoisomeren- bzw. exzellentem Enantiomerenüberschuss von 92% bzw. von > 99% erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Somit konnten bereits zwei der vier stereogenen Zentren und alle Doppelbindungsanteile hochselektiv in einem 10-gliedrigen Baustein der 14-gliedrigen Ringstruktur von Galbonolid B erfolgreich eingefasst werden, ohne dass der gesetzte Grundsatz der Flexibilität eingeschränkt werden

musste. Ebenfalls ist hervorzuheben, dass eine quasi-Formalsynthese des Naturstoffes gelungen ist, da in der Retrosynthese von *B. Tse*⁴⁹ das Trien **153** anstatt mit einer TBS- mit einer SEM- Schutzgruppe verwendet wird (vgl. Kapitel 1.3.2).

3.3.5 Retrosynthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch eine dirigierende Gruppe

In den vorangegangenen Kapiteln wurde in Anlehnung an die einzige bekannte Totalsynthese von Galbonolid B⁴⁹ der „contra-sterische“ Enolatangriff nach *Seebach* und *Ladner* in das Retrosynthesekonzept aufgenommen, welcher nun mit Erreichen einer quasi-Formalsynthese (vgl. Kapitel 3.3.4.3) gegen eine neuartige konvergente Synthesemethode ausgetauscht werden sollte. Nach den bereits erläuterten Schritten der stereoselektiven Methylierung und der Macrolactonisierung (vgl. Kapitel 3.3.1) würde man ausgehend von den Galbonoliden zu dem Baustein **154** gelangen. Der tertiäre Alkohol **154** soll in diesem Fall nach Umacetalisierung durch einen diastereoselektiven Angriff der metallierten Spezies **155** an das Dioxanonsystem **156** gebildet werden. Eine dirigierende Gruppe im (*S*)-konfigurierten Dioxanonsystem sollte den Angriff von der *Si*-Seite abschirmen, so dass eine *ball-like-structure* mit (*S*)-Konfiguration am neugebildeten Stereozentrum entsteht. Wie leicht ersichtlich ist, wäre die metallierte Spezies durch Metall-Halogen-Austausch letztlich auf das Trien **153** (vgl. Kapitel 3.3.4.3), das Elektrophil auf 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on zurückzuführen (Abb. 97).

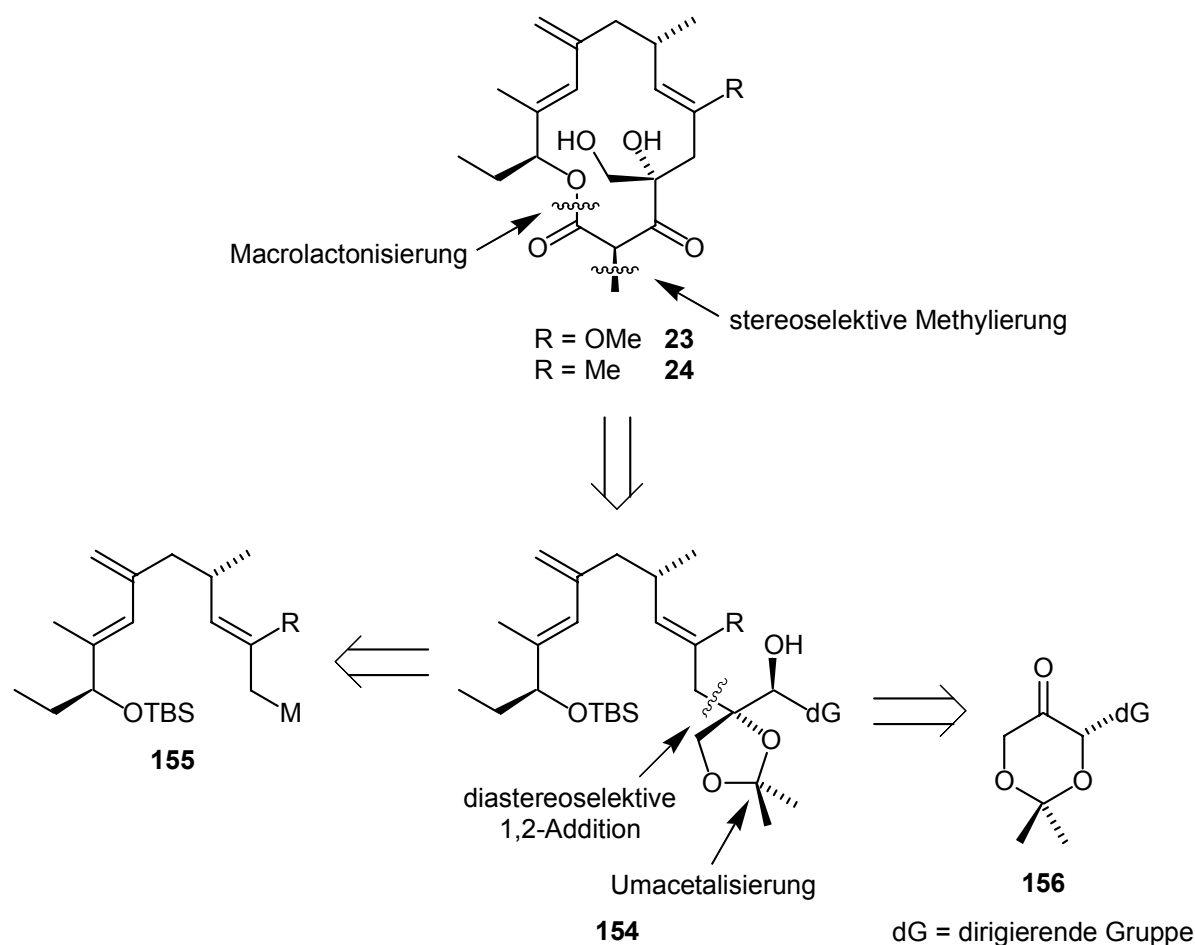


Abb. 97: Retrosynthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch eine dirigierende Gruppe

3.3.5.1 Zum Synthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch einen Selen- oder Schwefel-Substituenten als dirigierende Gruppe

Aus der Literatur ist wohl bekannt, dass sich Schwefel und besonders Selen durch oxidative Methoden wie zum Beispiel durch Verwendung von NIS,¹⁶⁵ Natriumperiodat¹⁶⁶ oder Wasserstoffperoxid¹⁶⁷ entfernen lassen. Dieses ließ sie als ideale Abgangsgruppen und aufgrund des sterischen Anspruches als hervorragend dirigierende Gruppe erscheinen. Diese Tatsache bedenkend, wurde eine retrosynthetische Überlegung angestellt, die hier der leichteren Verständlichkeit wegen in der Syntheserichtung erläutert wird. An das chirale α -substituierte Dioxanonsystem **156** mit einem Organoselen- oder Organoschwefel-Substituenten als dirigierender Gruppe (dG) wird ein Metallreagenz addiert, so dass man Verbindung **157** erhält. Durch oxidative Entfernung der dG wird durch die freien Elektronenpaare des benachbarten Sauerstoffs die entstehende positive Ladung in **158** stabilisiert. Die positive Ladung kann aber auch durch das andere Sauerstoffatom der

Acetalgruppierung stabilisiert werden, wodurch mit **159** ein stabileres Kation aufgrund der zwei Methylgruppen mit +I-Effekt entstehen sollte. Stabilisierung sollte dieses Kation durch die Addition der freien Hydroxygruppe in **159** und die nachfolgende Eliminierung eines Protons erfahren. Demgemäß sollte man mit Aldehyd **161** eine Verbindung erhalten können, die dem Gleichgewicht entzogen ist und in der nachfolgenden Syntheseroute leicht funktionalisierbar wäre (Abb. 98).

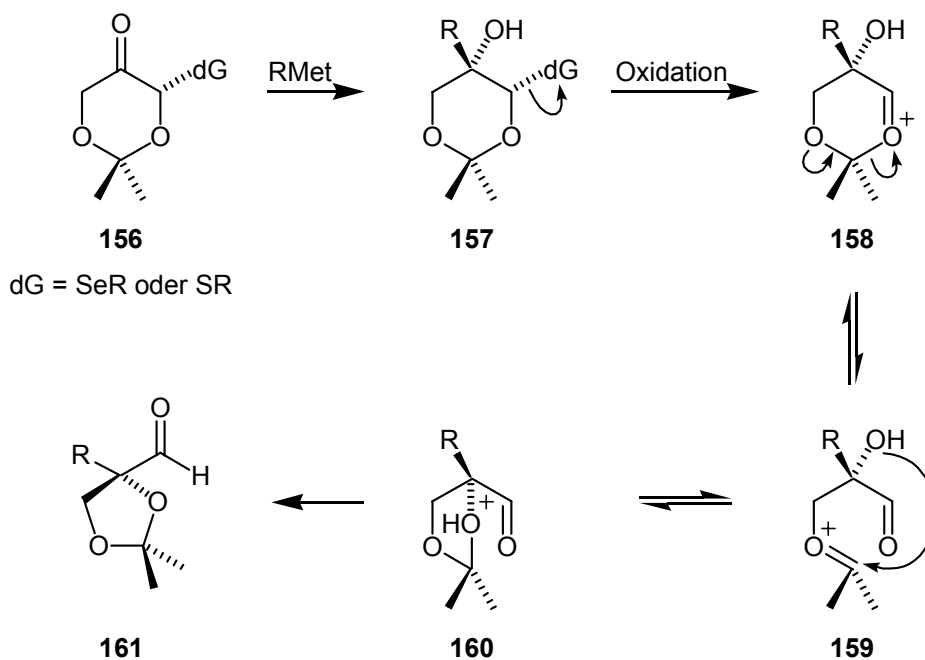


Abb. 98: Mechanistische Betrachtung der 1,2-Addition mit nachfolgender Entfernung der dirigierenden Gruppe

An dieser Stelle sei erwähnt, dass eine sterische Optimierung des Übergangszustandes für die am Ende der Naturstoffsynthese durchzuführende stereoselektive Methylierung angefertigt wurde. Diese Analyse ergab, dass die sterische Abschirmung der Acetonid-schutzgruppe verglichen mit der von *B. Tse*⁴⁹ verwendeten 2-Mesitylen-schutzgruppe ähnlich ist, so dass im Verlauf der Synthese kein Schutzgruppenwechsel nötig erscheint.

Da die Entfernung von Selengruppen zur Synthese von Doppelbindungen ein genau untersuchtes Feld darstellt, sollte zunächst das im Arbeitskreis zur Verfügung stehende Dioxanon-SAMP-Hydrazon **162** nach Metallierung mit *t*-BuLi in α -Stellung mit Phenylselenenylchlorid alkyliert werden. Allerdings stellte sich heraus, dass bei der Alkylierung nicht das gewünschte Selen-substituierte Produkt **163** entstanden ist, sondern der Aldehyd **164** und das Selenol **165**. Die Interpretation dieses Ergebnisses fällt unter den oben vorge-

stellten mechanistischen Überlegungen recht leicht: Es scheint, dass die Selenverbindung **163** so instabil ist, dass sie bei der Aufarbeitung mit pH-7-Puffer bereits zerfällt und den Hydroxyaldehyd bildet. Dieses Ergebnis stimmt in sofern positiv, als dass mit einer stabileren dG die vorgestellte Kaskadenreaktion möglich sein sollte (Abb. 99).

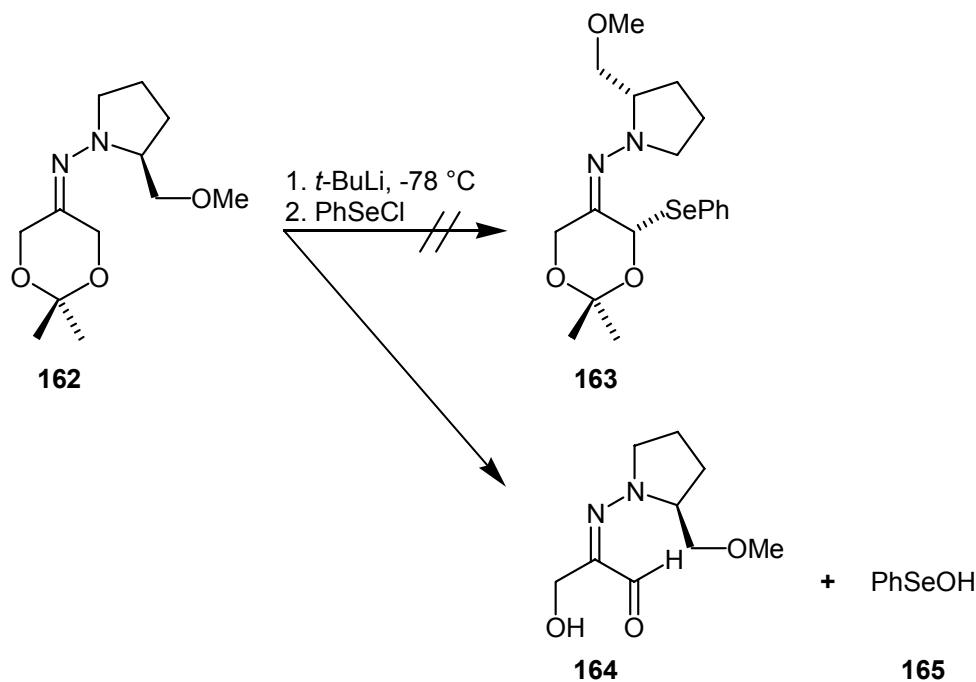


Abb. 99: Versuche zur Darstellung der Selenverbindung **163**

Somit wurden nächste Versuche mit Schwefelelektrophilen durchgeführt, da diese weniger oxidationsempfindlich sind und somit eine direkte Eliminierung unwahrscheinlicher ist. Als erstes Elektrophil wurde Di-*t*-butyldisulfid verwendet. Die Analyse des Roh-NMR-Spektrums ließ nur den Schluss zu, dass die Methoxy- gegen eine *t*-Butylsulfanylgruppe ausgetauscht wurde und die Bildung des gewünschten Produktes nicht zu beobachten war. Um die geschilderte Nebenreaktion zu umgehen, müsste man ein sterisch weniger anspruchsvolleres und reaktiveres Schwefelelektrophil verwendet werden. Deshalb wurde zunächst *p*-Toluolsulfonylbromid (**166**) mit einer Ausbeute von 94% dargestellt¹⁶⁸ und nachfolgend mit *t*-Butylthiol bzw. Benzylthiol in Anlehnung an *P. L. Fuchs et al.*¹⁶⁹ in die *t*-Butylthio- bzw. Benzylthio-*p*-toluolsulfonate (**167** und **168**) überführt (98 bzw. 97%) (Abb. 100).

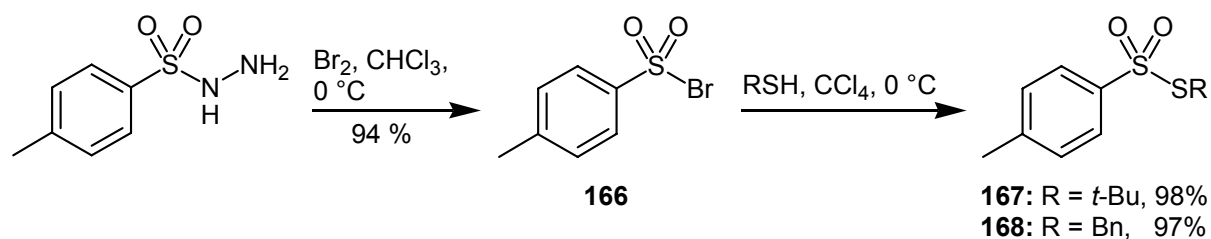


Abb. 100: Darstellung verschiedener Schwefelelektrophile

Der Grundgedanke für die Auswahl der beiden Schwefelelektrophile war bei **167** der grosse sterische Anspruch und bei **168** ein mögliches π -stacking zwischen der Ketogruppe und dem Phenylring, was jeweils zur Verbesserung der Diastereoselektivität der 1,2-Addition führen sollte.

Zur Synthese der Thio-substituierten Verbindungen wurde zunächst das Dimethylhydrazon **169**, ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on, in einer Ausbeute von 88% hergestellt. An die Hydrazone **162** und **169** wurde nun nach Deprotonierung mit *t*-BuLi zunächst das *t*-Butylthio-*p*-toluolsulfonat **167** als Elektrophil addiert. Es wurde festgestellt, dass die Alkylierung an das achirale Hydrazon **169** nur mit einer mäßigen Ausbeute von 52% verläuft. Ferner ist das gebildete Produkt **170** so instabil, dass es bei der säulenchromatographischen Reinigung zerfällt und somit zusätzlich 20% des gespaltenen Ketons *rac*-**171** isoliert wurden. Bei der α -Alkylierung des SAMP-Hydrazons **162** an das Elektrophil **167** konnten durch säulenchromatographische Trennung ein *E*-Isomer *E*-**172** in 35% und ein *Z*-Isomer *Z*-**172** in 42% Ausbeute isoliert werden. Bei allen synthetisierten Hydrazonen wurde ein Verhältnis von axialen und äquatorialen Substituenten ermittelt. Es konnte aber nicht zweifelsfrei festgestellt werden, ob es sich bei dieser axial/äquatorial Problematik um Epimere oder um konformationsbedingte Effekte handelt. Es erscheint mit Blick auf den später durch GC an chiraler stationärer Phase ermittelten *ee*-Wert bei den SAMP-Hydrazonen als richtig, von äußerst schlechten *de*-Werten auszugehen. Im nachfolgenden wurde versucht, dass *Z*-Isomer *Z*-**172** mittels der Oxalsäuremethode⁶⁴ zu spalten, was auch in einer Ausbeute von 53% gelang, allerdings ergab die oxidative Spaltung mit Ozon erstaunlicherweise eine sehr gute Ausbeute von 92% für das Keton (*S*)-**171**. Die Übertragung der ozonolytischen Spaltung auf die Hydrazone *E*-**172** bzw. **170** führte zu Ketonausbeuten von 59 bzw. 73%. Eine Interpretation der Ergebnisse wäre äußerst spekulativ; aus diesem Grunde soll nur festgehalten werden, dass das Spaltprodukt des *E*-Isomers *E*-**172** einen geringfügig höheren Drehwert aufweist, allerdings ist dieser

erstaunlich niedrig im Vergleich mit anderen Dioxanon- oder Schwefelsystemen.^{77, 170} Um Klarheit über die *ee*-Werte zu erhalten, die auf dieser Stufe durch GC an chiraler stationärer Phase nicht ermittelt werden konnten, wurde das racemische Keton *rac*-**171** mit Allylmagnesiumbromid (**173**) als einfachstes Testsystem für den Naturstoffbaustein **155** umgesetzt. In einer guten Ausbeute von 72% wurde der Alkohol *rac*-**174** mit einem *dr*-Wert von 4.2/1 erhalten. Nachfolgende NOE-Experimente bestätigten das *cis*-Isomer als erwartetes Hauptprodukt durch einen *Re*-Seiten Angriff. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das Keton (*S*)-**173** lieferte den Alkohol (*S,S*)-**174** mit einem *dr*-Verhältnis von 3.8/1 als nicht trennbares *cis/trans*-Gemisch. Aufgrund von Verbesserungen in der experimentellen Durchführung konnte dabei eine Ausbeutesteigerung auf 92% erzielt werden. Auf dieser Stufe konnte der *ee*-Wert nun zweifellos zu 3% für das *cis* bzw. 4% für das *trans*-Isomer bestimmt werden. Ein Grund für die schlechten *ee*-Werte wäre eine Epimerisierung oder Racemisierung der Zwischenstufen, zumal bekannt ist, dass Schwefelsubstituenten negative Ladungen in α -Stellung stabilisieren können (Abb. 101).

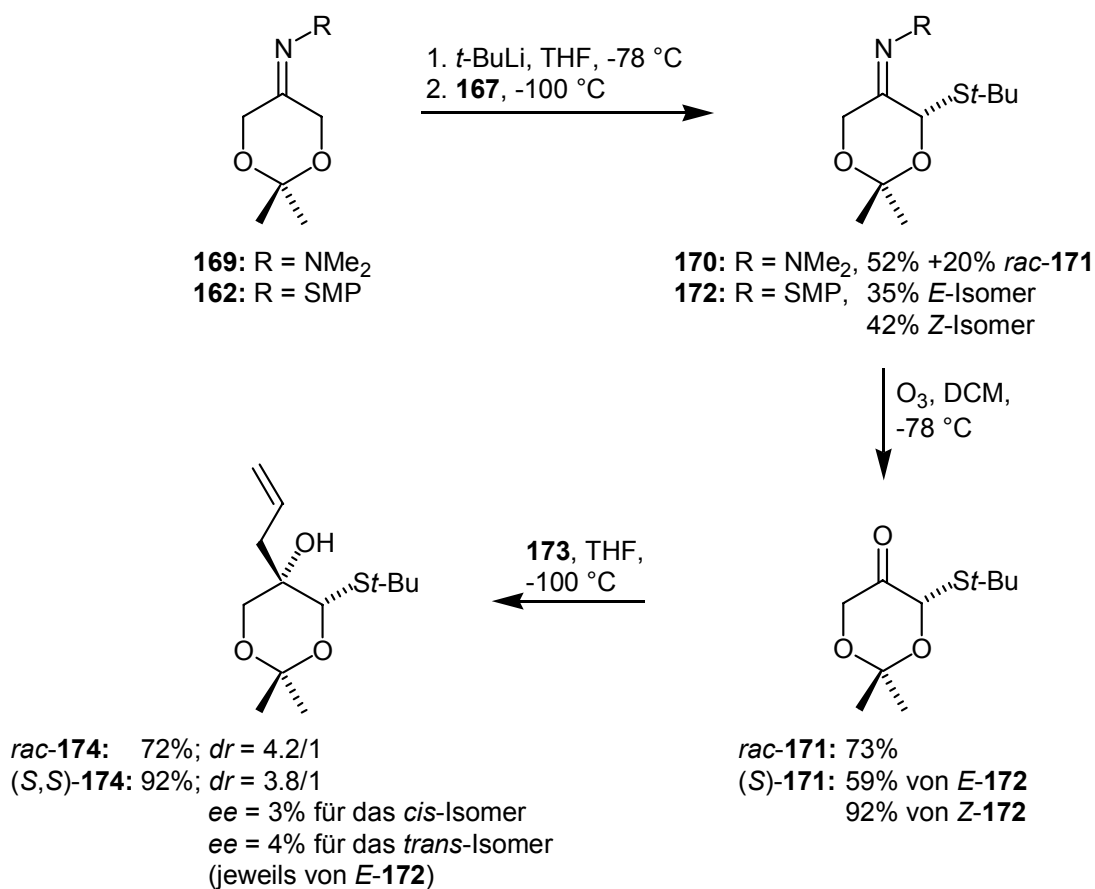


Abb. 101: 1,2-Addition an Schwefel-substituierte Dioxanonsysteme

Aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Faktoren des Benzylthio-*p*-toluolsulfonats **168** im Vergleich zum vorher eingesetzten Schwefel-Elektrophil wurde dieses nachfolgend in der α -Alkylierung der Dioxanonhydrazone **162** und **169** eingesetzt. Da bei der vorhergehend besprochenen Syntheseroute eine säulenchromatographische Reinigung der dargestellten Hydrazone teilweise zur Zersetzung führte, wurde im vorliegenden Fall die ozonolytische Spaltung direkt angefügt, so dass die Ketone *rac*-**175** bzw. (*S*)-**175** in einer Ausbeute von 7 bzw. 75% über zwei Stufen synthetisiert werden konnten (Abb. 102).

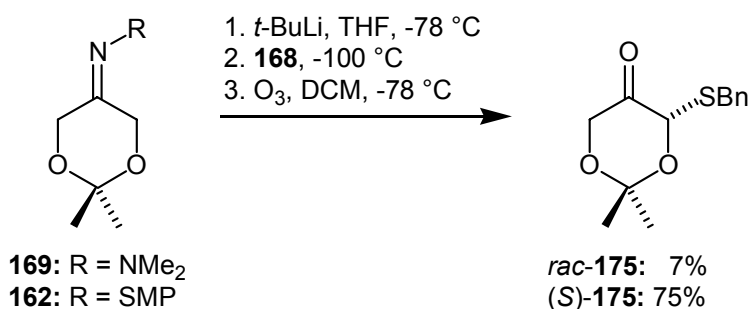


Abb. 102: α -Alkylierung mit Benzylthio-*p*-toluolsulfonat

Trotz der guten Ausbeute für das Keton (*S*)-**175** waren die erhaltenen Drehwerte erneut deutlich geringer als für vergleichbare Systeme. Da die parallel begonnene und im nachfolgenden erläuterte Syntheseroute wesentlich bessere Ergebnisse ergab, wurden die Syntheseanstrengungen mit Entfernung der dirigierenden Gruppe eingestellt.

3.3.5.2 Zum Synthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition durch *t*-Butylester als dirigierende Gruppe

Da mit den Selen- und Schwefel-Elektrophilen des vorangegangenen Abschnittes nicht der durchschlagende Erfolg bei der α -Alkylierung an die Dioxanonssysteme erzielt werden konnte, wurde das System auf seine Schwachstellen geprüft. Hierbei wurde als größter Nachteil festgestellt, dass die Selen-Elektrophile zu labil sind und die Schwefel-Elektrophile aufgrund der Stabilisierung von Carbanionen zur Epimerisierung bzw. Racemisierung neigen. Somit sollten mit der Einführung eines Kohlenstoffelektrophils die erläuterten Nachteile umgangen werden können. Als Anforderungen an das Elektrophil wurden zum einen ein hoher sterischer Anspruch und zum anderen die Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung gestellt, da nun das vorangegangene Konzept mit Entfernung der dirigierenden Gruppe am Ende der Reaktionssequenz nicht aufrecht erhalten werden

konnte (Abb. 98). Nach kurzen Überlegungen fiel die Wahl auf Bromethansäure-*t*-butylester als Elektrophil, welches schon an früherer Stelle äußerst erfolgreich eingesetzt wurde (vgl. Katipel 3.3.1.2). Die Gründe für die Wahl dieses Elektrophils sind vielfältig: Erstens kann man aufgrund der Struktur des Elektrophils von einem epimerisierungsstabilen Produkt ausgehen; zweitens würde man mit der *t*-Butylgruppe einen sterisch äußerst anspruchsvollen Rest einführen, der eine hohe dirigierende Wirkung verspricht, gleichzeitig aber auch die Esterfunktion gegen eine Addition des einzuführenden Nucleophils abschirmen sollte; drittens würde man somit zwei weitere Kohlenstoffatome der Gesamtstruktur einführen und viertens könnte man möglicherweise eine gleichzeitige Abspaltung der säurelabilen *t*-Butyl- und TBS-Gruppen erreichen. Ein möglicher fünfter Vorteil wäre eine diastereoselektive α -Alkylierung mit Methyljodid nach Acetalisierung.

Zunächst wurden die Hydrazone nach der bekannten Vorgehensweise mit *t*-BuLi metalliert und mit Bromethansäure-*t*-butylester in α -Stellung alkyliert, so dass nach ozonolytischer Spaltung die Ketoester *rac*-**176** und (*S*)-**176** in moderater bzw. guter Ausbeute von 30 bzw. 61% über zwei Stufen erhalten wurden (Abb. 103). Auf dieser Stufe war eine Bestimmung des *ee*-Wertes nicht möglich; dieser kann aber aufgrund der darauffolgenden Reaktion zu $\geq 98\%$ angegeben werden.

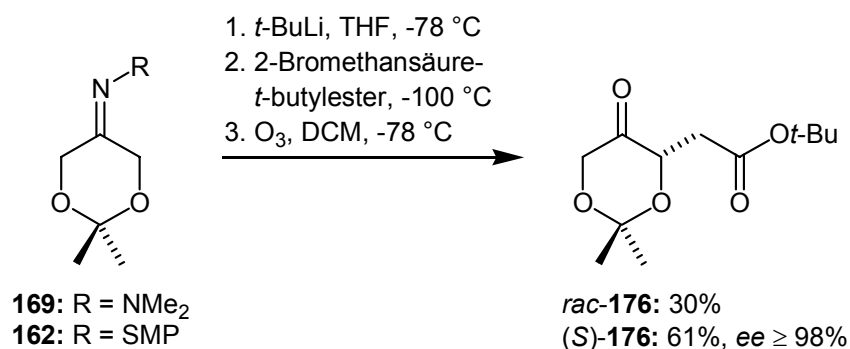


Abb. 103: Darstellung der Eduktester **176**

Der Grundidee der diastereoselektiven 1,2-Addition mit einer dirigierenden Gruppe folgend sollte nun als Testsystem erneut Allylmagnesiumbromid addiert werden. Hierzu wurde das Dioxanonsystem *rac*-**176** auf -100 °C abgekühlt und langsam mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur innerhalb von 15 Stunden wurden nach säulenchromatographischer Reinigung drei Verbindungen separiert (Abb. 104).

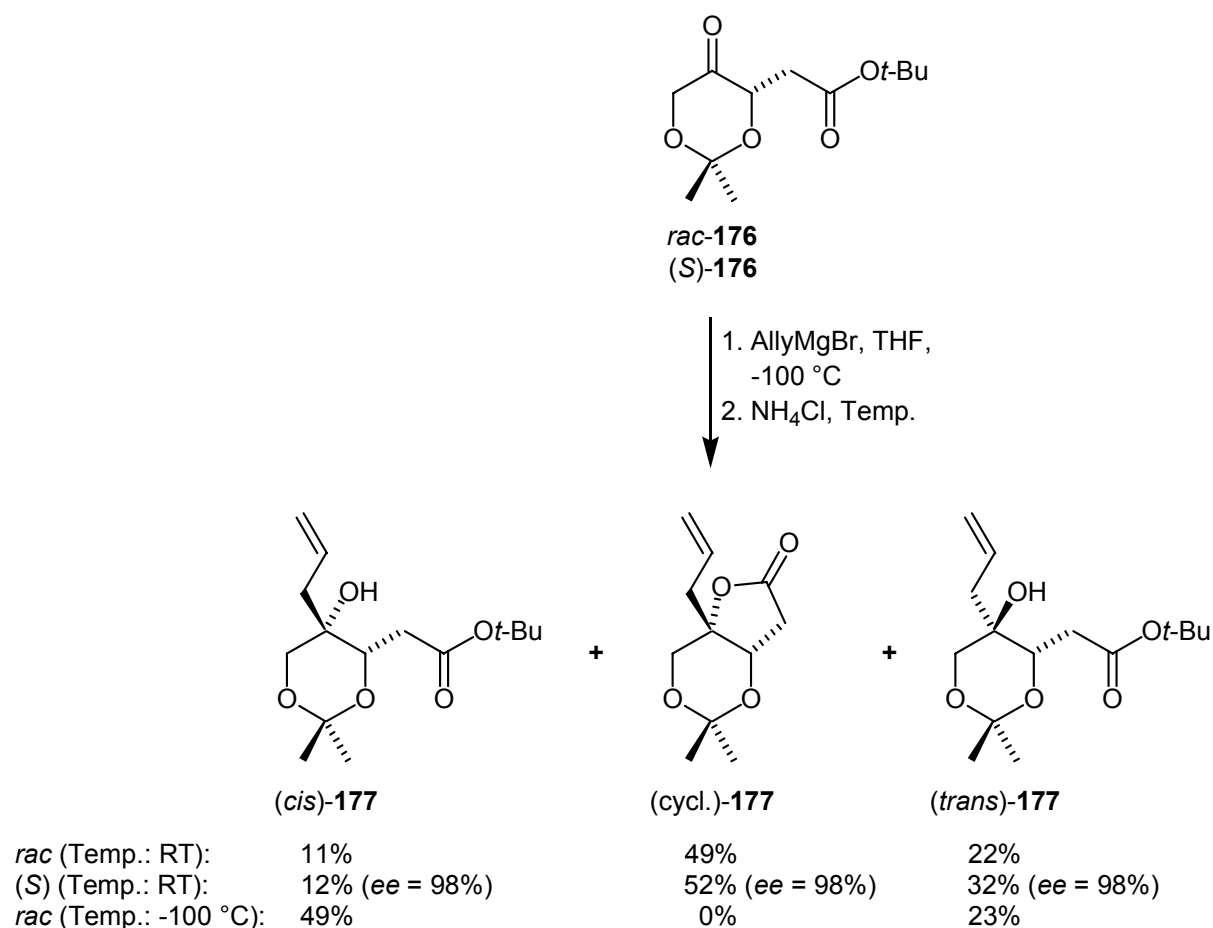


Abb. 104: 1,2-Addition an *t*-Butylester substituierte Dioxanonsysteme

Bei den isolierten Verbindungen handelt es sich um das gewünschte Produkt (*cis,rac*)-**177** mit 11%, das cyclisierte Produkt (*cycl.,rac*)-**177** mit 49% und das unerwünschte Diastereoisomer (*trans,rac*)-**177** mit 22% Ausbeute, die alle leicht voneinander getrennt werden konnten und deshalb jeweils mit einem *de* \geq 99% vorlagen. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf den enantiomerenreinen Ketoester (*S*)-**176** ergab das gleiche Ergebnis mit dem Unterschied, dass in diesem Fall mehr (*trans,R,S*)-**177** isoliert wurde, was in der verbesserten säulenchromatographischen Reinigung begründet lag. Die Selektivität für die 1,2-Addition lag somit bei hervorragenden 96%, wenn auch das *cis/trans*-Verhältnis von 2/1 noch einer Verbesserung bedurfte. Die gaschromatographischen Untersuchungen an chiraler stationärer Phase zeigten, dass alle gebildeten Produkte ausgehend von Ketoester (*S*)-**176** enantiomerenrein (*ee* = 98%) vorlagen, was somit auch einen Rückschluss auf den *ee*-Wert des eingesetzten Eduktes zuließ. Die Konfiguration der Verbindungen wurde durch NOE-Experimente zweifelsfrei bestimmt und so bestätigte sich auch die Annahme, dass nur das *cis*-konfigurierte Produkt zum Lacton cyclisieren kann. Da die

cyclisierte Form aufgrund des stabilen Fünfring-Lactons nur schwer in den nachfolgenden Syntheseoperationen verwendet werden konnte, wurde ein Weg gesucht, die Cyclisierung zu vermeiden. Deswegen wurde der racemische Ketoester *rac*-**176** erneut mit Allylmagnesiumbromid bei -100 °C versetzt und nach einer Stunde Reaktionszeit bei dieser Temperatur mit einer Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Hiermit konnte die Bildung der cyclisierten Spezies (*cycl.,rac*)-**177** gänzlich unterdrückt werden (Abb. 104).

Exkurs: Synthese von DNA-Bausteinen

Mit scharfem Auge und ein wenig Phantasie kann man das Lacton (*cycl.*)-**177** als Vorläufer für 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside mit Allyl-Substituenten in 4'-Position betrachten. Durch Verwendung verschiedener *Grignard*-Reagenzien und N-Nucleobasen kann leicht eine generelle Syntheseroute zu 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden erarbeitet werden, welche im nachfolgenden kurz vorgestellt wird. Ausgehend von Lacton (*S*)-**176** kann im ersten Schritt eine diastereoselektive 1,2-Addition durchgeführt werden, die je nach sterischem Anspruch des *Grignard*-Reagenzes durch Erwärmen auf Raumtemperatur oder durch nachfolgende azeotrope Entwässerung zum Baustein **178** lactonisiert werden kann. Mittels DIBAL-H kann die Lactoneinheit zum Lactol reduziert werden,¹⁷¹ welches durch Überführung in eine Abgangsgruppe und nachfolgender nucleophiler Substitution mit einer *N*-Base in ein geschütztes Nucleosid **179** überführt werden kann.^{172, 173} Hierbei sollte als *N*-Base zunächst Thymin verwendet werden, um weitere Schutzgruppenoperationen zu vermeiden. Die Entfernung der Acetalschutzgruppe sollte unter saurer Katalyse in Methanol durchführbar sein. Somit hätte man einen kurzen und effektiven Zugang zu den oben erwähnten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden **180**, welche in der Literatur nahezu unbekannt und bestenfalls durch sehr eingeschränkte *ex chiral pool*-Synthesen zugänglich sind (Abb. 105).^{174, 175}

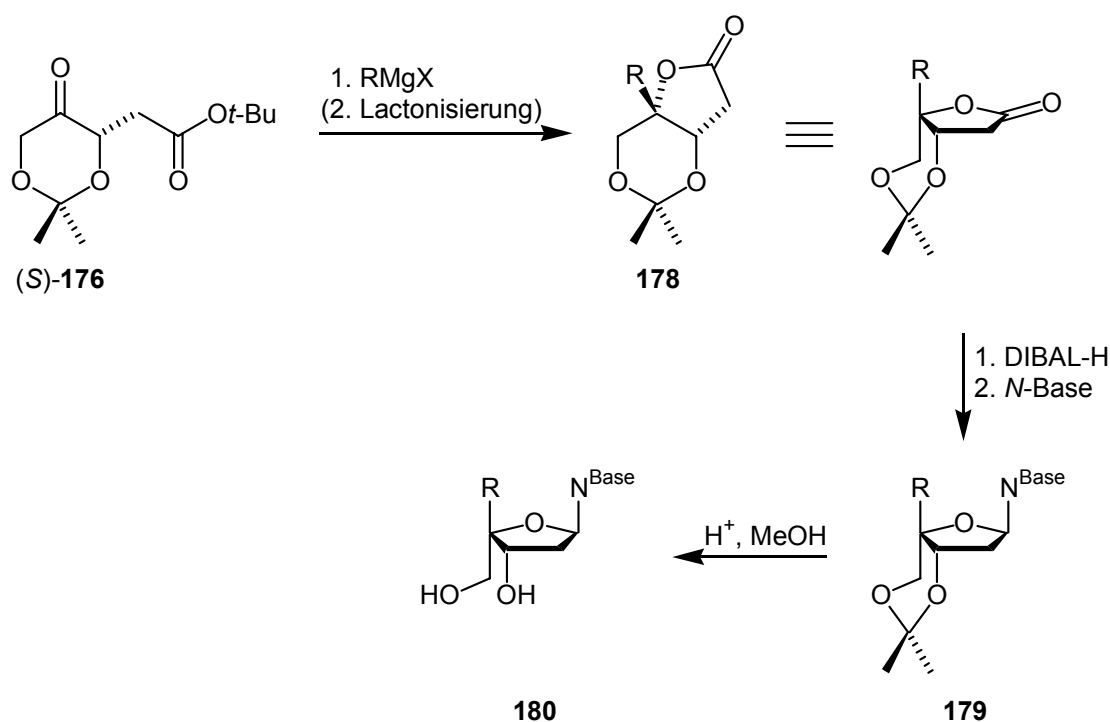


Abb. 105: Generelle Syntheseroute zu 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden

Die oben erläuterte Synthese ließe sich z.B. durch den Einsatz von *trans*-substituierten Butyrolactonen, Kohlenstoff-Nucleobasen, Hydridendonoren bei der 1,2-Addition und weiterer Funktionalisierung der eingesetzten Reste vielfältig erweitern. In Kooperation mit *E. Weinhold* sollen die substituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside mittels Festphasen-DNA-Synthese in Oligodesoxynucleotide eingebaut und nach Hybridisierung mit einem komplementären DNA-Strang eingesetzt werden. Interessant wäre hier vor allem, ob die Konformation der 4'-*epi*-modifizierten DNA ein Herausklappen einzelner Basen bewirkt, wie es seit kurzem durch den *base-flipping* Mechanismus bei DNA-Methyltransferasen bekannt ist.^{176, 177} Somit hätte man einen sehr guten Einstieg für Funktionsuntersuchungen von DNA-Methyltransferasen oder anderen DNA-modifizierenden Enzymen. Erste Computersimulationen zum Einfluss verschieden substituierter 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside auf die DNA-Konformation sind derzeit mit der Arbeitsgruppe *Weinhold* in Arbeit und zeigen für den einfachsten Fall der unsubstituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside eine geringfügige Konformationsänderung.¹⁷⁸ Des Weiteren wurde die Synthese von 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden zusammen mit *A. Hieronymi* äußerst erfolgreich weiter vorangetrieben. So konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung von im Vergleich zu Allylmagnesiumbromid weniger reaktiven *Grignard*-Verbindungen eine deutliche Ausbeute- und Diastereoselektivitätssteigerung erreicht werden konnte. So konnten die Me-

thyl-, Ethyl- und Phenyl-*Grignard*-Verbindungen nach ^1H - und ^{13}C -NMR-Analytik hoch diastereoselektiv ($de \geq 98\%$) und nach Isolierung in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (53 bis 92%) erhalten werden.¹⁷⁹ Weitere Syntheseoperationen sind bereits durchgeführt worden und sollen in Kürze veröffentlicht werden.

Um die Naturstoffsynthese weiter vorantreiben zu können war es unabdingbar, die Diastereoselektivität der 1,2-Addition für den Allylfall zu erhöhen. Bei der Analyse der Problematik erschien es logisch, dass der sterische Einfluss des *t*-Butylesters nicht groß genug war. Ein möglicher Grund hierfür schien zu sein, dass diese Gruppe sich zur Seite des Moleküls weg bewegt und nicht die *Si*-Seite der Carbonylfunktion abschirmt. Es war deshalb naheliegend, ein cyclisches System zu entwickeln, um die in der Retrosynthese angesprochene *ball-like-structure* direkt zu bilden. Dies würde nur den Angriff des *Grignard*-Reagenzes von der *Re*-Seite ermöglichen, was in einer äußerst hohen Diastereoselektivität resultieren sollte. Zur Generierung dieses Systems wurde als Idee eine Vorkoordination der Keto- und der Esterfunktion angestrebt, was durch einen Salzzusatz bewirkt werden sollte. Im nachfolgenden wurde demnach (*S*)-**176** mit verschiedenen Salzzusätzen für eine halbe Stunde in THF vorkoordiniert, bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ mit Allylmagnesiumbromid versetzt und anschließend bei dieser Temperatur mit Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es stellte sich heraus, dass in allen Fällen nur die beiden offenen Isomere (*cis,S,S*)-**177** und (*trans,R,S*)-**177** mit hervorragenden *ee*-Werten von $\geq 98\%$ gebildet wurden. Allerdings stellte sich heraus, dass die von den Rohprodukten mittels GC ermittelten *de*-Werte mit Salzzusatz in etwa dem der Reaktion ohne Salzzusatz ($de = 35\%$) entsprachen; einzige Ausnahme bildete der Zusatz von Zinkbromid. Es schien also nur wenig Einfluss auf die Reaktion zu haben, ob in der Lösung ein- oder zweiwertige Metalle mit unterschiedlichsten Atomradien zugegen sind. Auffällig allein war, dass Zink, welches eine ausgeprägte Fähigkeit zur Transmetallierung von *Grignard*-Reagenzien aufweist, die besten Ergebnisse erbrachte (Abb. 106, Tab. 14).

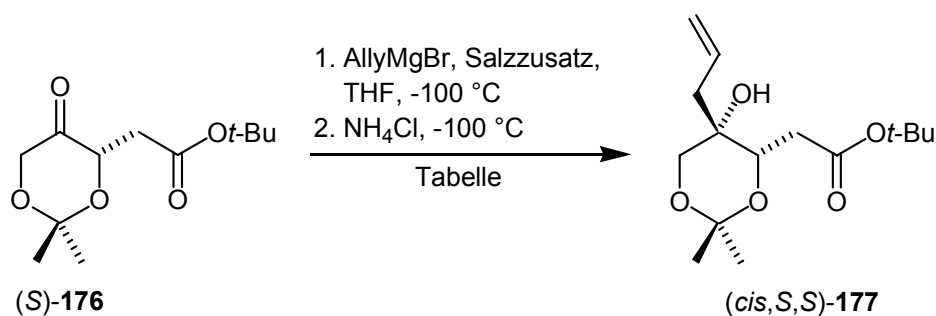


Abb. 106: Einfluss des Salzzusatzes auf den *de*-Wert bei der 1,2-Addition an (S)-176

Tab. 14: Einfluss des Salzzusatzes auf den *de*-Wert bei der 1,2-Addition an (S)-176

| Nr. | Salzzusatz | Produkt | <i>de</i> -Wert | <i>ee</i> -Wert |
|-----|----------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | LiCl | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 30% | 98% |
| 2 | CuI | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 35% | 98% |
| 3 | CsF | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 33% | 98% |
| 4 | MgBr ₂ | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 34% | 98% |
| 5 | FeSO ₄ | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 34% | 98% |
| 6 | ZnBr ₂ | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 49% | 98% |
| 7 | Pd(OAc) ₂ | (<i>cis,S,S</i>)-177 | 38% | 98% |

Basierend auf der Erkenntnis, dass mit größter Wahrscheinlichkeit eine Transmetallierung stattgefunden hat, generierte *A. Hieronymi* bei den Versuchen zur Synthese der substituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside Allylzinkbromid durch Metathese aus Allylmagnesiumbromid und Zinkbromid. Somit konnte ein *de*-Wert des Rohproduktes von 63% mit einer Ausbeute des isolierten diastereoisomerenreinen Esters (*cis,S,S*)-177 von 72% erreicht werden.¹⁷⁹ Für den vorliegenden Fall der diastereoselektiven 1,2-Addition an den Ketoester 176 kann man nun definitiv feststellen, dass die Allyl-Grignard-Reagenzien zu reaktiv und damit zu unselektiv sind.¹⁸⁰ Man muss im Vergleich mit den anderen untersuchten Grignard-Reagenzien förmlich die Reaktivität durch Metathese mit Zink drosseln. Als einen möglicherweise problematischen Schritt bei der retrosynthetischen Planung wurde die Umacetalisierung des Sechsring- in das Fünfringacetal betrachtet. Die anfänglichen Überlegungen gingen natürlich davon aus, dass eine Umschätzung des Sechsring- in das Fünfringacetal aus thermodynamischen Gründen keine Probleme bereiten sollte. Einzig und allein die Tatsache, dass zwei Fünfringacetale gebildet werden können, die

jeweils einen tertiären Alkohol beinhalten, erschien schwierig. Es wurde allerdings davon ausgegangen, dass ein Fünfringacetal mit einem primären Alkohol bevorzugt gegenüber dem mit einem sekundären Alkohol gebildet wird und eine Gleichgewichtsverschiebung zugunsten des erstgenannten möglich war. Eine Literaturrecherche zu dieser Problematik brachte erstaunlicherweise kein Beispiel einer Transformation eines Sechsring- in einen Fünfringacetal mit tertiärer Alkoholfunktion hervor. Als bestes Analogon wurde eine Methode von *R. W. Frank et al.*¹⁸¹ betrachtet (Abb. 107).

