

Asymmetrische Synthese von
3-Oxa-15-Deoxy-16-(*m*-tolyl)-Tetranorisocarbacyclin
und
15-Deoxy-16-(*m*-tolyl)-Tetranorisocarbacyclin

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
Marc van de Sande

aus Hüls jetzt Krefeld

Berichter: Universitätsprofessor Dr. Ing. Hans-Joachim Gais
Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Dieter Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

AACHENER BEITRÄGE ZUR CHEMIE

(Aachener Beiträge zur Chemie ; Bd. 73)
Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2007

Marc van de Sande

Asymetrische Synthese von 3-Oxa-15-Deoxy-16-(m-tolyl)-Tetranorisocarbacyclin und
15-Deoxy-16-(m-tolyl)-Tetranorisocarbacyclin

ISBN: 3-86130-555-0

1. Auflage 2007

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

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

Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung ist ohne die
Zustimmung des Herausgebers außerhalb der engen Grenzen des Urhebergesetzes unzulässig und
strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die
Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vertrieb:

1. Auflage 2007
© Verlagsgruppe Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstr. 83, 52072 Aachen
Tel. 0241/87 34 34
Fax 0241/875577
www.Verlag-Mainz.de

Herstellung:

Druck und Verlagshaus Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstraße 83
52072 Aachen
Tel. 0241/873434
Fax 0241/875577
www.DruckereiMainz.de
www.Druckservice-Aachen.de

Satz: nach Druckvorlage des Autors
Umschlaggestaltung: Druckerei Mainz

printed in Germany
D 82 (Diss. RWTH Aachen)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2002 bis August 2006 am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Gais erstellt.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H.-J. Gais für die engagierte Betreuung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Den Angehörigen des Instituts für Organische Chemie, besonders den Mitgliedern des Arbeitskreises, danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Herrn Franz Köhler danke ich für die Durchsicht des Manuskripts der vorliegenden Arbeit. Außerdem danke ich Frau Cornelia Vermeeren für zahlreiche HPLC-Trennungen und der damit verbundenen Optimierungsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Kirstin Klein und meinen Eltern, Gisela und Hans van de Sande, die mir jederzeit zur Seite stehen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Asymmetric Synthesis of 3-Oxa-15-deoxy-16-(*m*-tolyl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin and Its Neuroprotective Analogue 15-Deoxy-16-(*m*-tolyl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin Based on the Conjugate Addition-Azoalkene-Asymmetric Olefination Strategy.

van de Sande, M.; Gais, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1784 – 1795.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
----------------------------	-----

THEORETISCHER TEIL

1	Einleitung	1
2	Bekannte Synthesen des 15-Deoxy-TIC (7).....	4
3	Zielsetzung	8
4	Ergebnisse und Diskussion.....	11
4.1	Synthese des bizyklischen Azoalkens 29 aus dem Keton 33	11
4.1.1	Synthese des achiralen Ketons 33	11
4.1.2	Darstellung des chiralen Ammoniumchlorids 36	12
4.1.3	Synthese des Silylenolethers 43 durch enantioselektive Deprotonierung von 33	14
4.1.4	Synthese des α -Chlorketons 44	14
4.1.5	Darstellung des α -Chlortosylhydrazons 45	16
4.1.6	Darstellung des Azoalkens 29	16
4.2	Synthese des ω -Seitenkettenbausteins	17
4.2.1	Darstellung von Aldehyd 47	18
4.2.2	Darstellung des 1-Alkenyliodids E-32 durch Takai-Reaktion	20
4.2.3	Alternative Methode zur Darstellung von E-32	21
4.2.4	Darstellung des Alkins 50 aus Aldehyd 47 mit Trimethylsilyldiazomethan (51).....	21
4.2.5	Darstellung des Alkins 50 nach der Methode von Wang	23

4.2.6	Darstellung des 1-Alkenyliodids E-32 durch Hydroborierung	25
4.2.7	Darstellung des 1-Alkenyliodids E-32 durch Hydrozirkonierung	26
4.3	Anbinden der ω -Seitenkette	28
4.3.1	Darstellung des Tosylhydrazons 27 durch konjugierte 1,4-Addition	28
4.3.2	Darstellung des Ketons 72 durch Spaltung des Tosylhydrazons 27	30
4.3.3	Reduktion des Ketons 72 zu Alkohol 73	33
4.3.4	Entschützen des Acetals 73 und Darstellung des Ketons 26	34
4.4	Aufbau der α -Seitenkette und Synthese des Homoallylalkohols 23	35
4.4.1	Die asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.....	36
4.4.2	Isomerisierung der Doppelbindung des Esters E-25	38
4.4.3	Darstellung des Homoallylalkohols 23 durch Reduktion des Esters 24	41
4.5	Synthese des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9)	42
4.6	Darstellung des Alkohols 22 , formale Totalsynthese von 15-Deoxy-TIC (7)	43
4.6.1	Mögliche Route zur Darstellung von 7 aus Homoallylalkohol 23	43
4.6.2	Darstellung einer geeigneten Testverbindung.....	44
4.6.3	Darstellung von Methyl 3-iodpropanoat (88).....	46
4.6.4	Untersuchung der Substitution des Tosylats rac-86 mit Kupfer-Zink-Organyl 89	46
4.6.5	Untersuchung der Substitution des Tosylats rac-86 mit dem Kupferorganyl 91	47
4.6.6	Untersuchungen zur Darstellung des Alkohols 22	48
4.6.7	Darstellung des Tosylats 100 und Durchführung der Substitution mit dem Kupferorganyl 96	51
4.6.8	Darstellung des Alkohols 22	52
5	Zusammenfassung und Ausblick	55

EXPERIMENTELLER TEIL

1	Allgemeines	61
1.1	Arbeitstechnik	61
1.2	Lösungsmittel und Reagenzien	61

1.3	Analytik und Reinigung	62
1.4	Nomenklatur und Nummerierung	65
2	Arbeitsvorschriften und Analytische Daten	66
2.1	Darstellung von (<i>R,E</i>)- und (<i>R,Z</i>)-1-phenyl-N-(1-phenylethyliden)ethanamin (38 und 39)	66
2.2	Darstellung von (<i>R,R</i>)-Bis(1-phenylethyl)amin (40) und (<i>S</i>)-1-Phenyl-N-((<i>R</i>)-1-phenylethyl)ethanamin (41)	67
2.3	Darstellung von (<i>R,R</i>)-Bis(1-phenylethyl)ammoniumchlorid (36)	68
2.4	Darstellung von (3 <i>a'</i> <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>S</i>)-5,5-Dimethyltetrahydro-1 <i>H</i> - spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-on (33)	70
2.5	Darstellung von ((3 <i>a'</i> <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>S</i>)-5,5-Dimethyl-3',3 <i>a'</i> ,4',6 <i>a'</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> - spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yloxy)trimethylsilan (43)	71
2.6	Darstellung von (3 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>R</i>)-4'-Chlor-5,5-dimethyltetrahydro-1 <i>H</i> - spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-on (44)	73
2.7	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>N'</i> -((3 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>R</i>)-4'-Chlor-5,5-dimethyldihydro-1 <i>H</i> - spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3' <i>H</i> ,6' <i>H</i> ,6 <i>a'</i> <i>H</i>)-yliden)-4-methylbenzol- sulfonhydrazid (45)	75
2.8	Darstellung von (<i>Z</i>)-1-((3 <i>a'</i> <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>S</i>)-5,5-Dimethyl-3',3 <i>a'</i> ,4',6 <i>a'</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> - spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)-2-tosyldiazon (29)	76
2.9	Synthese von 3- <i>m</i> -Tolylpropanal (47)	77
2.10	Synthese von 1,1,1-Trichlor-4- <i>m</i> -tolylbutan-2-ol (<i>rac</i> - 56)	79
2.11	Synthese von 1,1,1-Trichlor-4- <i>m</i> -tolylbutan-2-yl 4-methylbenzol sulfonat (<i>rac</i> - 57)	80
2.12	Synthese von 1-(But-3-ynyl)-3-methylbenzol (50)	82
2.13	Darstellung von (<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1-enylboronsäure (<i>E</i> - 63)	84
2.14	Darstellung von (<i>E</i>)-1-(4-Iodbut-3-enyl)-3-methylbenzol (<i>E</i> - 32)	85
2.15	Darstellung von (<i>E</i>)-Dicyclopentadienyl(4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl) zirconium(IV) chlorid (64)	88
2.16	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>N'</i> -((3 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>R</i>)-5,5-dimethyl-4'-((<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1- enyl)dihydro-1 <i>H</i> -spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3' <i>H</i> ,6' <i>H</i> ,6 <i>a'</i> <i>H</i>)-yliden)- 4-methylbenzolsulfonhydrazid (27)	89
2.17	Analytische Daten von (<i>E</i>)-Tributyl(4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl)stannan (65)	91
2.18	Deuterierung von (<i>E</i>)-Tributyl(4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl)stannan (65)	92
2.19	Darstellung von (3 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,6 <i>a'</i> <i>R</i>)-5,5-Dimethyl-4'-((<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1- enyl)tetrahydro-1 <i>H</i> -spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3' <i>H</i>)-on (72)	94