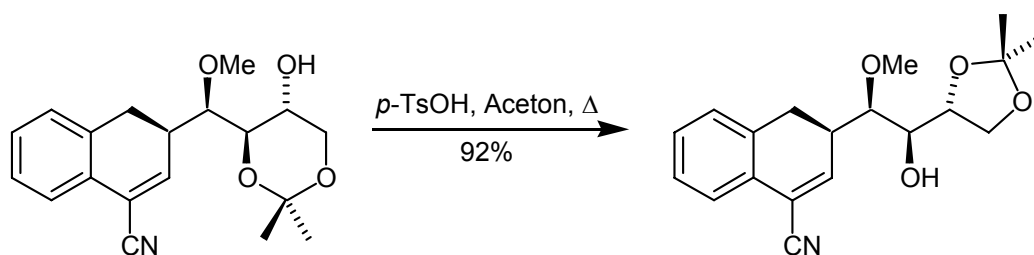


Abb. 107: Umacetalisierung nach *R. W. Frank et al.*¹⁸¹

Im nachfolgenden wurden in Anlehnung an *R. W. Frank et al.*¹⁸¹ der Hydroxyester (*cis,rac*)-**177** mit *p*-TsOH in Aceton für vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte so der gewünschte umacetalisierte Hydroxyester *rac*-**181** in einer Ausbeute von 47% isoliert werden. Da das Fünfringacetal während der Reaktion und bei der Aufarbeitung zu zerfallen schien, wurde bei Übertragung auf den enantiomerenreinen Baustein (*cis,S,S*)-**177** die Reaktionstemperatur verringert und die Reaktionszeit auf 23 Stunden erhöht. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit pH-7-Puffer neutralisiert und nach Aufreinigung der Baustein (*S,S*)-**181** in einer Ausbeute von 59% und einem hervorragenden *ee*-Wert von 98% erhalten (Abb. 108).

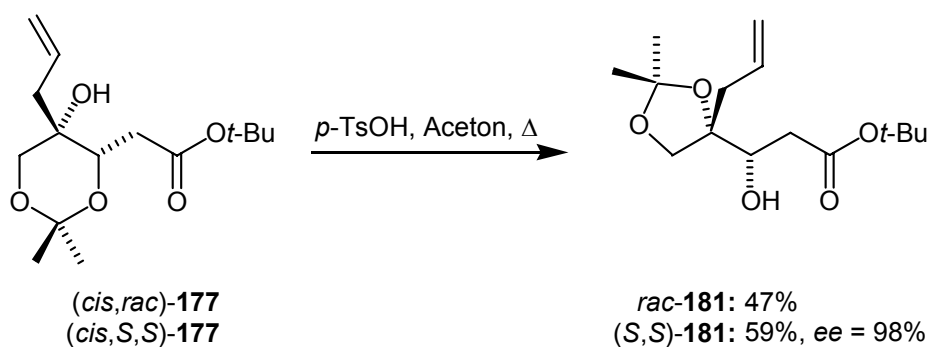


Abb. 108: Umacetalisierung des Sechsring- in das Fünfringacetal **181**

Erfreut durch dieses positive Ergebnis, welches die Übertragung auf das Naturstoffsystem verspricht, sollte nun weiter an der Optimierung der Addition von Allylsystemen an die Ketoester **176** gearbeitet werden.

Da für den weiteren Verlauf der Galbonolid A- und B-Synthese die Allylhalogenidreagenzien selbst synthetisiert werden mussten, kam die Idee auf, statt einer Transmetallierung direkt ein Allyl-Zink-Reagenz durch Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung darzustellen.

Im folgenden wurden nun einige Allylalkohole mittels der *Appel*-Methode¹⁸² in Allylbromide transformiert. Hierzu wurden das käufliche Dien **182**, der Stannylalkohol *rac*-**141a** und das *Stille*-Kupplungsprodukt *rac*-**153** jeweils mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan in Acetonitril umgesetzt und die Allylbromide **183**, **184** und **185** in moderaten bis guten Ausbeuten (48 bis 80%) erhalten (Abb. 109). Die schwachen Ausbeuten für die Umsetzung des *Stille*-Kupplungsproduktes *rac*-**153** können durch eine Spaltung der TBS-Gruppe begründet werden, da dem Reaktionsmechanismus folgend *in situ* Bromwasserstoff gebildet wird.¹⁸³

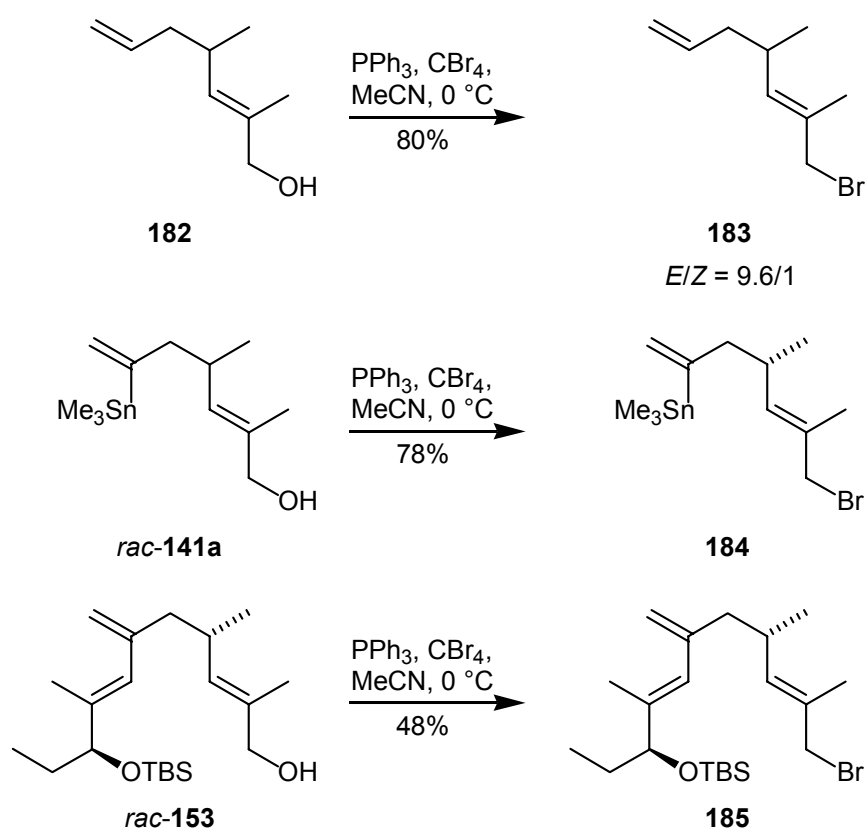


Abb. 109: Darstellung einiger Allylbromide nach der *Appel*-Methode

Die Auswahl der dargestellten Allylbromide wurde aufgrund unterschiedlicher Erwägungen getroffen. So wäre mit erfolgreichem Einsatz des Stannans **184** in der diastereoselektiven 1,2-Addition die Konvergenz der Synthese erhöht worden, während der TBS-geschützte Baustein **185** eine schnelle Fortführung der Syntheseroute ermöglicht, ohne Komplikationen durch Transmetallierung wie beim Stannan befürchten zu müssen. Das Dien **183** kommt den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Allylbromide **184** und **185** sehr nahe und stellt somit ein ideales Testsystem dar. Aus diesem Grunde sollte das Allylbromid **183** mit dem enantiomerenreinen Ketoester (*S*)-**176** mittels Zinkstaub zur Reaktion gebracht werden. Einführend sei bezüglich der Reaktion eines Allylmetallreagenzes mit einem Elektrophil darauf hingewiesen, dass Allylmetallreagenzen bevorzugt mit der γ -Position addieren,¹⁸⁴ wie es z.B. für die *Brown-Crotyl*borierung mit (-)-(Ipc)₂B(crotyl) seit langem bekannt ist.¹⁸⁵ Ebenso ist allerdings auch bekannt, dass die Selektivität durch Verwendung sterisch anspruchsvoller Ketone und Allylreagenzien in Richtung der α -Addition verschoben wird.¹⁸⁴ Es stellte sich jedoch bei der Synthese heraus, dass unter verschiedensten Reaktionsbedingungen, wie der Aktivierung des eingesetzten Zinkpulvers durch Ausheizen, 1,2-Dibromethan oder Ultraschall bei Raumtemperatur oder Erhitzen auf 50 °C,^{180, 186} kein nennenswerter Erfolg zu verzeichnen war. In dem Roh-NMR konnten Signalsätze für die verschiedenen Diastereoisomere und für die α - bzw. γ -Addition der Allylspezies identifiziert werden. Da die säulenchromatographische Analyse keine gute Auftrennung der Isomere ergab, wurde die Umsetzung des Allylbromids **183** mit 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**186**) zum Homoallylalkohol **187** durchgeführt, um somit die Zahl der möglichen Signalsätze zu reduzieren. Die Isolierung des gewünschten Produktes der α -Addition gelang in einer Ausbeute von 66% allerdings unter deutlicher Isomerisierung der Doppelbindung von *E/Z* = 9.6/1 auf *E/Z* = 2.3/1 (Abb. 110).

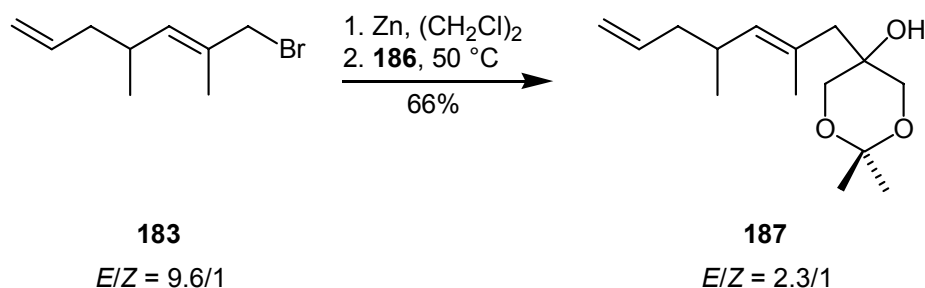


Abb. 110: Zink vermittelte 1,2-Addition

Da der sterische Anspruch des Allylbromids nicht und der des Ketoesters nur schwer zu erhöhen war, kam die Idee auf, ein Metall mit größerem Atomradius als Magnesium oder Zink zu verwenden, da somit eine Stabilisierung der Metallspezies in α -Stellung erzielt werden sollte. Eine Literaturrecherche brachte schließlich mit der Verwendung von elementarem Barium eine äußerst interessante Idee zum Vorschein. So konnten *H. Yamamoto et al.*¹⁸⁷ bei der Untersuchung der Metall-vermittelten Geranylchloridaddition an Benzaldehyd feststellen, dass *in situ* dargestelltes elementares Barium wesentlich bessere Ergebnisse für die Synthese des Alkohols **188** erbrachte als andere eingesetzte Metalle (Abb. 111).

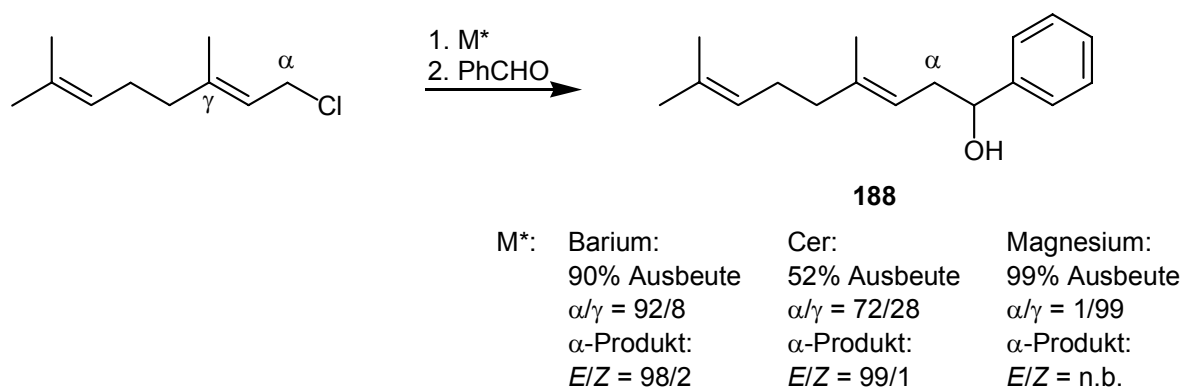


Abb. 111: Metall-vermittelten Geranylchloridadditionen an Benzaldehyd nach *H. Yamamoto et al.*¹⁸⁷

Bei der Barium-unterstützten Syntheseführung müssen Allylchloride verwendet werden, da es ansonsten bei der Synthese der Allylbariumspezies zu einer α,α -Homokupplung der Allylhalogenide kommt.¹⁸⁸ Aus diesem Grunde wurde die Barium-vermittelte Addition an den Ketoester (*S*)-**176** unter Verwendung von Allylchlorid erprobt. Hierzu wurde mittels des aus Lithium und Biphenyl dargestellten Lithiumbiphenyl das hochreaktive Barium durch Reduktion aus Bariumiodid dargestellt. Die Insertion des Bariums in das Allylchlorid erfolgt bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, um die α,α -Homokupplung zu unterdrücken, wonach die Reaktionstemperatur auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ reduziert und das Keton zugegeben wurde. Da die Reaktion laut DC-Kontrolle nach einer Stunde bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht abgeschlossen war, wurde die Reaktionslösung nachfolgend für 15 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten. Nach Hydrolyse in der Kälte erhielt man das gewünschte Produkt (*cis,S,S*)-**177** in 35% (65% umsatzbereinigt), das cyclisierte Produkt (*cycl.,S,S*)-**177** in 6% (7% umsatzbereinigt) und das unerwünschte

Diastereoisomer (*trans,R,S*)-**177** in 7% (12% umsatzbereinigt) Ausbeute. Die scheinbaren Widersprüche der theoretischen und der umsatzbereinigten Ausbeute kommen dadurch zustande, dass es sich bei dem im Überschuss eingesetzten Ketoester (*S*)-**176** um das reisolierte Produkt handelt. Erfreulich bei der Reaktionsführung war, dass die Produkte in unvermindert hohem *ee*- (= 98%) und *de*-Wert ($\geq 99\%$) vorlagen (Abb. 112).

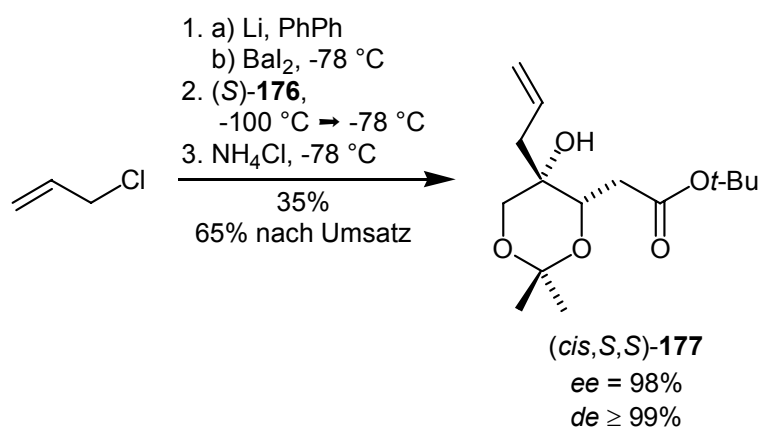


Abb. 112: Barium-vermittelte 1,2-Addition zur Synthese von (*cis,S,S*)-**177**

Einige während der Reaktionsdurchführung gemachte Beobachtungen könnten einen guten Hinweis darauf geben, warum die Ausbeute so niedrig war, gerade unter Berücksichtigung des geringen Umsatzes. So wurde festgestellt, dass die Generierung des Lithiumbiphenyls Schwierigkeiten bereitete, da sich trotz gewissenhafter Schutzgastechnik eine hochreaktive Lithiumoberfläche schlecht erzeugen ließ. Aufgrund der entstehenden blaugrünen Lösung war der Umsatz des Lithiummetalls schlecht zu erkennen. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Insertionstemperatur mit -100 °C wahrscheinlich zu niedrig liegt, da eine Verfärbung der Lösung und damit die vermutete Insertion im wesentlichen erst mit Erwärmen auf -78 °C verbunden war. So kam es zugleich zu einer verstärkten *Wurtz*-Kupplung des Allylchlorids. Ebenfalls kann vermutet werden, dass sich der Ketoester langsam unter den Reaktionsbedingungen zersetzt. Als Lösung der Probleme würde sich die Generierung des Lithiumbiphenyls unter Verwendung von Ultraschall so wie die Zugabe des Allylchlorids zu einer Reaktionslösung aus Bariummetall und Ketoester bei -78 °C anbieten. Aufgrund der positiven ersten Ergebnisse und den zu erwartenden Fortschritten sollte nun vom Testsystem auf den Naturstoffbaustein gewechselt werden.

Aufgrund der niedrigen Ausbeuten bei der Synthese des Allylbromids **185** aus dem Allylalkohol *rac*-**153** wurde für die Umsetzung in das Allylchlorid zunächst eine Methode nach

*R. M. Magid et al.*¹⁸³ unter Verwendung von Hexachloracton anstelle von Tetrachlorkohlenstoff verwendet. Wie die Autoren feststellen, ist diese Methode hoch selektiv in Bezug auf die α/γ -Substitution des Chlorids und den Erhalt der *E/Z*-Isomerie bei hoher Reaktionsgeschwindigkeit und niedrigen Temperaturen. Die Ausbeute für die hier durchgeführte Transformation des Allylalkohols *rac*-**153** lagen mit 55% allerdings im unbefriedigenden Bereich. Die geringe Ausbeute ist wahrscheinlich mit der großen Reaktivität des Allylalkohols zu begründen, da hoch substituierte und damit aktive Allylalkohole nach *R. M. Magid et al.*¹⁸³ zur Eliminierung und Ausbildung eines Diensystems neigen. Im folgenden wurde für die Umsetzung des enantiomerenreinen Allylalkohols (*S,S*)-**153** die bekannte *Appel*-Methode verwendet und das Allylchlorid (*S,S*)-**189** in einer sehr zufriedenstellenden Ausbeute von 81% erhalten. Es muss aber an dieser Stelle erwähnt werden, dass für eine gute Ausbeute eine Deprotonierung des Alkohols mittels 2,6-Lutidin unabdingbar ist. Ein aufgenommenes NOE-Spektrum bestätigte die Vermutung, dass die mit einem *de*-Wert von 92% erhaltene Verbindung in der *E*-Konfiguration vorlag. Der *ee*-Wert kann aus dem Edukt zu > 99% gefolgert werden (Abb. 113).

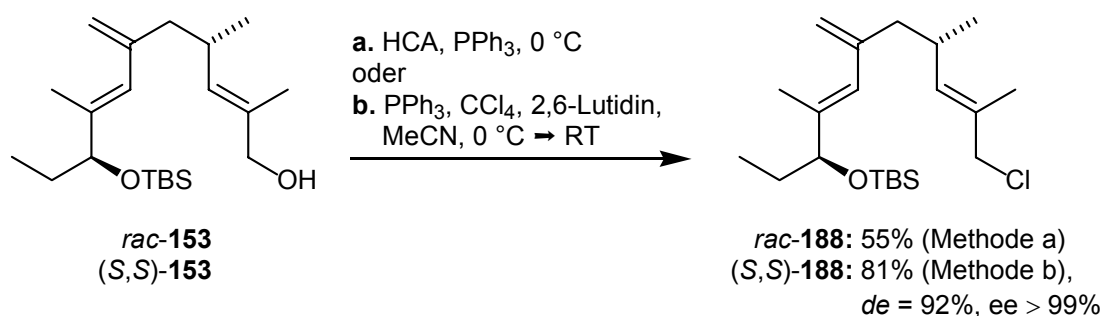


Abb. 113: Darstellung der Allylchloride **188**

Die Überführung der Allylchloride **188** in den gewünschten Hydroxyester durch Bariumvermittelte 1,2-Addition an den Ketoester **176** steht noch aus und soll in Kürze untersucht werden. Allerdings kann behauptet werden, dass unter Berücksichtigung der oben angegebenen Verbesserungsvorschläge für die bereits erfolgreich durchgeführte Bariumvermittelte Allylchlorid-Addition das angestrebte Synthesziel sehr realistisch ist.

Zusammenfassend ist zum Synthesekonzept der diastereoselektive 1,2-Addition durch *t*-Butylester als dirigierende Gruppe festzuhalten, dass eine exzellente Enantio- und durch geschickten Einsatz der Metallspezies eine hohe Diastereoselektivität erreicht wurde. Somit wurde die Synthese von substituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden angestoßen und

anhand erste Versuche belegt. Weiterhin ist durch die gelungene Umacetalisierung vom Sechsring- in das Fünfringacetal am Testsystem **177** ein wichtiger Schritt zur Synthese der Galbonolide als gangbar einzustufen. Ferner sollte auch erwähnt sein, dass mit der Allylchlorid-Addition an den enantiomerenreinen Baustein (*S*)-**177** erstmalig eine asymmetrische Barium vermittelte Allylierung an Ketone gelungen ist, wobei in der gesamten Literatur nur zwei weitere Beispiele für Barium vermittelte asymmetrische Allylierungen an andere funktionelle Gruppen existieren.^{189, 190}

4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die asymmetrischen Totalsynthesen von Stigmolon, (–)-Cytosazon und Galbonolid A und B bearbeitet.

4.1 Asymmetrische Synthese von Stigmolon

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die asymmetrische Synthese beider Stigmolonenantiomere (*R*)- und (*S*)-**1** mit Hilfe der SAMP/RAMP-Hydrazone^{54, 55} erfolgreich verwirklicht werden.

Das verfolgte Synthesekonzept beider Stigmolonenantiomere begann mit Keton **54**, welches mit den chiralen Auxiliaren SAMP bzw. RAMP in sehr guter Ausbeute in die betreffenden Hydrazone überführt wurde. Die anschließende Deprotonierung der gebildeten Hydrazone und die darauffolgende Alkylierung mit Prenylbromid erfolgte regioselektiv und in sehr guten Ausbeuten. Bis zu diesem Zeitpunkt war keine Synthese bekannt, die eine α -Alkylierung von unsymmetrischen Dialkylhydrazonen ($R \neq Me$) beinhaltet (vgl. Kapitel 3.1.3). Allerdings konnte durch die in der Retrosynthese bedachte geschickte Einführungsfolge der Alkylsubstituenten an der C-5 Position die regioselektive α -Alkylierung der Hydrazone (*R*)- und (*S*)-**56** mit Methyljodid in sehr guten Diastereoisomerenüberschüssen erreicht werden. Hierbei werden die elektronischen Effekte durch die homoallylische Position und der sterische Anspruch der *i*-Butylgruppe als maßgeblich für die Regioselektivität erachtet. Erstmals wurde in dieser Arbeit die Ammoniumdihydrogenphosphat-Spaltung⁶⁶ auf SAMP-Hydrazone übertragen, was unter Spaltung des *mis-matched*-Diastereoisomers (*R,S*)-**57** das Keton (*R*)-**49** in einem sehr gutem Enantiomerenüberschuss von 92% und unter Berücksichtigung des Umsatzes in guter Ausbeute ergab (vgl. Kapitel 3.1.4). Die Spaltung des anderen Enantiomers mit Kupfer(II)chlorid erbrachte in moderater Ausbeute und sehr gutem *ee*-Wert von 93% das Keton (*S*)-**49**. Die Stigmolonenantiomere (*R*)- und (*S*)-**1** wurden nachfolgend unter Anwendung einer Cobaltkatalysierten Oxidation-Reduktion-Hydratisierung^{69, 70} in sehr guten *ee*-Werten von 89% bzw. 93% synthetisiert. Somit gelang es, die Co-katalysierte Reaktion auf ketofunktionale Moleküle zu übertragen. Des Weiteren wurde erstmals die Synthese auf enantiomerenreine und zudem noch racemisierungsempfindliche Moleküle angewendet, was, gepaart mit der Benutzung von Druckluft im Vergleich zu molekularem Sauerstoff, einen herausragenden Fortschritt für die Anwendung dieser Reaktion darstellt (Abb. 114).

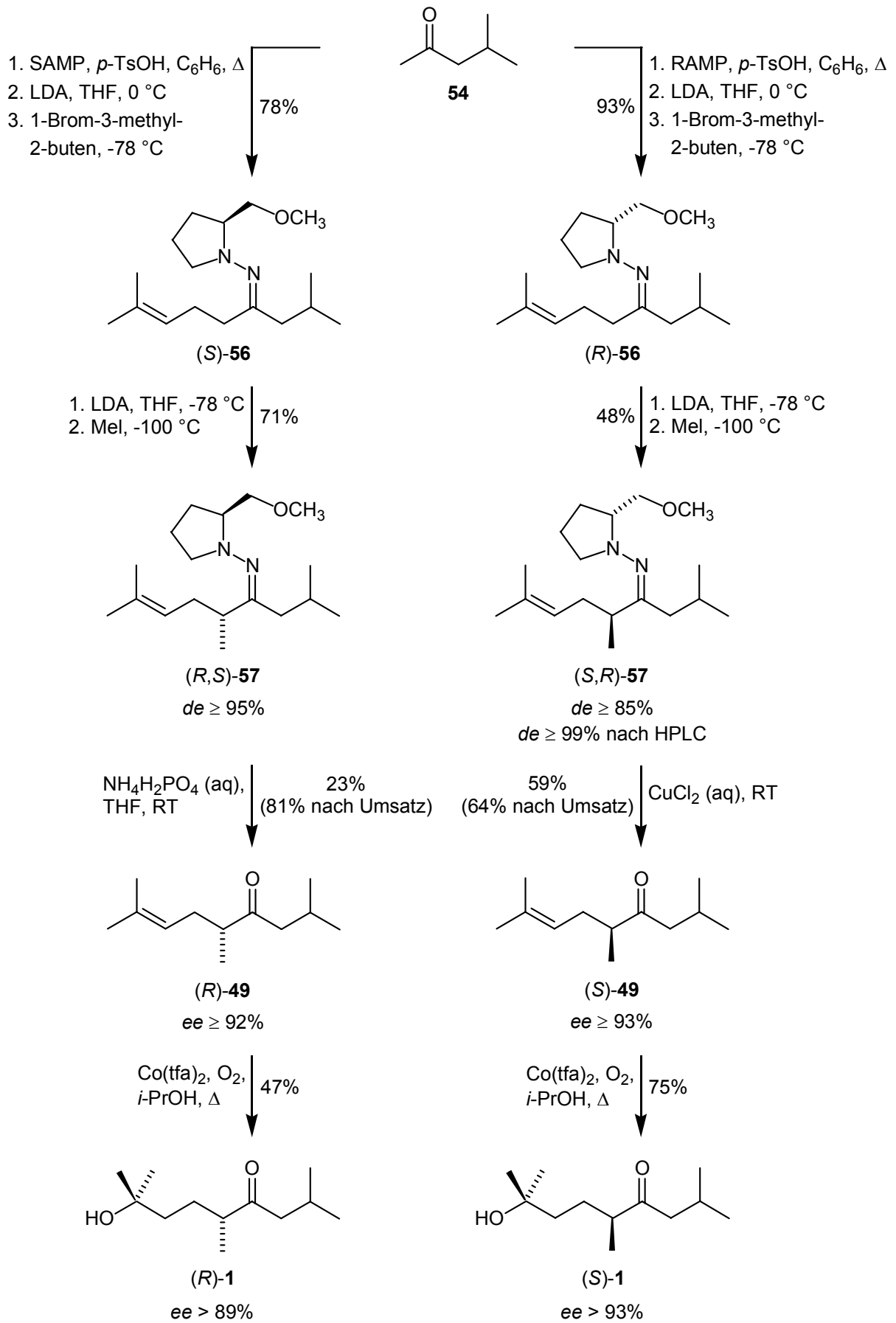


Abb. 114: Asymmetrische Synthese von Stigolon

Die biologischen Untersuchungen der Stigmolonproben wurden in Zusammenarbeit mit *W. Plaga* am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg durchgeführt. Die nach Standardbioassay-Methoden⁴ durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass beide Enantiomere in Konzentrationen von 1.0-30.0 nM im gleichen Maße wie die aus den Bakterien isolierte racemische Vergleichsprobe die Fruchtkörperbildung induzierten. Aus diesem Ergebnis können zwei mögliche Rückschlüsse gezogen werden: Erstens ist es möglich, dass unter den Biotestbedingungen eine Racemisierung des Pheromons eintritt, oder zweitens, dass *Stigmatella aurantiaca* nicht zwischen den Enantiomeren unterscheidet. Aufgrund dieser Problematik kann unter Berücksichtigung der harschen Isolierungsmethoden des natürlichen Pheromons abschließend keine Aussage darüber gemacht werden, ob *Stigmatella aurantiaca* ein enantiomerenreines oder -angereichertes Pheromon produziert oder nicht.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die erste asymmetrische Synthese beider Enantiomere des Fruchtkörper-induzierenden Pheromons gelungen ist. Die Ausbeute über fünf Schritte betrug für (*R*)-Stigmolon (*ee* = 89%) 6% (18% umsatzbereinigt) bzw. 18% (20% umsatzbereinigt) für (*S*)-Stigmolon (*ee* = 93%). Vergleichend sei angemerkt, dass *K. Mori et al.* in ihrer *ex chiral pool*-Synthese¹⁴ beider Enantiomere (*ee* = 91%) in einer Gesamtausbeute von 2% über zehn Stufen dargestellt haben.

4.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von (-)-Cytosazon

Die retrosynthetische Analyse des Cytokinmodulators (-)-Cytosazon wurde so geführt, dass ohne Modifikation des Synthesepfades weitere *cis*-4,5-disubstituierte Oxazolidin-2-one zugänglich waren. Nach Ausarbeitung der Schutzgruppenstrategie (vgl. Kapitel 3.2.2) wurde zunächst die literaturbekannte Synthesestrategie⁷⁵ des Edukthydrazons **70** überarbeitet und im Vergleich zu dieser bei gesunkenen Synthesekosten die Ausbeute wesentlich gesteigert. Die nachfolgende Deprotonierung des Hydrazons **70** musste zur Vermeidung von Nebenreaktionen (vgl. Kapitel 3.2.4) bei -78 °C durchgeführt werden. Die niedrige Reaktionstemperatur wird zusammen mit dem sterischen Anspruch der Edukte für die niedrige Ausbeute bei der Alkylierung verantwortlich gemacht (Abb. 115).

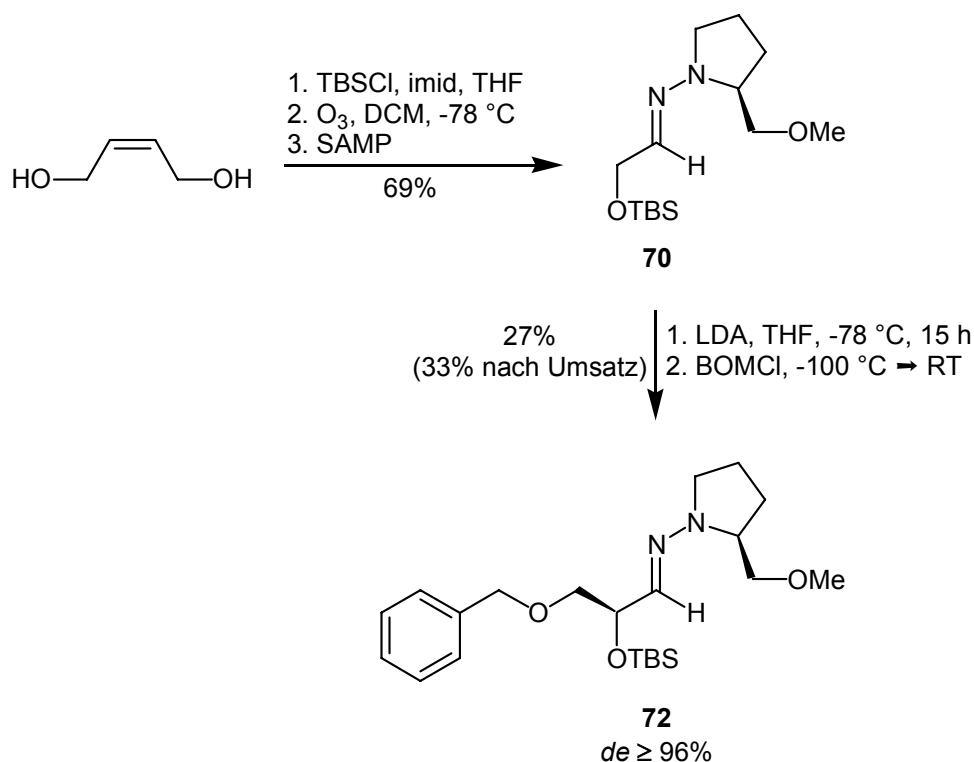


Abb. 115: Synthese des BOM-substituierten Hydrazons **72**

Zur 1,2-Addition an die SAMP-Hydrazone **70** und **72** wurde zunächst das benötigte *p*-Anisyllithium durch Metall-Halogen-Austausch als pyrophorer Feststoff gewonnen. Die eigentliche 1,2-Addition ergab nach *in situ* Schützen mit Methyloxycarbonylchlorid die Hydrazine **77** und **78** in sehr guter bzw. moderater Ausbeute (100 bzw. 57%) bei hervorragenden Diastereoisomerenüberschüssen von $de \geq 98\%$. Die Synthese der *cis*-Oxazolidin-2-one **79** und **80** gelang durch TBAF vermittelte Spaltung der TBS-Schutzgruppe und *in*

situ Cyclisierung in sehr guter Ausbeute von 93 bzw. 86%. Die Spaltung der SMP-Gruppe der *cis*-Oxazolidin-2-one **79** und **80** gelang trotz Anwendung diverser Spaltungsmethoden (vgl. Tab. 1) bis jetzt nicht, da die eingesetzten Reagenzien entweder zur Zersetzung oder Reisolierung des Eduktes führten (Abb. 116).

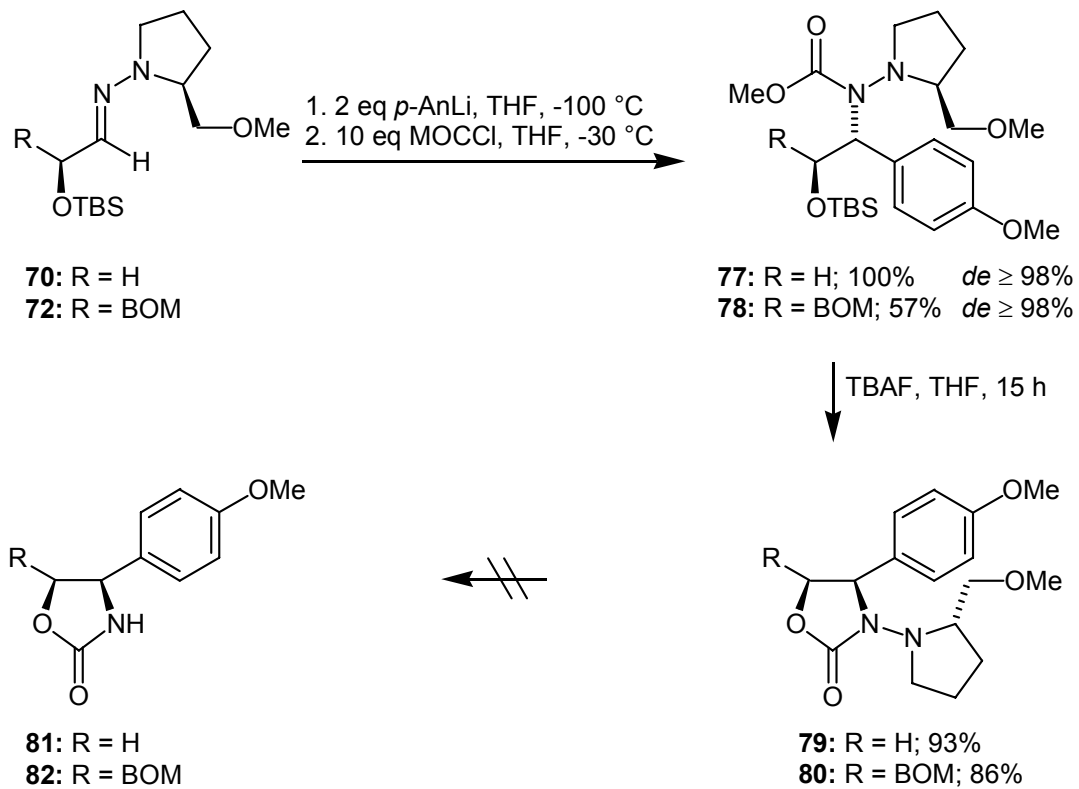


Abb. 116: Darstellung von *cis*-Oxazolidin-2-onen

Da die rational gesehen sinnvollen Spaltungsmethoden damit ausgeschöpft waren, ohne jedoch ein befriedigendes Ergebnis erzielt zu haben, wurden die Untersuchungen zur Synthese von (–)-Cytosazon eingestellt. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von *cis*-4,5-disubstituierten Oxazolidin-2-onen in Kooperation mit *U. S. G. Kallfaß* und *B. Nolte* weiter vorangetrieben wurde.⁸⁴

4.3 Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Galbonolid A und B

Die Synthese der Inositol-Transferase-Inhibitoren Galbonolid A und B (**23** und **24**) wurden aufgrund der hohen biologischen Aktivität zusammen mit der spannenden Molekulararchitektur als attraktives Ziel für eine Totalsynthese ausgewählt.

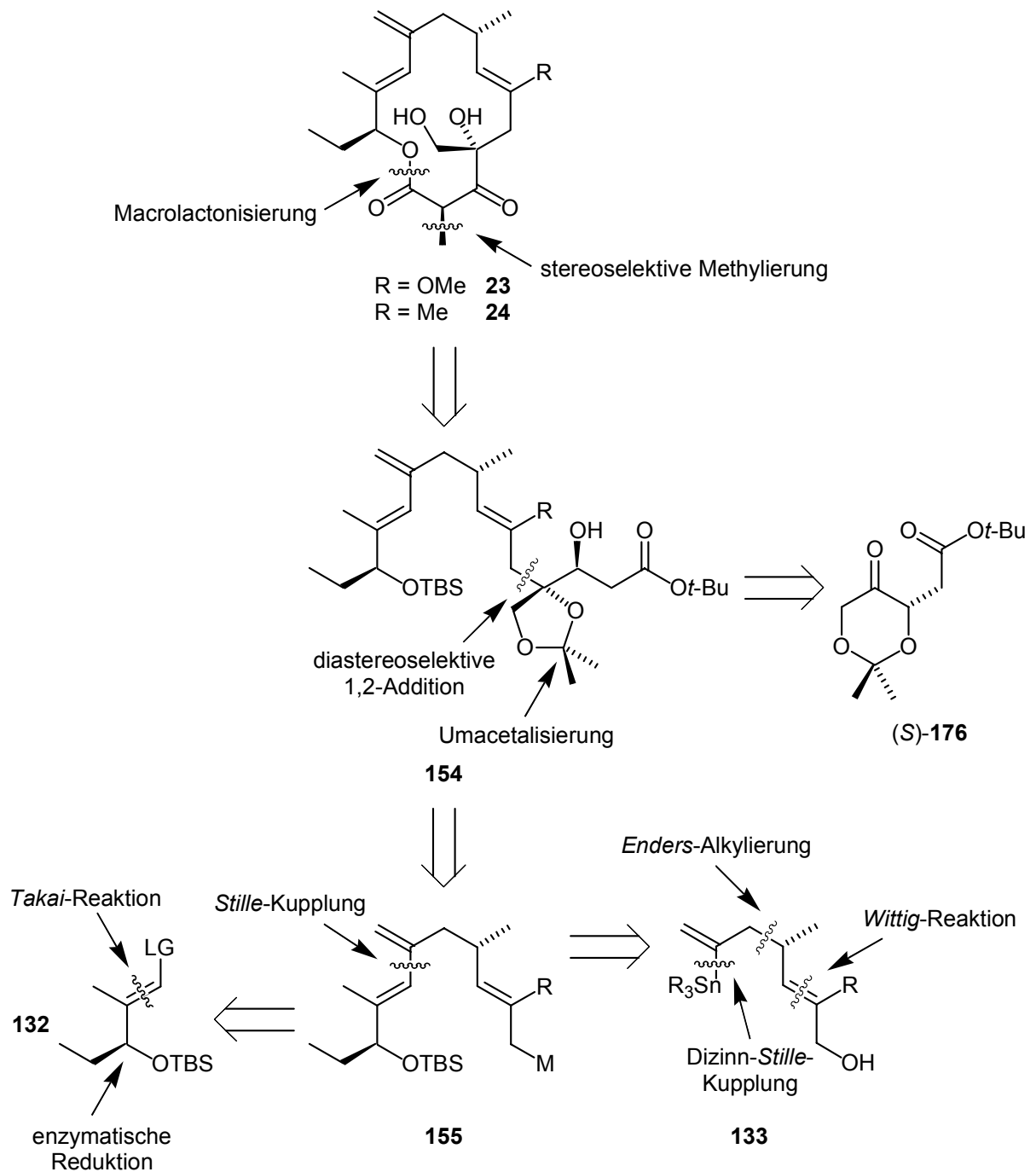


Abb. 117: Retrosynthesekonzept diastereoselektive 1,2-Addition-*Stille*-*Dizinn-Stille*-*Enders-Takai*-Enzyme

Das dargestellte Retrosynthesekonzept ist mit den Schlüsselreaktionen skizziert, die unter den versuchten Ansätzen den durchschlagenden Erfolg auf dem Weg zur Totalsynthese darstellten (Abb. 117).

Das vorgestellte Retrosynthesekonzept zeichnet sich durch hohe Flexibilität und den Zugang zu allen Enantio- und Diastereoisomeren aus, so dass eine mögliche Analogasynthese möglich ist. Bei allen untersuchten Retrosyntheseansätzen (vgl. Kapitel 3.3) wurde der Grundgedanke der selektiven und atomökonomischen Synthese^{56, 57, 58} berücksichtigt, was besonders die weitestgehende Vermeidung von Schutzgruppen, kurze Synthesewege zu den Schlüsselbausteinen und eine konvergente Reaktionsfolge bedeutete.

Die Synthese des Vinyljodids (*S*)-**150** begann mit der Veresterung von 2-Oxo-butansäure (**107**) und nachfolgender enzymatischer Reduktion, die in eindrucksvoller Ansatzgröße von 100 mmol und exzellentem Enantiomerenüberschuss ($ee > 99\%$) bei guten Ausbeuten zum α -Hydroxyester (*S*)-**108b** durchgeführt werden konnte. Die angesprochene Flexibilität der Syntheseroute wurde an einigen weiteren Beispielen eindrucksvoll unter Beweis gestellt, so dass z.B. auch das Enantiomer (*R*)-**108b** synthetisiert wurde. Nach Einführung der TBS-Schutzgruppe am freien Alkohol wurde der Ester mittels Methyllithium in das Keton überführt, welches in der angeschlossenen *Takai*-Reaktion das Vinyljodid (*S*)-**150** ergab ($ee > 99\%$, nur *E*). Es konnte gezeigt werden, dass die Synthese des Vinyljodids in für Ketone guter bzw. unter Berücksichtigung des Umsatzes exzellenter Ausbeute durchgeführt werden konnte (vgl. Kapitel 3.3.4.2).

Ausgehend von dem SAMP-Propanal-Hydrazone (**96**) wurde durch α -Alkylierung nach *Enders*, Auxiliarspaltung und *Wittig*-Reaktion der Ester (*S*)-**137** in einer Ausbeute von 59% über drei Stufen und einem ee -Wert von 92% erhalten. Die anschließende DIBAL-H vermittelte Reduktion des Esters zum Allylalkohol bildete den Vorläufer für das *Dizinn-Stille*-Kupplungsprodukt (*S*)-**141a**, welches in hoher Enantiomerenreinheit über eine bislang unbekannte Kupplung von 1-Brom-1-alkyl substituierten Alkenen mit Hexamethyldizinn synthetisiert werden konnte. Die Kupplung des Vinyljodids (*S*)-**150** und des Stannans (*S*)-**141a** gelang durch $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, AsPh_3 und CuTC in NMP in 57% Ausbeute unter Erhalt der *E*-Geometrie der entsprechenden Edukte und einem de -Wert von 92%. Insgesamt ist festzustellen, dass sich in der ganzen Literatur keine Beispiele mit solch sterisch anspruchsvollen Substituenten wie im vorliegenden Fall finden lassen.¹⁵⁵

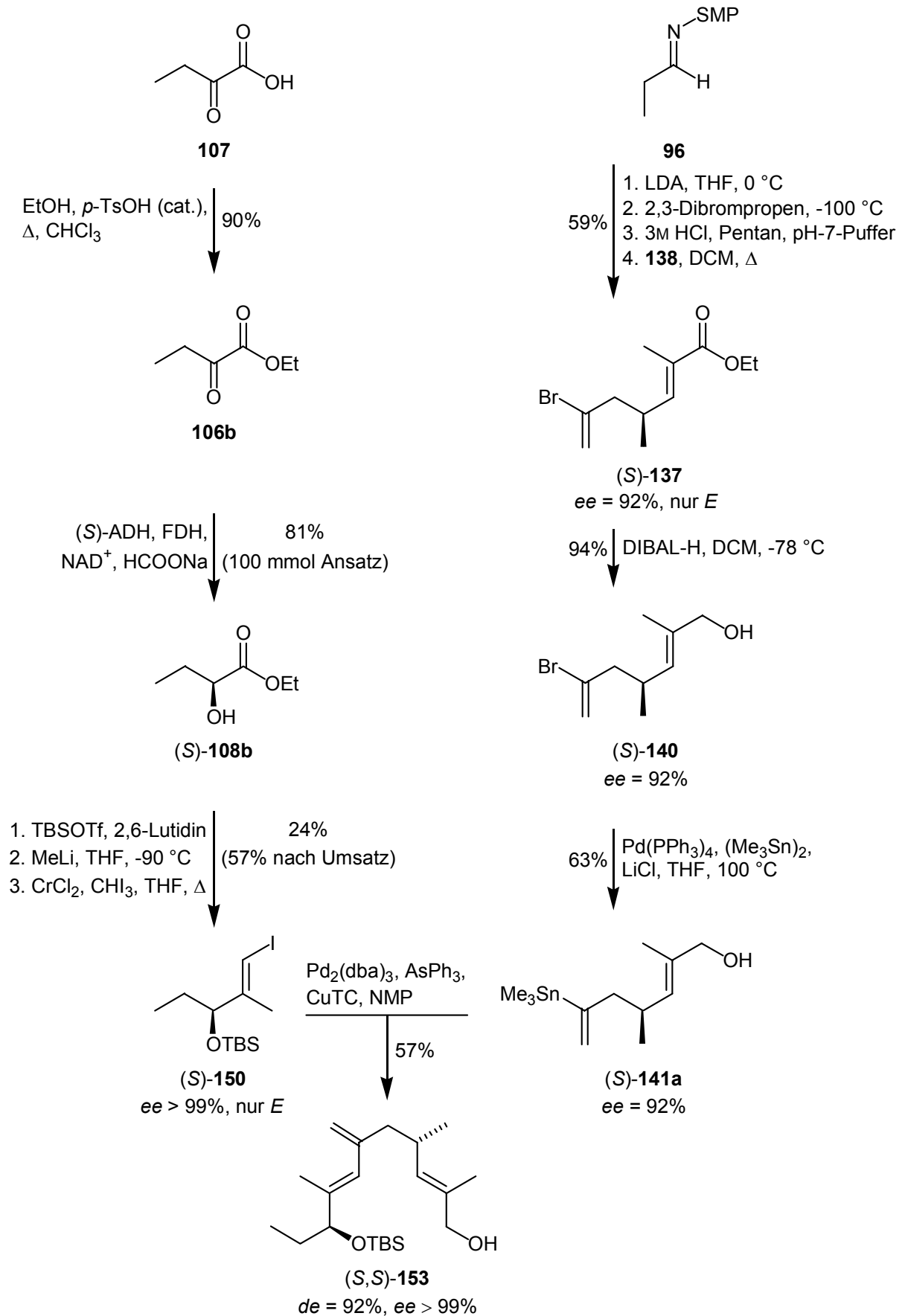


Abb. 118: Darstellung des Schlüsselbausteins (S,S)-153

Infolge der vorgestellten Syntheseroute erscheint die Aussage angemessen, dass die Synthese des Schlüsselbausteins (*S,S*)-**153** unter den gegebenen Voraussetzungen in guter Ausbeute unter Erhalt der *E/Z*-Geometrie und sehr respektablem Diastereoisomeren- bzw. exzellentem Enantiomerenüberschuss von 92% bzw. von > 99% erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Somit konnten bereits zwei der vier stereogenen Zentren und alle Doppelbindungsanteile hochselektiv in einem zehngliedrigen Baustein der 14-gliedrigen Ringstruktur der Galbonolide erfolgreich eingefasst werden, ohne dass der gesetzte Grundsatz der Flexibilität eingeschränkt werden musste. Ebenfalls ist hervorzuheben, dass eine quasi-Formalsynthese des Naturstoffes gelungen ist, da in der Synthese von *B. Tse*⁴⁹ das Trien **153** anstatt mit einer TBS- mit einer SEM- Schutzgruppe verwendet wurde (vgl. Kapitel 1.3.2).