2.20	Darstellung von (3a'S,4'R,5'R,6a'R)-5,5-Dimethyl-4'-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-ol (73)	95
2.21	Darstellung von (3aS,4R,5R,6aR)-5-Hydroxy-4-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)hexahydropentalen-2(1H)-on (74)	97
2.22	Darstellung von (3aS,4R,5R,6aR)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)hexahydropentalen-2(1H)-on (26)	98
2.23	Darstellung von (1S,2R)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl-2-(dimethoxy-phosphoryl)acetat (75)	100
2.24	Darstellung von (E)-((1S,2R)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl)-2-((3aS,4R,5R,6aS)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-hexahydropentalen-2(1H)-yliden)acetat (E-25)	101
2.25	Darstellung von (1S,2R)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-((3aS,5R,6R,6aS)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)acetat (24)	104
2.26	Darstellung von 2-((3aS,5R,6R,6aS)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)ethanol (23).....	107
2.27	Darstellung von tert-Butyl 2-(2-((3aS,5R,6R,6aS)-5-hydroxy-6-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)ethoxy)acetat (82).....	109
2.28	Darstellung von 2-(2-((3aS,5R,6R,6aS)-5-Hydroxy-6-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)ethoxy)essigsäure (9)	111
2.29	Darstellung von (E)-Methyl 2-((3a'R,6a'S)-5,5-dimethyldihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'H,6'H,6a'H)-yliden)acetat (rac-83)	112
2.30	Darstellung von Methyl 2-((3a'R,6a'S)-5,5-dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)acetat (rac-84)	114
2.31	Darstellung von 2-((3a'R,6a'S)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)ethanol (rac-85).....	115
2.32	Darstellung von 2-((3a'R,6a'S)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)ethyl 4-methylbenzolsulfonat (rac-86)....	117
2.33	Darstellung von Methyl 3-iodpropanoat (88).....	118
2.34	Testreaktion zur Substitution mit Kupfer-Zink-Reagenz 89	119
2.35	Testreaktion zur Substitution mit Kupferorganyl 91	120
2.36	Analytische Daten von Methyl 4-oxo-4-phenylbutanoat (93)	121
2.37	Darstellung von 2-(3-Iodpropoxy)tetrahydro-2H-pyran (95)	122
2.38	Darstellung von (3a'R,6a'S)-5,5-Dimethyl-5'-(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen] (98)	123
2.39	Analytische Daten von (3a'R,6a'S)-5'-(2-Iodoethyl)-5,5-dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen] (99).....	125

2.40	Darstellung von 2-((3 <i>aS</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-((<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl)-1,3 <i>a</i> ,4,5,6,6 <i>a</i> -hexahdropentalen-2-yl)ethyl 4-methylbenzolsulfonat (100)	126
2.41	Darstellung von tert-Butyldimethyl((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)-3-((<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl)-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,6 <i>a</i> -hexahdropentalen-2-yloxy)silan (101)	128
2.42	Darstellung von 5-((3 <i>aS</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-((<i>E</i>)-4- <i>m</i> -tolylbut-1-enyl)-1,3 <i>a</i> ,4,5,6,6 <i>a</i> -hexahdropentalen-2-yl)pentan-1-ol (22)	130
LITERATURVERZEICHNIS		133

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
abs.	absolut / wasserfrei
Ac	Acetyl
aq.	wässrig(e)
Äquiv.	Äquivalent(e)
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
CI	chemische Ionisation
Cp	Cyclopentadienyl
d	Tage
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss
dest.	destilliert
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
ee	Enantiomerenüberschuss

EI	Elektronenstoßionisation
ges.	gesättigte
GMQCOSY	Gradient Multiple Quantum filtered Correlation Spectroscopy
h	Stunde(n)
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
IR	Infrarot
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar [mol / L]
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
R _f	Retentionsfaktor
R _t	Retentionszeit
RI	Brechungsindex
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl / Triflat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMS	Trimethylsilyl
Tosyl	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
Tr	Triphenylmethyl / Trityl
UV	Ultraviolett

THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung

Das 1976 von *Vane et al.* in den Endothelzellen der Blutgefäße entdeckte Prostacyclin, PGI_2 (**1**) (Abb. 1) ist ein Hauptprodukt des Arachidonsäuremetabolismus.^{1,2,3,4,5} PGI_2 (**1**) wirkt gefäßerweiternd und blutdrucksenkend. Außerdem ist **1** der stärkste endogene Inhibitor der Blutplättchenaggregation. Im Zusammenspiel mit Thromboxan reguliert PGI_2 (**1**) die Bildung von Thromben und sorgt für einen geregelten Blutfluss.⁶ Nach neueren Erkenntnissen hat Prostacyclin (**1**) auch neuromodulative Funktionen im Gehirn.^{7,8}

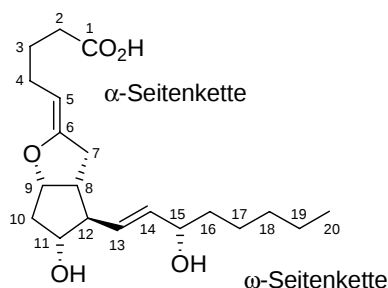


Abb. 1 Prostacyclin, PGI_2 (**1**); Prostaglandin-Nummerierung.

Unter physiologischen Bedingungen weist Prostacyclin (**1**) eine Halbwertszeit von nur zwei bis drei Minuten auf. Diese Instabilität liegt zum einen an der leichten Hydrolysierbarkeit der in **1** vorliegenden Enoetherfunktion.^{9,10} Zum anderen daran, dass die α -Seitenkette des PGI_2 (**1**) einem, mit einer enzymatischen β -Oxidation beginnenden, Abbau unterliegt. Die aus beiden Prozessen resultierenden Abbauprodukte (Abb. 2) sind biologisch nicht mehr aktiv.

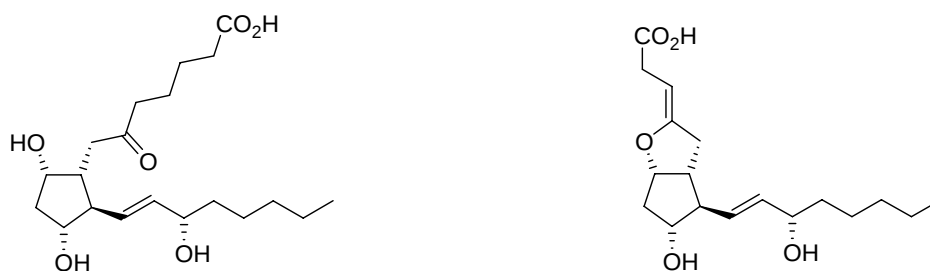


Abb. 2 Abbauprodukte des Prostacyclins (**1**) nach Hydrolyse der Enoetherfunktion bzw. β -Oxidation.

Durch diese geringe Stabilität ist der Einsatz von Prostacyclin (**1**) als Pharmakon und seine Verwendung zur genaueren Untersuchung seiner Wirkweise stark eingeschränkt. Daher wurden verschiedene, stabile Analoga des Prostacyclins (**1**), wie Carbacyclin (**2**),^{11,12} 16*S*-Iloprost (**3**),^{13,14} Cicaprost (**4**),^{13,15,16} Isocarbacyclin (**5**),^{13,15,17,18} 15*R*-16-(*m*-Tolyl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin, 15*R*-TIC (**6**)¹⁹ und 15-Deoxy-16-(*m*-tolyl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin, 15-Deoxy-TIC (**7**)^{20,21} (Abb. 3) entwickelt. Die größere Stabilität dieser Prostacyclinanaloga wurde durch den Austausch des endozyklischen Sauerstoffatoms gegen eine Methylengruppe erreicht.

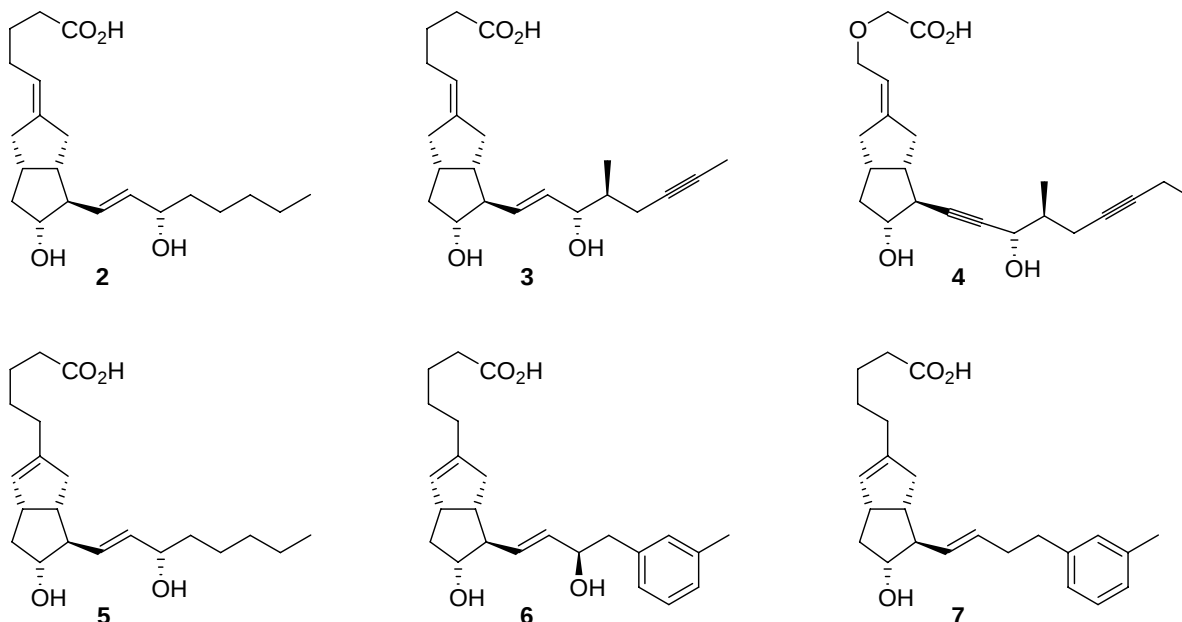


Abb. 3 Verschiedene Prostacyclinanaloga.

Mit Hilfe einiger dieser Analoga wurden Untersuchungen zur Rolle des PGI_2 (**1**) im Gehirn durchgeführt. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl im Gehirn von Tieren, als auch in dem von Menschen, zwei unterschiedliche Prostacyclinrezeptoren vorkommen.^{22,23}

Zurückgehend auf einen Vorschlag von *Takechi et al.*, werden diese als IP₁- bzw. IP₂-Rezeptor bezeichnet.²²

Bei dem IP₁-Rezeptor handelt es sich um einen bereits zuvor bekannten Prostacyclinrezeptor, welcher ursprünglich im peripheren Nervensystem gebildet wird. Der neu entdeckte IP₂-Rezeptor wird von neuronalen Zellen exprimiert und hat seinen Ursprung somit direkt im zentralen Nervensystem (ZNS).^{22,24}

Die beiden Rezeptoren lassen sich eindeutig anhand ihrer Bindungseigenschaften gegenüber verschiedenen Prostacyclinanaloga unterscheiden. So binden Cicaprost (**4**) und 16S-Iloprost (**3**) ausschließlich an den IP₁-Rezeptor.²² Die Isocarbacyclinderivate 15R-TIC (**6**) und 15-Deoxy-TIC (**7**) hingegen binden spezifisch und mit hoher Affinität an den IP₂-Rezeptor. Dabei weist 15-Deoxy-TIC (**7**) eine im Vergleich zu 15R-TIC (**6**) zehnfach höhere Bindungsaffinität zum IP₂-Rezeptor auf.²⁰ Isocarbacyclin (**5**) weist hohe Affinität zu beiden Rezeptoren auf.^{24,25}

Analog dazu weisen die verschiedenen Prostacyclinderivate auch unterschiedliche physiologische Aktivitäten auf. So zeigen die IP₁-Rezeptor-spezifischen Cicaprost (**4**) und 16S-Iloprost (**3**) blutdrucksenkende und die Blutplättchenaggregation hemmende Wirkung.²⁵ Die IP₂-Rezeptor-spezifischen 15R-TIC (**6**) und 15-Deoxy-TIC (**7**) weisen allerdings keinerlei solche Wirkung auf. Hingegen wirken **6** und **7** neuroprotektiv. Beide verhinderten *in vitro* den, durch hohe Sauerstoffkonzentration hervorgerufenen, programmierten Zelltod (Apoptose) von neuronalen Zellen. In Übereinstimmung mit den Bindungseigenschaften wirkte **7** dabei schon in zehnfach geringerer Konzentration als **6**.²⁰ In weiteren Untersuchungen zeigten 15-Deoxy-TIC (**7**) und 15R-TIC (**6**) auch *in vivo* neuroprotektive Wirkung. So verhinderte die Infusion von **6** bzw. **7** nach einer bei Wüstenrennmäusen induzierten Ischämie das Absterben neuronaler Zellen.²⁶

Außerdem konnte gezeigt werden, dass **6** und **7** die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. So reicherten sich sowohl **6** als auch **7**, wenn sie in Liposome eingebettet, intravenös verabreicht wurden, in einer bestimmten Region des Gehirns an.²⁶ Auch die Methylester von **6** bzw. **7** konnten nach intravenöser Gabe im Gehirn nachgewiesen werden.^{27,28}

15-Deoxy-TIC (**7**) und 15R-TIC (**6**) stellen somit Verbindungen dar die, wegen ihrer hohen Bindungsspezifität gegenüber dem IP₂-Rezeptor, gut geeignet sind für weitere Untersuchungen zur Rolle des Prostacyclins (**1**) im Gehirn.