Zur Untersuchung der 1,2-Addition mit einer dirigierenden Gruppe wurde nach anfänglichen Rückschlägen mit Selen- und Schwefelsubstituenten (vgl. Kapitel 3.3.5.1) der Ketoester (*S*)-**176** synthetisiert, dessen Umsetzung mit durch Zinkbromid transmetallierten *Grignard*-Reagenzien sehr gute Ergebnisse lieferte. So konnte der Hydroxyester (*cis,S,S*)-**177** durch Hydrolyse bei -100 °C nach säulenchromatographischer Reinigung in guter Ausbeute und exzellentem Diastereo- und Enantiomerenüberschuss erhalten werden. Die Umacetalisierung des Sechsring- in das Fünfringacetal (*S*)-**181** gelang ebenfalls und sollte aus diesem Grunde auch auf das Naturstofffragment übertragbar sein (vgl. Kapitel 3.3.5.2, Abb. 119).

Da bei der Synthese des Hydroxyesters (*cis,S,S*)-**177** die Hydrolyse zunächst bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, kam es zur *in situ* Bildung des Fünfringlactons (*cycl.,S,S*)-**177** in guten Ausbeuten und nach Isolierung in guten Diastereo- und Enantiomerenüberschüssen. Diese Reaktion ließ die Idee aufkommen, dass sich die gebildeten Lactone nach geringfügigen Modifikationen in substituierte 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside **180** überführen lassen sollten. Diese Syntheseführung wird nach ersten Ergebnissen derzeit in Zusammenarbeit mit *A. Hieronymi* weiter vorangetrieben und zeigt bereits eine sehr gute Übertragbarkeit der Syntheseidee auf verschiedene *Grignard*-Reagenzien (vgl. Kapitel 3.3.5.2). Die zu synthetisierenden 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside **180** sollen in Kooperation mit *E. Weinhold* untersucht werden. Erste Computersimulationen zum Einfluss verschieden substituierter 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside auf die DNA-Konformation ergaben bereits für den einfachsten Fall der unsubstituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside eine geringfügige Konformationsänderung (Abb. 120).¹⁷⁸

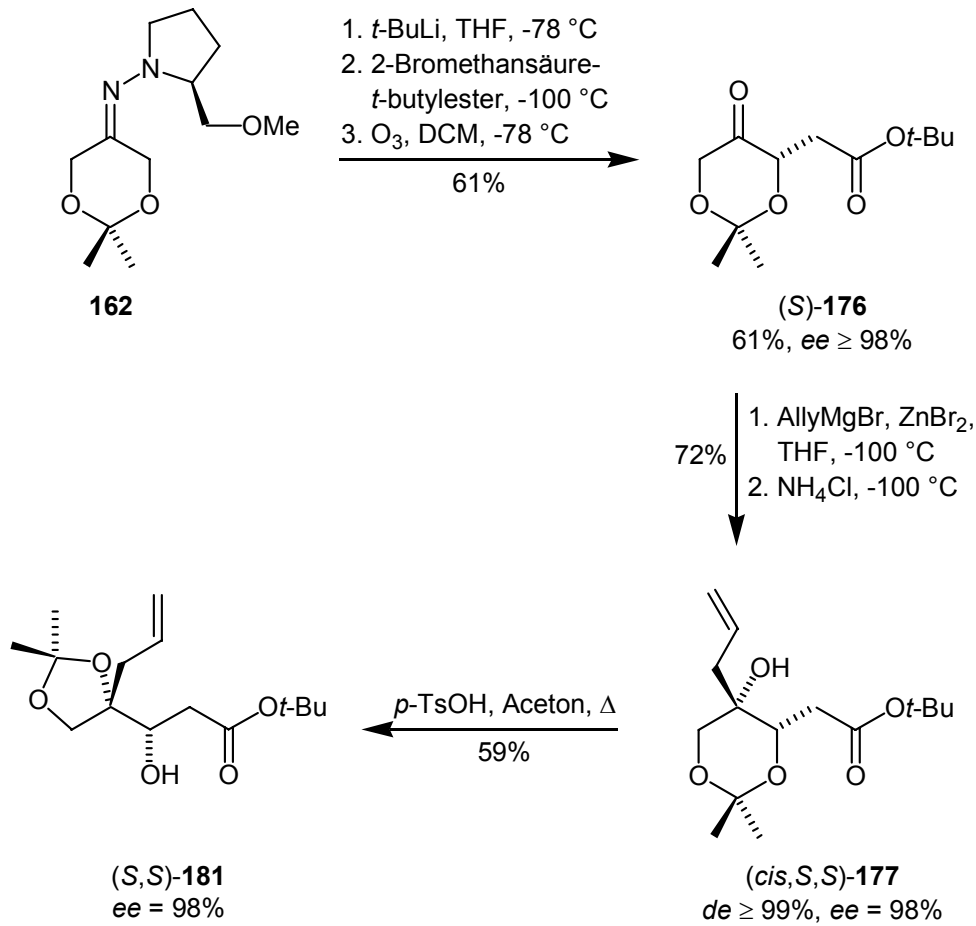


Abb. 119: Darstellung des Allylalkohols (*S,S*)-181

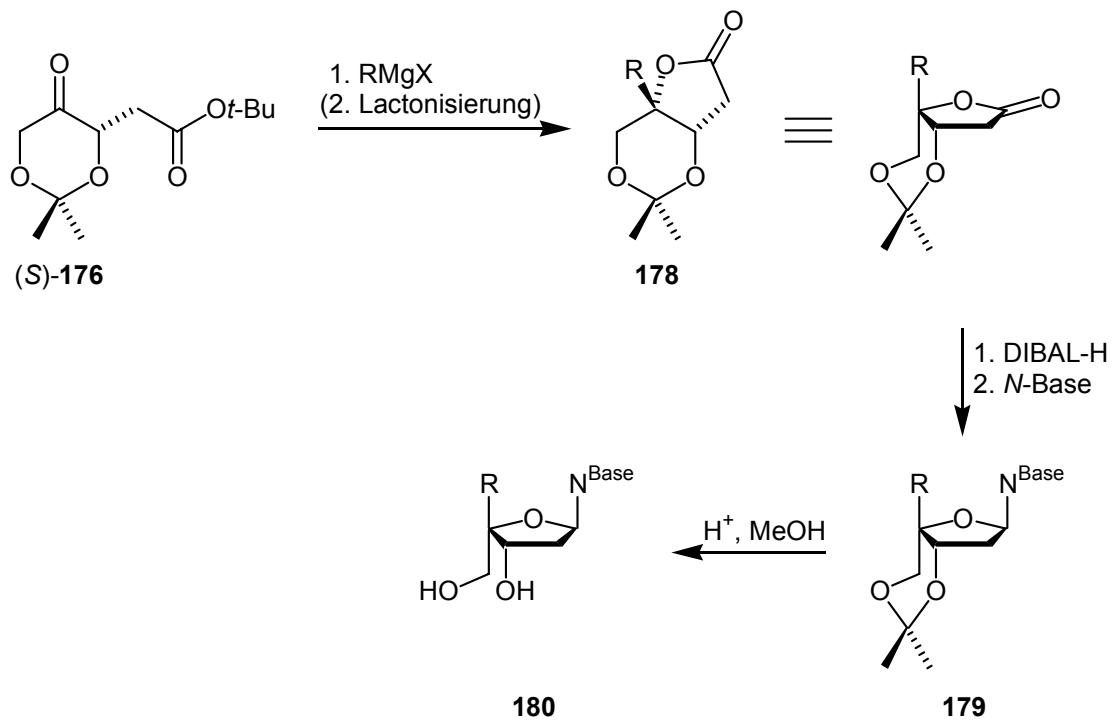


Abb. 120: Generelle Syntheseroute zu 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden

Da die positiven Ergebnisse der Zink-vermittelten 1,2-Addition aufgrund von Isomerisierungsprozessen nicht auf den Naturstoffbaustein übertragbar waren, wurden Versuche mit Barium-vermittelten 1,2-Additionen durchgeführt, welche stabiler gegenüber einer *E/Z*- und einer α/γ -Isomerisierung sind. Es zeigte sich bereits, dass die Barium-vermittelte 1,2-Addition von Allylchlorid an den Ketoester (*S*)-**176** erfolgreich war, wobei allerdings die Reaktionstemperatur als zu niedrig eingestuft wird (Abb. 121).

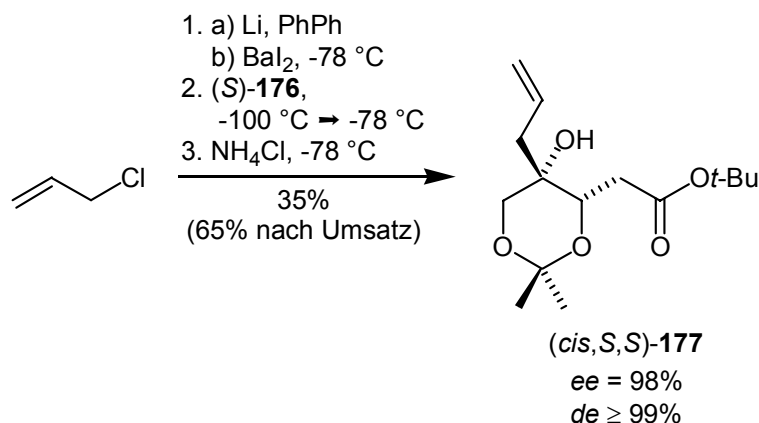


Abb. 121: Barium-vermittelte 1,2-Addition zur Synthese von (*cis,S,S*)-**177**

Mit der Allylchlorid-Addition an den enantiomerenreinen Baustein (*S*)-**176** ist erstmalig eine Barium-vermittelte asymmetrische Allylierung an Ketone gelungen, wobei in der gesamten Literatur nur zwei weitere Beispiele für Barium-vermittelte asymmetrische Allylierungen an andere funktionelle Gruppen existieren.^{189, 190}

Das für die Barium-vermittelte 1,2-Addition an den Ketoester (*S*)-**176** benötigte Allylchlorid (*S,S*)-**188** konnte in guter Ausbeute unter Erhalt der *E/Z*-Geometrie aus dem Allylalkohol (*S,S*)-**153** mit einem Diastereoisomerenüberschuss von 92% generiert werden. Der *ee*-Wert kann aus dem Edukt zu > 99% gefolgert werden (Abb. 122).

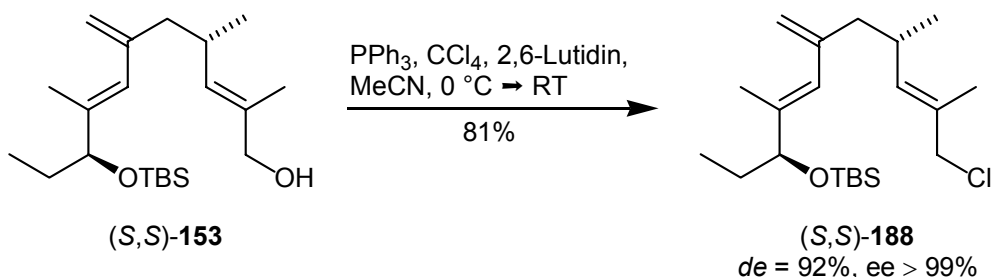


Abb. 122: Darstellung des Allylchlorids (*S,S*)-**188**

Die Überführung des Allylchlorids (*S,S*)-**188** in den gewünschten Hydroxyester durch Barium-vermittelte 1,2-Addition an den Ketoester (*S*)-**176** steht noch aus und soll in Kürze untersucht werden. Allerdings kann behauptet werden, dass unter Berücksichtigung der bereits erfolgreich durchgeführten Barium-vermittelten Allylchlorid-Addition das angestrebte Synthesziel realistisch gesehen erreichbar scheint.

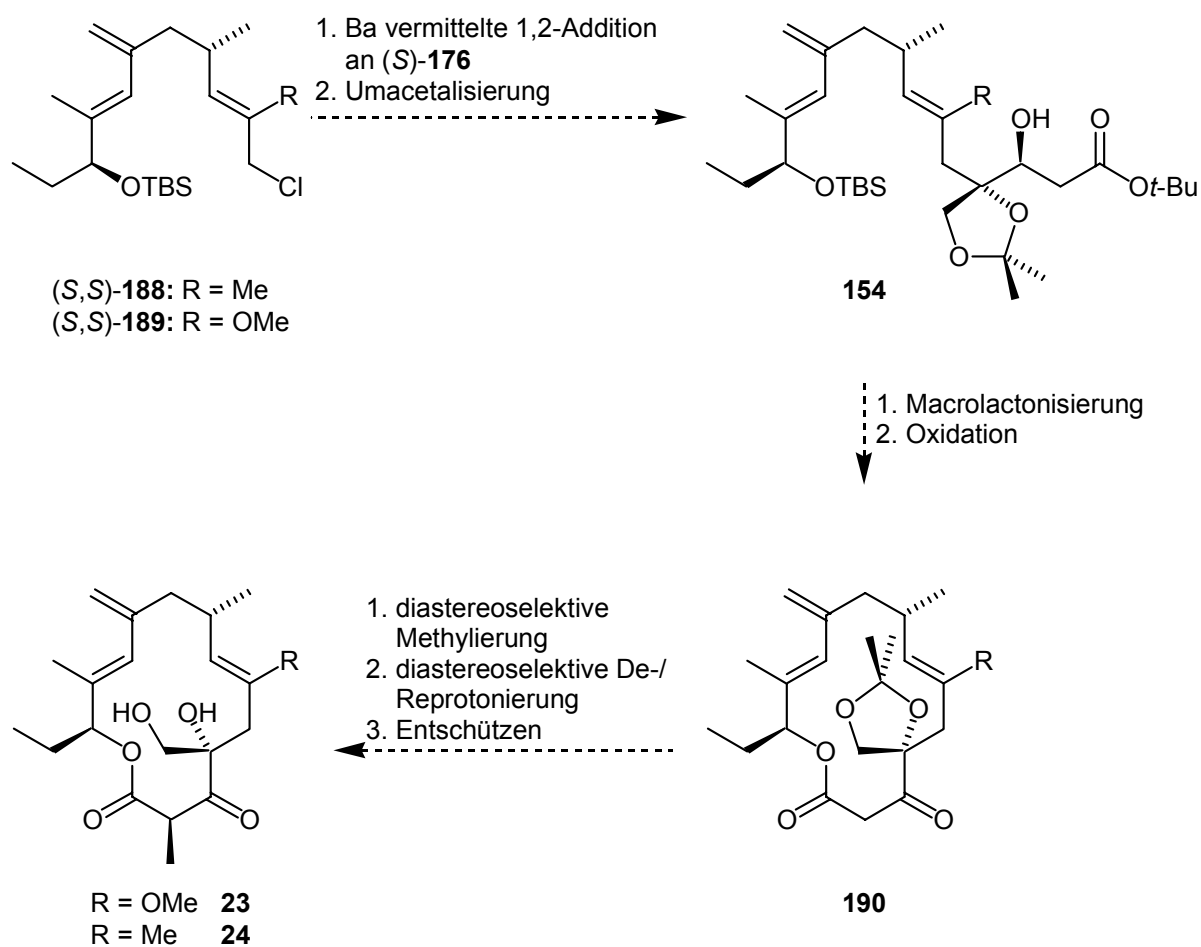


Abb. 124: Weiterer Syntheseweg zu den Galbonoliden A und B

Die erläuterte Synthese der substituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside (vgl. Kapitel 3.3.5.2) ließe sich z.B. durch den Einsatz von *trans*-substituierten Butyrolactonen, Kohlenstoff-Nucleobasen, Hydridendonoren bei der 1,2-Addition und weiterer Funktionalisierung der eingesetzten Reste vielfältig erweitern. In Kooperation mit *E. Weinhold* sollen die substituierten 4'-*epi*-2'-Desoxynucleoside mittels Festphasen-DNA-Synthese in Oligodesoxynucleotide eingebaut und nach Hybridisierung mit einem komplementären DNA-Strang eingesetzt werden. Interessant wäre hier vor allem, ob die Konformation der 4'-*epi*-modifizierte DNA ein Herausklappen einzelner Basen bewirkt, wie es seit kurzem durch den *base-flipping* Mechanismus bei DNA-Methyltransferasen bekannt ist.^{176, 177} Somit hätte man einen sehr guten Einstieg für Funktionsuntersuchungen von DNA-Methyltransferasen oder anderen DNA-modifizierenden Enzymen. Des Weiteren sollte die Synthese von 4'-*epi*-2'-Desoxynucleosiden zusammen mit *A. Hieronymi* weiter vorangetrieben werden. Einige Syntheseoperationen sind bereits durchgeführt worden und sollen in Kürze veröffentlicht werden.

6. Experimenteller Teil

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Für den immerwährenden Beistand, den ich von meinen langjährigen Freunden innerhalb meiner Studienzeit in Aachen erfahren habe, bin ich zu grossem Dank verpflichtet. Hier möchte ich besonders Herrn Dr. Wolfgang Denuell, Herrn Dr. Stuart Ince, Frau Dr. Ulrike Kallfaß und Herrn Dennis Wildermuth sowie meinen Bruder Sven Ridder und Frau Kirsten Finke als gute Seelen hochhalten.

Durch die schönen und entspannenden Stunden in tiefen Höhlen oder luftiger Höhe bin ich meiner Rollenspielgruppe und den Kletterfreunden stets unvergesslich verbunden.

Ferner möchte ich besonders vier grossen Chemikern danken, von denen ich die Ehre hatte, dass ein oder andere lernen zu dürfen: Herr Dr. Andreas Gypser, Herr Dr. Stuart Ince, Herr Dr. Duy Nguyen und Herr Dr. Lars Wortmann

Mein Dank für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung geht an alle Mitarbeiter des Instituts, vor allem aber an die *Jungens* von der zweiten Etage. Innerhalb dieser Gemeinschaft möchte ich nochmal Herrn Dr. Duy Nguyen und Herrn Michael Moser hervorheben, die meinen Puls entweder auf 180 oder wieder in den Normalzustand brachten.

Unter den vielen Studenten, die für mich *knechten* mussten, will ich für ihre engagierte und gewissenhafte Arbeit besonders meiner *Hiwine* Evelyn Gouders und meinen Forschern Dirk Gerhard, Zinsig Kim, Karsten Lüttgen und Claus Schreiner ein grosses Lob aussprechen.

Frau A. Müller und Herrn Dr. J. Runsink danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren. Frau Kerstin Glensk, Frau Silke Küpper und Frau Vatma Vural verdanke ich die Anfertigung der IR-Spektren und der massenspektroskopischen Messungen. Ferner schulde ich Herrn Dr. Hartmut Maisch und Frau Silke Küpper für die Aufnahme von HR-MS-Spektren Dank. Frau Desiree Gilliam sei gedankt für den Kampf mit den gaschromatographischen Analysen und Frau Claudia Dittrich für die Durchführung von Elementaranalysen. Frau Sabine Drehsen und Frau Camilla Henning danke ich für die gewissenhafte Durchführung der HPLC-Trennungen.

Bei Herrn Dr. Wolfgang Betray und Frau Birgit Renardy möchte ich mich für die äußerst gute und schnelle Hilfe bei organisatorischen Problemen bedanken.

Frau Antje Hieronymi, Frau Dr. Ulrike Kallfaß, Herrn Dr. Werner Hummel, Herrn Dr. Wulf Plaga und Herrn Prof. Dr. Elmar Weinhold danke ich für die interessanten Diskussionen und der Bereitschaft zur Kooperation.

Herrn Achim Lenzen, Frau Dr. Ulrike Kallfaß, Herrn Michael Moser, Herrn Christoph Schoof und Herrn Matthias Voith sei für die kritische und äußerst gewissenhafte Durchsicht des Manuskriptes in kürzester Zeit aufs Herzlichste gedankt.

6.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

6.1.1 Arbeiten unter Inertgas

Zur Durchführung von Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden im Hochvakuum evakuierte und mit Argon befüllte Schlenkkolben, die mit einem PTFE-beschichteten Magnetührstab versehen und einem Gummiseptum verschlossen waren, verwendet. Während der Reaktion wurde über den seitlichen Hahnansatz ein permanenter, geringer Argonüberdruck (Argonanlage: ca. 0.1 bar) gewährleistet. Die Zugabe bzw. Entnahme von Lösungsmitteln, flüssigen oder gelösten Substanzen erfolgte durch das Septum oder im Argongegenstrom mit Hilfe von Kunststoffspritzen, die mit V2A-Stahlkanülen versehen waren. Feste Reagenzien wurden im Argongegenstrom eingefüllt bzw. entnommen.

Zur Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen wurden die Reaktionsgefäße entweder in mit Kältemischungen (-78 °C: Ethanol/Trockeneis, -95 bis -100 °C: Ethanol/Trockeneis/fl. Stickstoff) gefüllten Flachdewargefäßen oder in einem durch einen Kryostaten thermostatisierbaren Ethanolbad abgekühlt.

6.1.2 Bereitstellung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Lösungsmittel

| | |
|----------------------|---|
| Aceton | Technisch |
| Dichlormethan | 4 h refluxieren über Kaliumhydroxid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne |
| Dichlormethan (abs.) | Ausschütteln von vorgereinigtem Dichlormethan mit konz. Schwefelsäure bis zur Farblosigkeit der Schwefelsäurephase. Neutralisation, Trocknung und Destillation über Calciumhydrid unter Argon |
| Diethylether | Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne |
| Diethylether (abs.) | Lagerung über aktiviertem basischem Aluminiumoxid über Nacht, Destillation des vorgetrockneten Diethylethers unter Argon über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon |
| Ethanol | Destillation über Magnesium unter Argonatmosphäre |
| Ethylacetat | Destillation über Calciumhydrid mittels 1 m Füllkörperkolonne |

| | |
|---------------------------------|---|
| <i>n</i> -Hexan | Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne |
| <i>N</i> -Methylpyrrolidin-2-on | Destillation über Calciumhydrid unter Argonatmosphäre |
| <i>i</i> -Propanol | Merck, reinst |
| <i>n</i> -Pentan | Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne |
| Tetrahydrofuran | 4 h refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne |
| Tetrahydrofuran (abs.) | Lagerung über aktiviertem basischem Aluminiumoxid über Nacht; Destillation des vorgetrockneten Tetrahydrofurans über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon unter Argon |
| Wasser (Enzymreaktionen) | Filtration von entmineralisiertem Wasser durch <i>Millipore</i> -Filter |

Reagenzien

Alle Reagenzien wurden entweder von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster und Merck bezogen oder standen im Arbeitskreis zur Verfügung.

6.1.3 Analytische Dünnschichtchromatographie

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Glaskieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck-Schuchardt (Kieselgel 60 F₂₅₄, d = 0.25 cm) verfolgt. Die Probenentnahme und das Auftragen der Proben erfolgte mit Hilfe von Glaskapillaren. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgte durch absorptive Fluoreszenzlöschung unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm). Diese und nicht UV-aktive Substanzen konnten durch Eintauchen der DC-Platte in eine Anfärbelösung und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom detektiert werden.

6.1.4 Produktreinigung

Zur chromatographischen Reinigung kamen in Abhängigkeit vom Reinigungsproblem Glassäulen unterschiedlicher Dicke und Länge mit Glasfrittenboden zum Einsatz. Als Säulenfüllmaterial (stationäre Phase) wurde Kieselgel 60 der Firma Merck (Korngröße 0.040 - 0.063 mm) verwendet. Allgemein wurde eine Chromatographiesäule mit ca. 100 ml Säulenfüllmaterial pro 1 g Probe mit einem aus DC-Vorversuchen bestimmten Lösungsmittelgemisch gefüllt. Beim Herstellen des Eluens (mobile Phase) wurden die Lö-

sungsmittel einzeln volumetrisch abgemessen. Zur Trennung wurde ein leichter Überdruck (max. 0.2 bar, über Reduzierventil einstellbar) angelegt. Soweit es der Dampfdruck erlaubte, wurden die Substanzen nach ihrer Isolierung und Reinigung im Vakuum getrocknet.

6.2 Anmerkungen zur Analytik

6.2.1 Geräte und Aufnahmetechniken

| | |
|---------------------------------------|--|
| ¹ H-NMR-Spektroskopie | Unity 500 (500 MHz), Varian Inova 400 (400 MHz), Mercury 300 (300 MHz), Gemini 300 (300 MHz), interner Standard: Tetramethylsilan |
| ¹³ C-NMR-Spektroskopie | Unity 500 (125 MHz), Varian Inova 400 (100 MHz), Mercury 300 (300 MHz), Gemini 300 (75 MHz), interner Standard: Tetramethylsilan, ¹ H-Breitbandentkopplung, J-modulierte Spin-Echo-Aufnahmen (Waltz-16-Decoupler Programm) |
| Analysenwaage | Mettler, Zürich |
| Elementaranalyse | Elementar Vario EL |
| Gaschromatographie | analytische Kapillargaschromatographie: Siemens Sichromat 2 und Sichromat 3, Detektor: FID, 320 °C, Säulen: OV-17, Sil-8, SE-54, DB-5 (alle fused silica, 25 m x 0.25 mm ID), Trägergas: Stickstoff, p = 1 bar chirale Säulen: Chirasil-Dex (25 m x 0.25 mm ID), Lipodex A (25 m x 0.25 mm ID), Lipodex G (25 m x 0.25 mm ID), Chirasil L-Val (25 m x 0.25 mm ID) |
| Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie | analytische HPLC: Hewlett-Packard 1050, Komplett-Anlage, Säulen: Daicel AD 2, Daicel OD 2, Sil 5, UV-Detektor |
| IR-Spektroskopie | Perkin-Elmer 1760 Flüssige Substanzen wurden pur oder aus einer abgedampften CHCl ₃ -Lösung als Film zwischen Natriumchloridplatten, Feststoffe als Kaliumbromidpreßlinge aufgenommen. Gelöste Substanzen wurden unter Argonatmosphäre in speziellen Natriumchlorid-Flüssigkeitsküvetten (d = 0.1 mm) subtraktiv gegenüber dem reinen Lösungsmittel vermessen. |
| Massenspektroskopie | GC-MS: Varian 3700, Säule OV-1-CB (fused silica, 25 m x 0.25 mm), MS: Finnigan SSQ7000, CI 100 eV, EI 70 eV, 1 mA, HR-MS: Finnigan MAT 95 |
| Polarimetrie | Perkin-Elmer P241 Polarimeter, Lösungsmittel: Merck Uvasol Chloroform, abs. Ethanol |

6.2.2 Anmerkungen zu den analytischen Daten

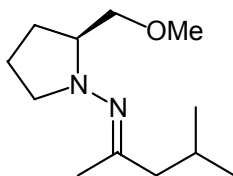
| | |
|------------------------------------|---|
| Ausbeuten | Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf gereinigte Substanzen und sind bei Bedarf nach der GC- oder NMR-Analytik umgerechnet. |
| Gaschromatographie | Die Gehaltsangaben bei Gaschromatogrammen sind in Flächenprozenten angegeben und unkorrigiert. |
| Polarometrie | Die Messungen des Drehwertes erfolgten bei der entsprechenden Temperatur und der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$) in Küvetten mit $l = 1 \text{ dm}$. Die angegebenen Konzentrationen besitzen die Einheit $[c] = [\text{g/dl}]$ |
| IR-Spektroskopie | Die Angabe der Lage der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Bandenform und -intensität werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs = sehr stark (0-20% T), s = stark (21-40% T), m = mittel (41-60% T), w = schwach (61-80% T), vw = sehr schwach (81-100% T), Zusatz br. = breit. |
| ^1H -NMR-Spektroskopie | Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard angegeben. J gibt den Betrag der Kopplungskonstanten in Hertz an. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen benutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett usw., m = Multipllett. kB beschreibt einen komplexen Bereich. Die zum entsprechenden Signal gehörenden Protonen sind durch Unterstreichung im Strukturausschnitt erkennbar (Anmerkung: Beim Strukturausschnitt wird der kleinstmögliche Ausschnitt der Gesamtstruktur angegeben, wobei an Kohlenstoffatomen alle bindenden Heteroatome angegeben sind.). Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinander folgende Abkürzungen beschrieben. |
| ^{13}C -NMR-Spektroskopie | Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard angegeben. Die zum entsprechenden Signal gehörenden Kohlenstoffatome sind |

| | |
|---------------------|---|
| | durch Unterstreichung im Strukturausschnitt erkennbar. |
| Elementaranalyse | Eine Substanzprobe wurde für $\Delta_{\text{C,H,N}} \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet. |
| Massenspektroskopie | Die Angabe der Massen der Fragmentionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak ist. Es werden nur Signale mit hoher Intensität ($\geq 5\%$ bezogen auf den Basispeak) oder besonders charakteristische Signale aufgeführt. HR-MS: Als Signal wurde der Massenpeak oder ein charakteristisches Signal verwendet. |

6.3 Einzelbeschreibung der Versuche, analytische Daten

6.3.1 Das Projekt Stigmolon

6.3.1.1 (*S*)-*N*2-[2-Methoxymethyltetrahydro-1*H*-1-pyrrolyl]-4-methyl-2-pentanimin (*S*)-55



In einem 100 ml Rundkolben werden 4.70 g (36.1 mmol, 1.0 eq) SAMP, eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure und 36 ml Benzol (1 ml/mmol) zusammengegeben. Nach Zugabe von 9.62 ml (76.8 mmol, 2.0 eq) 4-Methyl-2-pentanon wird die Reaktionslösung unter Wasserabscheidung über Nacht erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung werden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt bei vermindertem Druck destilliert. Man erhält eine farblose, flüssige Verbindung.

| | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 7.097 \text{ g}$ (33.4 mmol) | (93% der Theorie) |
| Sdp.: | 82.5 °C/1 mbar | Lit. ¹⁹² : 83 °C/1 Torr |
| <i>E/Z</i>-Verhältnis: | 5/1 | |
| GC: | $R_t = 5.5/5.7 \text{ min}$ | (SE-54, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.27$ | (DE/PE = 1/4) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) (*E/Z*-Gemisch):

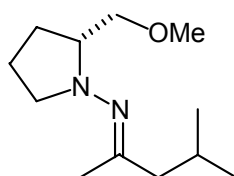
$\delta = 0.88\text{-}0.95$ (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.60-1.71 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.77-1.86 (m, 2H, NCHCH₂CH₂), 1.89 und 1.91 (2xs, 3H, NCCH₃), 1.90-2.53 (m, 5H, NCHHCH₂CH₂, NCCH₂CH, NCHHCH₂CH₂), 3.08-3.26 (m, 3H, NCH, CHHO, NCHHCH₂CH₂), 3.32 und 3.33 (2xs, 3H, OCH₃), 3.35-3.45 (m, 1H, CHHO).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃) (*E/Z*-Gemisch):

$\delta = 17.84$ (NCCH₃), 22.07 (NCH₂CH₂), 22.19 und 22.54 (CH(CH₃)₂), 26.30 (CH(CH₃)₂), 26.61 (NCHCH₂CH₂), 48.04 (NCCH₂), 53.98 (NCH₂), 59.17 (OCH₃), 66.16 (NCH), 75.54 (CH₂O), 166.02 (NC).

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹⁹²

6.3.1.2 (R)-N2-[2-Methoxymethyltetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-4-methyl-2-pentanimin ((R)-55)

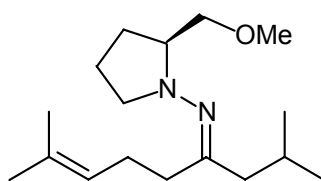


In einem 100 ml Rundkolben werden 6.51 g (50.0 mmol, 1.0 eq) RAMP, eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure und 50 ml Benzol (1 ml/mmol) zusammengegeben. Nach Zugabe von 12.52 ml (100.0 mmol, 2.0 eq) 4-Methyl-2-pentanon wird die Reaktionslösung unter Wasserabscheidung über Nacht erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung werden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Rohprodukt bei vermindertem Druck destilliert. Man erhält eine farblose, flüssige Verbindung.

| | | |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 10.62 \text{ g (50.0 mmol)}$ | (quantitativ) |
| Sdp.: | 82.5 °C/1 mbar | Lit. ¹⁹² : 83 °C/1 Torr |
| E/Z-Verhältnis: | 5/1 | |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.1.1.

6.3.1.3 (S)-N4-[2-Methoxymethyltetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-2,8-dimethyl-7-nonen-4-imin ((S)-56)



In einem 50 ml Schlenkkolben werden 0.73 ml (0.52 g, 5.18 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3.51 ml (5.18 mmol, 1.1 eq) *n*-Butyllithium (1.475M in Hexan) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Nun wird 1.0 g (4.71 mmol, 1.0 eq) SAMP-Hydrazon (*S*)-**56** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und für 5 h nachgerührt. Nachfolgend wird auf -78 °C abgekühlt und 1.40 g (9.42 mmol, 2.0 eq) 1-Brom-3-methyl-2-buten langsam zugetropft. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 2 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 4/1 + 1% TEA) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.178 \text{ g}$ (4.20 mmol) | (89% der Theorie) |
| Sdp.: | 92 °C/0.02 mbar | |
| GC: | $R_t = 10.3 \text{ min}$ | (SE-54, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.41$ | (DE/PE = 1/4) |

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) (*E/Z*-Gemisch):

$\delta = 0.90$ (d, $^3J_{H-H} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH₃CHCH₃), 0.91 (d, $^3J_{H-H} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH₃CHCH₃), 1.62 (br. s, 3H, CCH_{3,Z}), 1.62-2.54 (m, 12H, NCHCH₂CH₂, NCHCH₂CH₂, CCHCH₂, NCCH₂CH₂, NCCH₂CH, CH(CH₃)₂, NCHH), 1.69 (br. d, $^4J_{H-H} = 1.1 \text{ Hz}$, 3H, CCH_{3,E}), 3.03 (m, 1H, NCHH), 3.09-3.17 (m, 1H, NCH), 3.17-3.24 (m, 1H, CHHO), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.37-3.42 (m, 1H, CHHO), 5.09 (t/m, $^3J_{H-H} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, CCH).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃) (*E/Z*-Gemisch):

$\delta = 17.65$ (CCH_{3,Z}), 21.94 (NCH₂CH₂), 22.27 und 22.66 (CH(CH₃)₂), 24.90 (CCHCH₂), 25.63 (CCH_{3,E}), 26.32 (CH(CH₃)₂), 26.71 (NCH₂CH₂CH₂), 30.73 (NCCH₂CH₂), 44.98 (NCCH₂CH), 54.89 (NCH₂), 59.06 (OCH₃), 65.80 (NCH), 75.57 (CH₂O), 123.49 (CCH), 131.97 (CCH), 170.90 (NC).

MS (CI, Isobutan):

m/z (%) = 282 (15), 281 (100, M⁺+1), 279 (7), 249 (7, M⁺-CH₃O), 235 (18), 167 (11), 125 (6), 70 (1, M⁺_{Dihydropyrrrol}+1).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

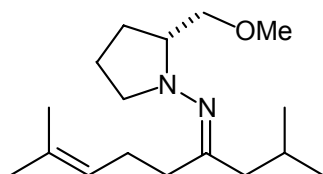
$\nu = 3775$ (vw, br.), 2957 (vs), 2925 (vs), 2871 (vs), 2827 (s), 2730 (w), 1630 (m), 1461 (s), 1383 (m), 1344 (w), 1282 (w), 1198 (m), 1128 (s), 1054 (m), 973 (w), 923 (w), 532 (w).

HR-MS: C₁₅H₂₇N₂ (M-CH₂OCH₃)

ber.: 235.2174

gef.: 235.2174

6.3.1.4 (R)-N4-[2-Methoxymethyltetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-2,8-dimethyl-7-nonen-4-imin ((R)-56)



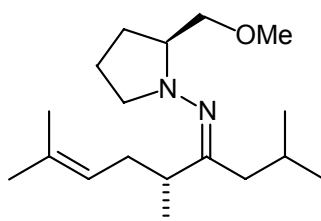
In einem 50 ml Schlenkkolben werden 0.78 ml (0.556 g, 5.5 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3.72 ml (5.55 mmol, 1.1 eq) *n*-Butyllithium (1.475M in Hexan) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Nun wird 1.062 g (5.0 mmol, 1.0 eq) RAMP-Hydrazon (*R*)-**55** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und für 5 h nachgerührt. Nachfolgend wird auf -78 °C abgekühlt und 0.82 g (5.5 mmol, 1.1 eq) 1-Brom-3-methyl-2-buten langsam zugetropft. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 5 ml ges. Ammoniumchlorid-lösung gequencht. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 4/1 + 1% TEA) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 1.301$ g (4.64 mmol) (93% der Theorie)

GC: $R_t = 10.3$ min (SE-54, 100-10-300)

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.1.3.

6.3.1.5 (5*R*,2'*S*)-*N*4-[2'-Methoxymethyltetrahydro-1*H*-1-pyrrolyl]-2,5,8-trimethyl-7-nonen-4-imin ((*R,S*)-57)



In einem 100 ml Schlenkkolben werden 1.02 ml (0.73 g, 7.23 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 4.9 ml (7.23 mmol, 1.1 eq) *n*-Butyllithium (1.475M in Hexan) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Nun wird auf -78 °C abgekühlt und 1.844 g (6.57 mmol, 1.0 eq) SAMP-Hydrazon (*S*)-**56** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und für 24 h nachgerührt. Nachfolgend wird 0.45 ml (1.026 g, 7.23 mmol, 1.1 eq) Methyljodid langsam bei -100 °C zugetropft und 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 10/1 + 1% TEA) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.38 \text{ g}$ (4.69 mmol) | (71% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 10.5 \text{ min}$ | (SE-54, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.23$ | (DE/PE = 1:10) |
| de-Wert: | $\geq 95\%$ | (^{13}C -NMR) |

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) (*E/Z*-Gemisch):

$\delta = 0.91$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 1.00 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{NCCH}\underline{\text{CH}}_3$), 1.60 (br. d, $^4J_{\text{H-H}} = 0.8 \text{ Hz}$, 3H, CCH_3), 1.61-2.08 (m, 8H, $\text{NCHCH}_2\underline{\text{CH}}_2$, $\text{NCHCH}_2\underline{\text{CH}}_2$, $\text{CHCH}_2\underline{\text{CH}}$, NCCH_2), 1.68 (br. d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1 \text{ Hz}$, 3H, CCH_3), 2.10-2.15 (m, 1H,

$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, 2.43 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 1H, NCHH), 2.97 (m, 1H, NCHH), 3.09-3.21 (m, 2H, NCH , CHHO), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (m, 1H, CHHO), 3.53 (br. s, 1H, NCCHCH_3), 5.01 (t/m, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, CCH).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) (*E/Z*-Gemisch):

$\delta = 17.09$ (NCCHCH_3), 17.86 (CCH_3), 21.76 (NCH_2CH_2), 22.52 und 22.90 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.49 (CCH_3), 25.71 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.38 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.15 (CHCH_2CH), 35.05 (NCCH), 40.14 (NCCH_2), 55.11 (NCH_2), 59.02 (OCH_3), 65.85 (NCH), 75.30 (CH_2O), 122.37 (CCH), 132.31 (CCH), 174.95 (NC).

MS (CI, Isobutan):

m/z (%) = 296 (16), 295 (100, $\text{M}^+ + 1$), 293 (5), 263 (4, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 249 (2), 181 (6).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

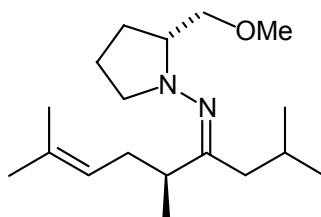
$\nu = 3372$ (w, br.), 2956 (vs), 2925 (vs), 2870 (vs), 1627 (w), 1459 (vs), 1377 (s), 1365 (m), 1278 (w), 1198 (m), 1185 (m), 1129 (s), 1101 (s), 1048 (m), 974 (w), 950 (w), 922 (w), 879 (w), 758 (w).

HR-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2$ ($\text{M} - \text{CH}_2\text{OCH}_3$)

ber.: 249.2331

gef.: 249.2334

6.3.1.6 (5*S*,2'*R*)-*N*4-[2'-Methoxymethyltetrahydro-1*H*-1-pyrrolyl]-2,5,8-trimethyl-7-nonen-4-imin ((*S,R*)-57)



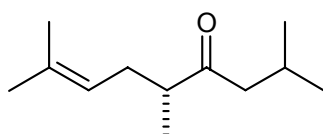
In einem 100 ml Schlenk Kolben werden 1.37 ml (0.977 g, 9.9 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin in 50 ml abs. Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden

6.7 ml (9.9 mmol, 1.1 eq) *n*-Butyllithium (1.475M in Hexan) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Nun wird auf -78 °C abgekühlt und 2.521 g (8.99 mmol, 1.0 eq) RAMP-Hydrazon (*R*)-**56** in 2 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und für 24 h nachgerührt. Nachfolgend wird 1.12 ml (2.55 g, 17.98 mmol, 2.0 eq) Methyljodid langsam bei -100 °C zugetropft und 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequencht. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 10/1 + 1% TEA) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.271 \text{ g (4.53 mmol)}$ | (48% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 10.5 \text{ min}$ | (SE-54, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.23$ | (DE/PE = 1/10) |
| de-Wert: | $\geq 85\%$ | (^{13}C -NMR) |
| | nach HPLC: | |
| | $\geq 99\%$ | (^{13}C -NMR) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.1.5.

6.3.1.7 (*R*)-2,5,8-Trimethyl-7-nonen-4-on ((*R*)-**49**)



In einen 250 ml Rundkolben werden zu 176 ml (40 ml/mmol, 1.0 eq) ges. Ammoniumdihydrogenphosphat-Lösung 1.296 g (4.40 mmol, 1.0 eq) Hydrazon (*R,S*)-**57** gelöst in 4.4 ml Tetrahydrofuran (1 ml/mmol) gegeben und für 94 h gerührt. Danach wird viermal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das

Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.183 \text{ g (1.01 mmol)}$ | (23% der Theorie, 81% umsatzbereinigt) |
| GC: | $R_t = 3.6 \text{ min}$ | (OV-17, 100-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.64$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | 92% | (Lipodex G, 60-1-240, $R_t = 16.2 \text{ min}$) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -26.9$ | ($c = 1.3, \text{CHCl}_3$) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.90$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, COCHCH_3), 1.60 (br. s, 3H, CCH_3), 1.69 (br. d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1 \text{ Hz}$, 3H, CCH_3), 2.02 (br. quin, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, CCHCH_2), 2.15 (sep, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (br. quin, 1H, CCHCH_2), 2.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, COCH_2), 2.50 (sep, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, COCHCH_3), 5.04 (t/m, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, CCH_2).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 16.08$ (COCHCH_3), 17.90 (CCH_3), 22.73 (CH_3CHCH_3), 22.75 (COCH_2CH), 24.31 (CH_3CHCH_3), 25.87 (CCH_3), 31.56 (CCHCH_2), 46.96 (COCH), 50.67 (COCH_2), 121.76 (CCHCH_2), 133.49 (CCHCH_2), 214.32 (CO).

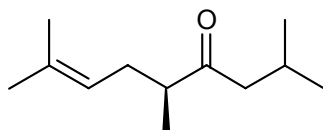
Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ (182.30)

ber.: C 79.06 H 12.16

gef.: C 79.24 H 12.26

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁸

6.3.1.8 (S)-2,5,8-Trimethyl-7-nonen-4-on ((S)-49)

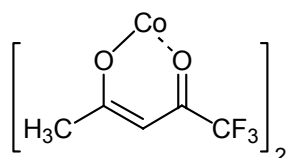


Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von 0.842 g (2.86 mmol, 1.0 eq) Hydrazon (*R,S*)-**57** in 30 ml Tetrahydrofuran werden 3.43 ml (1.2 eq) 1M Kupfer(II)-chlorid-Lösung gegeben und 15 min bei 0 °C gehalten. Anschließend wird über Nacht weitergerührt, mit 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt, dreimal mit 75 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.308 \text{ g (1.69 mmol)}$ | (59% der Theorie, 64% umsatzbereinigt) |
| GC: | $R_t = 3.6 \text{ min}$ | (OV-17, 100-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.64$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | 93% | (Lipodex G, 60-1-240, $R_t = 16.6 \text{ min}$) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +28.2$ | ($c = 1.26, \text{CHCl}_3$) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.1.7.

6.3.1.9 Bis-(1,1,1-trifluor-2,4-pentandionato)cobalt(II) (65)



In einem 100 ml Rundkolben werden 3.08 g (20 mmol, 2.0 eq) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion in 29 ml Wasser suspendiert. Hierzu werden bei Raumtemperatur 10 ml 0.02M

Natronlauge unter starkem Rühren gegeben und 30 min gerührt. Nun werden 2.38 g (10 mmol) Cobalt(II)chlorid-Hexahydrat in 10 ml Wasser gelöst und in die Reaktionslösung überführt. Nach einer Stunde wird der entstandene Feststoff abgefiltert und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und für 6 h am Hochvakuum bei 90 °C getrocknet. Man erhält ein rotes Pulver, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Ausbeute: $m = 1.849 \text{ g (5.1 mmol)}$ (51% der Theorie)

Massenspektrum (CI, Isobutan):

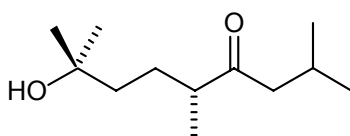
m/z (%) = 406 (6); 367 (7); 366 (100, $M^+ + 1$); 295 (5); 155 (7, Ligand+1).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\nu = 3431$ (m, br.), 1619 (vs), 1535 (vs), 1460 (s), 1367 (s), 1297 (vs), 1232 (vs), 1192 (vs), 1142 (vs), 862 (m), 789 (m), 731 (m), 581 (m).