Darüber hinaus könnten **6** und **7** aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften möglicherweise zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer- und der

Parkinson-Krankheit eingesetzt werden.²⁵ Dabei fällt dem 15-Deoxy-TIC (7) wegen seiner gegenüber 15R-TIC (6) größeren Wirksamkeit eine herausragende Rolle zu.

Auch die stabilen Prostacyclinderivate unterliegen im Körper, wie PGI₂ (1) selbst, leicht dem Abbau der α -Seitenkette durch enzymatische β -Oxidation (Abb. 2).²⁹ Wie unter anderem anhand des Cicaprost (4) und des 3-Oxaisocarbacyclins (8) gezeigt werden konnte, lässt sich dieser Prozess verhindern, indem die Methylengruppe in Position 3 durch ein Sauerstoffatom ersetzt wird (Abb. 4).^{30,31}



Abb. 4 3-Oxaisocarbacyclin (8) und 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9).

Im menschlichen Körper unterliegt aller Voraussicht nach auch 15-Deoxy-TIC (7) dem Abbau durch β -Oxidation. Der Ersatz der Methylengruppe in Position 3 bei 15-Deoxy-TIC (7) führt zu 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9) (Abb. 4). Dieses Derivat könnte im Vergleich zu 7 eine größere metabolische Stabilität aufweisen und wäre somit ebenfalls eine für medizinische Anwendungen interessante Verbindung.

2 Bekannte Synthesen des 15-Deoxy-TIC (7)

15-Deoxy-TIC (7) wurde von *Suzuki et al.* speziell für die Untersuchung des ZNS-spezifischen Prostacyclinrezeptors IP₂ entwickelt.^{20,25}

Die Synthesestrategie bestand in der schrittweisen Konstruktion der ω -Seitenkette ausgehend von dem bizyklischen Aldehyd **10**. **10** enthält bereits die gesamte α -Seitenkette inklusive der endozyklischen Doppelbindung und die jeweils richtige Konfiguration der beiden Stereozentren in den Positionen 11 und 12 (Abb. 5).^{32,33}

Durch Wittig-Reaktion von **10** mit (Formylmethyl)triphenylphosphoran wurde der

E-konfigurierte α,β -ungesättigte Aldehyd **11** erhalten. Nach Reduktion der Carbonylfunktion wurde der entstandene allylische Alkohol mit Chlorameisensäuremethylester in das allylische Carbonat **12** überführt. Tsuji-Trost-Kreuzkupplung des Carbonats **12** mit dem Sulfon **13** unter Palladium-Katalyse lieferte das Sulfon **14** in 97 % Ausbeute. Reduktives Entfernen der Sulfonylgruppen mit Magnesium in Methanol, Entschützen des THP-Ethers und anschließende alkalische Hydrolyse ergaben schließlich 15-Deoxy-TIC (**7**).

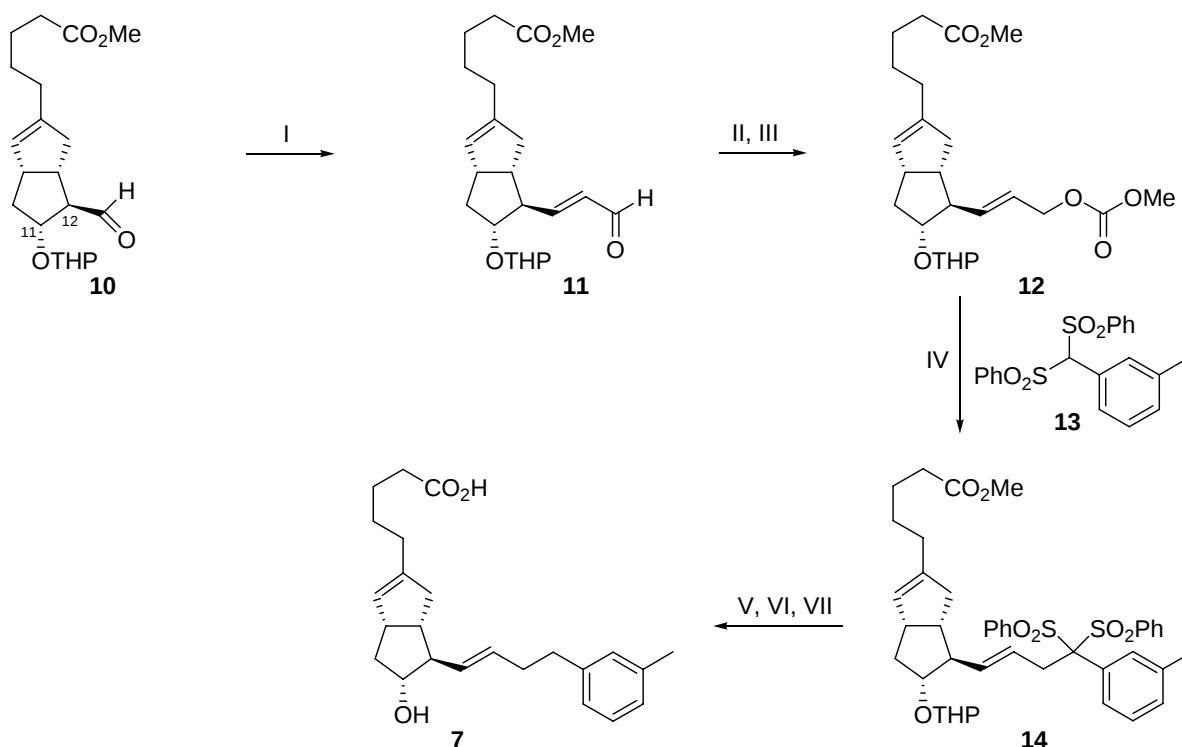


Abb. 5 (I) Ph_3PCHCHO , Benzol, Rückfluß, 64 %; (II) NaBH_4 , MeOH; (III) ClCO_2Me , DMAP, CH_2Cl_2 , 91 %; (IV) $\text{Pd}_2(\text{dba}_3/\text{dppe})$, THF, 50 °C, 97 %; (V) Mg, MeOH; (VI) *p*-TsOH, MeOH, 84 %; (VII) aq. NaOH, MeOH, 94 %.

Suzuki *et al.* erhielten so 15-Deoxy-TIC (**7**) in einer siebenstufigen Synthese ausgehend von Aldehyd **10** mit einer Gesamtausbeute von 45 %.

Eine weitere Synthese des 15-Deoxy-TIC (**7**) wurde von Mulzer *et al.* vorgestellt.²¹ Als Ausgangsmaterial wurde der Methylester **15** verwendet (Abb. 6). Im Methylester **15** liegen die Stereozentren in den Positionen 11 und 12 bereits mit der benötigten Konfiguration vor.^{34,35} Das Hauptaugenmerk bei dieser Synthese lag auf der Einführung der α -Seitenkette und der regioselektiven Erzeugung der endozyklischen Doppelbindung.

Der Methylester **15** wurde, nach Schützen der Hydroxygruppe, durch Reduktion in den primären Alkohol **16** überführt. Nach Entschützen und Einführen einer Tritylgruppe wurde das Keton **17** erhalten. Das durch Behandlung mit KHMDS entstandene Enolat wurde mit

PhNTf₂ als Triflat abgefangen. Durch die Verwendung der raumbeanspruchenden Tritylgruppe, wurde eine Seite des Bicyklus abgeschildert, sodass der Angriff der Base hauptsächlich an der weniger abgeschilderten Seite des Bicyklus stattfand. Die Reaktion lieferte eine 16:1-Mischung der Ketone **18a** und **18b**. Die beiden Isomere konnten nicht voneinander getrennt werden, sodass mit der Mischung weitergearbeitet wurde. Das unerwünschte Isomer wurde nach weiteren Syntheseschritten durch Säulenchromatographie abgetrennt.

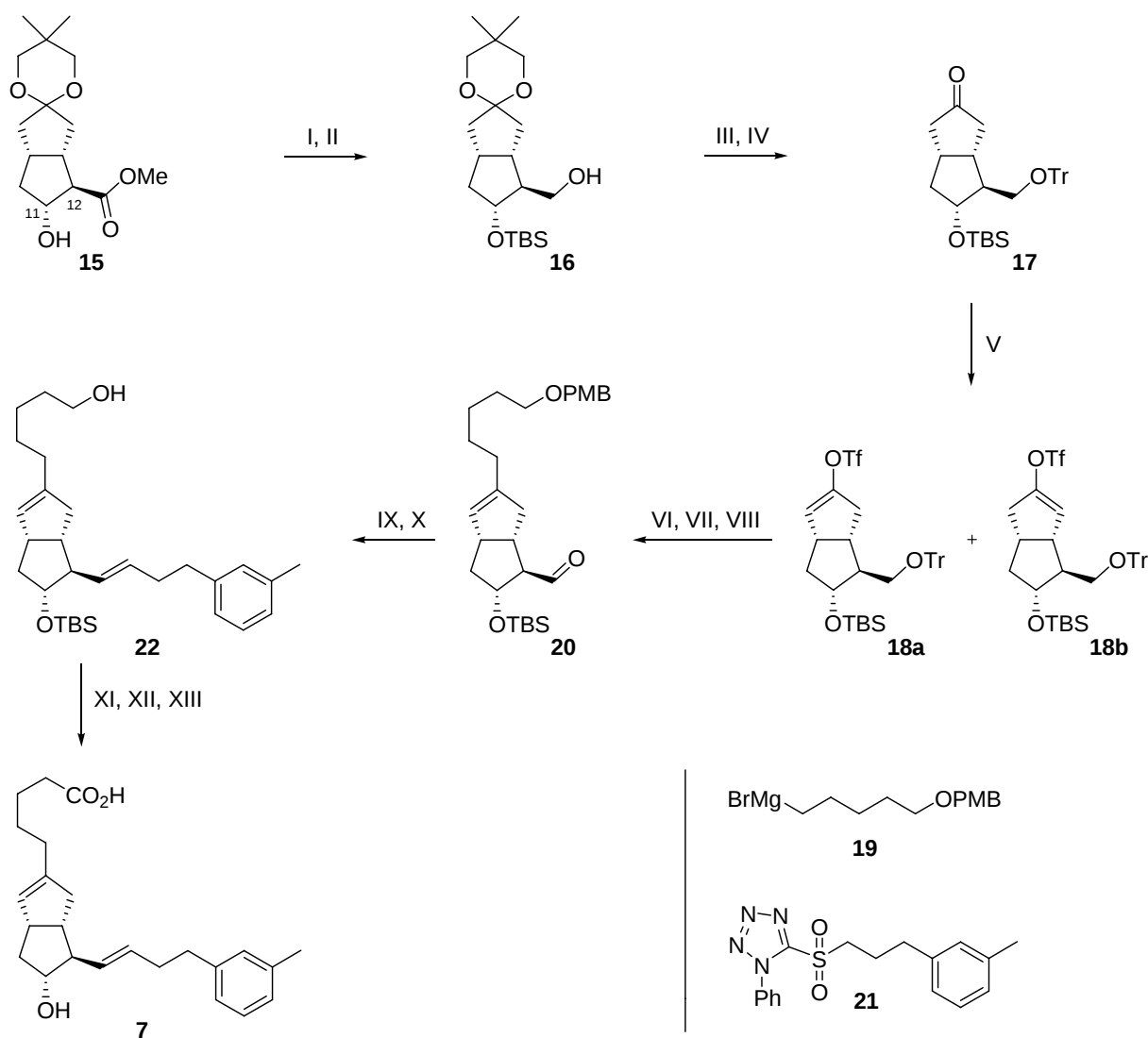


Abb. 6 (I) TBSCl, Imidazol, DMF, 3 h; (II) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2 h, 96 %; (III) *p*-TsOH, Aceton/Wasser, 3 h; (IV) TrCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 5 h, 89 %; (V) KHMDS, Tf₂NPh, THF, -108 °C, 84 %; (VI) **19**, PdCl₂(dppf), LiCl, Et₂O, 98 %; (VII) Et₂AlCl, CH₂Cl₂, -50 °C, 2 h; (VIII) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 98 %; (IX) **21**, KHMDS, DME, 45 min, -60 °C, 95 %; (X) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, 85 %; (XI) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; (XII) NaClO₂, KH₂PO₄, (CH₃)₂C=C(CH₃)₂, *t*BuOH, H₂O, 99 %; (XIII) TBAF, THF, 96 %.

Die Kupplung der Ketone **18a** und **18b** mit dem Alkyl-Grignard-Reagenz **19** wurde unter Palladium-Katalyse mit einer Ausbeute von 98 % durchgeführt. Das selektive Entschützen der

Tritylgruppe mit Diethylaluminiumchlorid verlief nahezu quantitativ. Die anschließende Swern-Oxidation des erhaltenen Alkohols lieferte den Aldehyd **20**.

Die ω -Seitenkette wurde durch Julia-Kocienski-Reaktion des Aldehyds **20** mit dem Sulfon **21** eingeführt. Diese Reaktion ergab in 95 % Ausbeute das *E*-konfigurierte Olefin. Das *Z*-Isomer wurde von *Mulzer et al.* nicht detektiert. Anschließendes Entschützen des PMB-Ethers lieferte den Alkohol **22**.

Die Oxidation von **22** zur Carbonsäure wurde in zwei Stufen ausgeführt. Zunächst wurde der Alkohol **22** nach *Swern* zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Dessen anschließende Oxidation mit Natriumchlorit nach *Pinnick* und die darauf folgende Desilylierung lieferten schließlich **7**. 15-Deoxy-TIC (**7**) wurde so mit einer Gesamtausbeute von 52 % in dreizehn Syntheseschritten ausgehend von dem Methylester **15** dargestellt.

Eine PMB-geschützte Form des Alkohols **22** wurde von *Mulzer et al.* auch nach einer Route synthetisiert, bei der die ω -Seitenkette durch eine Metathesereaktion an den Bicyklus angebunden wurde.^{36,37}

3 Zielsetzung

Sowohl das bekannte Isocarbacyclinderivat 15-Deoxy-TIC (7), als auch das bisher unbekannte 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9) sollten nach einer Syntheseroute synthetisiert werden, die auf, in unserer Arbeitsgruppe erzielten, Ergebnissen basiert.

In der retrosynthetischen Analyse lassen sich 7 und 9 auf eine gemeinsame Vorstufe, den Homoallylalkohol 23, zurückführen (Abb. 7).