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.⁷¹

6.3.1.10 (*R*)-8-Hydroxy-2,5,8-trimethylnonan-4-on ((*R*)-1, (*R*)-Stigmolon)



In einen 40 ml Zweihalsrundkolben werden 115 mg (0.31 mmol, 50 mol%) $\text{Co}(\text{tfa})_2$ **65** eingewogen und mit 15 ml *i*-Propanol gelöst. Nach Zugabe von 0.115 g (0.631 mmol, 1.0 eq) Keton (*R*)-**49** gelöst in 5 ml *i*-Propanol wird Druckluft in die Reaktionslösung eingeleitet und an einem mit 0.75 g Molsieb (4 Å) gefüllten Wasserabscheider für schwere Lösungsmittel unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung verfärbt sich innerhalb von 4 h von rot nach braun und die Reaktion wird darauf durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck beendet. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 1/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|--|---|
| Ausbeute: | $m = 0.059 \text{ g (0.295 mmol)}$ | (47% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.0 \text{ min}$ | (OV-17, 100-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.41$ | (DE/PE = 1/1) |
| ee-Wert: | 89% | (Lipodex G, 50-1-80-3-190, $R_t = 175.7 \text{ min}$) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -9.10$ | ($c = 0.69, \text{CHCl}_3$) |
| | $[\alpha]_D^{22} = -7.85 \text{ (Lit. }^{14})$ | ($c = 0.53, \text{CHCl}_3$) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.90$ und 0.91 (2×d, $^3J_{H-H} = 6.6 \text{ Hz}$ und $^3J_{H-H} = 6.8 \text{ Hz}$, 6H, CH_3CHCH_3), 1.08 (d, $^3J_{H-H} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, COCHCH_3), 1.21 (d, $^4J_{H-H} = 1.1 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}_3\text{COHCH}_3$), 1.32 (s, 1H, COH), $1.35\text{-}1.46$ (m, 3H, HOCCH_2CHH , HOCCH_2CHH), $1.66\text{-}1.78$ (m, 1H, HOCCH_2CHH), 2.16 (sep/m, $^3J_{H-H} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_3CHCH_3), $2.26\text{-}2.38$ (m, 2H, COCH_2), $2.42\text{-}2.51$ (m, 1H, COCH).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

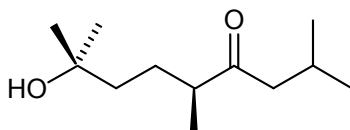
$\delta = 16.47$ (COCHCH_3), 22.62 und 22.69 (CH_3CHCH_3), 24.21 (CH_3CHCH_3), 27.30 (COCHCH_2), 29.20 ($\text{HOCCH}_{3,Z}$), 29.26 ($\text{HOCCH}_{3,E}$), 41.19 (HOCCH_2), 46.80 (COCHCH_3), 50.30 (COCH_2), 70.77 (HOC), 214.41 (CO).

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 185 (16, $\text{M}^+\text{-CH}_3$), 182 (38, $\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$), 167 (11), 164 (5), 149 (5), 141 (8, $\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}^+$), 127 (37), 125 (39), 115 (14), 114 (52), 111 (13), 109 (10), 103 (41), 99 (6), 98 (9), 97 (67), 95 (5), 91 (10), 86 (5), 85 (84), 74 (7), 73 (9), 72 (36), 71 (25), 70 (15), 69 (32), 59 (59), 58 (19), 57 (97), 56 (100), 55 (42), 49 (5), 45 (25).

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^{8, 14}

6.3.1.11 (*S*)-8-Hydroxy-2,5,8-trimethylnonan-4-on ((*S*)-1, (*S*)-Stigmolon)



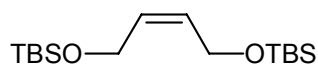
In einen 40 ml Zweihalsrundkolben werden 183 mg (0.5 mmol, 50 mol%) $\text{Co}(\text{tfa})_2$ **65** eingewogen und mit 20 ml *i*-Propanol gelöst. Nach Zugabe von 0.182 g (1.0 mmol, 1.0 eq) Keton (*S*)-**49** gelöst in 10 ml *i*-Propanol wird Druckluft in die Reaktionslösung eingeleitet und an einem mit 1.0 g Molsieb (4 Å) gefüllten Wasserabscheider für schwere Lösungsmittel unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung verfärbt sich innerhalb von 5 h von rot nach braun und die Reaktion wird darauf durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck beendet. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 1/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---|---|
| Ausbeute: | $m = 0.151 \text{ g}$ (0.754 mmol) | (75% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.0 \text{ min}$ | (OV-17, 100-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.41$ | (DE/PE = 1/1) |
| ee-Wert: | 93% | (Lipodex G, 50-1-80-3-190, $R_t = 176.4 \text{ min}$) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +8.30$ | ($c = 1.05$, CHCl_3) |
| | $[\alpha]_D^{25} = +7.63$ (Lit. ¹⁴) | ($c = 0.51$, CHCl_3) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.1.10.

6.3.2 Das Projekt (-)-Cytoxazon

6.3.2.1 *E*-1,4-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-but-2-en



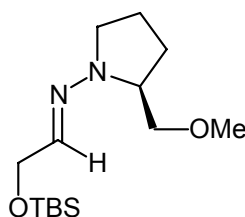
In einem ausgeheizten und mit Argon befüllten Kolben werden 16.32 g (240 mmol, 2.4 eq) Imidazol in 200 ml absolutem THF gelöst und mit 4.41 g (50 mmol, 1.0 eq) 1,4-Dihydroxybut-2-en versetzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe 36.17 g (120 mmol, 1.2 eq) *t*-Butyldimethylsilylchlorid in Toluol (50%ige Lösung) langsam zugetropft und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über einen Faltenfilter in einen mit 250 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung vorgelegten Kolben filtriert und mit Diethylether nachgewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch säulenchromatographische Reinigung (DE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 15.67 \text{ g (49.48 mmol)}$ (99% der Theorie)

DC: $R_f = 0.8$ (PE/DE = 4/1)

Die restlichen analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^{84c}

6.3.2.2 (*S*)-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyliden]-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-amin (70)



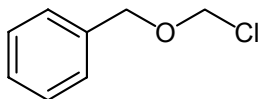
In einer Ozonolyseapparatur werden 7.92 g (25.0 mmol, 1.0 eq) geschütztes Diol (6.3.2.1) in 50 ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird bei einem Sauerstoffdurchfluss von 50 l/h und einer Leistung von 300% ozonolysiert. Sobald eine blaue Färbung der Lösung überschüssiges Ozon anzeigt (nach ca. 20 min) wird die Ozonolyse beendet und die Lösung weitere 30 min mit Argon gespült. Anschließend werden 18.36 ml (15.53 g, 250 mmol, 10 eq.) Dimethylsulfid in der Kälte zur Spaltung des gebildeten Ozonids zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 h gerührt. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer wird das Produkt direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

In einem 100 ml Kolben werden 9.68 g (max. 55.1 mmol) des rohen TBS-geschützten Aldehyds auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 7.17 g (55.1 mmol, 1.0 eq.) SAMP langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 70 ml Diethylether verdünnt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 11.05 \text{ g (38.57 mmol)}$ (70% der Theorie über zwei Stufen)

Die restlichen analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁷⁵

6.3.2.3 Benzyloxymethylenchlorid (71)



In einem 1 l-Dreihalskolben mit Innenthermometer, Gaseinleitungs- und -ableitungsrohr werden 112 g (1.00 mol) Benzylalkohol und 90.0 g 37%ige Formalinlösung vorgelegt. Der Ansatz wird auf 5°C abgekühlt. Unter starkem Rühren leitet man bei dieser Temperatur 7 h lang Chlorwasserstoffgas durch die Lösung, worauf man die Phasen trennt und die organische Phase anschliessend 10 min lang über Calciumchlorid trocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und das farblose Rohprodukt einer

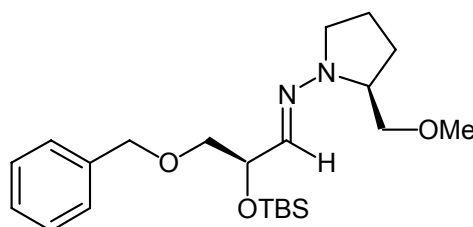
Vakuumdestillation unterworfen, worauf man das gewünschte Produkt als farblose, stechend riechende Flüssigkeit erhält.

Ausbeute: $m = 117.9 \text{ g}$ (75.3 mmol) (75% der Theorie)

Sdp: 60-68 °C/1-2 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁷⁷

6.3.2.4 (E,2'S,2R)-[3-Benzoyloxy-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-propyliden]-(2'-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-amin (72)



In einem 100 ml Schlenkkolben werden 2.16 ml (1.62 g, 16.0 mmol, 2.0 eq) Diisopropylamin in 40 ml abs. Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 10.0 ml (16.0 mmol, 2.0 eq) *n*-Butyllithium (1.6M in Hexan) zugetropft und 30 min gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt und 2.29 g (8.0 mmol, 1.0 eq) SAMP-Hydrason **70** langsam zugetropft und für 24 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nachfolgend wird auf -100 °C abgekühlt und 2.51 g (16.0 mmol, 2.0 eq) BOMCl **71** langsam zugetropft und weitere 2 h lang bei -100°C gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nun wird mit 80 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet. Die Lösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 0.878 \text{ g}$ (0.14 mmol) (27% der Theorie,
33% umsatzbereinigt)

| | | |
|------------------|---------------------------|--|
| GC: | $R_t = 15.14$ min | (CP-Sil-8, 180-10-300) |
| de-Wert: | $\geq 96\%$ | ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) |
| DC: | $R_f = 0.32$ | (PE/DE = 4/1) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -68.6$ | ($c = 0.98$, CHCl_3) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (Rotationsisomerengemisch) (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.07$ (s, 3H, SiCH_3), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $1.75\text{-}2.05$ (kB, 4H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.80 (m, 1H, NCHHCH_2), $3.25\text{-}3.60$ (kB, 6H, NCHHCH_2 , CH_2OCH_3 , NCHCH_2 , OCH_2CH), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (m, 1H, OCH_2CHCHN), 4.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H, CCH_2O), $6.39\text{-}6.45$ (d, $J = 6.31$ Hz, 1H, OCHCHN), $7.20\text{-}7.40$ (kB, 5 H, CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (Rotationsisomerengemisch) (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -4.62$ (CH_3SiCH_3), -4.36 (CH_3SiCH_3), 18.27 (SiC), 22.09 (NCH_2CH_2), 25.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.65 (NCHCH_2), 48.38 (NCH_2), 59.08 (OCH_3), 62.75 (NCHCH_2O), 72.86 (CHO), 73.04 (CHOCH_2O), 73.70 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{CH}_2\text{O}$), 74.52 (NCHCH_2O), 127.17 (C_{para}), 127.33 (C_{meta}), 128.03 (C_{ortho}), 135.12 (C_{ipso}), 138.42 (CHOCNH).

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 406 (M^+ , 4), 361 ($\text{M}^+\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, 15), 349 (5), 287 (5), 286 (18), 285 ($\text{M}^+\text{-BOM}$, 100), 91 (27), 73 (10).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

$\nu = 3088$ (w), 3063 (w), 3030 (w), 2953 (vs), 2928 (vs), 2885 (vs), 2856 (vs), 1596 (m), 1496 (m), 1471 (s), 1460 (vs), 1387 (m), 1361 (s), 1341 (m), 1303 (m), 1252 (vs), 1199 (s), 1095 (vs), 1027 (s), 1006 (s), 971 (s), 940 (m), 836 (vs), 814 (s), 779 (vs), 737 (s), 698 (s).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ (406.64)

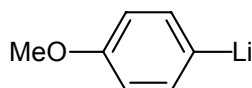
| | | |
|---------------|--------|--------|
| ber.: C 64.98 | H 9.42 | N 6.89 |
| gef.: C 64.89 | H 9.22 | N 7.38 |

HR-MS: C₂₂H₃₇N₂O₃Si

ber.: 406.2652

gef.: 406.2651

6.3.2.5 *para*-Anisyllithium (76)

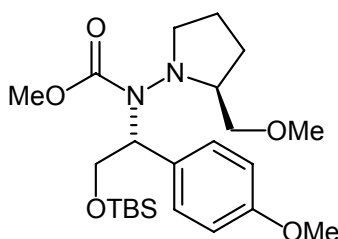


In einem 50 ml Schlenkkolben werden 4.92 g (21 mmol, 1.05 eq.) *p*-Anisyljodid in 10 ml abs. Hexan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe gibt man 25 ml (40 mmol, 2.0 eq) *t*-Butyllithium (1.6M in Hexan) langsam zu dieser Lösung. Diese Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, über eine Schutzgasfritte filtriert und mit abs. Hexan gewaschen. Nach Trocknen des Substanzgemisches am Hochvakuum erhält man ein weisses Salzgemisch.

Anmerkung: Das Salzgemisch ist luft- und feuchtigkeitsempfindlich und neigt an der Luft zur spontanen Verbrennung. Es wird für die weitere Synthese angenommen, dass das Salzgemisch aus äquimolaren Mengen von *para*-Anisyllithium und Lithiumiodid besteht, so dass 248 mg Feststoff 1 mmol aktiven *para*-Anisyllithium entsprechen. Die Lagerung des Reagenzes ist bei -22 °C für mehrere Wochen möglich.

Ausbeute: *nicht bestimmt*

6.3.2.6 (1*R*,2'*S*)-[2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-(2'-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-carbamatsäuremethylester (77)



In einem 50 ml Schlenkkolben werden 2.946 g (11.9 mmol, 2.2 eq) *p*-Anisyllithium-Reagenz **76** (1/1-Gemisch) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten Schlenkkolben werden 20 ml abs. THF auf -78 °C vorgekühlt und dieses zum *p*-Anisyllithium hinzugefügt. Zu der auf -100 °C abgekühlten Reaktionsmischung werden 1.547 g (5.4 mmol, 1.0 eq) Hydrazon **70** langsam zugetropft und anschließend 1 h bei -100 °C weiter gerührt. Danach erwärmt man innerhalb von 7 h langsam auf -30 °C. Bei -30 °C tropft man zu dieser Mischung langsam 5.10 g (54.0 mmol, 10 eq) Methoxycarbonylchlorid zu. Danach wird die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nun wird mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Die Lösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 1/10) als farblosere Feststoff erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 2.46 \text{ g (5.44 mmol)}$ | (100% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 10.44 \text{ min}$ | (OV-17, 160-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.30$ | (PE/DE = 4/1) |
| de-Wert: | $\geq 98\%$ | (^{13}C -NMR) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -87.3$ | ($c = 1.025, \text{CHCl}_3$) |

^1H -NMR-Spektrum (Rotationsisomerengemisch) (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.05$ (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$), $1.40\text{-}2.80$ (kB, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NCHH), $3.20\text{-}3.84$ (kB, 6H, SiOCH_2CHN , $\text{CHHNCHCH}_2\text{O}$), 3.35 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.80 (s, 3H, COCH_3), 4.19 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, SiOCH_2CHN), $6.82\text{-}7.30$ (kB, 4 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR-Spektrum (Rotationsisomerengemisch) (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.25$ ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$), 18.10 (SiC), 22.64 (NCH_2CH_2), 25.71 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$), 27.16 (NCHCH_2), 52.57 (NCH_2), 61.98 (SiOCH_2CHN), 74.45 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CHN}$), 113.06 bzw. 113.40 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{HCO}}$), 129.07 bzw. 130.00 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{CH}}$), 139.84 ($\underline{\text{C}}$), 158.52 ($\underline{\text{CO}}$), 159.07 (NCOO), 52.09 , 55.09 , 58.70 , 60.45 , 62.45 (CH_2OCH_3 , COCH_3 , NCHC , NCHCH_2 , NCOOCH_3).

Massenspektrum (EI, 70eV):

m/z (%) = 453 (3, $M^{+}+1$), 452 (9, M^{+}), 408 (17), 407 (63), 395 (9), 338 (11), 266 (22), 265 (100), 264 (51), 257 (6), 209 (17), 188 (23), 143 (49), 135 (5), 134 (12), 115 (6), 111 (13), 89 (10), 73 (42).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

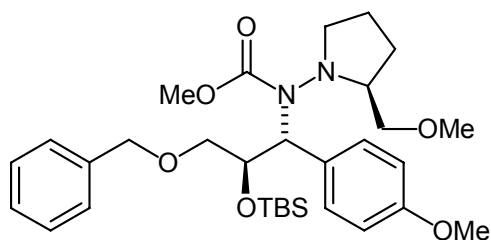
ν = 3009 (s), 2954 (vs), 2930 (vs), 2880 (vs), 2857 (vs), 1764 (w), 1699 (vs), 1612 (s), 1585 (m), 1514 (vs), 1463 (vs), 1441 (vs), 1387 (s), 1362 (s), 1328 (vs), 1304 (s), 1251 (s), 1218 (s), 1195 (s), 1179 (s), 1110 (vs), 1071 (s), 1038 (vs), 1007 (m), 971 (w), 939 (w), 876 (m), 838 (vs), 814 (s), 759 (vs), 667 (m), 617 (w).

HR-MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

ber.: 452.2707

gef.: 452.2707

6.3.2.7 (1*R*,2*R*,2'*S*)-[3-Benzyl-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-propyl]-[2'-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-carbamatsäuremethylester (78)



In einem 20 ml Schlenk Kolben werden 0.650 g (2.63 mmol, 2.6 eq) *p*-Anisyllithium-Reagenz **76** (1/1-Gemisch) vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten Schlenk Kolben werden 5 ml abs. THF auf -78°C vorgekühlt und dieses zum *p*-Anisyllithium hinzugefügt. Zu der auf -100°C abgekühlten Reaktionsmischung werden 0.411 g (1.01 mmol, 1.0 eq) Hydrazon **72** langsam zugetropft und anschließend 1 h bei -100°C weiter gerührt. Danach erwärmt man innerhalb von 7 h langsam auf -30°C . Bei -30°C tropft man zu dieser Mischung langsam 0.955 g (10.1 mmol, 10 eq) Methoxycarbonyl-

chlorid zu. Danach wird die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nun wird mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Die Lösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (DE/PE = 1/4) als farbloser Feststoff erhalten.

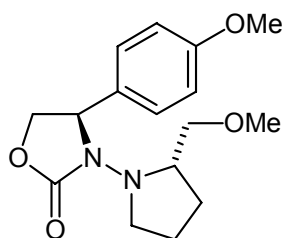
| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.288 \text{ g (0.50 mmol)}$ | (50% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 9.59 \text{ min}$ | (Sil-8, 180-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.43$ | (PE/DE = 4/1) |
| de-Wert: | $\geq 98\%$ | ($^{13}\text{C-NMR}$) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.03$ (m, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.40-2.90 (kB, 5H, $\text{NCHHCH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 3.00-3.90 (kB, 7H, $\text{CHHNCHCH}_2\underline{\text{OCH}}_3$, SiOCHCHN , $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}$), 3.30 (br. s, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{OCH}}_3$), 3.73 (s, 3H, NCOOCH_3), 3.80 (s, 3H, COCH_3), 4.50 - 5.00 (kB, 3H, SiOCH_2 , $\text{CCH}_2\underline{\text{O}}$) 6.80-7.40 (kB, 9H, CH_{Ar}).

Anmerkung: Da aufgrund von Zersetzungsneigung des Produktes während der Säulenchromatographie keine reine Probe erhalten werden konnte, ist die Ausbeute nach GC-Reinheit umgerechnet und das Produkt ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt worden.

6.3.2.8 (4*R*,2'*S*)-3-(2'-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazolidin-2-on (79)



In einem Schlenkkolben werden 0.817 g (1.8 mmol, 1.0 eq) Carbat **77** in 3.6 ml (2 ml/mmol) abs. THF vorgelegt. Dazu gibt man 2.9 ml (2.9 mmol, 1.6 eq.) TBAF (1M in THF). Die Reaktionsmischung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationverdampfer eingengt (Wasserbadtemperatur 30 °C). Nach säulenchromatographischer Reinigung (DE) erhält man einen farblosen Feststoff.

| | | |
|------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.512$ g (1.44 mmol) | (93% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 16.32$ min | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.30$ | (PE/DE = 1/4) |
| de-Wert: | $\geq 98\%$ | (^{13}C -NMR) |

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.20$ - 1.90 (kB, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.80 - 3.16 (kB, 4H, NCHCHHOCH_3 , NCH_2 , $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 3.16 (s, 3H, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 3.51 (m, 1H, NCHCHHOCH_3), 3.83 (s, 3H, COCH_3), 4.16 (m, 1H, OCOCHH), 4.54 (m, 1H, OCOCHH), 4.90 (m, 1H, CCHN), 6.94 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, OCCH), 7.40 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, NHCCCH).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 21.54$ (NCH_2CH_2), 26.28 (NCHCH_2), 51.14 (NCH_2), 55.28 (COCH_3), 57.66 ($\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 58.71 (CH_3OCH_2), 59.08 (NCHC), 69.18 (NOCOCH_2), 75.21 (CH_3OCH_2), 114.13 (CHCO), 128.84 (CHCHCO), 130.82 (NCHC), 159.82 (CO).

OCON nicht zu sehen.

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 306 (4, M^+), 262 (15), 261 (100), 149 (7), 134 (10), 131 (5), 121 (8), 119 (7), 112 (6), 111 (61), 97 (6), 91 (6), 85 (5), 83 (6), 71 (8), 70 (5), 69 (8), 57 (10).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

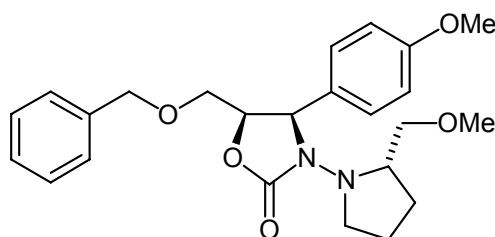
$\nu = 3478$ (w), 3006 (w), 2977 (s), 2952 (m), 2924 (s), 2879 (s), 2841 (m), 2811 (m), 1754 (vs), 1613 (m), 1588 (m), 1515 (s), 1477 (s), 1448 (m), 1391 (m), 1361 (m), 1307 (m), 1249 (vs), 1213 (m), 1198 (s), 1174 (s), 1143 (m), 1113 (s), 1098 (s), 1029 (vs), 968 (m), 914 (m), 891 (w), 833 (s), 770 (m), 713 (w).

Elementaranalyse: C₁₆H₂₂N₂O₄ (306.36)

ber.: C 62.73 H 7.24 N 9.14

gef.: C 62.57 H 7.23 N 9.04

6.3.2.9 (4*R*,5*R*,2'*S*)-[5-Benzyloxymethyl-3-(2'-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazolidin-2-on (80)



In einem Schlenkkolben werden 0.223 g (1.8 mmol, 1.0 eq.) Carbat **78** in 3.6 ml (2 ml/mmol) abs. THF vorgelegt. Dazu gibt man 1.2 ml (1.2 mmol, 3.0 eq.) TBAF (1M in THF). Die Reaktionsmischung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt (Wasserbadtemperatur 30 °C). Nach säulenchromatographischer Reinigung (DE/PE = 2/1) erhält man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: $m = 0.143$ g (0.335 mmol) (86% der Theorie)

DC: $R_f = 0.19$ (PE/DE = 1/2)

de-Wert: $\geq 98\%$ (¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.18-2.00$ (kB, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 2.67 (m, 1H, NCH₂CH₂), 2.98-3.16 (kB, 4H, NCH₂CH₂, OCH₂CHO, NCH₂CH₂OCH₃), 3.19 (s, 3H, NCH₂CH₂OCH₃), 3.32-3.45 (m, 3H, OCH₂CHO, NCH₂CH₂OCH₃), 3.82 (s, 3H, COCH₃), 4.16 (d, ³J_{H-H} = 11.8 Hz, 1H, CCH₂HO), 4.35 (d, ³J_{H-H} = 11.8 Hz, 1H, CCH₂HO), 4.82 (m, 1H, CCH₂N), 4.90 (d, ³J_{H-H} = 8.79 Hz, 1H, OCH₂CHO), 6.80-7.40 (kB, 9H, PhCH₂O, CHPhHOCH₃).

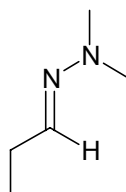
^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 21.28$ ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.95 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 52.55 (NCHCH_2), 55.31 (COCH_3), 68.60 (OCH_2CHO), 73.44 (CCH_2O), 75.39 (CH_3OCH_2), 76.29 (OCOCH), 113.94 (OCCH), 127.63 (OCCHCH), 127.72 ($\text{C}_{\text{Ph}, \text{para}}$), 128.34 , 128.38 ($\text{C}_{\text{Ph}, \text{meta}}$, $\text{C}_{\text{Ph}, \text{ortho}}$), 129.18 (NCHC), 137.47 ($\text{C}_{\text{Ph}, \text{ipso}}$), 156.58 (NCOO), 159.92 (CH_3OC), 58.93 , 60.01 , 76.29 (NCHC , NCHCH_2O , CH_3OCH_2).

Eine weitere Aufreinigung und nachfolgende Analytik wurde aufgrund der Folgereaktion zurückgestellt.

6.3.3 Das Projekt Galbonolid A und B

6.3.3.1 *N,N*-Dimethyl-*N'*-propylidenhydrazin (95)



In einem 10 ml Rundkolben werden 27.88 g (0.48 mol, 1.2 eq) frisch destilliertes Propanal und 40 g Molsieb (4 Å, 0.1 g/mmol Hydrazin) unter Lichtausschluß mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren werden 24.04 g (0.4 mol, 1.0 eq) *N,N*-Dimethylhydrazin zugetropft, das Eisbad entfernt und zur Vervollständigung der Reaktion über Nacht weitergerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Abfiltrieren des Molsiebes und Nachwaschen mit Diethylether. Das Produkt wird bei Normaldruck über eine Vigreux-Kolonne destilliert und als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 35.00$ g (34.94 mmol) (87% der Theorie)

Sdp.: 114 °C

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

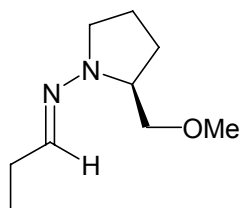
$\delta = 1.07$ (t, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.23 (q/d, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz, 2H, CH₃CH₂CNH), 2.72 (s, 6H, CH₃NCH₃), 6.66 (t, $^3J_{H-H} = 5.5$ Hz, 1H, CH₃CH₂CNH).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 12.10$ (CH₂CH₃), 26.41 (CH₂), 43.38 (CH₃NCH₃), 140.60 (CH₃CH₂CNH).

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.⁶²

6.3.3.2 (E,S)-(2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-propylidenamin (96)



In einem 10 ml Rundkolben werden 5.0 g (38.5 mmol, 1.0 eq) SAMP und 3.8 g Molsieb (4 Å, 0.1 g/mmol SAMP) unter Lichtausschluß mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren werden 6.2 ml (86.5 mmol, 2.25 eq) frisch destilliertes Propanal zugetropft, das Eisbad entfernt und zur Vervollständigung der Reaktion über Nacht weitergerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Abfiltrieren des Molsiebes und Nachwaschen mit Diethylether. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer wird das Produkt unter vermindertem Druck destilliert und als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 6.69 \text{ g}$ (38.13 mmol) (99% der Theorie)

Sdp.: 70 °C/1.0 mbar

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

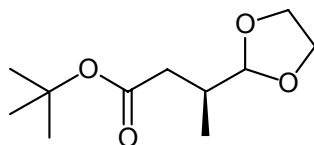
$\delta = 1.06$ (t, $^3J_{H-H} = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, CH₂CH₃), 1.75-1.97 (kB, 4H, CH₂CH₂CH), 2.23 (q/d, $^3J_{H-H} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, CH₃CH₂CNH), 2.71 (m, 1H, NCHH), 3.34-3.45 (kB, 3H, NCHH, NCHCH₂CH₂, OCHH), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.55-3.58 (kB, 1H, OCHH), 6.66 (t, $^3J_{H-H} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CH₃CH₂CNH).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 12.12$ (CH₂CH₃), 22.14 (CH₂CH₂CHN), 26.39 (CH₂CH₃), 26.58 (CH₂CH₂CHN), 50.41 (NCH₂), 59.12 (OCH₃), 63.42 (NCHCH₂CH₂), 74.79 (OCH₂), 140.37 (CH₃CH₂CNH).

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁹³

6.3.3.3 (S)-3-([1,3]-Dioxolan-2-yl)-butansäure-*t*-butylester (100)



In einem 5 ml Schlenkrohr werden 0.03 ml (0.0345 g, 0.152 mmol, 0.1 eq) Trimethyltriflat, 0.47 ml (0.38 g, 1.85 mmol, 1.2 eq) 1,2-Bis-trimethylsilanyloxyethan und 1 ml Dichlormethan auf -78 °C abgekühlt. Hierzu tropft man 0.265 g (1.54 mmol, 1.0 eq) Esteraldehyd (*S*)-**99** gelöst in 1 ml Dichlormethan hinzu und hydrolysiert nach 6 h bei -78 °C mit 0.5 ml pH-7-Puffer. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.290$ g (0.134 mmol) | (87% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 5.99$ min | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.46$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.00$ (d, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.05 (d/d, $^3J_{H-H} = 15.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.6$ Hz, 1H, COOCHH), 2.25 (m, 1H, CH), 2.43 (d/d, $^3J_{H-H} = 15.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 5.4$ Hz, 1H, COOCHH), 3.89 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.74 (d, $^3J_{H-H} = 4.1$, 1H, CHOO).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 14.47$ (CHCH₃), 28.03 (OC(CH₃)₃), 34.21 (CH), 37.21 (COOCH₂), 64.96 und 65.03 (OCH₂CH₂O), 79.89 (CO), 106.47 (CHOO), 171.84 (COO).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 159 (7), 143 (27, M⁺-OC(CH₃)₃), 100 (5), 99 (9), 73 (100, M⁺OC(CH₃)₃), 57 (11), 45 (6).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

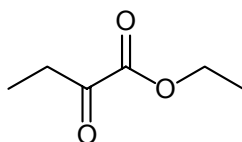
$\nu = 2978$ (vs), 2935 (s), 2883 (s), 1729 (vs), 1459 (s), 1421 (m), 1393 (s), 1368 (vs), 1287 (vs), 1257 (s), 1154 (vs), 1115 (vs), 1090 (vs), 1065 (vs), 1038 (m), 1001 (m), 976 (m), 947 (m), 844 (w), 760 (w).

HR-MS: C₇H₁₁O₄ (M-C(CH₃)₃)

ber.: 159.0657

gef.: 159.0657

6.3.3.4 2-Oxobutansäureethylester (106b)



In einem 250 ml Rundkolben werden 15.47 g (0.15 mol, 1.0 eq) 2-Oxo-buttersäure (**107**), 17.07 ml (13.82 g, 0.30 mol, 2.0 eq) dest. Ethanol, 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 150 ml dest. Chloroform für 6 h unter Wasserabscheidung zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck (50 mbar) eingeeengt und nachfolgend in 400 ml Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 40 ml Wasser, einmal mit 40 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (50 mbar) eingeeengt. Man erhält eine analysenreine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: $m = 17.57$ g (0.135 mol) (90% der Theorie)

GC: $R_t = 4.08$ min (Sil-8, 40-10-260)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

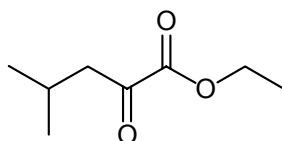
$\delta = 1.14$ (t, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.37 (t, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.87 (d, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.33 (q, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 6.96$ (CH_2CH_3), 14.00 (OCH_2CH_3), 32.77 (CH_2CH_3), 62.27 (OCH_2CH_3), 160.97 (COO), 194.88 (CO).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁰⁵

6.3.3.5 4-Methyl-2-oxo-pentansäureethylester (106d)



In einem 1l Rundkolben werden 12.76 g (0.525 mol, 1.05 eq) frisch gemahlene Magnesium eingefüllt und mit 200 abs. Diethylether versetzt. Hierzu werden 80.40 g (0.575 mol, 1.15 eq) *i*-Butylbromid in 200 ml abs. Diethylether innerhalb einer Stunde zugetropft und anschließend für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird diese portionsweise innerhalb von 4 h mittels einer *double-ended-needle* zu einer Lösung von 73.81 g (0.5 mol, 1.0 eq) Oxalsäurediethylester (**105**) in 400 ml abs. Diethylether bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ überführt. Nach beendeter Zugabe wird auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mit 50 g Eis hydrolysiert. Der entstandene weißgraue Niederschlag wird mit 2M Salzsäure in Lösung gebracht, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit 25 ml pH-7-Puffer gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit 100 ml Ethylacetat gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit pH-7-Puffer neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält das Produkt nach Destillation unter vermindertem Druck als farblose Flüssigkeit.

| | | |
|------------------|---|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 61.59\text{ g}$ (0.389 mol) | (78% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 3.9\text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| Sdp.: | $72.5\text{ }^\circ\text{C}/11\text{ mbar}$ | |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.97$ (d, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.37 (t, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.20 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.72 (d, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 2H, CH₂CH), 4.33 (m, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 14.21$ (OCH₂CH₃), 22.46 (CH(CH₃)₂), 24.19 (CH(CH₃)₂), 47.89 (CH₂CH), 62.36 (OCH₂CH₃), 161.41 (COO), 194.42 (CO).

Massenspektrum (EI, Isobutan):

m/z (%) = 158 (11, M⁺), 85 (66), 57 (100).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

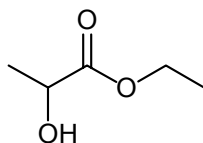
$\nu = 2962$ (s), 2875 (m), 1729 (vs), 1469 (m), 1399 (w), 1369 (m), 1262 (s), 1139 (m), 1055 (vs), 1015 (w).

Elementaranalyse: C₆H₁₂O₃ (132.16)

ber.: C 60.74 H 8.92

gef.: C 60.43 H 8.93

6.3.3.6 rac-2-Hydroxypropansäureethylester (rac-108a)



In einem 50 ml Rundkolben werden bei Raumtemperatur 237 mg (2.0 mmol, 1.0 eq) 2-Oxopropansäureethylester (**106a**) in 20 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit einer Spatelspitze Methylorange sowie 265 mg (4.0 mmol, 6.0 eq bezogen auf Hydrid) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Man rührt 1 h 15 min, wobei währenddessen 2.5 ml 2M Salzsäure so zugegeben werden, dass die Reaktionslösung eine rote Farbe aufweist. Danach wird der Ansatz mit 7.5 ml Wasser gequencht und 25 min nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 40 ml Diethyl-

ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE= 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.097 \text{ g (0.82 mmol)}$ | (41% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.10 \text{ min}$ | (OV-17, 50-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.14$ | (PE/DE = 4/1) |

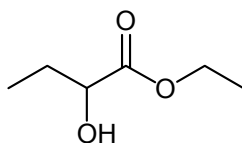
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.30$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.42 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CHOH), 3.17 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, OH), 4.24 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 4.28 (m, 1H, CHOH).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.17$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.38 (CH_3CHOH), 61.54 (CH_2O), 66.71 (CHOH), 175.52 (COO).

6.3.3.7 *rac*-2-Hydroxybutansäureethylester (*rac*-108b)



In einem 50 ml Rundkolben werden bei Raumtemperatur 390 mg (3.0 mmol, 1.0 eq) 2-Oxobutansäureethylester (**106b**) in 30 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit einer Spatelspitze Methylorange sowie 397 mg (6.0 mmol, 6.0 eq bezogen auf Hydrid) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Man rührt 1 h 15 min, wobei währenddessen 4.0 ml 2M Salzsäure so zugegeben werden, dass die Reaktionslösung eine rote Farbe aufweist. Danach wird der Ansatz mit 7.5 ml Wasser gequencht und 10 min nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab und

engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.150 \text{ g}$ (1.13 mmol) | (38% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.35 \text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 1/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.97$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}$), 1.30 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.69 (m, 1H, CHHCHOH), 1.84 (m, 1H, CHHCHOH), 3.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, OH), 4.15 (m, 1H, CHOH), 4.25 (q/m, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.92$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}$), 14.22 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 27.49 (CH_2CHOH), 61.48 (CH_2O), 71.37 (CHOH), 175.01 (COO).

Massenspektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 134 (7), 133 (100, $\text{M}^+ + 1$), 105 (3, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

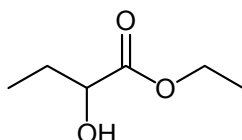
$\nu = 3412$ (vs), 2975 (m), 2938 (s), 2881 (s), 1736 (vs), 1464 (m), 1372 (m), 1296 (s), 1246 (s), 1209 (vs), 1136 (vs), 1094 (s), 1050 (s), 1027 (s), 993 (m), 881 (w), 644 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132.16)

ber.: C 54.53 H 9.15

gef.: C 54.24 H 9.25

6.3.3.8 *rac*-2-Hydroxybutansäureethylester (*rac*-108b)

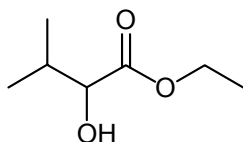


In einem 250 ml Rundkolben werden 1.89 g (0.05 mol, 1.0 eq) Natriumborhydrid in 100 ml dest. Ethanol suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Hierzu tropft man eine Lösung aus 6.51 g (0.05 mol, 1.0 eq) 2-Oxobutansäureethylester (**106b**) und 100 dest. Ethanol so schnell hinzu, dass die Temperatur nicht über 5 °C steigt. Nach Beendigung der Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 50 ml eingengt, mit 50 ml Wasser versetzt und fünfmal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (30 mbar) eingengt. Man erhält das Produkt nach Destillation unter vermindertem Druck als farblose Flüssigkeit.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 3.378 \text{ g (25.6 mmol)}$ | (51% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.35 \text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 1/1) |
| Sdp.: | 65 °C/15 mbar | |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.7.

6.3.3.9 *rac*-2-Hydroxy-3-methylbutansäureethylester (*rac*-108c)



In einem 50 ml Rundkolben werden bei Raumtemperatur 297 mg (2.0 mmol, 1.0 eq) 2-Oxo-3-methylbutansäureethylester (**106c**) in 20 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit einer Spatelspitze Methylorange sowie 265 mg (4.0 mmol, 6.0 eq bezogen auf Hydrid) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Man rührt 1 h 15 min, wobei währenddessen 5.0 ml 2M Salzsäure so zugegeben werden, dass die Reaktionslösung eine rote Farbe aufweist. Danach wird der Ansatz mit 5.0 ml Wasser gequenchet und 30 min nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 10 ml ges. Natriumchlorid-

Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.279$ g (1.90 mmol) | (95% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.85$ min | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.71$ | (PE/DE = 1/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.87$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3CHCH_3), 1.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3CHCH_3), 1.31 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.08 (d/sept, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.87 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.03 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H, CHOH), 4.26 (m, 2H, CH_2O).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.27$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 15.99 (CH_3CHCH_3), 18.80 (CH_3CHCH_3), 32.18 (CH_3CHCH_3), 61.56 (CH_2O), 75.02 (CHOH), 175.00 (COO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

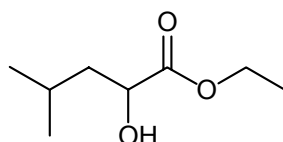
m/z (%) = 148 (7), 147 (100, $\text{M}^+ + 1$), 119 (3, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 73 (1, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

$\nu = 3513$ (s), 2965 (vs), 2936 (vs), 2877 (s), 1732 (vs), 1469 (s), 1449 (m), 1388 (s), 1369 (s), 1260 (vs), 1214 (vs), 1179 (vs), 1140 (vs), 1098 (s), 1072 (s), 1034 (vs), 971 (w), 930 (w), 911 (w), 866 (w), 756 (w).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁹⁴

6.3.3.10 *rac*-2-Hydroxy-4-methyl-pentansäureethylester (*rac*-108d)



In einem 500 ml Rundkolben werden bei Raumtemperatur 4.036 mg (24.5 mmol, 1.0 eq) 2-Oxo-4-methylpentansäureethylester (**106d**) in 250 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit einer Spatelspitze Methylorange sowie 3.308 g (50 mmol, 6.1 eq bezogen auf Hydrid) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Man rührt 30 min, wobei währenddessen 28.0 ml 2M Salzsäure so zugegeben werden, dass die Reaktionslösung eine rote Farbe aufweist. Danach wird der Ansatz mit 15 ml Wasser gequench und 30 min nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 250 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 10/1 → 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 3.33 \text{ g}$ (20.8 mmol) (85% der Theorie)
GC: $R_t = 3.92 \text{ min}$ (OV-17, 60-10-260)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

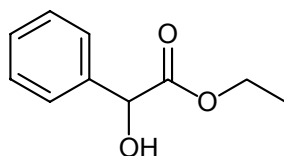
$\delta = 0.94, 0.97$ (2xd, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6, 6.9 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.30 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.56 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 1.90 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{C}\text{H}_3)_2$), 2.93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 4.18 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 4.24 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.95$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{O}}$), 21.58 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 23.28 ($\text{C}\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.44 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{C}\text{H}_3)_2$), 43.53 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 61.54 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 69.10 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$), 175.94 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}$).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁹⁵

6.3.3.11 *rac*-Mandelsäureethylester (*rac*-108e)



In einem 50 ml Rundkolben werden bei Raumtemperatur 563 mg (3.0 mmol, 1.0 eq) Ethylbenzoylformiat (**106e**) in 30 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit einer Spatelspitze Methylorange sowie 397 mg (6.0 mmol, 6.0 eq bezogen auf Hydrid) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Man rührt 1 h 15 min, wobei währenddessen 4.0 ml 2M Salzsäure so zugegeben werden, dass die Reaktionslösung eine rote Farbe aufweist. Danach wird der Ansatz mit 7.5 ml Wasser gequench und 10 min nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.582 \text{ g (3.23 mmol)}$ | (100% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.55 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.57$ | (PE/DE = 1/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.21$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 3.58 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{OH}}$), 4.16 (d/q, $^2J_{\text{H-H}} = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHHO}}$), 4.25 (d/q, $^2J_{\text{H-H}} = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHHO}}$), 5.14 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), $7.28\text{-}7.38$ (kB, 3H, $\underline{\text{H}}_{\text{meta}}$, $\underline{\text{H}}_{\text{para}}$), 7.42 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ortho}}$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.00$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 62.12 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 72.79 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$), 126.34 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{ortho}}$), 128.19 ($\underline{\text{C}}_{\text{para}}$), 128.36 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{meta}}$), 138.24 ($\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 173.41 ($\underline{\text{C}}\text{OO}$).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 182 (10), 181 (100, $\text{M}^+ + 1$), 165 (14), 164 (8), 163 (69, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 107 (5).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\nu = 3446$ (s, br.), 3066 (w), 3034 (w), 2981 (m), 2936 (w), 2185 (w, br.), 1735 (vs), 1602 (w), 1496 (m), 1476 (m), 1454 (s), 1386 (m), 1338 (m), 1264 (s), 1209 (vs), 1185 (vs),

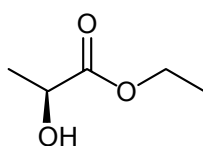
1091 (s), 1067 (vs), 1022 (s), 943 (w), 911 (w), 868 (w), 734 (s), 697 (s), 624 (w), 504 (m).

Elementaranalyse: C₁₀H₁₂O₃ (180.20)

ber.: C 66.65 H 6.71

gef.: C 66.83 H 6.96

6.3.3.12 (S)-2-Hydroxypropansäureethylester ((S)-108a)

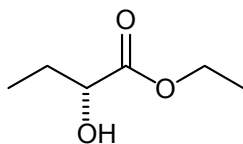


In einem 250 ml Erlenmeyerkolben werden 11 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, 75 ml pH-6.5-Puffer (50.0 ml 0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung/80.0 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung) und 1.02 g (15 mmol, 1.5 eq) Natriumformiat auf pH 6.5 eingestellt. Nachfolgend werden 80 mg (0.11 mmol, 0.073 eq) NAD, 2.08 ml (250 U bezogen auf Formiat) Formiat-Dehydrogenase und 0.136 ml (250 U bezogen auf 2-Oxopropansäureethylester) (S)-ADH zugefügt. Es werden 1.161 mg (10 mmol, 1.0 eq) 2-Oxopropansäureethylester (**106a**) innerhalb von 80 min unter leichtem Rühren in die Lösung eingebracht. Es wird 2 h nachgerührt, der Reaktionsansatz in den Perforator überführt und zunächst mit 250 ml Diethylether 40 h extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt (50 mbar). Das Produkt wird als farblose, analysenreine Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.930 \text{ g (7.87 mmol)}$ | (79% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.15 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.14$ | (PE/DE = 4/1) |
| ee-Wert: | $> 99\%$ | (Lipodex E, 40-1-60-5-190) |
| | $R_t = 23.0 \text{ min}$ | |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.6.

6.3.3.13 (*R*)-2-Hydroxybutansäureethylester ((*R*)-108b)

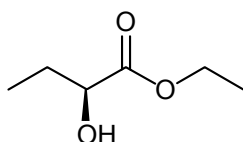


Zunächst wird eine Stammlösung aus 586 mg (4.5 mmol, 1.0 eq) 2-Oxobutansäureethylester (**106b**) und 2.72 g (45.0 mmol, 10 eq) *i*-Propanol angesetzt. In einem 250 ml Rundkolben werden 1.0 ml 0.1M wässrige Magnesium(II)chlorid-Lösung, 90 mg (0.11 mmol, 0.024 eq) NADPH, 0.8 ml (1.0 mmol Substrat, 10.0 mmol *i*-Propanol) der 2-Oxobutansäureethylester/*i*-Propanol-Stammlösung, 0.5 ml (600 U bezogen auf 2-Oxobutansäureethylester) (*R*)-ADH und mit 97 ml Triethanolamin-Puffer (0.05M, pH 7.0) eingebracht. Unter leichtem Rühren wird der Rest der Stammlösung (3.5 mmol Substrat, 35.0 mmol *i*-Propanol) *via* Spritzenpumpe innerhalb von 3 h zugegeben. Danach wird 3 h 30 min nachgerührt. Die Reaktionslösung wird 14 h am Perforator mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird als farblose, analysenreine Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.391 \text{ g (2.96 mmol)}$ | (66% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.35 \text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 1/1) |
| <i>ee</i>-Wert: | $> 99\%$ | (Lipodex A, 40-5-180) |
| | $R_t = 11.90 \text{ min}$ | |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +8.8$ | ($c = 1.66$, Ethanol) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.7.

6.3.3.14 (*S*)-2-Hydroxybutansäureethylester ((*S*)-108b)

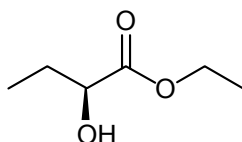


In einem 250 ml Rundkolben werden 37.0 ml 0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung, 13.5 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, 51.5 ml pH-6.5-Puffer (25.0 ml 0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung/40.0 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung) und 6.801 g (100 mmol, 10.0 eq) Natriumformiat auf pH 6.5 eingestellt. Nachfolgend werden 80 mg (0.11 mmol, 0.011 eq) NAD, 11.43 ml (80 U bezogen auf Formiat) Formiat-Dehydrogenase und 0.5 ml (80 U bezogen auf 2-Oxobutansäureethylester) (*S*)-ADH zugefügt. Es werden 130 mg (1.0 mmol, 0.1 eq) 2-Oxobutansäureethylester (**106b**) vorgelegt und weitere 1.171 g (9.0 mmol, 0.9 eq) *via* Spritzenpumpe innerhalb von 3 h 15 min unter leichtem Rühren in die Lösung eingebracht. Es wird 2 h nachgerührt, der Reaktionsansatz in den Perforator überführt und zunächst mit 200 ml Diethylether 18 h extrahiert. Danach wird mit 150 ml Diethylether erneut 5 h extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt (50 mbar). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.720 \text{ g (5.45 mmol)}$ | (55% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.35 \text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 1/1) |
| ee-Wert: | > 99% | (Lipodex A, 40-5-180) |
| | $R_t = 11.27 \text{ min}$ | |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -8.9$ | ($c = 1.83$, Ethanol) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.7.

6.3.3.15 (*S*)-2-Hydroxybutansäureethylester ((*S*)-108b)



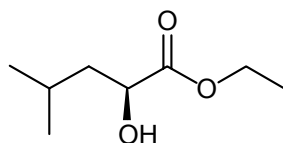
In einem 500 ml Erlenmeyerkolben werden 300 ml 0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung, 88 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, 73 ml pH-6.5-Puffer (50.0 ml

0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung/80.0 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung) und 10.20 g (150 mmol, 1.5 eq) Natriumformiat auf pH 6.5 eingestellt. Nachfolgend werden 400 mg (0.55 mmol, 0.0055 eq) NAD, 19.69 ml (2500 U bezogen auf Formiat) Formiat-Dehydrogenase und 6.56 ml (2500 U bezogen auf 2-Oxobutansäureethylester) (*S*)-ADH zugefügt. Es werden 13.014 mg (100 mmol, 1.0 eq) 2-Oxobutansäureethylester (**106b**) innerhalb von 80 min unter leichtem Rühren in die Lösung eingebracht. Es wird 2 h nachgerührt, der Reaktionsansatz in den Perforator überführt und zunächst mit 1 l Diethylether 36 h extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird als farblose, analysenreine Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Ausbeute: | $m = 10.692 \text{ g (80.9 mmol)}$ | (81% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.35 \text{ min}$ | (OV-17, 60-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 1/1) |
| ee-Wert: | $> 99\%$ | (Lipodex A, 40-5-180) |
| | $R_t = 11.27 \text{ min}$ | |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -8.9$ | ($c = 1.83$, Ethanol) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.7.

6.3.3.16 (*S*)-2-Hydroxy-4-methylpentansäureethylester ((*S*)-108d)



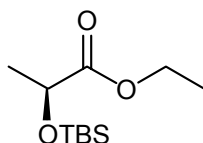
In einem 250 ml Erlenmeyerkolben werden 11 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, 75 ml pH-6.5-Puffer (50.0 ml 0.1M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung/80.0 ml 0.1M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung) und 1.02 g (15 mmol, 1.5 eq) Natriumformiat auf pH 6.5 eingestellt. Nachfolgend werden 80 mg (0.11 mmol, 0.073 eq) NAD, 2.08 ml (250 U bezogen auf Formiat) Formiat-Dehydrogenase und 9.0 ml (250 U bezogen auf 4-Methyl-2-oxopentansäureethylester) (*S*)-ADH zugefügt. Es werden 1.58 mg (10 mmol, 1.0 eq) 4-Methyl-2-oxopentansäureethylester (**106d**) innerhalb von 80 min unter leichtem

Rühren in die Lösung eingebracht. Es wird 18 h nachgerührt, der Reaktionsansatz in den Perforator überführt und mit 250 ml Diethylether 24 h extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt (50 mbar). Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.276 \text{ g}$ (1.72 mmol) | (17% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 3.92 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.71$ | (PE/DE = 4/1) |
| ee-Wert: | $> 99\%$ | (Chirasil Dex, 40-1-60-5-190) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -9.0$ | ($c = 1.20$, Ethanol) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.10.

6.3.3.17 (S)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-propansäureethylester ((S)-110a)



In einem 50 ml Schlenkkolben werden 930 mg (7.8 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester (S)-**108a** in 20 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise zunächst 2.32 ml (19.5 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin, dann 2.29 ml (9.75 mmol, 1.25 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur nach, quencht mit 20 ml Wasser, verdünnt mit 30 ml Dichlormethan und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/DE = 20/1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.482 \text{ g}$ (4.00 mmol) | (82% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 5.18 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |

| | | |
|------------------|---------------------------|------------------------------------|
| DC: | $R_f = 0.97$ | (PE/DE = 4/1) |
| ee-Wert: | > 96% | (auf der folgenden Stufe bestimmt) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -30.1$ | (c = 1.24, CHCl ₃) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.08$ (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.28 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.40 (d, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H, CH₃CHO), 4.18 (m, 1H, CH₃CHO), 4.31 (q, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.25$ (CH₃SiCH₃), -4.92 (CH₃SiCH₃), 14.19 (CH₃CH₂O), 18.31 (SiC(CH₃)₃), 21.29 (CHOCH₃), 25.69 (SiC(CH₃)₃), 60.64 (CH₂O), 68.37 (CHO), 173.85 (COO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 234 (15), 233 (100, M⁺+1), 217 (8).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

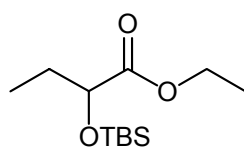
$\nu = 2983$ (s), 2955 (vs), 2933 (vs), 2894 (s), 2858 (vs), 1754 (vs), 1469 (s), 1448 (s), 1373 (s), 1305 (m), 1256 (vs), 1192 (s), 1147 (vs), 1062 (s), 1024 (s), 976 (s), 940 (w), 891 (m), 835 (vs), 780 (vs), 735 (m), 666 (w).

Elementaranalyse: C₁₁H₂₄O₃Si (294.17)

ber.: C 56.85 H 10.41

gef.: C 56.53 H 10.54

6.3.3.18 rac-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-butansäureethylester (rac-110b)



In einem 50 ml Metallierungskolben werden 4.16 g (61.2 mmol, 2.5 eq) Imidazol in 15 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Man überführt 3.234 mg (24.47 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester *rac*-**108b** mit 15 ml Tetrahydrofuran in den Kolben, kühlt auf 0 °C und gibt innerhalb von 1 h 9.59 g (31.8 mmol, 1.3 eq) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (50% w/w in Toluol) zu. Nach beendeter Zugabe wird 5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird über Glaswolle abfiltriert, wobei man mit 140 ml Ethylacetat nachspült und das Filtrat in 140 ml Wasser auffängt. Der filtrierte Reaktionsansatz wird am Rotationsverdampfer eingengt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das durch Säulenchromatographie (PE/DE = 10/1) gereinigte Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|------------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 5.203 \text{ g (21.11 mmol)}$ | (86% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.32 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.71$ | (PE/DE = 10/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.06$ (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.09 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.95 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂CH), 1.28 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.73 (m, 2H, CH₂CHO), 4.10 - 4.25 (kB, 3H, CH₂CHO, CH₂O).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.32$ (CH₃SiCH₃), -4.91 (CH₃SiCH₃), 9.67 (CH₃CH₂CHO), 14.25 (CH₃CH₂O), 18.37 (SiC(CH₃)₃), 25.74 (SiC(CH₃)₃), 28.39 (CH₂CHO), 60.61 (CH₂O), 73.43 (CHO), 173.84 (COO).

Massenspektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 248 (17), 247 (100, M⁺+1), 232 (13), 231 (83, M⁺-CH₃), 203 (9), 189 (37, M⁺-C(CH₃)₃), 173 (28), 161 (6, M⁺-SiC(CH₃)₃), 75 (12).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 249 (5), 248 (17, M⁺+2), 247 (100, M⁺+1), 231 (11, M⁺-CH₃), 189 (9, M⁺-C(CH₃)₃), 161 (2, M⁺-SiC(CH₃)₃).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

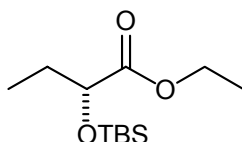
$\nu = 2957$ (vs), 2931 (vs), 2886 (s), 2858 (vs), 1755 (vs), 1734 (vs), 1473 (s), 1464 (s), 1389 (m), 1380 (m), 1362 (m), 1293 (m), 1257 (vs), 1189 (s), 1145 (vs), 1072 (s), 1029 (s), 1007 (m), 939 (w), 871 (m), 838 (vs), 779 (vs), 722 (w), 666 (w).

Elementaranalyse: C₁₀H₁₂O₃ (180.20)

ber.: C 58.49 H 10.63

gef.: C 58.30 H 10.85

6.3.3.19 (R)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-butansäureethylester ((R)-110b)

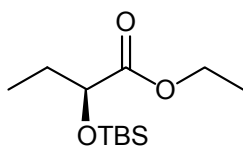


In einem 50 ml Schlenkkolben werden 529 mg (4.0 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester (*R*)-**108b** in 20 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise zunächst 1.19 ml (10.0 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin, dann 1.17 ml (5.0 mmol, 1.25 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und 2 h 30 min bei Raumtemperatur nach, quencht mit 10 ml Wasser, verdünnt mit 30 ml Dichlormethan und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/DE = 20/1) reinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.985$ g (4.00 mmol) | (100% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.32$ min | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.71$ | (PE/DE = 10/1) |
| ee-Wert: | > 99% | (Chirasil Dex, 60-1-80-2-100-3-190) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +41.4$ | ($c = 1.01$, CHCl ₃) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.18.

6.3.3.20 (S)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-butansäureethylester ((S)-110b)

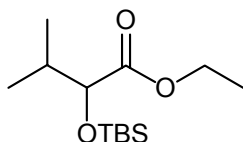


In einem 50 ml Schlenkkolben werden 684 mg (5.18 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester (S)-108b in 26 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt tropfenweise zunächst 1.54 ml (12.95 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin, dann 1.52 ml (6.48 mmol, 1.25 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur nach, quencht mit 10 ml Wasser und verdünnt mit 30 ml Dichlormethan. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (PE/DE = 20/1) gereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.209 \text{ g}$ (4.90 mmol) | (95% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.32 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.71$ | (PE/DE = 10/1) |
| ee-Wert: | > 99% | (Chirasil Dex, 60-1-80-2-100-3-190) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -37.6$ | ($c = 1.21$, CHCl_3) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.18.

6.3.3.21 rac-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutansäureethylester (rac-110c)



In einem 10 ml Schlenkkolben werden 219 mg (1.5 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester *rac*-108c in 7.5 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt tropfenweise zu-

nächst 410 mg (3.75 mmol, 2.5 eq) 2,6-Dimethylpyridin (2,6-Lutidin), dann 417 mg (1.562 mmol, 1.04 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und entfernt das Kältebad. Man rührt 3 h 30 min bei Raumtemperatur nach, gibt 83 mg (0.313 mmol, 0.21 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, quencht mit 5 ml Wasser und verdünnt mit 20 ml Dichlormethan. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (PE/DE = 50/1) gereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.379$ g (1.45 mmol) | (97% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.71$ min | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.95$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.04$ (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.06 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.90 (d, ³ $J_{H-H} = 6.6$ Hz, 3H, CH₃CHCH₃), 0.92 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.94 (d, ³ $J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CHCH₃), 1.28 (t, ³ $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 2.04 (q/q/d, ³ $J_{H-H} = 6.9$ Hz, ³ $J_{H-H} = 6.6$ Hz, ³ $J_{H-H} = 5.0$ Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 3.95 (d, ³ $J_{H-H} = 5.0$ Hz, 1H, CHO), 4.17 (q/m, ³ $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 1H, CH₃CHHO), 4.18 (q/m, ³ $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 1H, CH₃CHHO).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.35$ (CH₃SiCH₃), -4.93 (CH₃SiCH₃), 14.27 (CH₃CH₂O), 16.90 (CH₃CHCH₃), 18.31 SiC(CH₃)₃, 19.03 (CH₃CHCH₃), 25.67 C(CH₃)₃, 32.79 (CH₃CHCH₃), 60.32 (CH₂O), 76.97 (CHO), 173.25 (COO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 263 (5), 262 (19), 261 (100, M⁺+1), 245 (7, M⁺-CH₃), 203 (9).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

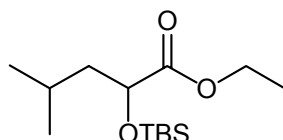
$\nu = 2960$ (vs), 2931 (vs), 2887 (s), 2858 (vs), 1754 (vs), 1733 (vs), 1472 (s), 1388 (s), 1368 (m), 1334 (w), 1316 (w), 1253 (vs), 1186 (vs), 1145 (vs), 1111 (vs), 1072 (vs), 1033 (s), 1007 (m), 977 (w), 939 (w), 916 (w), 876 (s), 837 (vs), 817 (m), 779 (vs), 671 (m).

Elementaranalyse: C₁₃H₂₈O₃Si (260.18)

ber.: C 59.95 H 10.84

gef.: C 59.60 H 10.93

6.3.3.22 *rac*-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylbutansäureethylester (*rac*-110d)



In einem 200 ml Schlenkkolben werden 2.975 g (43.3 mmol, 2.5 eq) Imidazol in 10 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Man überführt 2.772 g (17.3 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester *rac*-108d mit 10 ml abs. Tetrahydrofuran in den Kolben, kühlt auf 0 °C und gibt innerhalb von 30 min 6.453 g (20.8 mmol, 1.2 eq) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (50% w/w in Toluol) zu. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei 0 °C und 4 h 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Reaktionsansatz wird über Glaswolle abfiltriert, wobei man mit 110 ml Ethylacetat nachspült und das Filtrat in 80 ml Wasser auffängt. Der filtrierte Reaktionsansatz wird eingeeengt und dreimal mit je 110 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 40 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das durch Säulenchromatographie (PE/DE = 10/1) gereinigte Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 3.797$ g (1.90 mmol) (80% der Theorie)

GC: $R_t = 4.40$ min (Sil-8, 120-10-300)

DC: $R_f = 0.48$ (PE/DE = 20/1)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.06$ (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.09 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (br. d, ³*J*_{H-H} = 6.6 Hz, 6H, CH₃CHCH₃), 1.28 (t, ³*J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.48 (d/d/d, ²*J*_{H-H} = 13.5 Hz, ³*J*_{H-H} = 9.1 Hz, ³*J*_{H-H} = 4.5 Hz, 1H, CHHCH(CH₃)₂), 1.64 (d/d/d, ²*J*_{H-H} = 13.5 Hz, ³*J*_{H-H} = 9.1 Hz, ³*J*_{H-H} = 4.5 Hz, 1H, CHHCH(CH₃)₂), 1.79 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.17

(q/d, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.5$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.22 (d/d, $^3J_{H-H} = 9.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 4.5$ Hz, 1H, CH₂CHO).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.33 (CH₃SiCH₃), -4.80 (CH₃SiCH₃), 14.23 (CH₃CH₂O), 18.29 (SiC(CH₃)₃), 21.64, 23.37 (CH(CH₃)₂), 24.06 (CH(CH₃)₂), 25.75 (SiC(CH₃)₃), 44.18 (CH₂CHO), 60.62 (OCH₂CH₃), 70.86 (CHO), 174.37 (COO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 277 (6), 276 (21), 275 (100, M⁺).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

ν = 2958 (vs), 2932 (vs), 2905 (s), 2858 (vs), 1756 (vs), 1735 (vs), 1471 (vs), 1388 (s), 1369 (s), 1315 (m), 1257 (vs), 1187 (vs), 1147 (vs), 1113 (vs), 1034 (s), 1006 (s), 939 (m), 910 (s), 883 (m), 839 (vs), 811 (s), 779 (vs), 739 (w), 666 (w).

Elementaranalyse: C₁₄H₃₀O₃Si (274.47)

ber.: C 61.26 H 11.02

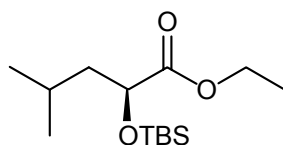
gef.: C 60.80 H 11.86

HR-MS: C₁₃H₂₇O₃Si (M-CH₃)

ber.: 259.1729

gef.: 259.1728

6.3.3.23 (S)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylbutansäureethylester ((S)-110d)



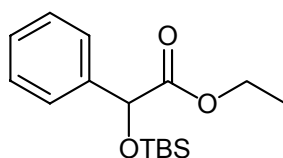
In einem 25 ml Schlenkkolben werden 225 mg (1.4 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester (S)-**108d** in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise zunächst

0.42 ml (3.5 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin, dann 0.41 ml (3.5 mmol, 1.25 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur nach, quencht mit 10 ml Wasser und verdünnt mit 20 ml Dichlormethan. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (PE/DE = 20/1) gereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.327$ g (1.19 mmol) | (85% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.40$ min | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.48$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | > 98% | (auf der folgenden Stufe bestimmt) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -38.8$ | ($c = 1.21$, CHCl ₃) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.22.

6.3.3.24 *rac*-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-phenylethylsäureethylester (*rac*-110e)



In einem 25 ml Schlenkkolben werden 360 mg (2.0 mmol, 1.0 eq) Hydroxyester *rac*-108e in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise zunächst 0.59 ml (5.0 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin, dann 0.49 ml (2.5 mmol, 1.25 eq) *t*-Butyldimethylsilyltriflat zu, rührt 5 min bei 0 °C und 2 h 30 min bei Raumtemperatur nach, quencht mit 5 ml Wasser und verdünnt mit 20 ml Dichlormethan. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (PE/DE = 10/1) gereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.599 \text{ g (2.04 mmol)}$ | (100% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 7.18 \text{ min}$ | (CP-Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.58$ | (PE/DE = 10/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.05$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.12 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.93 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.21 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.14 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 5.22 (s, 1H, CHO), 7.25 - 7.38 (kB, 3H, H_{para} , H_{meta}), 7.48 (m, 2H, H_{ortho}).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.15$ (CH_3SiCH_3), -5.05 (CH_3SiCH_3), 14.09 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18.36 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.72 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 61.04 (CH_2O), 74.44 (CHO), 126.31 (2C, C_{ortho}), 128.00 (C_{para}), 128.28 (2C, C_{meta}), 139.24 (C_{ipso}), 172.16 (COO).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

$\nu = 3065$ (w), 3032 (w), 2956 (vs), 2930 (vs), 2895 (s), 2858 (vs), 1949 (vw), 1757 (vs), 1733 (vs), 1495 (w), 1472 (s), 1464 (s), 1455 (m), 1390 (m), 1363 (m), 1255 (vs), 1205 (s), 1177 (vs), 1156 (s), 1131 (vs), 1072 (s), 1029 (s), 1007 (m), 940 (w), 914 (w), 882 (s), 869 (s), 839 (vs), 780 (vs), 726 (s), 697 (s), 671 (m).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

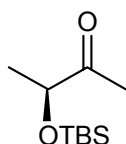
m/z (%) = 297 (6), 296 (21), 295 (100, $\text{M}^+ + 1$), 237 (9, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (294.17)

ber.: C 65.26 H 8.90

gef.: C 65.13 H 9.27

6.3.3.25 (S)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-butanon ((S)-84a)



In einem 25 ml Schlenkkolben werden 2.324 mg (10 mmol, 1.0 eq) Ester (*S*)-**110a** (*ee*-Wert > 96%) in 40 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -95 °C (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von 1 h tropft man 8.13 ml (1.3 mmol, 1.3 eq) Methyllithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt dann bei -95 °C innerhalb von 45 min 3.26 g (30 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 30 ml 1M Salzsäure gequencht, 1 h gerührt und mit 4.2 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingengt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml Wasser und mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 50/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.118 \text{ g (5.52 mmol)}$ | (55% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 4.20 \text{ min}$ | (CP-Sil-8, 60-10-260) |
| <i>ee</i>-Wert: | > 97% | (Chirasil-dex, 80-1-100-5-190) |
| | $R_t = 38.20 \text{ min}$ | |
| DC: | $R_f = 0.90$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.08$ (s, 6H, CH₃SiCH₃), 0.92 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.28 (d, ³*J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H, CH₃CHO), 2.18 (s, 3H, CH₃CO), 4.11 (d/d, ³*J*_{H-H} = 6.9 Hz, ³*J*_{H-H} = 5.4 Hz, 1H, CHO).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.08$ (CH₃SiCH₃), -4.73 (CH₃SiCH₃), 18.03 (SiC(CH₃)₃), 20.64 (CHOCH₃), 24.78 (CH₃CO), 25.68 (SiC(CH₃)₃), 74.91 (CHO), 212.32 (CH₃CO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 204 (16), 203 (100, M⁺).

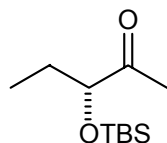
HR-MS: C₉H₁₉O₂Si (M-CH₃):

ber.: 187.1154

gef.: 187.1156

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹¹¹

6.3.3.26 (*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-pentanon ((*R*)-84b)



In einem 25 ml Schlenkkolben werden 246 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) Ester (*R*)-**110b** in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -95 °C (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von 1 h 30 min tropft man 0.82 ml (1.3 mmol, 1.3 eq) Methyllithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt dann bei -95 °C innerhalb von 30 min 0.38 ml (3.0 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 3.0 ml 1M Salzsäure gequenchet, 1 h gerührt und mit 450 mg Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingeeengt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5 ml Wasser und mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---|----------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.025 \text{ g (0.12 mmol)}$ | (12% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 3.37 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.40$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | $> 99\%$ | (Lipodex E, |
| | $R_t = 38.20 \text{ min}$ | 40-1-60-2-80-10-190) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +38.4$ | ($c = 0.56$, CHCl_3) |
| | $[\alpha]_D^{25} = +39.8 \text{ (Lit.}^{52})$ | ($c = 0.72$, CHCl_3) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.06$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.07 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.91 (m, 3H, CH_3CH_2), 0.93 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.64 (m, 2H, CH_2CHO), 2.16 (s, 3H, CH_3CO), 3.93 (d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, CHO).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.00$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SiCH}_3$), -4.96 ($\text{CH}_3\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 9.23 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 18.12 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 25.42 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 25.73 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.86 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 79.97 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$), 212.7 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{O}$).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 218 (16, $\text{M}^+ + 2$), 217 (100, $\text{M}^+ + 1$), 201 (2, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 173 (2, $\text{M}^+ - \text{OCCH}_3$), 159 (5, $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

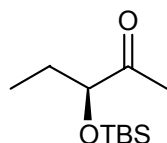
$\nu = 2957$ (vs), 2932 (vs), 2886 (s), 2859 (vs), 1719 (vs), 1472 (s), 1464 (s), 1437 (w), 1416 (m), 1389 (m), 1352 (s), 1256 (vs), 1131 (vs), 1114 (vs), 1095 (s), 1072 (s), 1018 (vs), 939 (w), 861 (vs), 839 (vs), 778 (vs), 734 (w), 671 (m), 508 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ (216.15)

ber.: C 61.05 H 11.18

gef.: C 60.73 H 11.01

6.3.3.27 (*S*)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-pentanon ((*S*)-84b)



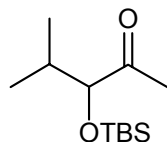
In einem 100 ml Schlenk Kolben mit Innenthermometer und Septum werden 986 mg (4.0 mmol, 1.0 eq) Ester (*S*)-**110b** in 40 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf $-95\text{ }^\circ\text{C}$ (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von 1 h tropft man 3.27 ml (5.2 mmol, 1.3 eq) Methylolithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt bei $-95\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 45 min 1.32 g (12.0 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 12 ml 1M Salzsäure gequenchet, 1 h gerührt und mit 1.8 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingeeengt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml Wasser und mit 10 ml

ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 50/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.524 \text{ g (2.42 mmol)}$ | (61% der Theorie, 80% umsatzbereinigt) |
| GC: | $R_t = 3.38 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.40$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | $> 99\%$ | (Lipodex E, 40-1-60-2-80- 10-190) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -38.52$ | ($c = 1.270, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.26.

6.3.3.28 *rac*-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2-pentanon (*rac*-84c)



In einem 25 ml Schlenkkolben werden 260 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) Ester (*rac*)-**110c** in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf $-95 \text{ }^\circ\text{C}$ (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von 1 h tropft man 0.82 ml (1.3 mmol, 1.3 eq) Methyllithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt dann bei $-95 \text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 45 min 0.33 g (3.0 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 3.0 ml 1M Salzsäure gequencht, 1 h gerührt und mit 450 mg Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingengt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5 ml Wasser und mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 50/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.032 \text{ g (0.14 mmol)}$ | (14% der Theorie, 32% umsatzbereinigt) |
| GC: | $R_t = 2.61 \text{ min}$ | (OV-17, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.43$ | (PE/DE = 20/1) |

Aufgrund der geringen Substanzmenge konnten lediglich NMR-Spektren aufgenommen werden.

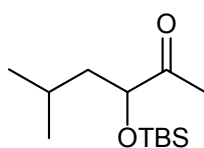
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.02$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.05 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.89 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CHCH_3), 0.91 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CHCH_3), 0.94 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.91 (q/d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.14 (s, 3H, CH_3CO), 3.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.09$ (CH_3SiCH_3), -4.87 (CH_3SiCH_3), 17.49 (CH_3CHCH_3), 18.10 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.76 (CH_3CHCH_3), 25.72 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.79 (CH_3CO), 32.55 (CH_3CHCH_3), 83.71 (CHO), 212.14 (CO).

6.3.3.29 *rac*-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2-hexanon (*rac*-84d)



In einem 100 ml Dreihalskolben werden 2.745 g (10 mmol, 1.0 eq) Ester (*rac*)-**110d** in 30 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und auf $-95 \text{ }^\circ\text{C}$ (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von einer Stunde tropft man 8.18 ml (13 mmol, 1.3 eq) Methyllithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt dann bei $-95 \text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 30 min 3.259 g (30 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 30 ml 1M Salzsäure gequencht, 1 h gerührt und mit 4.5 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingengt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten

organischen Extrakte werden mit 20 ml Wasser und mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.770 \text{ g (7.24 mmol)}$ | (72% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 3.60 \text{ min}$ | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.5$ | (PE/DE = 20/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.05$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.06 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.91 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CHCH_3), 0.92 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.93 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CHCH_3), 1.35 (d/d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 13.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, CHOCHH), 1.53 (d/d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 13.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CHOCHH), 1.73 (q/q/m, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_3CHCH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3CO), 4.02 (d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.04$ (CH_3SiCH_3), -4.86 (CH_3SiCH_3), 18.09 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.06 (CH_3CHCH_3), 23.32 (CH_3CHCH_3), 23.96 (CH), 24.60 (CH_3CO), 25.75 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.86 (CH_2CHO), 77.66 (CHO), 212.25 (CH_3CO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 247 (6), 246 (19), 245 (100, $\text{M}^+ + 1$), 187 (6).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

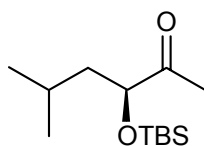
$\nu = 2957$ (vs), 2932 (vs), 2900 (s), 2859 (vs), 1718 (vs), 1469 (s), 1416 (w), 1388 (m), 1352 (s), 1256 (vs), 1138 (s), 1095 (vs), 1024 (m), 1006 (w), 899 (m), 862 (m), 838 (vs), 778 (vs), 670 (w), 545 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (244.45)

ber.: C 63.87 H 11.55

gef.: C 63.48 H 11.56

6.3.3.30 (S)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2-hexanon ((S)-84d)

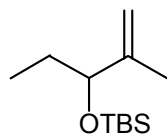


In einem 100 ml Dreihalskolben werden 0.324 mg (1.18 mmol, 1.0 eq) Ester (S)-110d in 30 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -95 °C (Innentemperatur) abgekühlt. Innerhalb von einer Stunde tropft man 0.94 ml (1.5 mmol, 1.3 eq) Methyllithium (1.59M in Diethylether) zu, rührt 30 min nach und gibt dann bei -95 °C innerhalb von 30 min 0.45 ml (380 mg, 3.5 mmol, 3.0 eq) Trimethylsilylchlorid zu. Man rührt 15 min, entfernt das Kältebad und lässt auf Raumtemperatur auftauen. Der Reaktionsansatz wird durch langsame Zugabe von 3.9 ml 1M Salzsäure gequench, 1 h gerührt und mit 0.58 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, eingeeengt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5 ml Wasser und mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (PE/DE = 20/1) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.172 \text{ g (0.70 mmol)}$ | (59% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 3.60 \text{ min}$ | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.5$ | (PE/DE = 20/1) |
| ee-Wert: | $> 92\%$ | (Lipodex G, 60-1-80-5-190) |
| | $R_t = 24.30 \text{ min}$ | |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -38.9$ | ($c = 1.12, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.29.

6.3.3.31 *rac*-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-en (127)



In einem 100 ml Metallierungskolben werden 0.649 g (3.0 mmol, 1.0 eq) Keton *rac*-**84b** in 9 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von einer halben Stunde wird 9.0 ml (4.5 mmol, 1.5 eq) Tebbe-Reagenz (1M in Toluol) tropfenweise zugefügt. Man hält die Temperatur für eine weitere halbe Stunde aufrecht, lässt dann innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt mit 40 ml Diethylether und hydrolysiert mit 1 ml 1M Natronlauge. Der entstehende voluminöse orange Feststoff wird über Celite abfiltriert, die organische Phase eingeengt, durch Säulenchromatographie gereinigt (PE) und als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.471$ g (2.20 mmol) | (73% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 2.29$ min | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.89$ | (PE) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.01$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.04 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.50 (q/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.66 (d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 3H, CH_3C), 3.94 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 1H, CHO), 4.75 (d/q, $^2J_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, CCHH), 4.84 (d/q, $^2J_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 1H, CCHH).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.02$ (CH_3SiCH_3), -4.76 (CH_3SiCH_3), 9.89 (CH_2CH_3), 17.15 (CH_3C), 18.25 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.82 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.92 (CH_2CHO), 77.93 (CHO), 110.34 (CH_2C), 147.44 (C).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 215 (10, M^{+1}), 157 (11), 84 (7), 83 (100).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

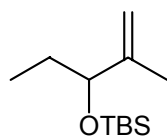
ν = 3378 (w), 3073 (w), 2956 (vs), 2932 (vs), 2858 (vs), 1651 (w), 1464 (s), 1374 (w), 1254 (vs), 1097 (vs), 1069 (vs), 1019 (vs), 899 (s), 864 (s), 836 (vs), 776 (vs), 667 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ (214.42)

ber.: C 67.22 H 12.22

gef.: C 67.06 H 12.26

6.3.3.32 *rac*-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-en (127)



In einem 50 ml Schlenkkolben werden 2.425 g (6 mmol, 6.0 eq) Methyltriphenylphosphoniumiodid in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Hierzu werden 3.93 ml (5.8 mmol, 1.45 eq) *t*-Butyllithium (1.45 M in Hexan) getropft, 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, eine halbe Stunde bei Raumtemperatur und schließlich wieder bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu der gelben Lösung wird 0.866 g (4 mmol, 1.0 eq) Keton *rac*-**84b**, gelöst in 4 ml abs. Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 5 ml Wasser gequench, dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

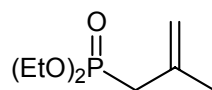
Ausbeute: $m = 0.694\text{ g}$ (3.24 mmol) (81% der Theorie)

GC: $R_t = 2.29\text{ min}$ (Sil-8, 120-10-300)

DC: $R_f = 0.89$ (PE)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.31.

6.3.3.33 (2-Methylallyl)-phosphonsäurediethylester (113)



In einem 250 ml Rundkolben werden 0.5 g Hydrochinon, 2 g Nickel(II)bromid, 107.7 ml (99.67 g, 0.6 mol, 1.2 eq) Triethylphosphit und 45.275 g (0.5 mol, 1.0 eq) Methallylchlorid unter Argonatmosphäre für 7 h unter Rückfluß erhitzt (Ölbad 180 °C). Die Reaktionslösung wird zunächst bei 50 °C und 10 mbar eingengt und anschließend im Hochvakuum destilliert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 95.69 \text{ g (0.498 mol)}$ | (100% der Theorie) |
| Sdp.: | 58 °C/0.05mbar | |
| GC: | $R_t = 6.47$ | (OV-17, 60-10-260) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.32$ (br. t, $^3J_{H-H} = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, OCH₂CH₃), 1.89 (d/d/t, $^4J_{H-H} = 3.0 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 1.4 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 0.8 \text{ Hz}$, 3H, CCH₃), 2.62 (d/d, $^2J_{H-P} = 22.3 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 0.8 \text{ Hz}$, 2H, PCH₂), 4.11 (d/q/m, $^3J_{H-P} = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 7.1 \text{ Hz}$, 4H, OCH₂), 4.89 (d/m, $^4J_{H-P} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CCH₂H), 4.94 (d/m, $^4J_{H-P} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, CCHH₂).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 16.42$ ($^3J_{C-P} = 6.1 \text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 23.62 ($^3J_{C-P} = 3.1 \text{ Hz}$, CCH₃), 35.39 ($^1J_{C-P} = 137.3 \text{ Hz}$, PCH₂), 61.79 ($^2J_{C-P} = 6.9 \text{ Hz}$, OCH₂), 115.41 ($^3J_{C-P} = 12.2 \text{ Hz}$, CCH₂), 136.11 ($^2J_{C-P} = 11.4 \text{ Hz}$, C).

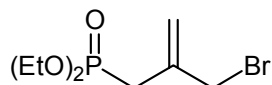
³¹P-NMR-Spektrum (160 MHz, CDCl₃):

$\delta = 28.25$.

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 194 (9), 193 (100, M⁺+1).

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.¹¹³

6.3.3.34 (2-Brommethyl-allyl)-phosphonsäurediethylester (114)


In einem 250 ml Rundkolben werden 19.22 g (0.1 mol) (2-Methyl-allyl)-phosphonsäurediethylester (**113**), 19.58 g (0.11 mol, 1.1 eq) *N*-Bromsuccinimid und 0.18 g (1.1 mmol, 1 mol% in Bezug auf NBS) Azobisisobutyronitril mit 200 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird der Feststoff abfiltriert und mit wenig kaltem Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Die Lösung wird eingengt und im Hochvakuum destilliert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Ausbeute: | $m = 12.02 \text{ g (0.044 mol)}$ | (44% der Theorie) |
| Sdp.: | 92 °C/0.1 mbar | (Lit. ¹¹³ : 91 °C/0.1 Torr) |
| GC: | $R_t = 10.89$ | (OV-17, 60-10-260) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.33$ (t/m, $^3J_{H-H} = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, OCH₂CH₃), 2.79 (d/d, $^2J_{H-P} = 21.7 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 1.1 \text{ Hz}$, 2H, PCH₂), 4.11 (d/q/m, $^3J_{H-P} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 7.1 \text{ Hz}$, 4H, OCH₂), 4.14 (t/m, $^4J_{H-H} = 2.5 \text{ Hz}$, 3H, CCH₂Br), 5.18 (d/m, $^4J_{H-P} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CCH_EH), 5.38 (d/m, $^4J_{H-P} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, CCH_H).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

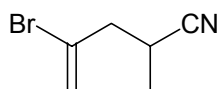
$\delta = 16.39$ ($^3J_{C-P} = 6.1 \text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 30.97 ($^1J_{C-P} = 202.9 \text{ Hz}$, PCH₂), 36.70 ($^3J_{C-P} = 3.8 \text{ Hz}$, CCH₂Br), 62.06 ($^2J_{C-P} = 6.9 \text{ Hz}$, OCH₂), 119.57 ($^3J_{C-P} = 11.5 \text{ Hz}$, CCH₂), 136.40 ($^2J_{C-P} = 9.9 \text{ Hz}$, C).

³¹P-NMR-Spektrum (160 MHz, CDCl₃):

$\delta = 26.92$.

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.¹¹³

6.3.3.35 *rac*-4-Brom-2-methyl-pent-4-en-nitril (*rac*-124)



In einem 250 ml Rundkolben werden 5.819 g (10 mmol, 2.0 eq) 85%iges MMPP in 100 ml Methanol und 25 ml pH-7-Puffer gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Hierzu werden 1.096 g (5 mmol, 2.0 eq) in 10 ml Methanol gelöstes Dimethylhydrazon (**122**) getropft und nachfolgend 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 25 ml Wasser verdünnt und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Die wäßrige Phase wird viermal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, 20 ml Wasser und 20 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.529$ g (3.04 mmol) | (61% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.5$ min | (OV-17, 40-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.54$ | (PE/DE = 10/1) |

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.37$ (d, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, H₃CCH), 2.57 (d/d/m, $^2J_{H-H} = 14.3$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 1H, BrCCHHCH), 2.79 (d/d/m, $^2J_{H-H} = 14.3$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H, BrCCHHCH), 3.04 (m/q, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, 1H, CH), 5.60 (d/m, $^2J_{H-H} = 1.9$ Hz, 1H, CH_EHCBr), 5.79 (d/m, $^2J_{H-H} = 1.9$ Hz, 1H, CH_ZHCBr).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 17.00$ (H₃CCH), 24.50 (CH), 45.43 (BrCCH₂), 120.79 (BrC), 125.28 (CN), 128.32 (CHCH₂CBrCH₂).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 202 (8), 176 (100, M⁺+1), 174 (63, M⁺+1), 173 (5), 95 (5), 94 (14).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

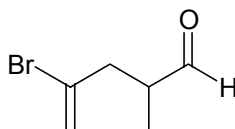
$\nu = 2985$ (s), 2941 (s), 2882 (w), 2243 (s), 1631 (vs), 1456 (s), 1432 (s), 1408 (w), 1384 (m), 1334 (w), 1216 (m), 1148 (vs), 1117 (s), 1046 (w), 901 (vs), 589 (m), 569 (s), 534 (w), 489 (m).

Elementaranalyse: C₆H₈NBr (174.03)

ber.: C 41.41 H 4.63 N 8.05

gef.: C 41.78 H 4.68 N 8.09

6.3.3.36 *rac*-4-Brom-2-methyl-4-pental (rac-125)



In einem ausgeheizten und mit Argon befüllten 250 ml Schlenkkolben werden 4.45 ml (3.18 g, 31.4 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin in 80 ml Tetrahydrofuran auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 21.3 ml *n*-BuLi (1.6M in Hexan) zugetropft und eine halbe Stunde gerührt. Dann werden 2.86 g (28.6 mmol, 1.0 eq) Dimethylhydrazon **95** langsam zugetropft und die Lösung für 5 h bei 0 °C gehalten. Nachfolgend wird auf -78 °C abgekühlt und 6.860 g (34.3 mmol, 1.2 eq) 2,3-Dibrompropen langsam zugetropft. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 2 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequench und mit 5 ml Wasser und 90 ml Diethylether verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit 90 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (DE/PE = 10/1) vorgereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

Das erhaltene Produkt wird in 300 ml Pentan gelöst. Unter starkem Rühren werden 300 ml 3M HCl zugegeben. Nach 15 min wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 150 ml *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

| | | |
|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Rohausbeute: | $m = 3.92 \text{ g}$ (22.14 mmol) | (77% der Theorie über zwei Stufen) |
| GC: | $R_t = 4.7 \text{ min}$ | (OV-17, 40-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.54$ | (PE/DE = 10/1) |

Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Für die Komplettanalytik wurde eine kleine Menge säulenchromatographisch aufgereinigt.

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.12$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CCH}$), 2.40 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 14.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{BrCCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 2.78 (m/q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 2.91 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 14.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{BrCCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 5.50 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_E\text{HCBr}$), 5.67 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_Z\text{HCBr}$), 9.71 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 12.56$ ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{CH}$), 41.97 ($\text{BrC}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 44.45 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 119.25 ($\text{Br}\underline{\text{C}}$), 131.02 ($\text{CHCH}_2\text{CBr}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 203.09 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 355 (6, Dimer), 353 (4, Dimer), 275 (20), 273 (23), 193 (6), 179 (17), 178 (13, M^+), 177 (36), 176 (13, M^+), 175 (19), 161 (10), 159 (11), 153 (9), 149 (9), 147 (8), 98 (7), 97 (100, $\text{M}^+\text{-Br}$), 69 (13), 67 (22), 61 (9), 58 (7), 57 (12), 56 (32), 55 (11), 53 (6), 45 (6).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

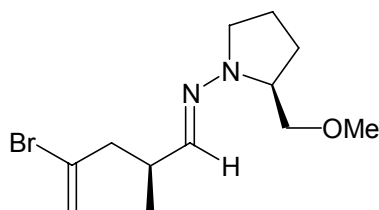
$\nu = 2975$ (m), 2936 (m), 2879 (w), 2831 (w), 1710 (vs), 1630 (vs), 1460 (m), 1430 (w), 1153 (s), 1107 (m), 892 (s), 542 (m).

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_9\text{OBr}$ (177.04)

ber.: C 40.71 H 5.12

gef.: C 40.45 H 5.26

6.3.3.37 (E,2'S,2S)-N1-[2'-Methoxymethyltetrahydro-1H-1-pyrrolyl]-1-(4-bromomethyl-4-pentenimin) 123

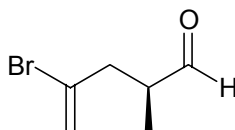


In einem 50 ml Metallierungskolben werden 30 ml absolutes Tetrahydrofuran vorgelegt und mittels eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren werden 1.56 ml (1.113 g, 11.0 mmol, 1.1 eq) Diisopropylamin (DIPA) zugeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 30 min mit 6.88 ml (11.0 mmol, 1.1 eq, 1.6 M in Hexan) *n*-Butyllithium versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 30 min bei 0 °C gerührt. Zu der leicht gelben Lösung werden innerhalb von 30 min 1.703 g (10.0 mmol, 1.0 eq) SAMP-Hydrason **96** getropft. Es wird für 4 h bei 0 °C nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -100 °C abgekühlt und innerhalb von einer Stunde mit 2.399 g (12.0 mmol, 1.2 eq) 2,3-Dibrom-1-propan versetzt. Anschließend wird die Lösung für eine Stunde bei -100 °C gerührt und bei dieser Temperatur mit 10 ml Wasser gequenchet. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 60 ml Diethylether verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

| | | |
|------------|---------------------------|--------------------|
| GC: | $R_t = 13.93 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.18$ | (PE/DE = 10/1) |

Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt, da sich bei der säulenchromatographischen Reinigung -auch unter Verwendung von Triethylamin- das Hydrason spaltet und das entstehende Keton auf der Säule racemisiert.

6.3.3.38 (S)-4-Brom-2-methyl-4-pental ((S)-125)



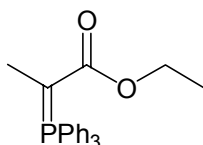
In einem 250 ml Kolben wird das rohe SAMP-Hydrazone **123** mit 150 ml *n*-Pentan versetzt. Unter starkem Rühren werden 150 ml 3N HCl zugegeben. Nach 7 min wird mit 150 ml *n*-Pentan verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 10 ml pH-7-Puffer versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 150 ml *n*-Pentan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 20 ml pH-7-Puffer gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 50 mbar eingengt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

| | | |
|---------------------|-------------------------|--------------------|
| Rohausbeute: | $m = 1.450\text{g}$ | |
| GC: | $R_t = 4.70\text{ min}$ | (OV-17, 40-10-260) |
| DC: | $R_f = 0.39$ | (PE/DE = 20/1) |

Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt, da sich die Verbindung als äußerst racemisierungsempfindlich erwiesen hat. Die Molverhältnisse sind nach GC-Analytik für den nächsten Schritt umgerechnet.

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen aus Versuch 6.3.3.36.

6.3.3.39 Ethyl-2-triphenyl- λ^5 -phosphanylidenpropanoat (138)



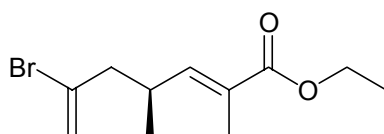
In einem ausgeheiztem 250 ml Rundkolben werden 26.23 g Triphenylphosphin (100 mmol) eingewogen und in 60 ml abs. Toluol gelöst. Nach Addition von 13.12 ml

(18.29 g, 100 mmol, 1.0 eq) D,L-2-Brompropansäureethylester wird für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird der entstandene Feststoff in 50 ml Wasser gelöst und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird lyophilisiert und der erhaltene weiße Feststoff in 19 ml Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird mit 2M Natronlauge gegen Phenolphthalein basisch gestellt, der entstandene gelbliche Feststoff abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Zur Entfernung des Restwassers wird das Produkt lyophilisiert. Man erhält das Produkt als analysenreines hellgelbes Pulver.

Ausbeute: $m = 25.44 \text{ g (70.21 mmol)}$ (70% der Theorie über zwei Stufen)

Die Analytik entspricht der Literatur.¹⁹⁶

6.3.3.40 (2*E*,4*S*)-6-Brom-2,4-dimethylhepta-2,6-diensäureethylester ((*S*)-137)



In einem 100 ml Kolben wird der rohe Aldehyd (*S*)-**125** (Versuch 6.3.2.6), 4.452 g (12.285 mmol, ca. 1.5 eq) Triphenylphosphanylidenpropionsäureethylester (**138**) und 40 ml absolutes Dichlormethan für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 30/1 → 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die *E/Z*-Isomere konnten getrennt werden (*E/Z*-Verhältnis > 40/1).

***E*-Isomer:**

Ausbeute: $m = 1.534 \text{ g (5.87 mmol)}$ (59% der Theorie über drei Stufen)

GC: $R_t = 8.56 \text{ min}$ (Sil-8, 80-10-300)

***ee*-Wert:** 92% (Lipodex G, 80-10-100-5-190-12-190, $R_t = 32.61 \text{ min}$)

DC: $R_f = 0.59$ (PE/DE = 4/1)
Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +43.2$ (c = 2.02, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.04$ (d, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, H₃CCH), 1.29 (t, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, H₃CCH₂O), 1.89 (d, $^4J_{H-H} = 1.4$ Hz, 3H, H₃CC), 2.42 (m/d, $^4J_{H-H} = 0.8$ Hz, 2H, BrCCH2CH), 2.96 (d/m, $^3J_{H-H} = 9.9$ Hz, 1H, H₂CCHCHCH₃), 4.17 (q, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, 2H, CH₂O), 5.41 (d, $^2J_{H-H} = 1.7$ Hz, 1H, CH_EHCB_r), 5.55 (d/d, $^2J_{H-H} = 1.7$ Hz, $^4J_{H-H} = 0.8$ Hz, 1H, CH_ZHCB_r), 6.52 (d/q, $^3J_{H-H} = 9.9$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.4$ Hz, 1H, CHC).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 12.62$ (H3CC), 14.26 (H3CCH₂O), 18.97 (H3CCH), 31.60 (H3CCH), 47.99 (BrCCH₂), 60.43 (OCH₂), 118.16 (H2CCBr), 127.59 (CHC), 131.92 (CBr), 145.09 (CHC), 167.93 (CCO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 264 (11), 263 (94, M⁺+1), 262 (16), 261 (100, M⁺+1), 181 (6, M⁺+1-Br), 141 (6), 75 (52).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 262 (M⁺, 1), 260 (M⁺, 1), 181 (34, M⁺-Br), 141 (18), 135 (6), 114(7), 113 (100), 107 (30), 95 (26), 91 (8), 74 (6), 67 (22), 65 (6), 59 (8), 53 (9), 45 (8).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

$\nu = 2963$ (m), 2931 (m), 2905 (w), 2872 (w), 1713 (vs), 1651 (m), 1630 (m), 1454 (w), 1430 (w), 1390 (w), 1367 (m), 1314 (m), 1256 (vs), 1214 (s), 1155 (s), 1107 (s), 1057 (m), 1035 (m), 1003 (w), 889 (m), 750 (m), 544 (w).