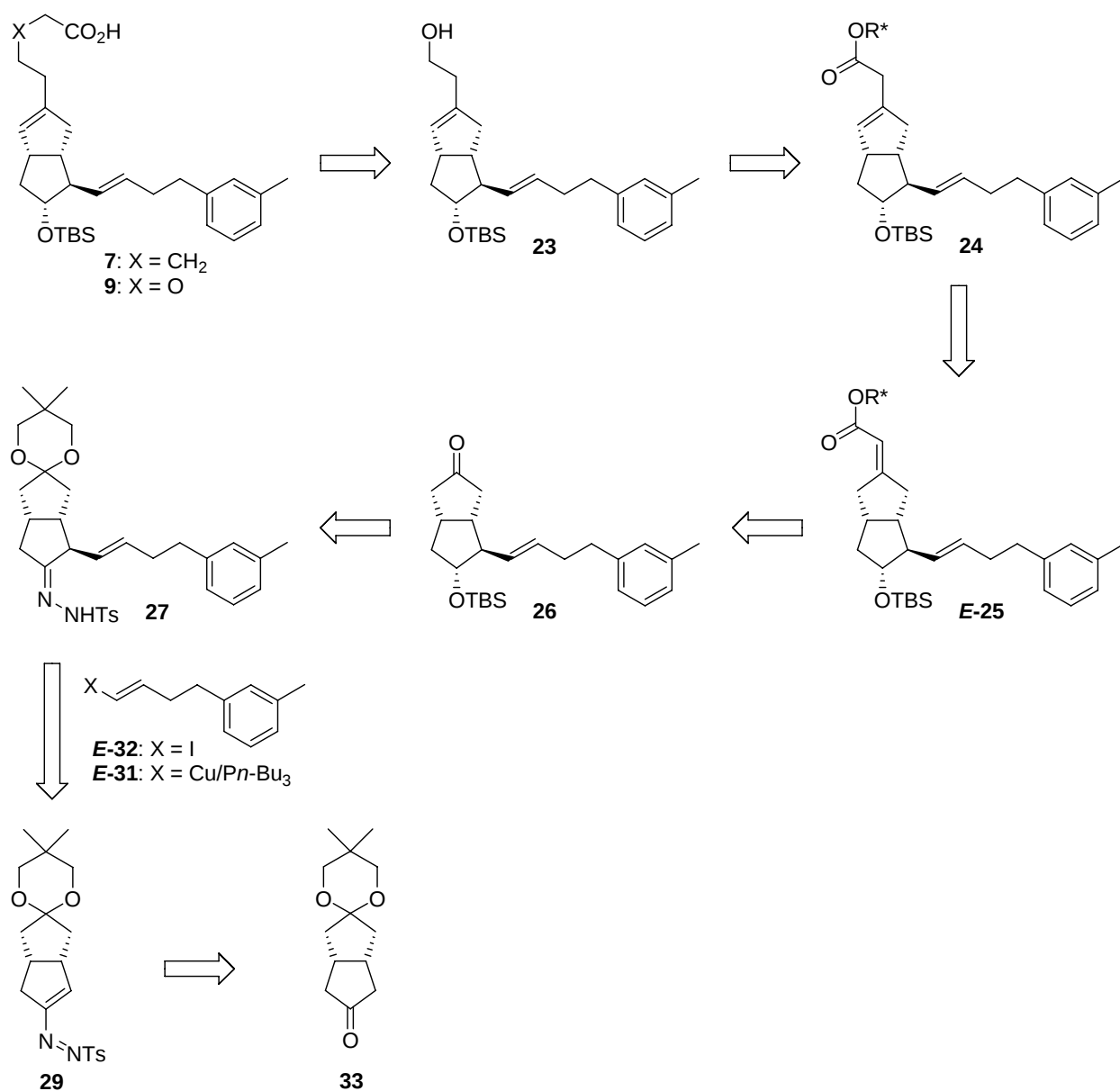


Abb. 7 Retrosynthetische Analyse von 15-Deoxy-TIC (7) und 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9).

3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) kann aus **23** nach einer bekannten Methode durch Veretherung erhalten werden.³⁸ Für die Synthese des 15-Deoxy-TIC (**7**) muss eine Substitution der primären Hydroxygruppe in **23** unter Bildung einer neuen C-C-Bindung durchgeführt werden. In der Literatur werden verschiedene Beispiele für die gelungene Substitution von Alkoholderivaten beschrieben, sodass die Darstellung von **7** auf diese Weise möglich sein sollte.³⁹ Eine solche Vorgehensweise ist bisher bei der Synthese von Isocarbacyclinderivaten nicht angewendet worden. Ein Gelingen dieser Substitution ermöglichte somit auch einen neuartigen Zugang zu diesen Verbindungen.

Der Homoallylalkohol **23** könnte durch Reduktion des β,γ -ungesättigten Esters **24** erhalten werden. Ester **24** ließe sich durch eine von unserer Arbeitsgruppe beschriebene Reaktionsfolge aus asymmetrischer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion und anschließender regioselektiver Isomerisierung der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters **E-25** aus dem Keton **26** darstellen. Das Keton **26** könnte aus dem Hydrazon **27** nach mehreren Umformungen erhalten werden.^{16,40}

Ein Schlüsselschritt der Reaktion besteht in der Anbindung der ω -Seitenkette. Durch konjugierte 1,4-Addition des Arylkupferorganyls **28** an das Azoalken **29** war es *van Bergen* gelungen die komplette ω -Seitenkette des phenylogen Carbacyclinderivats **30** in einem Syntheseschritt einzuführen (Abb. 8).⁴¹

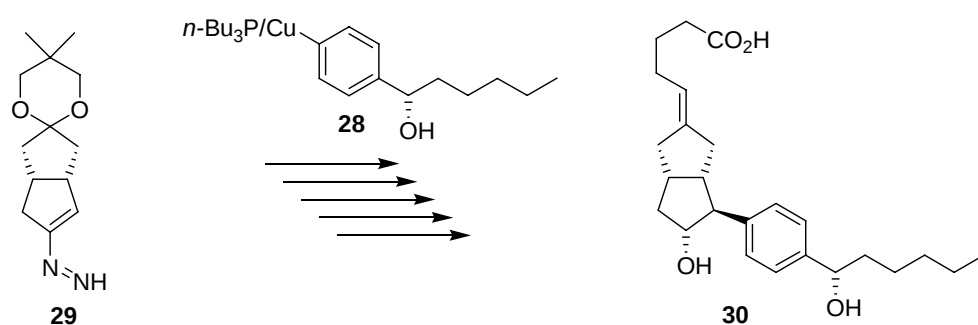


Abb. 8 Synthese des phenylogen Carbacyclins **30** nach *van Bergen*.

Analog dazu sollte das Hydrazon **27** durch Reaktion des Azoalkens **29** mit einem Alkenylkupferreagenz **E-31**, welches aus dem 1-Alkenyliodid **E-32** erzeugt werden könnte, dargestellt werden. Das Azoalken **29** kann nach einer bekannten Vorschrift aus dem Keton **33** erhalten werden (Abb. 7).⁴¹

Die Synthese des ω -Seitenkettenbausteins **E-32** sollte in wenigen, einfachen Reaktionsschritten, ausgehend von kommerziell erhältlichen Vorstufen erreicht werden.