Elementaranalyse: C₁₁H₁₇O₂Br (260.04)

ber.: C 50.59 H 6.56

gef.: C 50.31 H 7.06

Z-Isomer:

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.038 \text{ g}$ (0.15 mmol) | (1% der Theorie über drei Stufen) |
| GC: | $R_t = 10.58 \text{ min}$ | (Sil-8, 50-10-300) |
| ee-Wert: | 92% | (Lipodex G, 80-10-100-5-190-12-190, $R_t = 25.83 \text{ min}$) |
| DC: | $R_f = 0.79$ | (PE/DE = 4/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

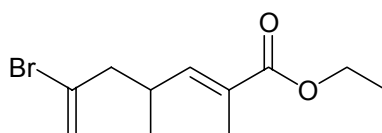
$\delta = 1.01$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CCH}$), 1.32 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CCH}_2\text{O}$), 1.89 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}$), 2.34 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 14.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{BrCCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 2.45 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 14.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{BrCCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 3.52 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_2\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.23 (q/d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 5.42 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}\underline{\text{E}}\text{HCB r}$), 5.56 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}\underline{\text{Z}}\text{HCB r}$), 5.64 (d/q, $^3J_{\text{H-H}} = 9.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, CHC).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.29$ ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 19.50 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 20.76 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}$), 31.96 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 48.36 ($\text{BrC}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 60.21 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 117.69 ($\text{H}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{Br}$), 127.02 ($\underline{\text{C}}\text{HC}$), 132.27 ($\underline{\text{C}}\text{Br}$), 145.27 ($\text{CH}\underline{\text{C}}$), 167.76 ($\underline{\text{C}}\text{OO}$).

Auf eine weitere Analytik des Nebenproduktes wurde verzichtet.

6.3.3.41 (2E,rac)-6-Brom-2,4-dimethylhepta-2,6-diensäureethylester (rac-137)



In einem ausgeheizten 50 ml Metallierungskolben wird 0.339 g (8 mmol, 4.0 eq) wasserfreies Lithiumchlorid und 1.75 ml (1.905 g, 8 mmol, 4.0 eq) 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäureethylester (**139**) in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 0.92 ml (0.913 g, 6 mmol,

3.0 eq) DBU versetzt. Nachdem sich der Feststoff gelöst hat wird die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und 0.354 (2 mmol, 1.0 eq) Aldehyd *rac*-**125**, gelöst in 2 ml Acetonitril, zugefügt. Nach 1 h bei 0 °C wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung und 10 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die *E/Z*-Isomere konnten getrennt werden (*E/Z*-Verhältnis > 6.5/1).

***E*-Isomer:**

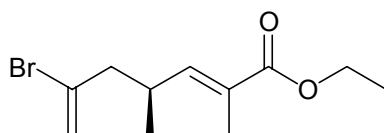
| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.389 \text{ g (1.49 mmol)}$ | (75% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.56 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 4/1) |

***Z*-Isomer:**

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.060 \text{ g (0.23 mmol)}$ | (11% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 10.58 \text{ min}$ | (Sil-8, 50-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.79$ | (PE/DE = 4/1) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.40.

6.3.3.42 (2*E,S*)-6-Brom-2,4-dimethylhepta-2,6-diensäureethylester ((*S*)-137**)**



In einem ausgeheizten 50 ml Metallierungskolben wird 0.339 g (8 mmol, 5.3 eq) wasserfreies Lithiumchlorid und 1.75 ml (1.905 g, 8 mmol, 5.3 eq) 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäureethylester (**139**) in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 0.92 ml (0.913 g, 6 mmol,

4.0 eq) DBU versetzt. Nachdem sich der Feststoff gelöst hat, wird die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und 0.268 (1.51 mmol, 1.0 eq) Aldehyd (*S*)-**125** (*ee* = 81%), gelöst in 2 ml Acetonitril, zugefügt. Nach 2 h bei 0 °C wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung und 10 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die *E/Z*-Isomere konnten getrennt werden (*E/Z*-Verhältnis > 4.8/1).

***E*-Isomer:**

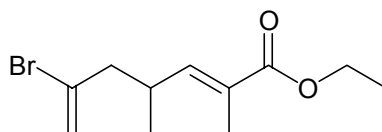
| | | |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.295 \text{ g (1.13 mmol)}$ | (75% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.56 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| <i>ee</i>-Wert: | 69% | (Lipodex G, 80-10-100-5-190-12-190, $R_t = 32.61 \text{ min}$) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 4/1) |

***Z*-Isomer:**

| | | |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 0.061 \text{ g (0.23 mmol)}$ | (15% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 10.58 \text{ min}$ | (Sil-8, 50-10-300) |
| <i>ee</i>-Wert: | 69% | (Lipodex G, 80-10-100-5-190-12-190, $R_t = 25.83 \text{ min}$) |
| DC: | $R_f = 0.79$ | (PE/DE = 4/1) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.40.

6.3.3.43 (2*E*,*rac*)-6-Brom-2,4-dimethylhepta-2,6-diensäureethylester (*rac*-137)



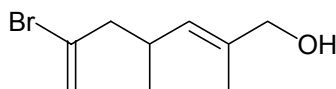
In einem 25 ml Kolben wird 0.354 g (2.0 mmol, 1.0 eq) Aldehyd (*rac*)-**125**, 1.087 g (3.0 mmol, 1.5 eq) Triphenyl-phosphanylidpropionsäureethylester und 10 ml absolutes Dichlormethan für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 50/1 → 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten. Die *E/Z*-Isomere konnten getrennt werden (*E/Z*-Verhältnis > 40/1).

***E*-Isomer:**

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.483 \text{ g}$ (1.85 mmol) | (92% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.56 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.59$ | (PE/DE = 4/1) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.40.

6.3.3.44 (*2E, rac*)-6-Brom-2,4-dimethyl-2,6-heptadien-1-ol (*rac*-140)



In einem ausgeheizten 500 ml Metallierungskolben werden 3.868 g (14.81 mmol, 1.0 eq) Ethylester *rac*-**137** in 300 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 74 ml (74 mmol, 5.0 eq, 1 M in Hexan) Diisobutylaluminiumhydrid innerhalb einer Stunde zugetropft und weitere 2 h bei -78 °C nachgerührt. Danach werden 35 ml Ethylacetat addiert und 15 min gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend bei 0 °C 15 ml Methanol in 15 min zugeben. Die Reaktionsmischung wird zu einer 0 °C kalten Lösung von 450 ml ges. Ammoniumchloridlösung und 150 ml 1M HCl gegeben. Es wird dreimal mit je 400 ml Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|------------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 2.955 \text{ g}$ (13.49 mmol) | (91% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.53 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |

DC: $R_f = 0.17$ (PE/DE = 4/1)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.98$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H, H_3CCH), 1.52 (br. s, 1H, HOCH_2), 1.71 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 3H, H_3CC), 2.34 (m/d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 2H, BrCCH_2CH), 2.83 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 1H, H_2CCHCH_3), 3.99 (br. s, 2H, CH_2O), 5.23 (d/q/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, CHC), 5.39 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_E\text{HCB r}$), 5.52 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_Z\text{HCB r}$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.91$ (H_3CC), 19.85 (H_3CCH), 30.47 (H_3CCH), 48.79 (BrCCH_2), 68.49 (CH_2O), 117.57 (H_2CCBr), 129.97 (CHC), 132.93 (CBr), 134.60 (CHC).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 202 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 200 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 139 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 14), 121 (10), 107 (5), 100 (7), 99 (100), 93 (5), 91 (8), 81 (21), 79 (16), 77 (8), 71 (9), 69 (10), 67 (5), 65 (10), 57 (17), 55 (21), 53 (21), 51 (6).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 203 (99, $\text{M}^{+1} - \text{H}_2\text{O}$), 202 (12, $\text{M}^{+1} - \text{H}_2\text{O}$), 201 (100, $\text{M}^{+1} - \text{H}_2\text{O}$), 177 (11), 161 (27), 159 (50), 139 (8), 137 (6), 122 (7), 121 (68), 99 (10).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

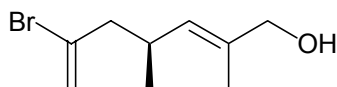
$\nu = 3327$ (vs, br.), 2958 (vs), 2925 (vs), 2868 (vs), 1779 (vw), 1670 (vw), 1630 (vs), 1454 (vs), 1428 (vs), 1402 (s), 1375 (s), 1312 (m), 1229 (s), 1192 (s), 1128 (s), 1069 (vs), 1010 (vs), 958 (m), 927 (w), 887 (s), 578 (s), 543 (s).

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{OBr}$ (218.03)

ber.: C 49.33 H 6.90

gef.: C 49.37 H 6.97

6.3.3.45 (2*E*,4*S*)-6-Brom-2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol ((*S*)-140)

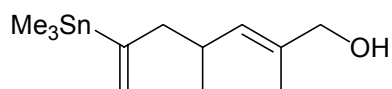


In einem ausgeheizten 500 ml Metallierungskolben werden 5.410 g (20.71 mmol, 1.0 eq) Ethylester (*S*)-137 in 250 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 100.35 ml (103.6 mmol, 5.0 eq, 1 M in Dichlormethan) Diisobutylaluminiumhydrid innerhalb einer halben Stunde zugetropft und weitere 2.5 h bei -78 °C nachgerührt. Danach werden 50 ml Ethylacetat addiert und 15 min gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend bei 0 °C 20 ml Methanol in 15 min zugeben. Die Reaktionsmischung wird zu einer 0 °C kalten Lösung von 600 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 200 ml 1M HCl gegeben. Es wird dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|------------------------------------|--|
| Ausbeute: | $m = 4.284 \text{ g}$ (19.55 mmol) | (94% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.53 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| ee-Wert: | 92% | (Lipodex G, 60-1-80-2-130-5-190, $R_t = 74.60 \text{ min}$) |
| DC: | $R_f = 0.17$ | (PE/DE = 4/1) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +16.6$ | ($c = 2.57, \text{CHCl}_3$) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.44.

6.3.3.46 (2*E*,*rac*)-2,4-Dimethyl-6-trimethylstannyl-2,6-heptdien-1-ol (*rac*-141a)



Eine Fisher-Porter-bottle wird unter Argonatmosphäre abgekühlt und nachfolgend mit 0.113 g (2.65 mmol, 5.3 eq) wasserfreiem Lithiumchlorid, 5 ml absolutem Tetrahydrofuran, 0.110 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylalkohol *rac*-**140**, 0.207 g (0.625 mmol, 1.25 eq) Hexamethyldizinn und 64 mg (0.05 mmol, 0.10 eq) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) befüllt. Diese wird geschlossen für 2 h bei 100 °C erhitzt. Die gelbe Lösung färbt sich nach kurzer Zeit schwarz. Die Reaktionsmischung wird eingengt, mit 50 ml Hexan versetzt und zweimal mit je 25 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1 → 4/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.113 \text{ g (0.40 mmol)}$ | (79% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.06 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.14$ (m, 9H, (H₃C)₃Sn), 0.90 (d, ³ $J_{H-H} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, H₃CCH), 1.51 (s, 1H, OH), 1.67 (d, ⁴ $J_{H-H} = 1.4 \text{ Hz}$, 3H, H₃CC), 2.16 (d/m, ² $J_{H-H} = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, CHCHCSn), 2.31 (d/m, ² $J_{H-H} = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, CHCHCSn), 2.46 (m, 1H, CH₃CH), 3.98 (br. s, 2H, CH₂OH), 5.17 (t/d/m, ³ $J_{Sn-H} = 36.0 \text{ Hz}$, ² $J_{H-H} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, CH₂HCSn), 5.21 (m, 1H, CHC), 5.63 (t/d/m, ³ $J_{Sn-H} = 76.5 \text{ Hz}$, ² $J_{H-H} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_EHCSn).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -9.31$ (H₃C)₃Sn), 13.87 (H₃CC), 20.13 (H₃CCCH), 31.77 (H₃CCCH), 48.42 (² $J_{Sn-C} = 23 \text{ Hz}$, SnCCCH₂CH), 68.80 (CH₂OH), 125.98 (² $J_{Sn-C} = 20 \text{ Hz}$, H₂CCSn), 132.21 (CHC), 132.99 (CCCH₂OH), 153.86 (H₂CCSn).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 289 (34), 288 (11), 287 (24), 285 (13), 271 (12), 269 (12), 267 (7), 169 (9), 167 (34), 166 (10), 165 (64), 164 (19), 163 (39), 162 (9), 161 (16), 151 (6), 150 (7), 149 (5), 148 (5), 137 (6), 135 (16), 134 (6), 133 (11), 122 (11), 121 (100), 120 (5), 119 (17), 107 (10), 93 (15), 82 (10), 79 (7), 67 (7).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 305 (3, $M^{+}+1$), 303 (3, $M^{+}+1$), 301 (4, $M^{+}+1$), 289 (24), 288 (9), 287 (30), 286 (10), 285 (19), 239 (6), 183 (13), 181 (9), 179 (13), 169 (15), 167 (14), 166 (5), 165 (100, $\text{Me}_3\text{Sn}^{+}+1$), 164 (36, $\text{Me}_3\text{Sn}^{+}+1$), 163 (75, $\text{Me}_3\text{Sn}^{+}+1$), 162 (25, $\text{Me}_3\text{Sn}^{+}+1$), 161 (47, $\text{Me}_3\text{Sn}^{+}+1$), 157 (5), 137 (6), 123 (21).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

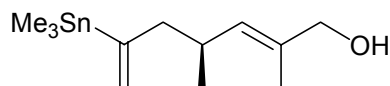
ν = 3333 (vs, br.), 3033 (s), 2956 (vs), 2924 (vs), 1453 (vs), 1372 (s), 1307 (m), 1218 (m), 1189 (m), 1134 (m), 1069 (s), 1010 (vs), 947 (m), 916 (vs), 851 (s), 765 (vs), 714 (s), 609 (w), 526 (vs), 510 (m).

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OSn}$ (303.03)

ber.: C 47.56 H 7.98

gef.: C 47.21 H 8.10

6.3.3.47 (2E,4S)-2,4-Dimethyl-6-trimethylstannyl-2,6-heptdien-1-ol ((S)-141a)



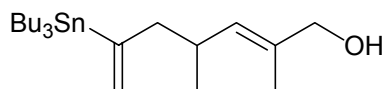
Ein heißes Bombenrohr wird unter Argonatmosphäre abgekühlt und nachfolgend mit 1.165 g (27.48 mmol, 5.3 eq) wasserfreiem Lithiumchlorid, 50 ml absolutem Tetrahydrofuran, 1.136 mg (5.184 mmol, 1.0 eq) Allylalkohol (*S*)-**140**, 2.144 g (6.48 mmol, 1.25 eq) Hexamethyldizinn und 300 mg (0.259 mmol, 0.05 eq) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) befüllt. Diese Mischung wird im geschlossenen Rohr für 2 h bei 100 °C erhitzt. Die gelbe Lösung färbt sich nach kurzer Zeit schwarz. Die Reaktionsmischung wird eingengt, mit 100 ml Hexan versetzt und zweimal mit je 20 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1 → 1/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 0.996$ g (3.29 mmol) (63% der Theorie)

| | | |
|------------------|--------------------------|---|
| GC: | $R_f = 9.06$ min | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |
| ee-Wert: | 92% | (Chirasil-dex, 80-1-100-3-190, $R_t = 44.43$ min) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +6.3$ | ($c = 1.20$, CHCl_3) |

Alle übrigen analytischen Daten entsprechen denen aus Versuch 6.3.3.46.

6.3.3.48 (2*E*,*rac*)-2,4-Dimethyl-6-tributylstannyl-hepta-2,6-dien-1-ol (*rac*-141b)



Eine Fisher-Porter-bottle wird unter Argonatmosphäre abgekühlt und nachfolgend mit 0.113 g (2.65 mmol, 5.3 eq) wasserfreiem Lithiumchlorid, 5 ml absolutem NMP, 0.110 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylalkohol *rac*-**140**, 0.363 g (0.625 mmol, 1.25 eq) Hexabutyldizinn und 64 mg (0.05 mmol, 0.10 eq) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) befüllt. Diese wird geschlossen für 2 h bei 100 °C erhitzt. Die gelbe Lösung färbt sich nach kurzer Zeit schwarz. Die Reaktionsmischung wird eingengt, mit 50 ml Hexan versetzt und mit 20 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1 → 4/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.049$ g (0.115 mmol) | (23% der Theorie) |
| GC: | Zersetzung | (Sil-8, 160-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.87$ - 0.93 (kB, 18H, ($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₃Sn, ($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₃Sn, CHCH₃), 1.21-1.35 (kB, 7H, ($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₃Sn, OH), 1.44-1.55 (kB, 6H, ($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)₃Sn), 1.68 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 3H, H_3CC), 2.12 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, 1H, CHCH₂HCSn), 2.31 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, 1H, CHCH₂HCSn), 2.45 (m, 1H, CH_3CH), 3.99 (br. s, 2H, CH_2OH),

5.15 (t/d/m, 1H, $^3J_{Sn-H} = 31.4$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.8$ Hz, $\underline{CH}_Z\text{HCSn}$), 5.21 (m, 1H, \underline{CHC}), 5.64 (t/d/m, $^3J_{Sn-H} = 70.0$ Hz, $^2J_{H-H} = 2.8$ Hz, 1H, $\underline{CH}_E\text{HCSn}$).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 9.63$ ($(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 13.66 ($(\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 13.88 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}$), 20.14 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 27.40 ($^3J_{Sn-C} = 27.5$ Hz, $(\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 28.09 ($^2J_{Sn-C} = 9.9$ Hz, $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}$), 31.77 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 48.96 ($\text{SnC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 68.94 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 126.30 ($\text{H}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{Sn}$), 132.49 ($\underline{\text{C}}\text{HC}$), 132.84 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{OH}$), 153.40 ($\text{H}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{Sn}$).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 377 (16), 375 (14), 374 (18), 373 (100, $\text{M}^+(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 372 (38), 371 (72), 370 (30), 369 (43), 359 (6), 357 (6), 356 (7), 355 (35), 354 (14), 353 (27), 352 (12), 351 (16), 317 (5), 315 (6), 255 (12), 253 (8), 252 (5), 251 (62), 250 (20), 249 (45), 248 (15), 247 (27), 243 (5), 241 (9), 239 (13), 237 (7), 235 (9), 233 (6), 195 (8), 193 (6), 181 (6), 179 (21), 178 (7), 177 (36), 176 (12), 175 (25), 174 (7), 173 (12), 149 (7), 137 (14), 135 (12), 133 (8), 122 (7), 121 (64), 119 (9), 57 (5).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

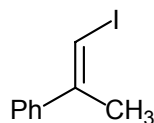
$\nu = 3324$ (m, br), 3030 (w), 2956 (vs), 2926 (vs), 2870 (vs), 1458 (m), 1419 (w), 1376 (w), 1072 (m), 1010 (m), 961 (w), 914 (m), 688 (w), 863 (w), 663 (w), 595 (w).

HR-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{OSn}$ ($\text{M}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)

ber.: 373.1553

gef.: 373.1553

6.3.3.49 *E*-2-Phenyl-1-propenylidiodid (143)



In einem 10 ml Metallierungskolben wird 0.296 g (1 mmol, 1.0 eq) Zirconocendichlorid in 5 ml Dichlorethan vorgelegt und langsam 1.0 ml (2 mmol, 2.0 eq) Trimethylaluminium (2M in Heptan) zugetropft. Nach 15 min wird langsam 0.11 ml (0.104 g, 1 mmol, 1.0 eq) Phenylacetylen (**142**) zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird auf 0°C abgekühlt und 0.304 g (1.2 mmol, 1.2 eq) Iod, gelöst in 1 ml Tetrahydrofuran, langsam zugetropft und weitere 30 min nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 3.5 ml Wasser gequench, mit 50 ml Ether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: $m = 0.109$ g (0.63 mmol) (63% der Theorie)

DC: $R_f = 0.67$ (PE)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

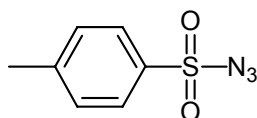
$\delta = 2.27$ (m, 3H, CH₃), 6.50 (m, 1H, CHI), 7.31 (kB, 5H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 24.70$ (CH₃), 79.53 (CHI), 126.31 (C_{Ar, meta}), 128.13 (C_{Ar, para}), 128.74 (C_{Ar, ortho}), 141.73 (C_{Ar, ipso}), 147.50 (CH₃C).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹³⁵

6.3.3.50 *p*-Toluolsulfonylazid (**145**)



Es werden 9.53 g (50 mmol, 1.0 eq) *p*-Toluolsulfonylchlorid, 4.23 g (65 mmol, 1.3 eq) Natriumazid, 50 ml Aceton und 35 ml Wasser vorgelegt und für 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird 3.5 h nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 35 ml kaltem Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Anmerkung: Die Verbindung ist als explosiv bekannt und sollte besonders nach Entfernung des Lösungsmittels vorsichtig behandelt werden.

Ausbeute: $m = 9.861 \text{ g (50 mmol)}$ (quantitativ)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

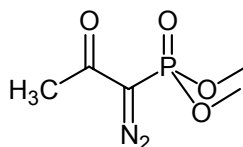
$\delta = 2.49$ (br. s, 3H, CH_3), 7.41 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_3CCH), 7.85 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, CHCSO_2).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 21.78$ (CH_3C), 127.55 (CSO_2CH), 130.31 (CH_3CCH), 135.50 (CSO_2), 146.25 (C)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁴⁰

6.3.3.51 Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (146)



In einem 50 ml Metallierungskolben wird 0.420 g (60% in Paraffin, 10.5 mmol, 1.05 eq) Natriumhydrid vorgelegt und zweimal mit je 3 ml Pentan und einmal mit 3 ml Benzol gewaschen, um anhaftendes Paraffin zu entfernen. Das gewaschene Natriumhydrid wird in 40 ml Benzol und 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert, die Reaktionsmischung auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und langsam mit 2.10 ml (1.66 g, 10 mmol, 1.0 eq) Dimethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat versetzt. Die Temperatur wird für eine Stunde gehalten, woraufhin 1.97 g (10 mmol, 1.0 eq) *p*-Toluolsulfonylazid (**145**), gelöst in 8 ml Benzol, mit einer Glaspipette langsam zugetropft werden. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden weitere 2.5 h nachgerührt, über Celite filtriert und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 1/4, Alox neutral) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: $m = 1.522 \text{ g (7.93 mmol)}$ (79 % der Theorie)

DC: $R_f = 0.27$ (PE/DE = 1/4, Alox, neutral)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.28$ (s, 3H, CH_3CO), 3.86 (d, $^3J_{P-H} = 11.8$ Hz, 6H, CH_3O).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

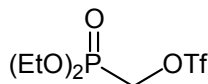
$\delta = 27.12$ (CH_3CO), 53.55 (d, $^3J_{P-C} = 6.1$ Hz, CH_3O), 137 (br., CN_2), 189.58 (d, $^3J_{P-C} = 12.9$ Hz, CO).

$^{31}\text{P-NMR-Spektrum}$ (160 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.37$.

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁴¹

6.3.3.52 Trifluormethanesulfonsäurediethoxyphosphorylmethylester (151)



In einem 50 ml Metallierungskolben werden 1.6813 g (10 mmol, 1.0 eq) Hydroxymethylphosphonsäurediethylester und 1.34 g (12.5 mmol, 1.25 eq) 2,6-Lutidin in 20 ml Dichlormethan auf -50 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb einer halben Stunde tropfenweise mit 3.244 g (11.5 mmol, 1.15 eq) Trifluormethansäureanhydrid versetzt, anschließend innerhalb von 1.5 h auf 0 °C erwärmt, mit 90 ml Diethylether verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mit 10 ml Wasser, 10 ml 1M Salzsäure und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein leicht rötliches Produkt, welches NMR-spektroskopisch als rein betrachtet werden kann.

Ausbeute: $m = 2.988$ g (9.95 mol) (100% der Theorie)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.39$ (t/d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 6.9$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 4.25 (d/q, $^3J_{\text{H-P}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 4H, OCH_2), 4.62 (d, $^2J_{\text{H-P}} = 8.8$ Hz, 3H, PCH_2).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

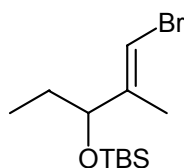
$\delta = 16.64$ ($^3J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, OCH_2CH_3), 64.19 ($^2J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz, OCH_2), 66.71 ($^1J_{\text{C-P}} = 167.8$ Hz, PCH_2O), 118.71 (q/d, $^1J_{\text{C-F}} = 319.7$ Hz, $^5J_{\text{C-P}} = 1.4$ Hz, SCF_3).

$^{31}\text{P-NMR-Spektrum}$ (160 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.28$.

Die übrigen spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁵³

6.3.3.53 (*E,rac*)-1-Bromo-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpenten (149)



In einem 10 ml Schlenkkolben werden 545 mg (1.2 mmol, 1.2 eq) Brommethyltriphenylphosphoniumbromid in 3 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Innerhalb von 20 min tropft man 1.2 ml (1.2 mmol, 1.2 eq) Natriumhexamethyldisilazid (1M in Tetrahydrofuran) zu, rührt 1 h 30 min nach und gibt dann bei -78 °C innerhalb von 1 h 45 min 216 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) Keton *rac*-**84b** zu. Man lässt im Kältebad auf Raumtemperatur auftauen, filtriert den Reaktionsansatz über Kieselgel ab und wäscht mit *n*-Hexan nach. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE) vorgereinigt. Das Produkt wird mit Verunreinigungen als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 0.025$ g (0.085 mmol) (9% der Theorie)

DC: $R_f = 0.95$ (PE/DE = 20/1)

E/Z-Verhältnis: ca. 1/1 (GC)

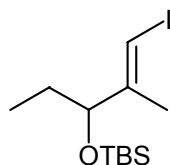
Zur Strukturermittlung wurde bei einer weiteren säulenchromatographische Reinigung nur eine einzelne sehr saubere Fraktion gesammelt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) (*E*-Isomer):

δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.82 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.45-1.59 (kB, 2H, CH₂CHO), 1.72 (d, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 3H, CH₃CO), 3.99 (br. t, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, 1H, CHO), 6.11 (m, 1H, HCB_r).

Aufgrund der geringen Substanzmenge konnte lediglich ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen werden.

6.3.3.54 (*E,rac*)-*t*-Butyl-(1-ethyl-3-iodo-2-methyl-allyloxy)-dimethylsilan (*rac*-150)



In einem 50 ml Schlenkkolben werden in einer *glove box* 4.097 g (33.33 mmol, 12.0 eq) Chromdichlorid (99.99+%, Acros) eingewogen und unter Hochvakuum ausgeheizt. Der Feststoff wird auf 0 °C abgekühlt und mit 40 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert (exotherme Reaktion). Nachfolgend werden 4.375 g (11.11 mmol, 4 eq) Iodoform (umkristallisiert aus abs. Ethanol) unter Lichtausschluss zugegeben. Nach 15 min wird 0.601 g (2.778 mmol, 1.0 eq) Keton *rac*-**84b** zugegeben und nachfolgend für 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird über Kieselgel filtiert, um die Chromsalze zu entfernen, und der Filterkuchen mit 200 ml Hexan nachgewaschen. Die organische Phase wird mit 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung, 10 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Anmerkung: Bei der Versuchsdurchführung ist es ratsam, unter Lichtausschluss zu arbeiten, da sich ansonsten das Produkt äußerst schnell rosa färbt und zersetzt. Aus diesem

Grunde wurden die hergestellten Verbindungen auch direkt in die nachfolgende Stufe eingesetzt.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.383 \text{ g (1.11 mmol)}$ | (41% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.68 \text{ min}$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.76$ | (PE) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.00$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.05 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.83 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2), 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.52 (m, 2H, CH_2CHO), 1.76 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CO), 4.07 (br. t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 6.14 (m, 1H, HCl).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.10$ (CH_3SiCH_3), -4.90 (CH_3SiCH_3), 9.66 (CH_3CH_2), 18.18 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.54 (CH_3C), 25.73 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.99 (CH_2CHO), 76.95 (CHI), 78.52 (CHO), 150.11 (C).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 342 (5), 341 (30, $\text{M}^+ + 1$), 339 (7), 325 (23), 311 (12), 284 (13), 283 (96), 282 (6), 213 (9), 210 (7), 209 (100, $\text{M}^+ + 1 - \text{HI}$), 173 (17), 163 (6), 141 (6).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3):

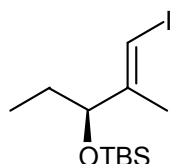
$\nu = 2957$ (vs), 2931 (vs), 2858 (vs), 1618 (w), 1468 (s), 1377 (w), 1362 (m), 1256 (vs), 1149 (m), 1101 (vs), 1069 (vs), 1014 (vs), 862 (vs), 837 (vs), 776 (vs), 674 (m).

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OSi}$ (340.32)

ber.: C 42.35 H 7.40

gef.: C 42.29 H 7.47

6.3.3.55 (*E,S*)-*t*-Butyl-(1-ethyl-3-iodo-2-methyl-allyloxy)-dimethylsilan ((*S*)-150)

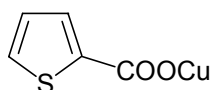


In einem 50 ml Schlenkkolben werden in einer *glove box* 2.842 g (23.12 mmol, 12.0 eq) Chromdichlorid (99.99+%, Acros) eingewogen und unter Hochvakuum ausgeheizt. Der Feststoff wird auf 0 °C abgekühlt und mit 35 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert (exotherme Reaktion). Nachfolgend werden 3.035 g (7.71 mmol, 4.0 eq) Iodoform (umkristallisiert aus abs. Ethanol) unter Lichtausschluss zugegeben. Nach 15 min wird 0.417 g (1.927 mmol, 1.0 eq) Keton (*S*)-**84b** zugegeben und nachfolgend für 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird über Kieselgel filtiert, um die Chromsalze zu entfernen, und der Filterkuchen mit 200 ml Hexan nachgewaschen. Die organische Phase wird mit 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung, 10 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE) erhält man das Produkt als farbloses Öl. Anmerkung: Bei der Versuchsdurchführung ist es ratsam, unter Lichtausschluss zu arbeiten, da sich ansonsten das Produkt äußerst schnell rosa färbt und zersetzt. Aus diesem Grunde wurden die hergestellten Verbindungen auch direkt in die nachfolgende Stufe eingesetzt.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.262 \text{ g (0.77 mmol)}$ | (40% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 6.68 \text{ min}$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.76$ | (PE) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -33.9$ | ($c = 1.81, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.54.

6.3.3.56 Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (151)



In einem 250 ml Rundkolben werden 14.31 g (100 mmol, 1.0 eq) Kupfer(I)oxid, 51.26 g (400 mmol, 2.0 eq) Thiophen-2-carbonsäure in 150 ml Toluol gelöst und die rote Lösung für 15 h unter Wasserabscheidung zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 60 °C wird der entstandene braune Feststoff unter Stickstoffatmosphäre über

eine Glasfritte filtriert, mit 150 ml Methanol, 500 ml Diethylether und 200 ml Hexan gewaschen. Da der braune Feststoff noch einen grünen Niederschlag enthält, wird er erneut mit 150 ml Methanol aufgeschlämmt und nachfolgend mit 400 ml Diethylether und 50 ml Hexan gewaschen. Man erhält nach Trocknung im Hochvakuum einen hellbraunen Feststoff, der ohne weitere Aufarbeitung als Reagenz eingesetzt werden kann.

Ausbeute: $m = 36.64 \text{ g}$ (max. 192 mmol) (max. 96% der Theorie)

Anmerkung: Es ist aus der Literatur bekannt, dass bei dieser Reaktion immer 5% Kupfer(II)oxid entstehen. Aus diesem Grund werden IR-Spektren und Elementaranalyse zur ungefähren Reinheitsbestimmung im Vergleich mit der Literatur verwendet. Da die Literaturangaben mit den unten angegebenen Daten übereinstimmen, wird die Verbindung in geringen Überschuss in den katalytischen Reaktionen verwendet.

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

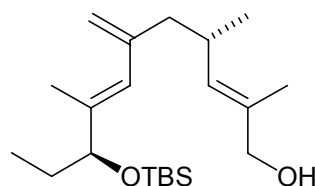
$\nu = 3473$ (vw), 3097 (vw), 3070 (vw), 1564 (vs), 1524 (vs), 1429 (vs), 1386 (vs), 1341 (s), 1219 (w), 1111 (w), 1033 (w), 858 (m), 800 (s), 779 (s), 758 (w), 690 (s), 652 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2\text{SCu}$ (218.03)

ber.: C 31.49 H 1.59

gef.: C 30.70 H 1.72

6.3.3.57 (2E,7E,rac)-9-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4,8-trimethyl-6-methylen-undeca-2,7-dien-1-ol (*rac*-153)



In einem 10 ml Metallierungskolben werden 85 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinyljodid *rac*-**150** in 2 ml NMP gelöst. Anschließend wird je dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Im Argongegenstrom werden 34 mg (0.0375 mmol, 15 mol%) Pd₂(dba)₂ und 46 mg (0.15 mmol, 60 mol%) Triphenylarsen zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nun werden 76 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinylstannan *rac*-**141a** in 2 ml NMP zugegeben. Nachfolgend werden 72 mg (0.375 mmol, 1.5 eq) CuTC (**151**) in 10 mg Portionen in Abständen von 5 min zum Reaktionsansatz zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man eine Stunde nach, nimmt mit 30 ml Diethylether auf und filtriert über Celite. Die goldgelbe, organische Phase wird mit 10 ml 10% Natriumthiosulfat-Lösung, 10 ml Wasser und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1 → 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Da es sich gezeigt hat, dass das Vinyljodid lichtempfindlich ist, wird während der Reaktionsführung weitgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

| | | |
|------------------|----------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.052$ g (0.147 mmol) | (59% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.22$ min | (Sil-8, 140-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, C₆D₆) (1:1 Diastereoisomerengemisch):

$\delta = 0.09$ (s, 2x3H, CH₃SiCH₃), 0.10 (2xs, 2x3H, CH₃SiCH₃), 0.88 und 0.89 (2xt, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 2x3H, CH₂CH₃), 0.97 (d, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 2x3H, CHCH₃), 1.01 (2xs, 2x9H, SiC(CH₃)₃), 1.45-1.70 (kB, 2x2H, CH₂CH₃), 1.61 und 1.62 (2xd, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 2x3H, 2xHOCH₂CCH₃), 1.78 (2xd, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, 2x3H, 2xOCHCCH₃), 2.03 (m, 2x1H, CCHH), 2.16 (m, 2x1H, CCHH), 2.60 (m, 2x1H, CH₃CHCH), 3.80 (br. s, 2x2H, CH₂OH), 3.93 (m, 2x1H, CHO), 4.94 (m, 2x1H, CH_EHCCHC), 5.04 (m, 2x1H, CH_ZCCHC), 5.20 (d/m, ³J_{H-H} = 9.3 Hz, 2x1H, CHCCH₂OH), 5.83 und 5.86 (br. s, 2x1H, CCHC).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, C₆D₆) (1:1 Diastereoisomerengemisch):

$\delta = -4.79$ (2xC, CH₃SiCH₃), -4.40 und -4.37 (2xC, CH₃SiCH₃), 10.29 (2xC, CH₂CH₃), 13.38 und 13.41 (2xC, OCHCCH₃), 13.83 und 13.88 (2xC, CH₂OHCCCH₃), 18.45 (2xC, C₃Si), 20.43 und 20.57 (2xC, CHCH₃), 26.06 (2x3C, SiC(CH₃)₃), 29.42 und 29.58 (2xC, CH₂CH₃), 31.17 und 31.20 (2xC, CH₃CH), 45.98 und 46.12 (2xC, CHCCH₂), 68.59 und

68.60 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 80.19 und 80.20 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{HO}$), 114.97 und 115.01 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 126.35 und 126.52 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{HC}$), 131.51 und 131.55 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{HCCH}_2\text{OH}$), 133.89 und 133.92 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{OH}$), 140.21 und 140.52 (2xC, $\text{OCH}\underline{\text{C}}$), 144.10 und 144.18 (2xC, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}$).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 352 (3, M^+), 324 (12), 323 (52, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 305 (15), 296 (16), 295 (70), 277 (6), 254 (9), 253 (36), 239 (6), 225 (6), 223 (6), 221 (6), 220 (30), 213 (14), 204 (5), 203 (34), 191 (23), 189 (9), 185 (9), 174 (6), 173 (28), 163 (10), 162 (14), 161 (39), 159 (12), 150 (6), 149 (9), 148 (5), 147 (30), 145 (9), 135 (18), 134 (9), 133 (53), 131 (8), 123 (13), 122 (7), 121 (51), 119 (33), 115 (8), 110 (6), 109 (18), 107 (41), 105 (22), 99 (11), 97 (8), 95 (21), 93 (46), 91 (16), 83 (21), 81 (13), 79 (13), 77 (11), 76 (7), 75 (100, $\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$), 73 (87), 69 (12), 67 (7), 59 (7), 57 (15), 55 (18).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 409 (11), 391 (8), 353 (17, $\text{M}^+ + 1$), 336 (15), 335 (51, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 295 (9), 277 (8), 259 (5), 222 (12), 221 (68), 220 (8), 219 (5), 205 (10), 204 (15), 203 (100), 133 (28).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

ν = 3329 (m, br), 2957 (vs), 2930 (vs), 2858 (vs), 1627 (w), 1461 (s), 1387 (m), 1362 (m), 1330 (w), 1254 (s), 1068 (vs), 1014 (vs), 898 (s), 837 (vs), 776 (vs), 669 (w).

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$ (352.63)

ber.: C 71.53 H 11.43

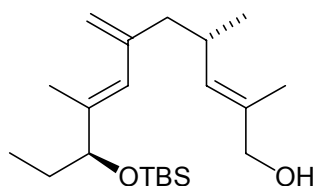
gef.: C 71.17 H 11.55

HR-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$

ber.: 352.2798

gef.: 352.2797

6.3.3.58 (2E,7E,rac)-9-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4,8-trimethyl-6-methylen-undeca-2,7-dien-1-ol (rac-153)



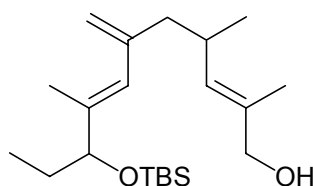
In einem 10 ml Metallierungskolben werden 85 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinyljodid *rac*-**150** in 2 ml NMP gelöst. Anschließend wird je dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Im Argongegenstrom werden 34 mg (0.0375 mmol, 15 mol%) Pd₂(dba)₂ und 46 mg (0.15 mmol, 60 mol%) Tri-*o*-tolyolphosphin zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nun werden 76 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinylstannan *rac*-**141a** mit 2 ml NMP überführt. Nachfolgend werden 72 mg (0.375 mmol, 1.5 eq) CuTC (**151**) in 10 mg Portionen in Abständen von 5 min zum Reaktionsansatz zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man eine dreiviertel Stunde nach und nimmt mit 30 ml Diethylether auf. Die goldgelbe, organische Phase wird mit 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung, 5 ml Wasser und 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Da es sich gezeigt hat, dass das Vinyljodid lichtempfindlich ist, wird während der Reaktionsführung weitgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

| | | |
|------------------|------------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.048 \text{ g (0.136 mmol)}$ | (54% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.22 \text{ min}$ | (Sil-8, 140-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.57.

6.3.3.59 (2E,7E,rac)-9-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4,8-trimethyl-6-methylen-undeca-2,7-dien-1-ol (rac-153)



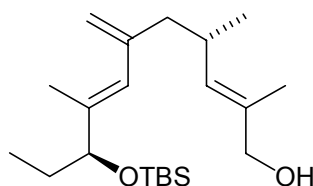
In einem 10 ml Metallierungskolben werden 85 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinyljodid *rac*-**150** in 2 ml NMP gelöst. Anschließend wird je dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Im Argongegenstrom werden 34 mg (0.0375 mmol, 15 mol%) Pd₂(dba)₂ und 35 mg (0.15 mmol, 60 mol%) Tri-2-furylphosphin zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nun werden 76 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Vinylstannan *rac*-**141a** mit 2 ml NMP überführt. Nachfolgend werden 72 mg (0.375 mmol, 1.5 eq) CuTC (**151**) in 10 mg Portionen in Abständen von 5 min zum Reaktionsansatz zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man eine dreiviertel Stunde nach und nimmt mit 30 ml Diethylether auf. Die goldgelbe, organische Phase wird mit 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung, 5 ml Wasser und 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Da es sich gezeigt hat, dass das Vinyljodid lichtempfindlich ist, wird während der Reaktionsführung weitgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

| | | |
|------------------|------------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.044 \text{ g}$ (0.126 mmol) | (50% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.22 \text{ min}$ | (Sil-8, 140-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.57.

6.3.3.60 (2E,7E,9S,4S)-9-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4,8-trimethyl-6-methylen-undeca-2,7-dien-1-ol ((*S,S*)-153)



In einem 25 ml Metallierungskolben werden 206 mg (0.606 mmol, 1.0 eq) Vinyljodid (*S*)-**150** in 7.5 ml NMP gelöst. Anschließend wird je dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Im Argongegenstrom werden 83 mg (0.0909 mmol, 15 mol%) Pd₂(dba)₂ und 111 mg (0.364 mmol, 60 mol%) Triphenylarsen zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nun werden 184 mg (0.606 mmol, 1.0 eq) Vinylstannan (*S*)-**141a** mit 2.5 ml NMP überführt. Nachfolgend werden 173 mg (0.91 mmol, 1.5 eq) CuTC (**151**) in 17 mg Portionen in Abständen von 5 min zum Reaktionsansatz zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man eine halbe Stunde nach, nimmt mit 30 ml Diethylether auf und filtriert über Celite. Die goldgelbe, organische Phase wird mit 20 ml 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung, 20 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 20 ml Wasser und 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Da es sich gezeigt hat, dass das Vinyljodid lichtempfindlich ist, wird während der Reaktionsführung weitgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

| | | |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.121 \text{ g (0.343 mmol)}$ | (57% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.22 \text{ min}$ | (Sil-8, 140-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.38$ | (PE/DE = 4/1) |
| de-Wert: | 92% | (¹ H-NMR) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +26.3$ | ($c = 0.85, \text{CHCl}_3$) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, C₆D₆) (Hauptdiastereoisomer):

$\delta = 0.09$ (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.89 (t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.97 (d, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.45-1.70 (kB,

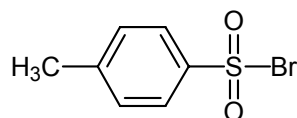
2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 1.62 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 3H, $\text{HOCH}_2\underline{\text{CCH}}_3$), 1.78 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 3H, $\text{OCHC}\underline{\text{CH}}_3$), 2.04 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CCH}\underline{\text{H}}$), 2.17 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CCH}\underline{\text{H}}$), 2.60 (m, 1H, $\text{CH}_3\underline{\text{CHCH}}$), 3.80 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$), 3.93 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{O}$), 4.94 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{HCCHC}$), 5.04 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{H}}_2\text{CCHC}$), 5.20 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{CCH}_2\text{OH}$), 5.83 (br. s, 1H, $\text{C}\underline{\text{CHC}}$).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, C_6D_6) (Hauptdiastereoisomer):

$\delta = -4.79$ ($\underline{\text{CH}}_3\text{SiCH}_3$), -4.40 ($\text{CH}_3\text{Si}\underline{\text{CH}}_3$), 10.29 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 13.38 ($\text{OCHC}\underline{\text{CH}}_3$), 13.83 ($\text{CH}_2\text{OHC}\underline{\text{CH}}_3$), 18.45 ($\underline{\text{C}}\text{Si}$), 20.43 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.06 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.58 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 31.17 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$), 46.12 ($\text{CHC}\underline{\text{CH}}_2$), 68.59 ($\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$), 80.19 ($\underline{\text{CH}}\text{O}$), 115.01 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 126.35 ($\text{C}\underline{\text{CHC}}$), 131.55 ($\underline{\text{CH}}\text{CCH}_2\text{OH}$), 133.89 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{OH}$), 140.52 ($\text{OCH}\underline{\text{C}}$), 144.10 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}$).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.57.

6.3.3.61 *p*-Toluolsulfonylbromid (166)



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 7.45 g (40 mmol, 1.0 eq) *p*-Toluolsulfonylhydrazin in 80 ml Chloroform wird zunächst unter Rühren mit 50 g Eis und anschließend tropfenweise mit 4.1 ml (12.79 g, 80 mmol, 2.0 eq) Brom versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

| | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 8.850$ g (37.64 mmol) | (94% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 7.4$ min | (Sil-8, 100-10-300) |
| Schmelzpunkt: | 95.5 °C | (Lit. ¹⁶⁸ : 96 °C) |

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.50 (s, 3H, CH₃), 7.41 (d/m, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H, CH₃CCH), 7.90 (d/m, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H, CHCSO₂).

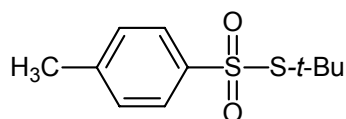
Elementaranalyse: C₇H₇SO₂Br (233.10)

ber.: C 35.76 H 3.00

gef.: C 35.69 H 3.08

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁶⁸

6.3.3.62 *p*-Toluolsulfonyl-(*t*-butylthiol) (167)



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 2.35 g (10 mmol, 1.0 eq) *p*-Toluolsulfonylbromid (**166**) und 1.405 ml (1.12 g, 10 mmol, 1.0 eq) Triethylamin in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff wird tropfenweise (0.7 ml/min) mit 0.90 ml (0.721 g, 8 mmol, 0.8 eq) *t*-Butylthiol, gelöst in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff, versetzt und die Temperatur für weitere 30 Minuten aufrecht erhalten. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit 20 ml 5%iger Salzsäure, 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 20/1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.910 \text{ g (7.82 mmol)}$ | (98% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 13.12 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.88$ | (PE/DE = 1/1) |
| Smp.: | 66°C | (Lit. ¹⁶⁹ : 68°C) |

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.45$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.44 (s, 3H, C_{Ar}CH₃), 7.32 (d/m, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 2H, CH₃CCH), 7.84 (d/m, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 2H, CHCSO₂).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 21.64$ (CH₃C), 30.85 (C(CH₃)₃), 55.15 (C(CH₃)₃), 127.04 (CHCSO₂), 129.65 (CH₃CCH), 135.50 (CH₃C), 144.31 (CSO₂)

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 247 (11), 246 (15), 245 (100, M⁺+1), 227 (1), 189 (2, M⁺-C₄H₉), 91 (1, C₇H₇).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

$\nu = 3027$ (m), 2969 (m), 2926 (m), 2900 (w), 2868 (w), 1595 (m), 1493 (w), 1474 (w), 1458 (m), 1400 (w), 1369 (w), 1319 (vs), 1304 (vs), 1217 (s), 1183 (w), 1162 (vs), 1137 (vs), 1078 (vs), 1018 (w), 1162 (vs), 813 (s), 769 (vs), 703 (m), 657 (vs), 592 (vs), 568 (m), 521 (vs).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

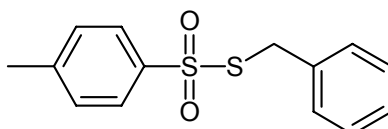
$\nu = 3434$ (w, br.), 2962 (m), 2924 (m), 2900 (m), 2900 (w), 2863 (w), 1592 (m), 1492 (w), 1459 (s), 1401 (w), 1369 (w), 1372 (m), 1316 (vs), 1221 (w), 1165 (s), 1138 (vs), 1076 (vs), 1037 (m), 1017 (m), 846 (w), 812 (s), 706 (m), 660 (vs), 592 (vs), 568 (s), 520 (vs), 500 (m).

Elementaranalyse: C₁₁H₁₆S₂O₂ (244.376)

ber.: C 54.06 H 6.60

gef.: C 54.14 H 6.60

6.3.3.63 *p*-Toluolsulfonyl-(benzylthiol) (168)



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 2.35 g (10 mmol, 1.0 eq) *p*-Toluolsulfonylbromid (**166**) und 1.405 ml (1.12 g, 10 mmol, 1.0 eq) Triethylamin in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff wird tropfenweise mit 0.96 ml (1.003 g, 8 mmol, 0.8 eq) Benzylthiol, gelöst in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff, versetzt und die Temperatur für weitere 30 Minuten aufrecht erhalten. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, mit 20 ml 5%iger Salzsäure, 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 2.169 \text{ g (7.79 mmol)}$ | (97% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 14.28 \text{ min}$ | (Sil-8, 120-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.23$ | (PE/DE = 10/1) |
| Smp.: | 42 °C | (Lit. ¹⁶⁹ : 44 °C) |

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.43$ (s, 3H, CH₃), 4.25 (s, 2H, SCH₂), 7.16–7.29 (kb, 7H, CH₃CCH und H_{Phenylring}), 7.84 (d/m, ³*J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, O₂SCCH).

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 21.59$ (CH₃C), 40.22 (SCH₂), 126.81 (SCCH), 127.75 (SCH₂CCHCHCH), 128.57 (SCH₂CCHCH), 128.92 (SCH₂CCH), 129.53 (CH₃CCH), 133.50 (CH₃C), 141.83 (SCH₂C), 144.41 (SC).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 281 (10), 280 (16), 279 (100, M⁺+1), 123 (9).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 278 (2, M⁺), 157 (8), 139 (8), 124 (9), 123 (100), 122 (48), 121 (11), 92 (7), 61 (77), 89 (9), 65 (18), 51 (6), 45 (31).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

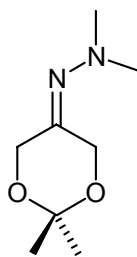
$\nu = 3057$ (vw), 3025 (w), 2993 (w), 2939 (w), 2853 (w), 1593 (m), 1491 (m), 1453 (m), 1404 (w), 1324 (vs), 1291 (s), 1182 (w), 1143 (vs), 1071 (s), 1016 (w), 815 (s), 776 (m), 707 (vs), 652 (vs), 589 (vs), 517 (vs), 483 (s).

Elementaranalyse: $C_{14}H_{14}S_2O_2$ (278.39)

ber.: C 60.40 H 5.07

gef.: C 60.31 H 5.11

6.3.3.64 *N'*-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-5-yliden)-*N,N*-dimethylhydrazin (169)



In einem 250 ml Rundkolben werden 9.60 g (72.8 mmol, 1.0 eq) 2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxan-5-on, 8.7 g (147.6 mmol, 1.96 eq) Dimethylhydrazin und 150 ml Benzol zusammengegeben und über Nacht am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wird diese eingengt und das verbleibende Rohprodukt destillativ gereinigt. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

| | | |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 11.238$ g (65.25 mmol) | (88% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 5.77$ min | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.88$ | (PE/DE = 1/1) |
| Sdp.: | 60 °C/4 mbar | (Lit. ¹⁹⁷ : 74 °C/7 mbar) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

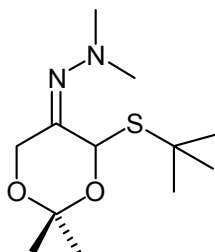
$\delta = 1.41$ (s, 6H, $\text{CH}_3(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.28 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 4.28 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 23.72 (CH₃(O)C(O)CH₃), 47.38 (N(CH₃)₂), 59.31 (CH₂OCOCH₂), 62.30 (CH₂OCOCH₂), 100.05 (OCO), 165.01 (CN).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.¹⁹⁷

6.3.3.65 4-(*t*-Butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-*N,N'*-Dimethyl-hydrazon (170)



Eine auf -78°C abgekühlte Lösung von 0.861 g (5 mmol, 1.0 eq) Dioxanon-Hydrazon **169** in 35 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 3.73 ml (5.5 mmol, 1.1 eq, 1M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2 h gehalten. Bei -78°C werden 1.466 g (6.0 mmol, 1.2 eq) *p*-Toluolsulfonyl-(*t*-butylthiol) (168), gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 2 h gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 25 ml Wasser gequench, dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

zwei Ringkonformere:

| | | |
|------------------|----------------------------------|--|
| Ausbeute: | $m = 682 \text{ mg (2.62 mmol)}$ | (52 % der Theorie; es wurden weiterhin 20% Keton <i>rac</i> - 171 isoliert) |
| GC: | $R_f = 11.31$ | (Sil-8, 60-10-300) |

| | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Verhältnis axial/ äquatorial: | 1.50/1 | (nach $^1\text{H-NMR}$) |
| DC: | $R_f = 0.37$ und $R_f = 0.28$ | (PE/DE = 4/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3) (Hauptisomer):

$\delta = 1.37$ (br. s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (br. s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 2.46 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.48 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 16.5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, NCCHHO), 3.74 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 16.5$ Hz, 1H, NCCHHO), 5.51 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, CHOS).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3) (Hauptisomer):

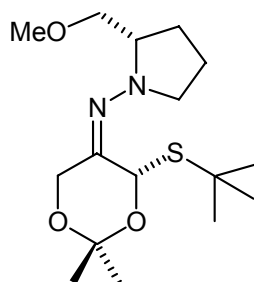
$\delta = 24.50$ ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 26.36 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 31.54 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 44.15 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 47.21 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 59.83 (OCH_2), 76.20 (CHOS), 101.18 (OCO), 164.58 (CN).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 262 (10), 261 (68, $\text{M}^+ + 1$), 204 (5), 203 (46), 172 (5), 171 (58), 114 (6), 113 (100).

Eine weitere Aufreinigung und nachfolgende Analytik wurde aufgrund der Folgereaktion zurückgestellt.

6.3.3.66 (2*S*,4*S*)-1-(4-(*t*-butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ylidenamino)-2-methoxymethyltetrahydro-1*H*-pyrrolidin (172)



Eine auf -78°C abgekühlte Lösung von 0.242 g (1 mmol, 1.0 eq) SAMP-Dioxanon **162** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 0.75 ml (1.1 mmol, 1.1 eq, 1M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2.5 h gehalten. Bei -100°C werden 0.293 g (1.2 mmol, 1.2 eq) *p*-Toluolsulfonyl-*t*-butylthiol (**167**), gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 2 h gehalten. Nach Erwärmen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 5 ml Wasser gequench, dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

E-Isomer (zwei Ringkonformere):

Ausbeute: $m = 117 \text{ mg}$ (0.35 mmol) (35% der Theorie)

(zwei Ringkonformere)

GC: $R_f = 8.69$ und 8.87 min (Sil-8, 140-10-300)

Verhältnis axial/ $1.05/1$ (nach GC)

äquatorial:

DC: $R_f = 0.71$ und 0.68 (PE/DE = 2/1)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

Im $^1\text{H-NMR}$ sind deutlich zwei Signalsätze zu erkennen, die aber aufgrund der Komplexität des Spektrums nicht zufriedenstellend zugeordnet werden können. Es ist ebenfalls ein deutlicher Unterschied zum *Z*-Isomer festzustellen. Die nachfolgenden Reaktionen legen ein Diastereomerenmisch nahe.

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3) (Hauptisomer):

$\delta = 23.06$ (NCHCH_2), 24.50 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 26.72 (NCH_2CH_2), 26.89 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 31.60 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 44.27 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 55.14 (NCH_2), 59.10 (OCH_3), 60.76 (NCCH_2O), 66.37 (NCH), 75.39 (CH_2O), 77.08 (CHOS), 100.76 (OCO), 157.25 (CN).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 332 (7, $\text{M}^+ + 1$), 331 (43, $\text{M}^+ + 1$), 273 (23), 241 (13, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$), 185 (7), 184 (11), 183 (100), 116 (1, $\text{SMP} + 1$).

Eine weitere Aufreinigung und nachfolgende Analytik wurde aufgrund der Folgereaktion zurückgestellt.

Z-Isomer (zwei Ringkonformere):

Ausbeute: $m = 139 \text{ mg}$ (0.42 mmol) (42% der Theorie)
(zwei Ringkonformere)

GC: $R_f = 8.70$ und 8.89 min (Sil-8, 140-10-300)

Verhältnis axial/ $1.27/1$ (nach GC)

äquatorial:

DC: $R_f = 0.52$ (PE/DE = 2/1)

$R_f = 0.49$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

Im $^1\text{H-NMR}$ sind deutlich zwei Signalsätze zu erkennen, die aber aufgrund der Komplexität des Spektrums nicht zufriedenstellend zugeordnet werden können. Es ist ebenfalls ein deutlicher Unterschied zum *E*-Isomer festzustellen. Die nachfolgenden Reaktionen legen ein Diastereomerenmisch nahe.

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3) (Hauptisomer):

$\delta = 22.39$ ($\text{NCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 25.02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.29 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 28.50 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.55 ($\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 45.54 ($(\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$), 54.90 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 59.09 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 62.61 ($\text{NC}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 66.34 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}$), 74.50 ($\underline{\text{C}}\text{HOS}$), 75.39 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 101.20 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}$), 164.40 ($\underline{\text{C}}\text{N}$).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 332 (11), 331 (59, $\text{M}^+ + 1$), 273 (26, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}$), 241 (20, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$), 184 (11), 183 (100), 116 (2, $\text{SMP} + 1$).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 241 (10, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$), 184 (10), 183 (100), 114 (8), 112 (7), 82 (8), 71 (7), 70 (6), 57 (6), 55 (6), 45 (11).

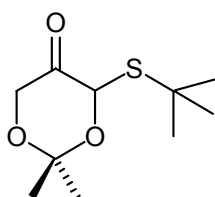
HR-MS: C₁₂H₂₁N₂O₃ (M-SC(CH₃)₃):

ber.: 241.1552

gef.: 241.1552

Eine weitere Aufreinigung und nachfolgende Analytik wurde aufgrund der Folgereaktion zurückgestellt.

6.3.3.67 *rac*-4-(*t*-Butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on (*rac*-171)



Eine Lösung von 682 mg (2.62 mmol) Dimethylhydrazon-Dioxanon **170** und einer Spatelspitze Sudanrot in 30 ml Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und für 240 s Ozon eingeleitet (30 % Leistung, O₂ Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) das Produkt erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 418 \text{ mg (1.91 mmol)}$ | (73% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.10 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.67$ | (PE/DE = 4/1) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.42$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.49 (br. s, 3H, CH₃C(O)(O)CH₃), 1.59 (br. s, 3H, CH₃C(O)(O)CH₃), 4.21 (d, ² $J_{H-H} = 17.6 \text{ Hz}$, 1H, OCHH), 4.38 (d/d, ² $J_{H-H} = 17.6 \text{ Hz}$ und ⁴ $J_{H-H} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, OCHH), 5.51 (d, ⁴ $J_{H-H} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, CHSO).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 23.97$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 26.13 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.35 ($\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 44.62 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 66.36 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 79.56 ($\underline{\text{C}}\text{HSO}$), 101.71 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}$), 203.79 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).

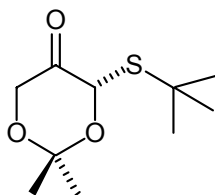
Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 218 (3, M^+), 161 (5), 160 (63), 129 (37), 85 (7), 72 (58), 59 (50), 58 (8), 57 (100), 55 (8).

IR-Spektrum (CHCl_3):

$\nu = 3403$ (vw, br.), 2963 (vs), 2928 (vs), 2865 (s), 1752 (vs), 1461 (m), 1372 (vs), 1226 (vs), 1157 (s), 1091 (vs), 1018 (s), 885 (w), 829 (m), 759 (m), 523 (m).

6.3.3.68 (4*S*)-4-(*t*-Butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on ((*S*)-171)

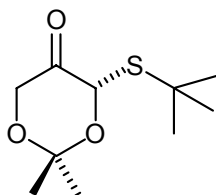


Eine Lösung von 50 mg (0.15 mmol) SAMP-Dioxanon (*Z,S*)-172 und einer Spatelspitze Sudanrot in 30 ml Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (25 s, 30% Leistung, O_2 -Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 30$ mg (0.138 mmol) | (92% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.10$ min | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.67$ | (PE/DE = 4/1) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -3.5$ | ($c = 1.45$, CHCl_3) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.67.

6.3.3.69 (4*S*)-4-(*t*-Butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on ((*S*)-171)

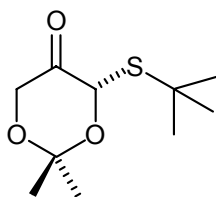


Eine Lösung von 50 mg (0.15 mmol) SAMP-Dioxanon (*Z,S*)-**172** in 5 ml Diethylether wird unter starken Rühren mit 0.23 ml ges. Oxalsäurelösung versetzt. Nach 60 Minuten wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

| | | |
|------------------|------------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 17.4 \text{ mg}$ (0.080 mmol) | (53% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.10 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.67$ | (PE/DE = 4/1) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.67.

6.3.3.70 (4*S*)-4-(*t*-Butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on ((*S*)-171)

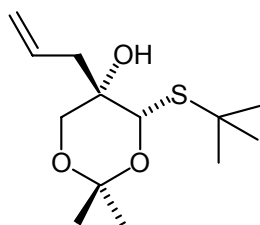


Eine Lösung von 120 mg (0.36 mmol) SAMP-Dioxanon (*E,S*)-**172** und einer Spatelspitze Sudanrot in 50 ml Dichlormethan wird auf -78°C abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (60 s, 30% Leistung, O₂-Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingeeengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 46 \text{ mg (0.21 mmol)}$ | (59 % der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.10 \text{ min}$ | (Sil-8, 60-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.67$ | (PE/DE = 4/1) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -7.6$ | ($c = 0.14, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.67.

6.3.3.71 (*cis, rac*)-5-Allyl-4-(*t*-butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol (*rac*-174)



In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 5 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.122 g (0.5 mmol, 1.0 eq) Dioxanon *rac*-**171** auf -100°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.5 ml (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) innerhalb einer halben Stunde langsam zugetropft und anschließend für 1 h nachgerührt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man zwei Diastereomere als farblose Flüssigkeiten.

| | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 81 \text{ mg (0.31 mmol)}$ | (66% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.76 \text{ min (cis)}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| | $R_f = 9.34 \text{ min (trans)}$ | |
| DC: | $R_f = 0.23 \text{ (cis)}$ | (PE/DE = 4/1) |
| | $R_f = 0.30 \text{ (trans)}$ | |
| <i>cis/trans</i> Verhältnis: | 4.2/1 | (nach GC) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500 MHz, CDCl_3) (*cis*-Isomer):

$\delta = 1.37$ (s, 9H, $\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.48 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.27 (m, 1H, $\text{COHCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 2.52 (m, 1H, $\text{COHCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 3.13 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H, $\text{O}\underline{\text{H}}$), 3.60 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$), 3.91 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.2$ Hz, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$), 5.04 (s, 1H, OCHS), 5.14 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.82 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3) (*cis*-Isomer):

$\delta = 18.48$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 29.44 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.69 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 39.19 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COH}$), 42.87 ($\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 68.48 (OCH_2), 69.35 ($\underline{\text{C}}\text{OHCH}_2$), 81.34 (OCHS), 99.92 (OCO), 118.95 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCH}_2\text{COH}$), 131.45 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{COH}$).

Massenspektrum (EI, GC) (*cis*-Isomer):

m/z (%) = 260 (0.3, M^+), 202 (7), 177 (6), 171 (23), 142 (9), 129 (12), 119 (12), 113 (22), 85 (8), 84 (57), 83 (37), 69 (15), 67 (7), 59 (100), 57 (56), 56 (16), 55 (15).

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500 MHz, CDCl_3) (*trans*-Isomer):

$\delta = 1.39$ (s, 9H, $\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.48 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.09 (s, 1H, $\text{O}\underline{\text{H}}$), 2.27 (m, 2H, COHCH_2CH), 2.79 (m, 1H, $\text{COHCH}\underline{\text{H}}\text{CH}$), 3.64 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 11.5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$), 3.83 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 11.5$ Hz, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$), 5.03 (s, 1H, OCHS), 5.19 (m, 2H, $\text{COHCH}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.89 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3) (*trans*-Isomer):

$\delta = 19.12$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 29.10 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.45 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.34 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COH}$), 42.87 ($\text{SC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 66.10 (OCH_2), 69.34 ($\underline{\text{C}}\text{OHCH}_2$), 81.34 (OCHS), 99.92 (OCO), 119.35 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCH}_2\text{COH}$), 132.24 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{COH}$).

Massenspektrum (EI, GC) (*trans*-Isomer):

m/z (%) = 260 (0.2, M^+), 202 (5), 177 (6), 171 (27), 142 (6), 129 (17), 119 (14), 113 (18), 85 (9), 84 (58), 83 (36), 69 (13), 67 (6), 59 (100), 57 (65), 56 (19), 55 (14).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl_3) (*cis/trans*-Gemisch):

$\nu = 3564$ (m), 2995 (s), 2965 (s), 2941 (m), 2926 (m), 2901 (m), 2866 (w), 1640 (w), 1471 (w), 1459 (m), 1438 (w), 1374 (s), 1259 (w), 1243 (m), 1216 (s), 1199 (s), 1159 (s), 1098

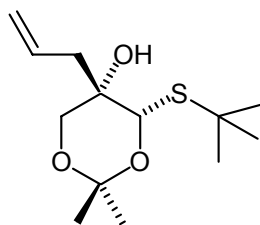
(s), 1068 (s), 1039 (w), 1003 (s), 982 (m), 922 (m), 891 (m), 869 (w), 842 (w), 801 (w), 769 (vs), 667 (m), 528 (w).

HR-MS: C₁₂H₂₁O₃S (M-CH₃):

ber.: 245.1211

gef.: 245.1214

6.3.3.72 (4*S*,5*S*)-5-Allyl-4-(*t*-butylsulfanyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol ((*S*)-173)



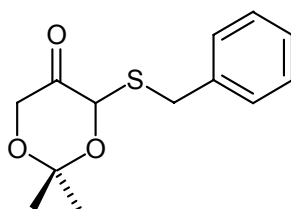
In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 5 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.032 g (0.5 mmol, 1.0 eq) Dioxanon (*S*)-**171**(ausgehend von *E*-**172**) auf -100°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.15 ml (0.15 mmol, 1.0 eq) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) innerhalb von 30 min langsam zugetropft und anschließend für 1 h nachgerührt. Die Reaktion wird bei -100 °C mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man zwei Diastereomere als farblose Flüssigkeiten.

| | | |
|-----------------|----------------------------------|--|
| Ausbeute | $m = 32 \text{ mg (0.12 mmol)}$ | (84% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 9.76 \text{ min (cis)}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| | $R_f = 9.34 \text{ min (trans)}$ | |
| ee-Wert: | 3% (<i>cis</i>) | (GC, Chirasil Dex, 80-1-100-2-190, $R_t = 49.14$ und 49.77 min für das <i>trans</i> -Isomer bzw. 50.70 und 51.10 |
| | 4% (<i>trans</i>) | |

| | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | | min für das <i>cis</i> -Isomer) |
| DC: | $R_f = 0.23$ (<i>cis</i> -Isomer) | (PE/DE = 4/1) |
| | $R_f = 0.30$ (<i>trans</i> -Isomer) | |
| <i>cis/trans</i> Verhältnis | 3.8/1 | (nach GC) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.71.

6.3.3.73 *rac*-4-Benzylsulfanyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on (*rac*-175)



Eine auf -78 °C abgekühlte Lösung von 0.861 g (5 mmol, 1.0 eq) Dioxanon-Hydraxon **169** in 35 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 3.73 ml (5.5 mmol, 1.1 eq, 1.475 M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2 h gehalten. Bei -78 °C werden 0.757 g (2.7 mmol, 0.5 eq) *p*-Toluolsulfonyl-(benzylthiol), gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 2 h gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 25 ml Wasser gequench, dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Der ölige Rückstand wird mit einer Spatelspitze Sudanrot in 40 ml Dichlormethan auf -78 °C abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (420 s, 30% Leistung, O_2 -Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingeeengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 84\text{ mg}$ (0.33 mmol) | (7% der Theorie über zwei Stufen) |
| GC: | $R_f = \text{Zersetzung}$ | (Sil-8, 80-10-300) |

DC: $R_f = 0.48$ (PE/DE = 4/1)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

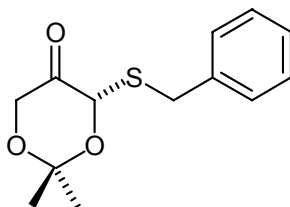
$\delta = 1.42$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.54 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 3.87 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, 1H, SCHH), 3.90 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, 1H, SCHH), 4.14 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 17.3$ Hz, 1H, OCHH), 4.32 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 17.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, OCHH), 5.21 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 1H, OCHS), $7.24\text{-}7.38$ (kb, 5H, CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 23.92$ ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 25.27 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 34.29 (SCH_2), 66.52 (OCH_2), 79.25 (OCHS), 101.73 (OCO), 127.30 (SCH_2CCHCH), 128.41 (SCH_2CCHCH), 129.03 (SCH_2CCH), 136.57 (SCH_2C), 203.11 (CO).

Auf die übrige Analytik wurde verzichtet, da die Syntheseroute eingestellt wurde.

6.3.3.74 (4*S*)-4-Benzylsulfanyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-on ((*S*)-175)



Eine auf -78 °C abgekühlte Lösung von 1.221 g (5 mmol, 1.0 eq) SAMP-Hydraxon **162** in 35 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 3.73 ml (5.5 mmol, 1.1 eq, 1.475 M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2 h gehalten. Bei -100 °C werden 0.757 g (2.7 mmol, 0.5 eq) *p*-Toluolsulfonyl-(benzylthiol), gelöst in 5 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 2 h gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 25 ml Wasser gequench, dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

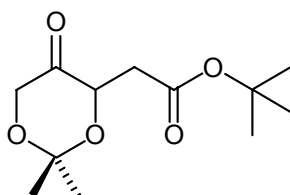
Der ölige Rückstand wird mit einer Spatelspitze Sudanrot in 40 ml Dichlormethan auf -78 °C abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (420 s, 30% Leistung, O_2 -

Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 943 \text{ mg (3.74 mmol)}$ | (75% der Theorie über zwei Stufen) |
| GC: | $R_f = \text{Zersetzung}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.46$ | (PE/DE = 4/1) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -33.1$ | ($c = 1.04, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.73.

6.3.3.75 *rac*-(2,2-Dimethyl-5-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester (*rac*-176)



Eine auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlte Lösung von 0.861 g (5 mmol, 1.0 eq) Dioxanon-Hydrazon **169** in 40 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 3.73 ml (5.5 mmol, 1.1 eq, 1.475 M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2 h gehalten. Bei -78°C werden 0.884 ml (1.182 g, 6 mmol, 1.2 eq) Bromacetyl-*t*-butylester tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 30 min gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung wird mit 25 ml Wasser gequench, dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Der ölige Rückstand wird mit einer Spatelspitze Sudanrot in 30 ml Dichlormethan auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (420 s, 30% Leistung, O_2 -Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einge-

engt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|--------------------|
| Ausbeute: | $m = 365 \text{ mg (1.49 mmol)}$ | (30% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 7.89 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.49$ | (PE/DE = 4/1) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.43$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.46 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 2.51 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 16.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, CHCHHCO), 2.80 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 16.5 \text{ Hz}$ und $^3J_{\text{H-H}} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, CHCHHCO), 4.03 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 17.0 \text{ Hz}$, 1H, OCHH), 4.30 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 17.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, OCHH), 4.66 (d/d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, OCH).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 23.56$ ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 23.77 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 28.00 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 35.42 (CH_2COO), 66.46 (COCH_2O), 71.77 (OCH), 81.05 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 100.88 (OCOCH), 169.12 (COOC), 207.96 (CO).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 245 (2, $\text{M}^+ + 1$), 190 (8), 189 (100).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 171 (14), 157 (7), 145 (5), 130 (12), 129 (6), 100 (5), 87 (5), 72 (25), 71 (7), 59 (61), 58 (8), 57 (100), 56 (10, C_4H_8), 55 (6, C_4H_7).

IR-Spektrum (kapillar):

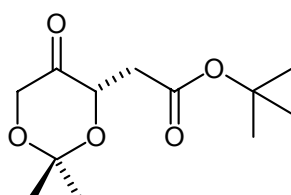
$\nu = 3483$ (vw, br), 2983 (s), 2938 (m), 1803 (m), 1734 (vs), 1458 (w), 1371 (s), 1326 (w), 1292 (s), 1256 (s), 1223 (s), 1158 (vs), 1107 (s), 1078 (w), 1034 (w), 970 (w), 949 (w), 907 (w), 837 (w).

HR-MS: C₁₁H₁₇O₅ (M-CH₃)

ber.: 229.1076

gef.: 229.1078

**6.3.3.76 (4S)-(2,2-Dimethyl-5-oxo-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester
(S)-176)**



Eine auf -78 °C abgekühlte Lösung von 1.211 g (5 mmol, 1.0 eq) SAMP-Dioxanon **162** in 40 ml abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 3.73 ml (5.5 mmol, 1.1 eq, 1.475 M in Hexan) *t*-Butyllithium versetzt und die Temperatur für 2 h gehalten. Bei -100°C werden 0.884 ml (1.182 g, 6 mmol, 1.2 eq) Bromacetyl-*t*-butylester tropfenweise zugegeben und die Temperatur für 2 h gehalten. Nach Auftauen der Reaktionslösung über Nacht wird mit 25 ml Wasser gequencht, dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

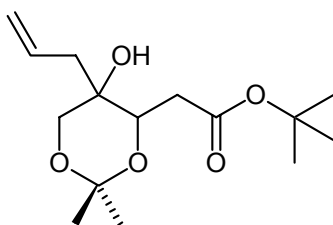
Der ölige Rückstand wird mit einer Spatelspitze Sudanrot in 40 ml Dichlormethan auf -78 °C abgekühlt und bis zur Gelbfärbung Ozon eingeleitet (420s, 30% Leistung, O₂-Strom: 50 l/h). Nach beendeter Ozonolyse wird für weitere 2 min Sauerstoff und 5 min Argon eingeleitet. Nach Auftauen auf RT wird die Reaktionslösung eingeeengt und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 739 \text{ mg}$ (3.025 mmol) | (61% der Theorie über zwei Stufen) |
| GC: | $R_f = 7.89 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.49$ | (PE/DE = 4/1) |

| | | |
|------------------|----------------------------|--|
| ee-Wert: | $\geq 98\%$ | (geschlussfolgert aufgrund der Folgestufe) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = -205.9$ | ($c = 1.67, \text{CHCl}_3$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.75.

6.3.3.77 (cis,rac)–(5-Allyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester ((cis,rac)-177)



In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 5 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.122g (0.5 mmol, 1.0 eq) Ketoester (*rac*)-**176** auf -100°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.5 ml (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) langsam zutropft und nachfolgend die Temperatur für 1 h aufrecht erhalten. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur innerhalb von 15 h wird mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man die zwei möglichen Isomere (*cis/trans*) sowie eine cyclisierte Form als farblose Feststoffe.

| | |
|------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 16 \text{ mg}$ (0.056 mmol) (<i>cis</i>) (11% der Theorie) |
| | $m = 52 \text{ mg}$ (0.25 mmol) (cycl.) (49% der Theorie) |
| | $m = 32 \text{ mg}$ (0.11 mmol) (22% der Theorie) |
| | (<i>trans</i>) |

| | | |
|------------|-----------------------------------|---------------------|
| GC: | $R_f = 8.58$ min (<i>cis</i>) | (Sil-8, 100-10-300) |
| | $R_f = 6.76$ min (cycl.) | |
| | $R_f = 8.87$ min (<i>trans</i>) | |
| DC: | $R_f = 0.68$ (<i>cis</i>) | (PE/DE = 1/1) |
| | $R_f = 0.48$ (cycl.) | |
| | $R_f = 0.44$ (<i>trans</i>) | |

cis-Isomer:

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500 MHz, C_6D_6):

$\delta = 1.28$ (br. s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.34 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 1.38 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.75 (d/d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H, COHCHHCH), 2.06 (d/t, $^2J_{\text{H-H}} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 1H, COHCHHCH), 2.51 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 15.8$ Hz und $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, 1H, CHCHHCOO), 2.63 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 15.8$ Hz und $^3J_{\text{H-H}} = 8.9$ Hz, 1H, CHCHHCOO), 2.93 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H, OH), 3.47 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 11.9$ Hz, 1H, OCHH), 3.91 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 11.9$ Hz, 1H, OCHH), 4.25 (d/d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.9$ Hz und $^3J_{\text{H-H}} = 3.4$ Hz, 1H, OCH), 4.86 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CHCHH}$), 4.92 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, 1H, $\text{COHCH}_2\text{CHCHH}$), 5.82 (d/d/d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, 1H, CHCH_2).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 18.53$ ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 28.31 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 29.77 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$), 36.25 (CH_2COO), 38.42 (CHCH_2COH), 68.10 (COH), 68.69 (OCH_2), 73.17 (OCH), 80.04 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 99.02 (OCOCH), 118.38 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{COH}$), 132.49 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{COH}$), 170.58 (COOC).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 271 (7), 215 (38), 213 (21), 186 (18), 147 (6), 145 (11), 142 (10), 141 (41), 140 (23), 137 (31), 130 (34), 124 (16), 109 (9), 95 (13), 85 (12), 84 (100), 83 (58), 81 (7), 72 (17), 69 (10), 67 (6), 59 (43), 58 (12), 57 (93), 56 (29), 55 (39), 45 (8).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 288 (1), 287 (8, $\text{M}^+ + 1$), 232 (12), 231 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 173 (11).

IR-Spektrum (KBr-Pressling) (*cis*-Isomer):

$\nu = 3439$ (s), 3077 (w), 2981 (vs), 2936 (s), 2874 (m), 1715 (vs), 1641 (m), 1455 (m), 1428 (w), 1370 (vs), 1314 (vs), 1280 (s), 1258 (s), 1204 (vs), 1158 (vs), 1088 (s), 1063 (s), 1030 (s), 1012 (w), 973 (s), 955 (m), 909 (vs), 883 (s), 854 (w), 831 (s), 772 (w), 752 (m), 739 (m), 713 (w), 620 (m), 585 (s), 529 (m).

HR-MS: C₁₄H₂₃O₅ (M-CH₃):

ber.: 271.1545

gef.: 271.1544

cyclisches Isomer:

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, C₆D₆):

$\delta = 1.10$ (s, 3H, CH₃C(O)(O)CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃C(O)(O)CH₃), 1.91 (d/d/m, ²J_{H-H} = 14.3 Hz, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, 1H, COHCHHCH), 1.97 (d/d/m, ²J_{H-H} = 14.3 Hz, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 1H, COHCHHCH), 2.27 (m, 2H, CHCH₂COO), 3.48 (d, ²J_{H-H} = 12.2 Hz, 1H, OCHH), 3.62 (d, ²J_{H-H} = 12.2 Hz, 1H, OCHH), 3.66 (d/d, ³J_{H-H} = 4.9 Hz und ³J_{H-H} = 1.8 Hz, 1H, OCH), 4.88 (d/m, ³J_{H-H} = 17.1 Hz, 1H, COHCH₂CHCHH), 4.91 (d/m, ³J_{H-H} = 10.1 Hz, 1H, COHCH₂CHCHH), 5.49 (d/d/d/d/m, ³J_{H-H} = 17.1 Hz, ³J_{H-H} = 10.1 Hz, ³J_{H-H} = 7.9 Hz, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 1H, CHCH₂).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, C₆D₆):

$\delta = 22.08$ (CH₃C(O)(O)CH₃), 25.39 (CH₃C(O)(O)CH₃), 35.57 (CH₂COO), 39.81 (CHCH₂COH), 63.53 (COHCH₂), 63.72 (OCH₂), 70.13 (OCH), 83.53 (CO), 99.30 (OCOH), 119.97 (CH₂CHCH₂CO), 130.75 (CH₂CHCH₂CO), 173.72 (COO).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 198 (12), 197 (100, M⁺-CH₃), 171 (90), 155 (15), 137 (14), 129 (27), 124 (28), 113 (24), 96 (11), 95 (8), 84 (15), 83 (15), 82 (20), 71 (19), 69 (16), 59 (43), 56 (8), 55 (36), 45 (8).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 214 (12), 213 (100, M⁺+1), 155 (7).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\nu = 3531$ (w), 3081 (w), 3003 (s), 2961 (s), 2942 (s), 2918 (m), 2884 (w), 1774 (vs), 1642 (m), 1455 (m), 1438 (m), 1410 (m), 1381 (vs), 1339 (m), 1326 (m), 1301 (m), 1284 (m), 1267 (s), 1246 (s), 1219 (vs), 1189 (vs), 1168 (vs), 1131 (vs), 1114 (vs), 1080 (vs), 1047 (s), 1025 (vs), 1001 (s), 943 (vs), 912 (s), 869 (s), 835 (vs), 812 (m), 758 (s), 698 (w), 648 (m), 597 (w), 561 (w), 528 (m).

HR-MS: $C_{10}H_{13}O_4$ (M- CH_3):

ber.: 197.0814

gef.: 197.0812

trans-Isomer:

1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6):

$\delta = 1.36$ (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.39 (s, 6H, $CH_3C(O)(O)CH_3$), 1.79 (s, 1H, OH), 2.03 (d/d/d/m, $^2J_{H-H} = 13.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.2$ Hz, 1H, $COHCH_2CH$), 2.41 (d/d, $^2J_{H-H} = 15.9$ Hz, $^3J_{H-H} = 9.2$ Hz, 1H, CH_2COO), 2.64 (d/d, $^2J_{H-H} = 15.9$ Hz, $^3J_{H-H} = 3.7$ Hz, 1H, CH_2COO), 2.73 (d/d/m, $^2J_{H-H} = 13.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H, $COHCH_2CH$), 3.43 (d/d, $^2J_{H-H} = 11.6$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.68 (d, $^2J_{H-H} = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.37 (d/d, $^3J_{H-H} = 9.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 3.7$ Hz, 1H, OCH_2), 5.01-5.8 (kb, 2H, $COHCH_2CH_2$), 5.83 (m, 1H, $CHCH_2$).

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 19.27$ ($CH_3C(O)(O)CH_3$), 28.02 ($OC(CH_3)_3$), 28.93 ($CH_3C(O)(O)CH_3$), 35.58 ($CHCH_2COH$), 35.94 ($CHCH_2CO$), 67.29 (OCH_2), 68.31 (COH), 73.92 (OCH), 80.22 ($OC(CH_3)_3$), 99.16 ($OCOCH$), 119.19 (CH_2CHCH_2COH), 133.09 (CH_2CHCH_2COH), 170.89 (COO).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 271 (9), 215 (12), 213 (11), 189 (49), 186 (8), 171 (5), 155 (14), 145 (5), 142 (5), 141 (26), 140 (10), 137 (18), 131 (19), 130 (13), 124 (10), 113 (9), 95 (12), 85 (10), 84 (75), 83 (42), 72 (9), 71 (5), 69 (9), 67 (8), 59 (79), 58 (10), 57 (100), 56 (25), 55 (32), 45 (8).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 288 (1), 287 (6, $M^+ + 1$), 232 (13), 231 (100 $M^+ - C_4H_8$), 173 (16).

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

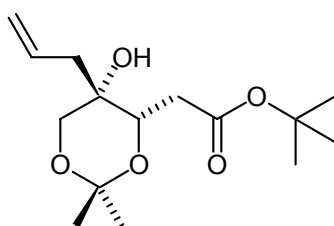
ν = 3387 (s), 3002 (m), 2976 (s), 2940 (m), 2914 (w), 2881 (w), 1692 (vs), 1643 (w), 1460 (m), 1435 (m), 1373 (s), 1326 (vs), 1279 (s), 1250 (w), 1218 (m), 1200 (s), 1172 (s), 1134 (vs), 1112 (m), 1069 (s), 1048 (vs), 1001 (m), 966 (m), 919 (s), 834 (s), 630 (w), 520 (w).

HR-MS: $C_{14}H_{23}O_5$ (M- CH_3):

ber.: 271.1545

gef.: 271.1547

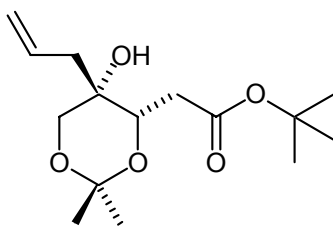
6.3.3.78 (4*S*,5*S*)-(5-Allyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester ((*cis*,*S*,*S*)-177)



In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 5 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.122 g (0.5 mmol, 1.0 eq) Ketoester (*S*)-**176** auf -100°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.5 ml (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) langsam zugetropft und nachfolgend die Temperatur für 2 h aufrecht erhalten. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur innerhalb von 15 h wird mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man die zwei möglichen Isomere (*cis/trans*) sowie eine cyclisierte Form als farblose Feststoffe.

| | | |
|------------------|--|---|
| Ausbeute: | $m = 17 \text{ mg (0.06 mmol)}$ | (12% der Theorie) |
| | $(cis, (4S,5S))$ | |
| | $m = 55 \text{ mg (0.26 mmol)}$ | (52% der Theorie) |
| | $(cycl., 4S,5S)$ | |
| | $m = 46 \text{ mg (0.17 mmol)}$ | (32% der Theorie) |
| | $(trans, 4S,5R)$ | |
| GC: | $R_f = 8.58 \text{ min}$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| | $(cis, (4S,5S))$ | |
| | $R_f = 6.76 \text{ min}$ | (Sil-8, 80-10-300) |
| | $(cycl., 4S,5S)$ | |
| | $R_f = 8.87 \text{ min}$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| | $(trans, 4S,5R)$ | |
| DC: | $R_f = 0.68$ | (PE/DE = 1/1) |
| | $(cis, (4S,5S))$ | |
| | $R_f = 0.48$ | |
| | $(cycl., 4S,5S)$ | |
| | $R_f = 0.44$ | |
| | $(trans, 4S,5R)$ | |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = 0 \text{ (cis, 4S,5S)}$ | (c = 0.6, CHCl ₃) |
| | $[\alpha]_D^{25} = -20.5 \text{ (cycl., 4S,5S)}$ | (c = 2.3, CHCl ₃) |
| | $[\alpha]_D^{25} = -12.0 \text{ (trans, 4S,5R)}$ | (c = 1.7, CHCl ₃) |
| ee-Wert: | 98% $(cis, (4S,5S))$ | (GC, Chirasil L-Val, 80-1-100-3-190, $R_t = 33.02 \text{ min}$) |
| | 98% $(cycl., 4S,5S)$ | (GC, Lipodex G, 100-1-120-2-190, $R_t = 47.95 \text{ min}$) |
| | 98% $(trans, 4S,5R)$ | (GC, Chirasil L-Val, 100-1-100-3-190, $R_t = 32.81 \text{ min}$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.77.

6.3.3.79 (4*S*,5*S*)-(5-Allyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester ((*cis,S,S*)-177)


In einem 10 ml Metallierungskolben wird 1.0 eq Salzzusatz (s. Tabelle) vorgelegt, ausgeheizt und mit Argon befüllt. Der Ketoester (*S*)-**176** wird in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst addiert. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Bei -100 °C wird innerhalb einer halben Stunde 1.0 eq Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) zugesetzt. Es wird für 2 h bei -100 °C nachgerührt. Anschließend wird bei dieser Temperatur mit 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Der *de*-Wert wird durch gaschromatographische Analyse der Rohprodukte bestimmt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man schließlich die zwei möglichen offenen Isomere (*cis/trans*) als farblose Feststoffe.

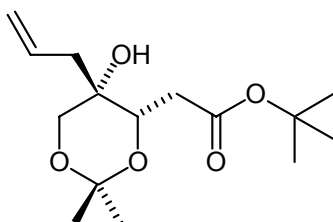
| Nr. | Salzzusatz | Produkt | <i>de</i> -Wert | <i>ee</i> -Wert |
|-----|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | LiCl | (<i>cis,S</i>)- 177 | 30% | ≥ 98% |
| 2 | CuI | (<i>cis,S</i>)- 177 | 35% | ≥ 98% |
| 3 | CsF | (<i>cis,S</i>)- 177 | 33% | ≥ 98% |
| 4 | MgBr ₂ | (<i>cis,S</i>)- 177 | 34% | ≥ 98% |
| 5 | FeSO ₄ | (<i>cis,S</i>)- 177 | 34% | ≥ 98% |
| 6 | ZnBr ₂ | (<i>cis,S</i>)- 177 | 49% | ≥ 98% |
| 7 | Pd(OAc) ₂ | (<i>cis,S</i>)- 177 | 38% | ≥ 98% |
| 8 | - | (<i>cis,S</i>)- 177 | 35% | ≥ 98% |

Anmerkung: Bei der Versuchsführung ohne Salzzusatz ist der *de*-Wert nach Isolierung bestimmt worden.

| | | |
|-----------------|---|--|
| GC: | $R_f = 8.58$ min (<i>cis</i>) | (Sil-8, 100-10-300) |
| | $R_f = 6.76$ min (cycl.) | |
| | $R_f = 8.87$ min (<i>trans</i>) | |
| DC: | $R_f = 0.66$ (<i>cis</i>) | (PE/DE = 1/1) |
| | $R_f = 0.47$ (cycl.) | |
| | $R_f = 0.42$ (<i>trans</i>) | |
| ee-Wert: | 98% (<i>cis</i> , (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)) | (GC, Chirasil L-Val, 80-1-100-3-190, $R_t = 33.02$ min) |
| | 98% (cycl., 4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) | (GC, Lipodex G, 100-1-120-2-190, $R_t = 47.95$ min) |
| | 98% (<i>trans</i> , 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) | (GC, Chirasil L-Val, 100-1-100-3-190, $R_t = 32.81$ min) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.77.

6.3.3.80 (4*S*,5*S*)-(5-Allyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-ethansäure-*t*-butylester (*cis*,*S*,*S*)-177



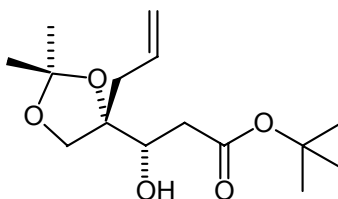
In einem mit Argon befüllten Spitzschlenkkolben werden 350 mg (2.3 mmol, 2.3 eq) Biphenyl eingebracht und mit 5 ml abs. THF gelöst. Hierzu werden 14 mg (2.0 mmol, 2.0 eq) Lithium gegeben, dessen Passivschicht durch kurzes Eintauchen in Methanol gefolgt von Diethylether und Trocknung im Argonstrom weitgehend entfernt wurde. Da die Bildung des Lithiumbiphenyls nicht gut startet, werden nach 2.5 h weitere 7 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) Lithium zugefügt und abschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

In einem mit Argon befüllten Schlenkkolben werden 450 mg (1.15 mmol, 1.15 eq) Bariumdiiodid in einer *glove box* transferiert und nachfolgend mit 5 ml abs. THF gelöst.

Die blaugrüne Lithiumbiphenyl-Lösung wird innerhalb von 30 min zur Bariumdiiodid-Lösung getropft und nachfolgend auf -100 °C gekühlt. Zu dieser schwarzblauen Lösung wird innerhalb von 30 min in 2 ml abs. THF gelöstes Allylchlorid (0.08 ml, 77 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) zugetropft und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Die Lösung verfärbt sich während dieser Zeit rotbraun und es bildet sich ein weisser Feststoff. Hierzu wird innerhalb von 30 min in 2 ml abs. THF gelöster Ketoester (*S*)-**176** (269 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Man hält die Reaktionslösung weiter 15 h bei -78 °C und hydrolisiert mit 5 ml ges. Ammoniumchlorid-lösung. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 50 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 4/1) erhält man das Produkt in Form farbloser Nadeln.

| | | |
|------------------|---|--|
| Ausbeute: | $m = 99 \text{ mg (0.346 mmol)}$ | (35% der Theorie, 58% |
| | (<i>cis</i> , (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)) | umsatzbereinigt) |
| | $m = 12 \text{ mg (0.056 mmol)}$ | (6% der Theorie, 7% um- |
| | (cycl., 4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) | satzbereinigt) |
| | $m = 21 \text{ mg (0.073 mmol)}$ | (7% der Theorie, 12% |
| | (<i>trans</i> , 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) | umsatzbereinigt) |
| ee-Wert: | 98% (<i>cis</i> , (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)) | (GC, Chirasil L-Val, 80-1- |
| | | 100-3-190, $R_t = 33.02 \text{ min}$) |
| | 98% (cycl., 4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) | (GC, Lipodex G, 100-1-120- |
| | | 2-190, $R_t = 47.95 \text{ min}$) |
| | 98% (<i>trans</i> , 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) | (GC, Chirasil L-Val, 100-1- |
| | | 100-3-190, $R_t = 32.81 \text{ min}$) |

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.77.

**6.3.3.81 (syn,rac)-3-(4-Allyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-3-hydroxypropan-
säure-butylester ((cis,rac)-181)**


In einem ausgeheizten 10 ml Spitzkolben werden 58 mg (0.206 mmol) Hydroxyester (*cis,rac*)-**177** in 5 ml abs. Aceton gelöst und nach Versetzen mit einem Körnchen *p*-Toluolsulfonsäure wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung wird das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 10/1) als farbloser Feststoff erhalten.

| | | |
|------------------|--------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 27$ mg (0.096 mmol) | (47% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 8.61$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.30$ | (PE/DE = 4/1) |

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 1.30$ (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.30 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.35 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.19 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 1H, COCHHCH), 2.53 (m, 2H, COOCH_2), 2.58 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz, 1H, COCHHCH), 3.40 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, 1H, OH), 3.63 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 8.9$ Hz, 1H, CHHO), 4.10 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 8.9$ Hz, 1H, CHHO), 4.19 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.6$ Hz, 1H, CHOH), 5.03 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{CO}$), 5.04 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, 1H, $\text{CHHCHCH}_2\text{CO}$), 5.87 (d/d/d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz, 1H, CH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 26.61$ ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 26.90 ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 27.99 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 37.68 (CH_2COO), 40.72 (CHCH_2CHO), 69.03 (OCH_2), 69.98 (CHOH), 80.60 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 84.09 (CH_2CO), 109.70 (OCO), 118.12 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}$), 133.86 (CH), 172.40 (COO).