Da bei der Synthese von dem Keton **33** ausgegangen werden sollte, mussten, anders als in den bekannten Synthesen des 15-Deoxy-TIC (**7**) von *Suzuki et al.* und *Mulzer et al.*, die Stereozentren in den Positionen 11 und 12 des Isocarbacyclingerüsts noch erzeugt werden. Die Ergebnisse von *van Bergen* deuteten allerdings darauf hin, dass diese Stereozentren selektiv mit der benötigten Konfiguration erhalten werden können.^{41,42}

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese des bizyklischen Azoalkens 29 aus dem Keton 33

4.1.1 Synthese des achiralen Ketons 33

Eine Schlüsselverbindung in der Synthese vieler Carbacyclinanaloga ist das achirale, bizyklische Keton **33**. Unter Anderem fand diese Verbindung bereits Anwendung bei Synthesen von Cicaprost (**4**)¹⁶, 16S-Iloprost (**3**)¹⁴, Carbacyclin (**2**)¹² und eines phenylogenen Carbacyclinderivats (**30**)⁴¹. Auch für die Synthesen des 15-Deoxy-TIC (**7**) und des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) sollte es als Ausgangsverbindung dienen.

Das Keton **33** enthält die gesamte bizyklische Struktur der Zielverbindungen und besitzt in wichtigen Positionen funktionelle Gruppen, welche das Einfügen der beiden Seitenketten ermöglichen. Darüber hinaus erlaubt die dachförmige Struktur des Bizeklus eine stereoselektive Funktionalisierung, da die konkave Seite, verstärkt durch die Acetalgruppe, abgeschirmt ist, sodass Angriffe bevorzugt von der konvexen Seite erfolgen (Abb. 9).

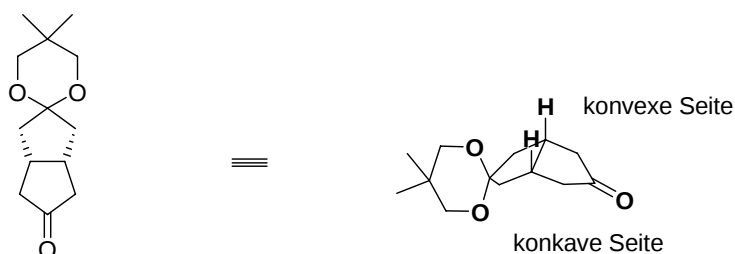


Abb. 9 Dachförmige Struktur des bizyklischen Ketons **33**.

Das Keton **33** wurde durch Acetalisierung des Diketons **34** erhalten. Das Diketon **34** kann durch Weiss-Reaktion von Glyoxal mit zwei Äquivalenten Acetondicarbonsäuredimethylester hergestellt werden; es ist aber auch kommerziell erhältlich.^{34,43,44,45}

Die Acetalisierung erfolgte nach einer von *Piers et al.* beschriebenen Methode.⁴⁶ Dazu wurde ein äquimolares Gemisch aus Diketon **34** und 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure für zwei Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dabei erhielt man eine Mischung aus Keton **33**, Diketon **34** und Diacetal **35** (Abb. 10). Laut Analyse per Gaschromatographie lagen die Verbindungen im Verhältnis 1:2:1 vor. Nach dem Abtrennen des Diketons **34** durch

Säulenchromatographie, ließ sich die verbleibende Mischung aus dem Keton **33** und dem Diacetal **35** ebenfalls säulenchromatographisch trennen. Die Ausbeute an bityklischem Keton **33** betrug 57 %.

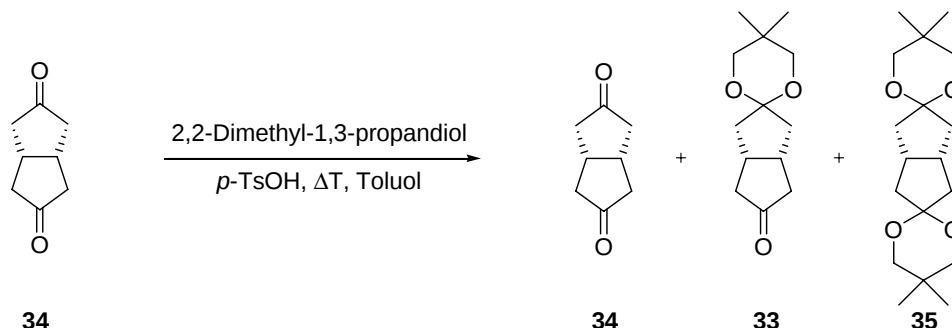


Abb. 10 Darstellung des bityklischen Ketons **33**.

4.1.2 Darstellung des chiralen Ammoniumchlorids **36**

Zur Darstellung des Silylenolethers **43** musste eines der aziden Wasserstoffatome in α -Position zur ungeschützten Ketogruppe in **33** enantioselectiv abstrahiert werden. *Koga et al.*⁴⁷ und *Gais et al.*^{40,48} haben die enantioselective Deprotonierung des bityklischen Ketons **33** mit chiralen Lithiumamiden untersucht. *Gais et al.* konnten dabei zeigen, dass das Lithiumamid des C_2 -symmetrischen Amins **40** (Abb. 12) die besten Selektivitäten lieferte.⁴⁰ Um Enantiomerenüberschüsse von bis zu 92 % zu erreichen, war allerdings die Anwesenheit eines Äquivalents Lithiumchlorid notwendig.^{49,50,51} Dieser Umstand wird durch die Bildung eines gemischten Aggregates des Lithiumamids **37** mit Lithiumchlorid erklärt, welches reaktiver und selektiver als das Monomere oder Dimere des Lithiumamids **37** ist.^{52,53,54}

Das gemischte Aggregat des Lithiumamids **37** mit LiCl kann leicht *in situ* erzeugt werden, indem das Ammoniumchlorid **36** der chiralen Base mit 1.95 Äquivalenten *n*-Butyllithium umgesetzt wird (Abb. 11). Der geringe Überschuss an Ammoniumchlorid **36** gegenüber *n*-Butyllithium verhindert dabei eine unselective Deprotonierung des eingesetzten Ketons durch nicht umgesetztes *n*-Butyllithium.

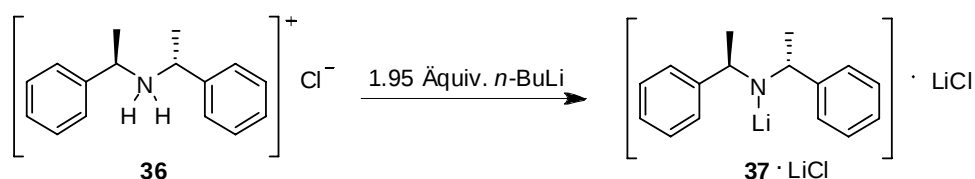


Abb. 11 Umsetzung des Ammoniumchlorids **36** mit *n*-Butyllithium.

Das Ammoniumchlorid **36** ließ sich in drei Stufen aus (*R*)-Phenylethylamin darstellen (Abb. 12).^{55,56} Im ersten Schritt wurden (*R*)-Phenylethylamin und Acetophenon in Toluol unter Zugabe einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider für 18 h zum Sieden erhitzt. In der dabei erhaltenen Mischung lagen die beiden diastereomeren Imine **38** und **39** in einem Verhältnis von 10:1 vor. Diese Mischung wurde ohne weitere Reinigung in THF bei 0 °C mit NaBH₄ reduziert. Nach Destillation wurde eine Mischung der beiden dabei entstandenen diastereomeren Amine **40** und **41** erhalten. Das Diastereomerenverhältnis von **40** und **41** lag bei 9:1. Bei der Überführung in die Hydrochloride fiel das Hydrochlorid von **40** aus, während **41** in Lösung verblieb. So wurde nach einmaliger Umkristallisation des Ammoniumchlorids **36** ein Diastereomerenüberschuss von ≥99 % erzielt. Bezogen auf (*R*)-Phenylethylamin betrug die Ausbeute an **36** 51 %.