Massenspektrum (CI):

m/z (%) = 287 (6, $M^+ + 1$), 232 (12), 231 (100, $M^+ + 1 - C_4H_8$), 173 (15).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

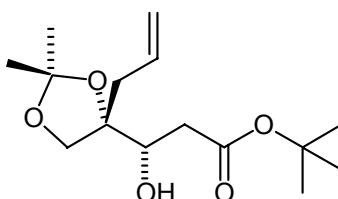
ν = 3507 (s, br.), 3077 (w), 2983 (vs), 2936 (s), 1728 (vs), 1641 (w), 1480 (w), 1458 (w), 1370 (vs), 1320 (m), 1256 (s), 1215 (s), 1155 (vs), 1059 (w), 974 (w), 918 (m), 888 (w), 860 (w), 841 (m), 763 (w), 521 (w).

HR-MS: $C_{14}H_{23}O_5$ (M- CH_3)

ber.: 271.1545

gef.: 271.1545

6.3.3.82 (3*S*,4'*S*)-3-(4-Allyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-3-hydroxypropan- säure-*t*-butylester ((*cis,S,S*)-181)



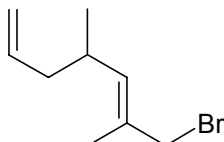
In einem ausgeheizten 10 ml Spitzkolben werden 143 mg (0.5 mmol) Hydroxyester (*cis*,4*S*,5*S*)-**177** in 2.5 ml abs. Aceton gelöst und nach Versetzen mit einem Körnchen *p*-Toluolsulfonsäure wird für 23 h auf 50 °C erwärmt. Die organische Phase wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, mit 2 ml pH-7-Puffer gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DE = 4/1) als farbloser Feststoff erhalten.

| | | |
|------------------|--------------------------|---|
| Ausbeute: | $m = 85$ mg (0.297 mmol) | (59% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 8.61$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| ee-Wert: | 98% | (GC, Chirasil L-Val, 80-1-100-3-190, $R_t = 34.58$ min) |
| DC: | $R_f = 0.30$ | (PE/DE = 4/1) |

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -34.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.81.

6.3.3.83 (rac)-7-Brom-4,6-dimethyl-1,5-heptadien (183)



In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 1.402 g (10 mmol, 1.0 eq) 2,4-Dimethyl-hepta-2,6-dien-1-ol (182) in abs. 50 ml Acetonitril vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6.032 g (23 mmol, 2.3 eq) Triphenylphosphan zugesetzt und für 5 min gerührt. Nun werden 7.628 g (23 mmol, 2.3 eq) Tetra-bromkohlenstoff addiert und die Reaktionslösung bei 0 °C für 20 min gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von 50 ml ges. Kupfersulfatlösung gequencht. Nun wird die Lösung mit 70 ml Wasser und 50 ml Diethylether verdünnt, die wässrige Phase zweimal 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 1.619$ g (7.97 mmol) | (80% der Theorie, <i>E/Z</i> -Isomer) |
| GC: | $R_t = 4.05$ min (<i>Z</i> -Isomer) | (Sil-8, 80-10-300) |
| | $R_t = 4.30$ min (<i>E</i> -Isomer) | |
| <i>E/Z</i> Verhältnis: | 9.6/1 | (GC) |
| DC: | $R_f = 0.71$ (<i>E/Z</i> -Isomer) | (PE) |

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, C₆D₆) (*E*-Isomer):

$\delta = 0.77$ (d, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 3H, H₃CCH), 1.56 (d, $^3J_{H-H} = 1.4$ Hz, 3H, H₃CC), 1.84 (t/t, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, $^3J_{H-H} = 1.1$ Hz, 2H, CHCH₂CH), 2.20 (d/t/t, $^3J_{H-H} = 9.5$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, $^3J_{H-H}$

= 6.6 Hz, 1H, CH₃CH), 3.60 (s, 2H, CH₂Br), 4.94 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH), 4.97 (m, 1H, CH_ECHCH₂CH), 5.08 (d, ³J_{H-H} = 9.5 Hz, 1H, CCH), 5.63 (m, 1H, (CH₂CHCH₂)).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, C₆D₆):

δ = 14.76 (H₃CC), 19.92 (H₃CCH), 32.80 (H₃CCH), 41.26 (CH₂Br), 41.41 (HCCH₂CH), 115.93 (CH₂CHCH₂CH), 131.06 (H₃CC), 136.41 (CHC), 136.54 (CH₂CHCH₂).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 205 (0.3, M⁺), 203 (0.5, M⁺), 124 (11), 123 (100).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 204 (0.2, M⁺), 202 (0.2, M⁺), 163 (72, M⁺-(CH₂CH)CH₂), 162 (6), 161 (76, M⁺-(CH₂CH)CH₂), 135 (10), 133 (11), 123 (50, M-Br), 91 (6), 82 (38), 81 (100, HBr⁺), 79 (25), 77 (8), 69 (10), 67 (38), 65 (8), 55 (27), 53 (20).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

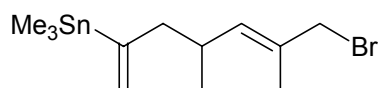
ν = 3076 (m), 2959 (vs), 2923 (vs), 2870 (s), 1661 (w), 1640 (s), 1453 (s), 1439 (s), 1386 (s), 1241 (w), 1209 (vs), 994 (s), 914 (vs), 807 (w), 612 (vs), 542 (w).

Elementaranalyse: C₉H₁₅Br (203.12)

ber.: C 53.22 H 7.44

gef.: C 53.18 H 7.51

6.3.3.84 (2E, rac)-2,4-Dimethyl-1-brom-6-trimethylstannyl-2,6-heptadien (184)



In einem mit Argon befüllten 10 ml Metallierungskolben werden 152 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) Allylalkohol *rac*-**141a** in 4 ml abs. Acetonitril vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 302 mg (1.15 mmol, 2.3 eq) Triphenylphosphan zugesetzt und für 5 min gerührt. Nun werden 381 mg (1.15 mmol, 2.3 eq) Tetrabromkohlenstoff addiert und die Reaktionslösung bei 0 °C für 15 min gerührt. Anschließend wird durch

Zugabe von 5 ml ges. Kupfersulfatlösung gequenchet. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 2 ml dest. Wasser und 50 ml Pentan. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|----------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.143 \text{ g (0.39mmol)}$ | (78% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.00 \text{ min}$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.56$ | (PE) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 0.13$ (m, 9H, ($\underline{\text{H}_3\text{C}}$)₃Sn), 0.83 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}_3\text{CCH}}$), 1.63 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.3 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}_3\text{CC}}$), 2.10 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHHCSn}}$), 2.25 (d/m, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHHCSn}}$) 2.36 (m, 1H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 3.62 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Br}}$), 5.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CHC}}$), 5.23 (t/d/m, $^3J_{\text{Sn-H}} = 36.0 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{HCSn}}$), 5.67 (t/d/m, $^3J_{\text{Sn-H}} = 76.0 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{CH}_E\text{HCSn}}$).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = -9.70$ ($\underline{\text{H}_3\text{C}}$)₃Sn), 14.82 ($\underline{\text{H}_3\text{CC}}$), 19.77 ($\underline{\text{H}_3\text{CCH}}$), 32.69 ($\underline{\text{H}_3\text{CCH}}$), 41.23 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}_2\text{Br}}$), 48.16 ($J_{\text{Sn-C}} = 23 \text{ Hz}$, $\underline{\text{SnCC}}\underline{\text{H}_2}$), 126.51 ($J_{\text{Sn-C}} = 17 \text{ Hz}$, $\underline{\text{H}_2\text{CC}}$), 130.73 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}$), 136.88 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}_2\text{Br}}$), 153.16 ($\underline{\text{H}_2\text{CC}}\underline{\text{Sn}}$).

Massenspektrum (GC, CI, Methan):

m/z (%) = 351 (1, $\text{M}^+ + 1\text{-CH}_3$), 287 (5, $\text{M}^+ + 1\text{-Br}$), 273 (20), 272 (9), 271 (19), 270 (8), 269 (12), 231 (16), 229 (23), 228 (6), 227 (16), 225 (7), 191 (6), 169 (17, Me_3Sn), 167 (13, Me_3Sn), 165 (100, Me_3Sn), 164 (27, Me_3Sn), 163 (82, Me_3Sn), 162 (24, Me_3Sn), 161 (50, Me_3Sn), 123 (49), 122 (6), 121 (27), 109 (6), 107 (7), 95 (6), 83 (15), 81 (19).

Massenspektrum (GC, EI):

m/z (%) = 271 (7), 269 (7), 235 (10), 233 (7), 231 (23), 230 (11), 229 (100), 228 (29), 227 (72), 226 (16), 225 (27), 169 (12, Me_3Sn), 167 (10, Me_3Sn), 165 (77, Me_3Sn), 164 (23), 163 (63), 162 (17), 161 (37), 150 (11), 148 (8), 146 (5), 135 (22), 133 (17), 132 (6), 131 (10), 122 (8), 121 (58), 119 (9), 107 (11), 93 (9), 91 (7), 82 (31), 81 (9), 79 (12), 77 (6), 67 (24), 55 (5), 53 (8).

IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

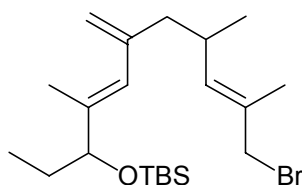
ν = 3031 (s), 2959 (vs), 2928 (vs), 2830 (s), 1661 (w), 1452 (s), 1386 (m), 1373 (w), 1308 (w), 1239 (w), 1210 (vs), 1121 (w), 1012 (m), 918 (vs), 888 (w), 768 (vs), 714 (w), 671 (vs), 613 (vs), 527 (vs).

HR-MS: C₁₂H₂₃SnBr (M-Br)

ber.: 287.0821

gef.: 287.0822

6.3.3.85 (2E,7E,1S,6S)-*t*-Butyl-(9-Brom-1-ethyl-2,6,8-trimethyl-4-methylen-nona-2,7-dienyloxy)-dimethyl-silan (185)



In einem 5 ml Rundkolben werden 88 mg (0.25 mmol, 1.0 eq) Allylkohol *rac*-**183** in 3 ml abs. Acetonitril auf 0 °C abgekühlt und 151 mg (0.575 mmol, 2.3 eq) Triphenylphosphin zugegeben. Nach 5 min werden 191 mg (0.575 mmol, 2.3 eq) Tetrabrommethan zugegeben. Nach 30 min wird der Reaktionsansatz mit 5 ml ges. Kupfersulfat-Lösung, 5 ml Wasser und 50 ml Pentan verdünnt. Die wässrige Phase wird einmal mit 50 ml Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 0.048$ g (0.116 mmol) (46% der Theorie)

GC: $R_f =$ Zersetzung (Sil-8, 140-10-300)

DC: $R_f = 0.29$ (PE)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, C₆D₆) (1:1 Diastereoisomerengemisch):

$\delta = 0.07$ und 0.08 (2xs, 2x3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{SiCH}_3$), 0.10 (2xs, 2x3H, $\text{CH}_3\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 0.84 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 2x3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 0.86 und 0.88 (2xt, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 2x3H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.00 und 1.01 (2xs, 2x9H, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.44 - 1.65 (kB, 2x2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 1.65 (2xd, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 2x3H, $2\times\text{ClCH}_2\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 1.76 (br. s, 2x3H, $2\times\text{OCHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.92 (2x1H, $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$), 2.01 (m, 2x1H, $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$), 2.43 (m, 2x1H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HCH}$), 3.64 (br. s, 2x2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Br}$), 3.91 (m, 2x1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$), 4.93 (br. s, 2x1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_E\text{HCCHC}$), 4.98 (m, 2x1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{H}_Z\underline{\text{C}}\text{CHC}$), 5.14 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 2x1H, $\underline{\text{C}}\text{HCCH}_2\text{OH}$), 5.75 und 5.78 (br. s, 2x1H, $\underline{\text{C}}\text{CHC}$).

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, C₆D₆) (1:1 Diastereoisomerengemisch):

$\delta = -4.78$ (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SiCH}_3$), -4.42 und -4.38 (2xC, $\text{CH}_3\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 10.29 (2xC, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 13.42 (2xC, $\text{OCHC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 14.74 und 14.80 (2xC, $\text{CH}_2\text{Br}\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 18.43 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{Si}$), 19.82 und 19.97 (2xC, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.04 (2x3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.47 und 29.56 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 31.77 und 31.85 (2xC, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$), 41.33 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Br}$), 45.41 und 45.54 (2xC, $\text{CHC}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 80.10 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$), 114.18 und 115.22 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}$), 126.05 und 126.23 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{CHC}$), 130.79 und 130.85 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{Br}$), 136.92 und 136.93 (2xC, $\underline{\text{C}}\text{HCCH}_2\text{Br}$), 140.50 und 140.78 (2xC, $\text{OCHC}\underline{\text{C}}$), 143.55 und 143.65 (2xC, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}$).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 418 (5), 417 (18, $\text{M}^+ + 1$), 416 (5), 415 (16, $\text{M}^+ + 1$), 337 (8), 336 (30), 335 (100), 286 (31), 284 (5), 283 (31), 204 (9), 203 (53).

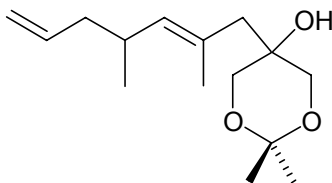
IR-Spektrum (kapillar in CHCl₃):

$\nu = 3081$ (w), 2957 (vs), 2929 (vs), 2857 (vs), 1628 (w), 1462 (s), 1387 (m), 1362 (w), 1254 (vs), 1206 (s), 1066 (vs), 1015 (vs), 899 (s), 837 (vs), 776 (vs), 669 (w), 613 (s), 542 (w).

HR-MS: C₂₁H₃₉OSi (M-H₂Br):

ber.: 335.2770

gef.: 335.2771

6.3.3.86 *rac*-5-(2,4-Dimethyl-hepta-2,6-dienyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-5-ol (187)


In einem 25 ml Spitzschlenkkolben werden 180 mg (2.75 mmol, 5.5 eq) Zink in 0.5 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 0.01 ml (0.11 mmol, 4 mol%) Dibromethan versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 112 mg (0.55 mmol, 1.1 eq) Allylbromid **183** in 0.5 ml abs. Tetrahydrofuran addiert. Es wird für 1.5 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend 65 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) 2,2-Dimethyl-1,3-Dioxan-5-on in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 3 h bei +50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 5 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether verdünnt, die verbleibende Salzlösung mit 2 ml Wasser geklärt, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE/DE = 10/1) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit als *E/Z*-Isomerengemisch.

| | | |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Ausbeute: | $m = 84 \text{ mg}$ (0.33 mmol) | (66% der Theorie) |
| GC: | $R_t = 8.41$ | (Sil-8, 100-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.30$ | (PE/DE = 4/1) |
| <i>E/Z</i>-Verhältnis: | 2.3/1 | (GC) |

***E*-Isomer:**
¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, C₆D₆):

$\delta = 0.89$ (d, $^3J_{H-H} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CCH}$), 1.22 (br. s, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.40 (br. s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.77 (d, $^3J_{H-H} = 1.5 \text{ Hz}$, 3H, $\underline{\text{H}}_2\text{CCCH}$), 1.95 (d/m, $^3J_{H-H} = 3.9 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)\text{COH}$), 2.02 (m, 2H, $\text{CHC}\underline{\text{H}}_2\text{CH}$), 2.40 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$), 3.20 (s, 1H, OH), 3.56 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.87 (d/m, $^3J_{H-H} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HC}$), 5.00 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_2\text{CCH}$), 5.75 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$).

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, C_6D_6):

$\delta = 18.51$ (H_3CCH), 19.27 ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.77 (CHCH_3), 27.94 ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 32.75 (CHCH_3), 42.10 (CHCH_2), 44.04 (CH_2COH), 66.93 (COH), 68.91 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 97.99 (OCO), 115.54 (CH_2CH), 129.54 (C), 134.98 (CHC), 137.32 (CH_2CH).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 256 (15), 255 (100, $\text{M}^+ + 1$), 213 (7), 197 (38), 179 (29), 171 (7), 161 (9), 131 (56).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 254 (1, M^+), 239 (13), 213 (19), 171 (6), 161 (8), 157 (14), 155 (10), 137 (9), 132 (6), 131 (100), 125 (8), 123 (6), 119 (12), 109 (19), 107 (28), 105 (8), 97 (6), 95 (19), 93 (13), 91 (10), 85 (18), 83 (78), 81 (17), 79 (10), 73 (9), 72 (18), 69 (15), 67 (27), 59 (68), 55 (24), 53 (6).

Z-Isomer:

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, C_6D_6):

$\delta = 0.93$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, 3H, H_3CCH), 1.21 (br. s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.37 (br. s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.85 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 3H, H_3CCCH), 1.97 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)\text{COH}$), 2.02 (m, 2H, CHCH_2CH), 2.40 (m, 1H, CH_2CHCH_3), 3.05 (s, 1H, OH), 3.56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 5.00 (m, 2H, H_2CCH), 5.09 (d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H, CHC), 5.75 (m, 1H, H_2CCH).

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, C_6D_6):

$\delta = 19.77$ ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.77 (CHCH_3), 26.23 (H_3CCH), 27.31 ($\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 33.07 (CHCH_3), 36.48 (CH_2COH), 42.17 (CHCH_2), 67.34 (COH), 68.99 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 97.99 (OCO), 115.65 (CH_2CH), 128.84 (C), 135.02 (CHC), 137.22 (CH_2CH).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 256 (15), 255 (100, $\text{M}^+ + 1$), 213 (11), 199 (6), 198 (5), 197 (42), 179 (30), 171 (8), 161 (10), 131 (65).

Massenspektrum (EI):

m/z (%) = 254 (1, M^+), 239 (16), 213 (38), 171 (6), 161 (6), 157 (11), 155 (22), 137 (21), 131 (100), 125 (12), 123 (6), 122 (5), 119 (17), 111 (9), 110 (5), 109 (35), 108 (8), 107 (46), 105 (11), 95 (38), 93 (30), 91 (15), 85 (12), 83 (55), 81 (21), 79 (16), 77 (9), 73 (14), 72 (28), 69 (17), 68 (5), 67 (28), 59 (83), 57 (10), 55 (35), 53 (7), 45 (7).

IR-Spektrum (kapillar) (*E/Z*-Isomerengemisch):

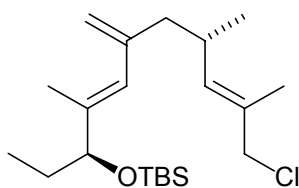
ν = 3577 (m), 3474 (s, br.), 3075 (m), 2956 (vs), 2868 (vs), 1640 (m), 1451 (vs), 1374 (vs), 1344 (w), 1311 (w), 1269 (s), 1254 (s), 1223 (s), 1198 (vs), 1174 (s), 1154 (vs), 1100 (vs), 1072 (vs), 1056 (vs), 1038 (s), 994 (m), 970 (w), 936 (s), 913 (s), 832 (vs), 733 (m), 702 (m), 523 (s).

HR-MS: $C_{15}H_{26}O_3$

ber.: 254.1882

gef.: 254.1881

6.3.3.87 (2*E*,7*E*,1*S*,6*S*)-*t*-Butyl-(9-chlor-1-ethyl-2,6,8-trimethyl-4-methylen-nona-2,7-dienyloxy)-dimethylsilan (*S,S*)-188



In einem 10 ml Rundkolben werden 145 mg (0.41 mmol, 1.0 eq) Allyalkohol (*S,S*)-**153** und 5 ml abs. Acetonitril auf 0 °C abgekühlt. Nachfolgend werden 248 mg (0.944 mmol, 2.3 eq) Triphenylphosphin, 0.09 ml (145 mg, 0.944 mmol, 2.3 eq) Tetrachlorkohlenstoff und 0.05 ml (44 mg, 1 eq) 2,6-Lutidin zugegeben und eine Stunde bei 0 °C und anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser und 100 ml Pentan verdünnt, die wässrige Phase dreimal mit 100 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

| | | |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Ausbeute: | $m = 0.123 \text{ g}$ (0.331 mmol) | (81% der Theorie) |
| GC: | $R_f = 7.18 \text{ min}$ | (Sil-8, 160-10-300) |
| DC: | $R_f = 0.39$ | (PE) |
| de-Wert: | 92% | ($^1\text{H-NMR}$) |
| Drehwert: | $[\alpha]_D^{25} = +26.5$ | ($c = 0.95, \text{CHCl}_3$) |

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (500 MHz, C_6D_6) (Hauptdiastereoisomer):

$\delta = 0.07$ (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.09 (s, 3H, CH_3SiCH_3), 0.86 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3), 0.88 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (m, 1H, CHHCH_3), 1.60 (m, 1H, CHHCH_3), 1.64 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5 \text{ Hz}$, 3H, $\text{ClCH}_2\text{CCH}_3$), 1.76 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 1.5 \text{ Hz}$, 3H, OCHCCH_3), 1.93 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, CCHH), 2.04 (d/d, $^2J_{\text{H-H}} = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, CCHH), 2.46 (m, 1H, CH_3CHCH), 3.71 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Cl), 3.90 (m, 1H, CHO), 4.92 (m, 1H, CH_2HCCHC), 4.99 (m, 1H, CH_2CCHC), 5.11 (d/d/m, $^3J_{\text{H-H}} = 9.5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, CHCCH_2Cl), 5.76 (br. s, 1H, CCHC).

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 MHz, C_6D_6) (Hauptdiastereoisomer):

$\delta = -4.78$ (CH_3SiCH_3), -4.42 (CH_3SiCH_3), 10.29 (CH_2CH_3), 13.41 (OCHCCH_3), 14.22 ($\text{ClCH}_2\text{CCH}_3$), 18.43 (CSi), 19.96 (CHCH_3), 26.04 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.56 (CH_2CH_3), 31.58 (CH_3CH), 45.65 (CHCCH_2), 52.21 (CH_2Cl), 80.10 (CHO), 115.19 ($\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}$), 126.08 (CCHC), 130.49 (CCH_2Cl), 136.48 (CHCCH_2Cl), 140.75 (OCHC), 143.64 (CH_2C).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z (%) = 429 (9), 428 (7), 373 (13, $\text{M}^+ + 1$), 372 (9), 371 (34, $\text{M}^+ + 1$), 337 (11), 336 (29), 335 (100, $\text{M}^+ + 1 - \text{Cl}$), 313 (9), 241 (24), 240 (12), 239 (72).

IR-Spektrum (in CHCl_3):

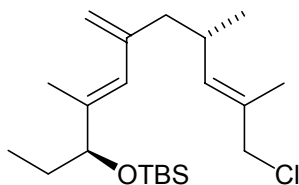
$\nu = 2956$ (vs), 2929 (vs), 2857 (vs), 1462 (m), 1387 (w), 1362 (w), 1256 (s), 1095 (s), 1067 (vs), 1017 (s), 899 (s), 837 (vs), 776 (s), 689 (m).

HR-MS: C₂₁H₃₉OSiCl

ber.: 370.2459

gef.: 370.2457

6.3.3.88 (2*E*,7*E*,*rac*)-*t*-Butyl-(9-chlor-1-ethyl-2,6,8-trimethyl-4-methylen-nona-2,7-dienyloxy)-dimethylsilan (*rac*-188)



In einem 5 ml Rundkolben werden 110 mg (0.312 mmol, 1.0 eq) Allylalkohol *rac*-**153** in 2 ml Hexachloraceton auf 0 °C abgekühlt und portionsweise 123 mg (0.467 mmol, 1.5 eq) Triphenylphosphin zugegeben. Nach 1.5 h werden weitere 41 mg (0.156 mmol, 0.5 eq) Triphenylphosphin zugegeben. Die weisse Suspension ändert hierbei die Farbe nach rotbraun. Nach weiteren 30 min bei 0 °C wird mit 5 ml Wasser und 50 ml Pentan verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 50 ml Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird durch säulenchromatographische Reinigung (PE) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: $m = 0.064$ g (0.173 mmol) (55% der Theorie)

GC: $R_f = 7.18$ min (Sil-8, 160-10-300)

DC: $R_f = 0.39$ (PE)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen denen von Versuch 6.3.3.87.

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|---|
| AIBN | Azobisisobutyronitril |
| Co(tfa) ₂ | Bis(1,1,1-trifluor-2,4-pentandionato)cobalt(II) |
| CSP | chirale stationäre Phase |
| CuTC | Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DE | Diethylether |
| DIBAL-H | Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid |
| DMDO | 3,3-Dimethyl-1,2-dioxiran |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| eq | Äquivalent(e) |
| gg | gegen |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography |
| HR-MS | hochauflösende Massenspektroskopie |
| HV | Hochvakuum |
| ID | Innendurchmesser |
| Ig | Immunoglobulin |
| IL | Interleucin |
| imid | Imidazol |
| IPC | Inositolphosphorylceramid |
| IR | Infrarotspektroskopie, -spektrum |
| Kat. | Katalysator |
| kB | komplexer Bereich |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LG | Abgangsgruppe |
| LHMDS | Lithiumhexamethyldisilazid |
| Linaph | Lithiumnaphthalid |
| LTMP | Lithium-2,2,4,4-Tetramethylpiperidid |
| <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Mes | Mesityl |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex |

| | |
|------------------------------------|---|
| MHz | Mega-Hertz |
| MMPP | Magnesiummonoperoxyphthalat |
| MOCCI | Methoxycarbonylchlorid |
| MS | Massenspektroskopie, -spektrum |
| n.b. | nicht bestimmt |
| NAD | Nicotinamidadenindinucleotid |
| NADPH | Nicotinamidadenindinucleotidphosphat |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NHMDS | Natriumhexamehtyldisilazid |
| NIS | <i>N</i> -Iodsuccinimid |
| NMP | <i>N</i> -Methylpyrrolidin-2-on |
| NMR | nuclear magnetic resonance (-spektrum) |
| P(2-furyl) ₃ | Tri-2-furylphosphin |
| P(<i>o</i> -Tol) ₃ | Tri- <i>o</i> -tolylphosphin |
| <i>p</i> -An | <i>para</i> -Anisyl |
| Pd ₂ (dba) ₃ | Palladiumdibenzylidenaceton |
| PE | Pentan |
| PG | Schutzgruppe |
| PHS | Phytosphingosin |
| PMB | <i>p</i> -Methoxybenzyl |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| PTSA | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| pyr | Pyrridin |
| R | organischer Rest |
| <i>rac</i> | racemisch |
| RAMP | (<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin |
| REM | Rasterelektronenmikroskopie |
| <i>R_f</i> | Retentionsfaktor (DC) |
| <i>R_f</i> | ratio of fronts |
| RT | Raumtemperatur |
| <i>R_t</i> | ratio of time |
| SAMP | (<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin |
| SEM | Trimethylsilylethoxymethyl |

| | |
|------|--|
| SMP | (<i>S</i>)-2-Methoxymethylpyrrolidin |
| TBAF | <i>n</i> -Tetrabutylammoniumfluorid |
| TBS | <i>t</i> -Butyldimethylsilyl |
| TEA | Triethylamin |
| TEAF | Tetraethylammoniumfluorid |
| TfO | Trifluormethansulfonat |
| TFP | Tri-2-furylphosphin |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TIPS | Tri- <i>i</i> -Propylsilyl |
| TMP | 2,2,4,4-Tetramethylpiperidin |
| TMS | Tetramethylsilan, Trimethylsilyl |
| TPS | <i>t</i> -Butyldiphenylsilyl |
| TTN | <i>total turnover number</i> |
| U | Unit |
| u.b. | umsatzbereinigt |
| Vbg. | Verbindung |

8. Literaturverzeichnis

- ¹ M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70.
- ² L. J. Shimkets, *Microbiol. Rev.* **1990**, *54*, 473.
- ³ Bildnachweis: www.zmbh.uni-heidelberg.de/Schairer
- ⁴ W. Plaga, I. Stamm, H. U. Schairer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11263.
- ⁵ D. Kaiser, R. Losick, *Sci. Am.* **1997**, *2*, 52.
- ⁶ K. Stephens, G. D. Hegman, D. White, *J. Bacteriol.* **1982**, *149*, 739.
- ⁷ W. E. Hull, A. Berkessel, I. Stamm, W. Plaga, *Abstract of Papers, 24th Annual Meeting on the Biology of the Myxobacteria*. New Braunfels, Texas, U.S.A., **1997**, 25.
- ⁸ W. E. Hull, A. Berkessel, W. Plaga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 11268.
- ⁹ R. Wirth, A. Muscholl, G. Wanner, *Trends Microbiol.* **1996**, *4*, 96.
- ¹⁰ Y. Morikawa, S. Takayama, R. Fudo, S. Yamanaka, K. Mori, A. Isogai, *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**, *165*, 29.
- ¹¹ K. Domon, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 979.
- ¹² O. L. Epstein, O. G. Kulinkovich, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3757.
- ¹³ K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1479.
- ¹⁴ K. Mori, M. Takenaka, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2181.
- ¹⁵ G. J. Cernigliaro, P. J. Kociejński, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3622.
- ¹⁶ C. A. Janeway, P. Travers, *Immunologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1997**, 2. Auflage.
- ¹⁷ S. L. Swain, L. M. Bradley, M. Croft, S. Tonkonogy, G. Atkins, A. D. Weinberg, D. D. Duncan, S. M. Hedrick, R. W. Dutton, G. Huston, *Immunol. Rev.* **1991**, *123*, 115.
- ¹⁸ R. A. Seder, W. E. Paul, *Annu. Rev. Immunol.* **1994**, *12*, 635.
- ¹⁹ F. D. Finkelman, T. Shea-Donohue, J. Goldhill, C. A. Sullivan, S. C. Morris, K. B. Madden, W. C. Gause, J. F. Urban, *Annu. Rev. Immunol.* **1997**, *15*, 505.
- ²⁰ Das Bild wurde aus der Literaturstelle 16 adaptiert.
- ²¹ H. Kakeya, M. Morishita, K. Kobinata, M. Osono, M. Ishizuka, H. Osada, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126.
- ²² H. Kakeya, M. Morishita, K. Kashino, T. Morita, T. Kobayashi, H. Osada, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1052.
- ²³ Y. Sakamoto, A. Shiraishi, J. Seonhee, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4203.
- ²⁴ M. Seki, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2965.

- ²⁵ J. N. Park, S. Y. Ko, H. Y. Koh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5553.
- ²⁶ A. Madhan, A. R. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2009.
- ²⁷ M. Carda, F. González, R. Sánchez, J. A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1005.
- ²⁸ O. Miyata, H. Asai, T. Naito, *Synlett* **1999**, 1915.
- ²⁹ Z. Hameršak, E. Ljubovic, M. Mercep, M. Mesic, V. Šunjic, *Synthesis* **2001**, 1989.
- ³⁰ T. Kolter, K. Sandhoff, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1632.
- ³¹ Das Bild wurde aus der Literaturstelle 30 adaptiert.
- ³² S. M. Mandala, G. H. Harris, *Methods Enzymol.* **2000**, *311*, 335.
- ³³ J. M. Fostel, P. A. Lartey, *Drug Discov. Tod.* **2000**, *5*, 25.
- ³⁴ E. A. Wills, M. R. Redinbo, J. R. Perfect, M. Del Poeta, *Emerging Therapeutic Targets* **2000**, *4*, 1.
- ³⁵ T. Kolter, K. Sandhoff, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 371.
- ³⁶ S. M. Mandala, R. A. Thornton, J. Milligan, M. Rosenbach, M. Garcia-Calvo, H. G. Bull, G. Harris, G. K. Abruzzo, A. M. Flattery, C. J. Gill, K. Bartizal, S. Dreikorn, M. B. Kurtz, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 14942.
- ³⁷ C. S. Oh, D. A. Toke, S. Mandala, C. E. Martin, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 17376.
- ³⁸ T. Takatsu, H. Nakayama, A. Shimazu, K. Furihata, K. Ikeda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1806.
- ³⁹ Bergey's manual of Systematic Bacteriology, Eds.: S. T. Williams, Williams & Wilkins, Baltimore, **1989**, Vol. 4, 2447.
- ⁴⁰ Y. Abe, H. Nakayama, A. Shimazu, K. Furihata, K. Ikeda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1810.
- ⁴¹ H. Nakayama, T. Hanamura, Y. Abe, A. Shimazu, K. Furihata, K. Ikeda, K. Furihata, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1016-1019.
- ⁴² H. Achenbach, A. Mühlenfeld, U. Fauth, H. Zähler, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6167.
- ⁴³ H. Achenbach, A. Mühlenfeld, U. Fauth, H. Zähler, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1988**, *544*, 128.
- ⁴⁴ G. H. Harris, A. Shafiee, M. A. Cabello, J. E. Curotto, O. Genilloud, K. E. Göklen, M. B. Kurtz, M. Rosenbach, P. M. Salmon, R. A. Thornton, D. L. Zink, S. M. Mandala, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 837.
- ⁴⁵ U. Fauth, H. Zähler, A. Mühlenfeld, H. Achenbach, *J. Antibiot.* **1986**, *34*, 1760.
- ⁴⁶ Bildnachweis: www.doctorfungus.org

- ⁴⁷ A. Shafiee, G. H. Harris, H. Motamedi, M. Rosenbach, D. L. Zink, B. Heimbach, *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic* **2001**, *11*, 237.
- ⁴⁸ a) O. Nozomi, S. Haruo, T. Toshio, S. Akira, S. Toru, S. Takashi, I. Michiaki, W. Tetsuo, I. Tatsuo, JPN-Patent, Nr. 60006197 A, **1983**, Meiji Seika Kaisha Ltd.; b) H. Zähler, H. Achenbach, A. Mühlenfeld, U. Fauth, DE-Patent, Nr. 3632168 A1, **1986**, Ciba-Geigy AG; c) J. M. Balkovec, B. Tse, US-Patent, Nr. 5948770, **1998**, Merck & Co, Inc.; d) A. Shafiee, G. H. Harris, D. L. Zink, J. M. Sigmund, M. J. Rosenbach, S. M. Mandala, US-Patent, Nr. 5972994, **1998**, Merck & Co Inc.; e) G. H. Harris, S. M. Mandala, M. J. Rosenbach, A. Shafiee, J. M. Sigmund, D. L. Zink, GB-Patent, Nr. 2324300, **1998**, Merck & Co Inc..
- ⁴⁹ B. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7094.
- ⁵⁰ J. J. Eshelby, P. J. Parsons, N. C. Sillars, P. J. Crowley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1497.
- ⁵¹ P. J. Parsons, P. Thomson, A. Taylor, T. Sparks, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 571.
- ⁵² P. M. Smith, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541.
- ⁵³ B. Tse, C. M. Blazey, B. Tu, J. Balkovec, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3236.
- ⁵⁴ D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3B, Ed.: J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, **1984**, 275.
- ⁵⁵ A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
- ⁵⁶ B. M. Trost, *Science* **1983**, *219*, 245.
- ⁵⁷ B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- ⁵⁸ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1985**, *107*, 285.
- ⁵⁹ A. Ridder, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen, **1999**.
- ⁶⁰ T. Yamaguchi, A. Yamauchi, E. Kimoto, H. Kimizuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 372.
- ⁶¹ R. L. Cargill, M. G. Rosenblum, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3971.
- ⁶² E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337.
- ⁶³ M. A. Blaskovich, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3617.
- ⁶⁴ D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 157.
- ⁶⁵ D. Enders, T. Hundertmark, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 721.
- ⁶⁶ T. Ulven, K. A. Sørbye, H. J. Carlsen, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 1041.
- ⁶⁷ E. J. Corey, S. Knapp, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3667.
- ⁶⁸ D. Enders, T. Hundertmark, R. Lazny, *Synth. Commun.* **1999**, 751.

- ⁶⁹ K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 179.
- ⁷⁰ T. Mukaiyama, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 17.
- ⁷¹ R. H. Holm, F. A. Cotton, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1960**, *15*, 63.
- ⁷² K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1479.
- ⁷³ K. Mori, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102.
- ⁷⁴ U. S. G. Kallfaß, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen, **1999**.
- ⁷⁵ U. Reinhold, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1995**.
- ⁷⁶ K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-H. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634.
- ⁷⁷ T. Hundertmark, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1999**.
- ⁷⁸ C. Nübling, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1987**.
- ⁷⁹ R. Fernández, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, A. Monge, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3015.
- ⁸⁰ D. Enders, A. S. Demir, H. Puff, S. Franken, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3795.
- ⁸¹ D. Enders, K. Funabiki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1575.
- ⁸² W. Bettray, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1993**.
- ⁸³ D. Enders, R. Lochtmann, M. Meiers, S. Müller, R. Lazney, *Synlett* **1998**, 1182.
- ⁸⁴ a) D. Enders,* U. Kallfaß, B. Nolte, A. Ridder, *Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of 4,5-disubstituted cis-Oxazolidin-2-ones*, ESOC 12, 13.-18.07.2001, Groningen, Niederlande, P1-149; b) B. Nolte, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2002**; c) U. S. G. Kallfaß, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2002**.
- ⁸⁵ E. Weber, F. Vögtle, *Macrocycles*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **1992**.
- ⁸⁶ G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599.
- ⁸⁷ J. S. Clark, A. G. Dossetter, A. J. Blake, W.-S. Li, W. G. Whittingham, *Chem. Commun.* **1999**, 749.
- ⁸⁸ K. Meurer, F. Luppertz, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4433.
- ⁸⁹ D. Enders, S. Nakai, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 219.
- ⁹⁰ M. Jakoubková, Z. Papoušková, J. Pola, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 471.
- ⁹¹ K. Tamao, T. Hayashi, Y. Ito, in *Frontiers of Organosilicon Chemistry*, Eds.: A. R. Bassindale, P. P. Gaspar, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**, 191.
- ⁹² P. Müller, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1989**.

- ⁹³ R. S. Musavirov, E. P. Nedogrei, V. I. Larionov, S. S. Zlot-skii, E. A. Kantor, D. L. Rakhmankulev, *Zh. Obshch. Khim.* **1982**, 52, 1394.
- ⁹⁴ T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357.
- ⁹⁵ K. Drauz, W. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Chemistry*, Vol. 2, VCH, Weinheim, **1995**.
- ⁹⁶ A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- ⁹⁷ K. Nakamura, S. Kondo, N. Nakajima, A. Ohno, *Tetrahedron* **1995**, 51, 687.
- ⁹⁸ G. Carrea, S. Riva, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2312.
- ⁹⁹ F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1997**.
- ¹⁰⁰ T. Abe, K. Mori, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1994**, 58, 1671.
- ¹⁰¹ C. J. Sih, C.-S. Chen, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 556.
- ¹⁰² M.-J. Kim, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2959.
- ¹⁰³ D. Bur, M. A. Luyten, H. Wynn, L. R. Provencher, J. B. Jones, M. Gold, J. D. Friesen, A. R. Clarke, J. J. Holbrook, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 1065.
- ¹⁰⁴ K. Nakamura, K. Inoue, K. Ushio, S. Oka, A. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2589.
- ¹⁰⁵ X. Creary, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.
- ¹⁰⁶ L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1995**, 4522.
- ¹⁰⁷ R. O. Hutchins, D. Kandasamy, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2530.
- ¹⁰⁸ D. H. R. Barton, B. D. Brown, D. D. Ridley, D. A. Widdowson, A. J. Keys, C. J. Leaver, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2067.
- ¹⁰⁹ K. Ishihara, N. Nakajima, H. Yamaguchi, H. Hamada, Y. Uchimura, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, 15, 101.
- ¹¹⁰ M. H. Hopkins, L. E. Overman, G. M. Rishton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5354.
- ¹¹¹ S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9524.
- ¹¹² K. Toshima, T. Jyojima, N. Miyamoto, M. Katohno, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1708.
- ¹¹³ G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2661.
- ¹¹⁴ L. Horner, E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.* **1959**, 11, 349.
- ¹¹⁵ D. Nguyen, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2001**.

- ¹¹⁶ R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- ¹¹⁷ S. Bräse, A. de Meijere in *Metall-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 99.
- ¹¹⁸ C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- ¹¹⁹ R. C. Larock, E. K. Yum, H. Yang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 305.
- ¹²⁰ D. Enders, A. Plant, *Synlett* **1990**, 725.
- ¹²¹ F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
- ¹²² R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
- ¹²³ T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1133.
- ¹²⁴ S. Bräse, *Dissertation*, Universität Göttingen, **1995**.
- ¹²⁵ D. Milstein, K. J. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- ¹²⁶ A. L. Casado, P. Espint, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978.
- ¹²⁷ A. L. Casado, P. Espint, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771.
- ¹²⁸ T. N. Mitchell in *Metall-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 167.
- ¹²⁹ S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776.
- ¹³⁰ W. D. Wulff, G. A. Peterson, W. E. Bauta, K.-S. Chan, K. L. Faron, S. R. Gilbertson, R. W. Kaesler, D. C. Yang, C. K. Murry, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277.
- ¹³¹ P. Seneci, I. Leger, M. Souchet, G. Nadler, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17097.
- ¹³² M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- ¹³³ A. R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodríguez, R. Alvarez, S. López, X. Villanueva, E. Pradrós, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220.
- ¹³⁴ B. W. Dymock, P. J. Kocienski, J.-M. Pons, *Synthesis* **1998**, 1655.
- ¹³⁵ D. E. van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252.
- ¹³⁶ E. Negishi, D. E. van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, 501.
- ¹³⁷ E. Negishi, D. E. van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.
- ¹³⁸ E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577.
- ¹³⁹ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
- ¹⁴⁰ D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newbury, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273.

- ¹⁴¹ P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Syn. Commun.* **1984**, *14*, 155.
- ¹⁴² S. Ohira, *Syn. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.
- ¹⁴³ D. Seyferth, R. M. Marmor, P. H. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
- ¹⁴⁴ P. Michel, D. Gennet und A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575.
- ¹⁴⁵ E. Negishi, persönliche Mitteilung, RWTH Aachen, 01.11.2001.
- ¹⁴⁶ T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- ¹⁴⁷ A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140.
- ¹⁴⁸ S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430.
- ¹⁴⁹ D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119.
- ¹⁵⁰ M. Matsumoto, K. Kuroda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4021.
- ¹⁵¹ B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836.
- ¹⁵² G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- ¹⁵³ Y. Xu, M. T. Flavin, Z.-Q. Xu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7697.
- ¹⁵⁴ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46.
- ¹⁵⁵ M. A. J. Dunston, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.
- ¹⁵⁶ K. Takai, T. Ichiguchi, S. Hikasa, *Synlett* **1999**, 1268.
- ¹⁵⁷ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
- ¹⁵⁸ V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
- ¹⁵⁹ M. B. Cid, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7373.
- ¹⁶⁰ G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.
- ¹⁶¹ S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312.
- ¹⁶² N. G. Andersen, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997.
- ¹⁶³ V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- ¹⁶⁴ D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765.
- ¹⁶⁵ Mikael Bols, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 931.
- ¹⁶⁶ H. Irie, K. Shibata, K. Matsuno, Y. Zhang, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1033.
- ¹⁶⁷ J. Ishihara, T. Sugimoto, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16029.
- ¹⁶⁸ L. M. Litvinenko, V. A. Dadali, V. A. Savelova, T. I. Krichevtsova, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1964**, *34*, 3780.
- ¹⁶⁹ M. G. Ranasinghe, P. L. Fuchs, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 227.

- ¹⁷⁰ T. Schäfer, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1988**.
- ¹⁷¹ J. A. Walker, J. J. Chen, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2219.
- ¹⁷² L. W. Hertel, J. S. Kroin, J. W. Misner, J. M. Tustin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406.
- ¹⁷³ H. Rosenmeyer, F. Seela, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1573.
- ¹⁷⁴ M. T. Hess, U. Schwitter, M. Petretta, B. Giese, H. Naegeli, *Biochemistry* **1997**, *36*, 2332.
- ¹⁷⁵ D. Summerer, A. Marx, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3806.
- ¹⁷⁶ B. Holz, S. Klimasauskas, S. Serva, E. Weinhold, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1076.
- ¹⁷⁷ B. Holz, E. Weinhold in *Bioorganic Chemistry: Highlights and New Aspects*, Eds.: U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, B. Westermann, L. Wessjohann, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 337.
- ¹⁷⁸ T. Lenz, D. Enders, A. Ridder, E. Weinhold, *unveröffentlichte Ergebnisse* **2002**.
- ¹⁷⁹ A. Hieronymi, *geplante Staatsexamensarbeit*, RWTH Aachen, **2002**.
- ¹⁸⁰ P. Knochel, J. J. A. Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275.
- ¹⁸¹ R. W. Franck, T. V. John, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3269.
- ¹⁸² R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863.
- ¹⁸³ R. M. Magid, O. S. Fruchey, W. L. Johnson, T. G. Allen, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 359.
- ¹⁸⁴ Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *97*, 2207.
- ¹⁸⁵ P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432.
- ¹⁸⁶ S. C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.
- ¹⁸⁷ A. Yanagisawa, S. Habae, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130.
- ¹⁸⁸ A. Yanagisawa, H. Yamamoto in *Active Metals*, Ed.: A. Fürstner, VCH, Weinheim, **1996**, 61.
- ¹⁸⁹ A. Yanagisawa, K. Ogasawara, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 367.
- ¹⁹⁰ E. J. Corey, M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *39*, 9355.
- ¹⁹¹ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- ¹⁹² Schmitz, T. *Dissertation*, RWTH Aachen, **1990**.
- ¹⁹³ D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 173.
- ¹⁹⁴ H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023.
- ¹⁹⁵ M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.

¹⁹⁶ M. M. Kayser, K. L. Hatt, D. L. Hooper, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1929.

¹⁹⁷ U. Jegelka, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1992**.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Nachname: Ridder
Vorname: André
Geburtstag: 13.09.1972
Geburtsort: Wesel/Deutschland
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung:

08/79-07/83 Gemeinschaftsgrundschule am Holzweg, Wesel
08/83-06/93 Privates St.-Josef-Gymnasium der Kapuziner, Bocholt
06/93 Abitur

Universitäre Ausbildung:

10/93-08/99 Chemiestudium an der RWTH Aachen
04/96 Diplomvorprüfungen
01/99-02/99 Diplomprüfungen
03/99-08/99 Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. D. Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen zum Thema:
„Die erste asymmetrische Synthese von Stigmolon“
08/99 Diplom
09/99-10/02 Dissertation unter der Anleitung von Prof. D. Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen zum Thema:
„Asymmetrische Synthese von Stigmolon und Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von (-)-Cytosazon und Galbonolid A und B“