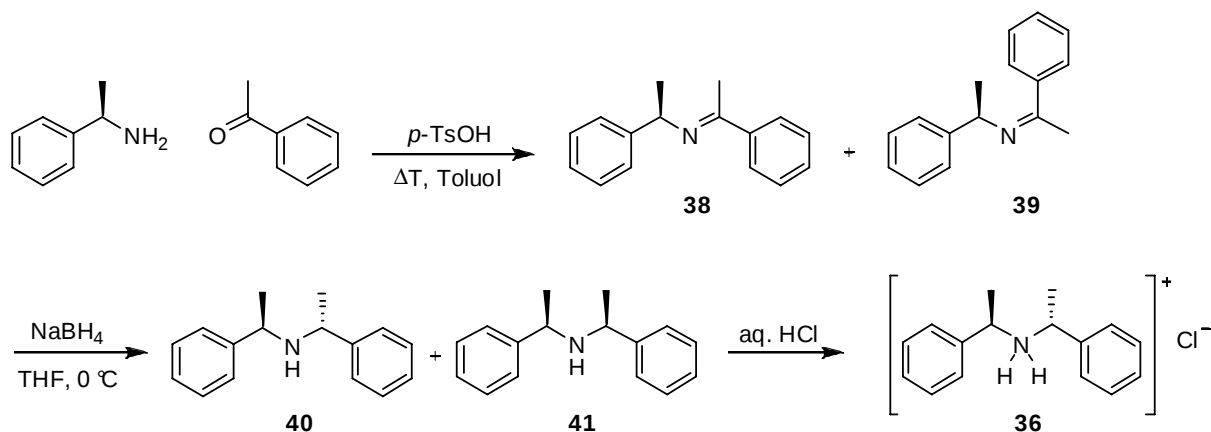


Abb. 12 Darstellung des Ammoniumchlorids **36** aus (*R*)-Phenylethylamin und Acetophenon.

4.1.3 Synthese des Silylenolethers **43** durch enantioselektive Deprotonierung von **33**

Die enantioselektive Deprotonierung des bityklichen Ketons **33** verläuft kinetisch kontrolliert und muss daher bei möglichst tiefen Temperaturen durchgeführt werden.

Zur Darstellung des Silylenolethers **43** wurde zu einer auf $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von **37**·LiCl in THF eine auf dieselbe Temperatur vorgekühlte Lösung von **33** in THF gegeben. Die aus der Deprotonierung resultierenden Lithiumenolate **42** und *ent*-**42** wurden durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid als die entsprechenden Silylenolether **43** und *ent*-**43** abgefangen (Abb. 13). Das Verhältnis der beiden Enantiomere **43** und *ent*-**43** wurde mit Hilfe eines ^1H -NMR-Shift-Experimentes unter Verwendung einer Kombination aus einem chiralen Lanthanoid-Chelatkomplex und einem Silbersalz bestimmt.^{57,58} Zur Bestimmung des Verhältnisses wurden die Signale des jeweiligen Doppelbindungsprotons verwendet (*ent*-**43**: $\delta = 4.38\text{ ppm}$; **43**: $\delta = 4.44\text{ ppm}$). Der so ermittelte Enantiomerenüberschuss betrug 90 %.

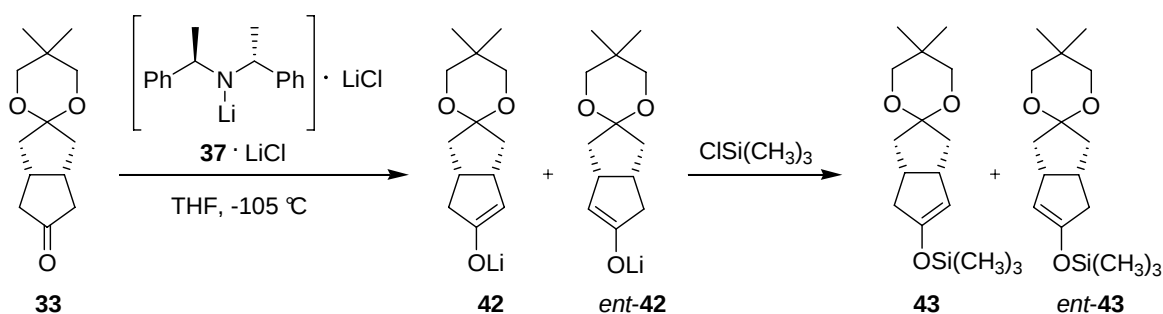


Abb. 13 Darstellung von **43** durch Enantioselektive Deprotonierung von **33**.

Zur Abtrennung des Amins **40** von Silylenolether **43** wurde eine Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt. Da **43** an Kieselgel teilweise unter Bildung von **33** hydrolysiert wird, musste die Chromatographie möglichst schnell durchgeführt werden. Die Ausbeute an Silylenolether **43** betrug 78 %.

4.1.4 Synthese des α -Chlorketons **44**

Silylenolether lassen sich mit *N*-Halogensuccinimiden in guten Ausbeuten in die entsprechenden α -Halogenketone überführen.^{59,60}

Entsprechend sollte das α -Chlorketon **44** durch Reaktion von **43** mit *N*-Chlorsuccinimid

dargestellt werden. Basierend auf mechanistischen Studien von *Chan et al.* muss man bei dieser Reaktion davon ausgehen, dass neben dem gewünschten Chlorketon **44** zunächst auch zwei isomere, chlorhaltige Silylenolether entstehen.⁶¹ Diese können aber durch Hydrolyse in das gewünschte Produkt **44** überführt werden (Abb. 14).

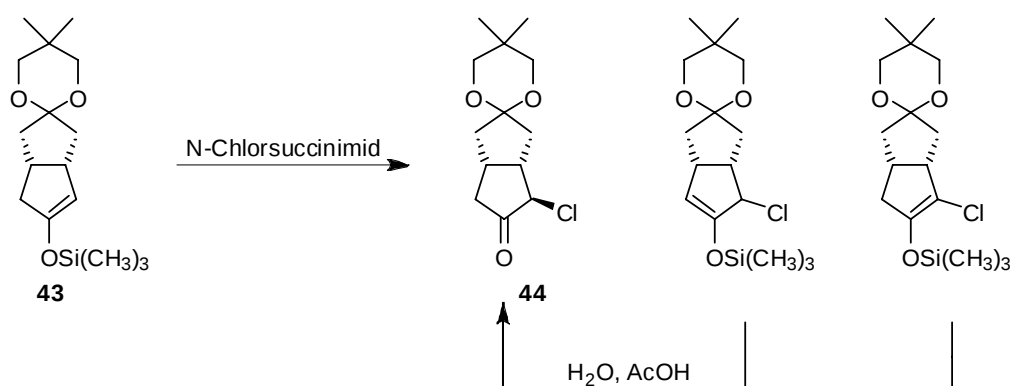


Abb. 14 Darstellung des α -Chlorketons **44**.

Der Silylenolether **43** wurde in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit *N*-Chlorsuccinimid umgesetzt. Das entstandene Produktgemisch wurde anschließend in THF bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser und Essigsäure hydrolysiert, wobei aus den Zwischenprodukten ebenfalls das gewünschte α -Chlorketon **44** entstand. Nach Umkristallisation aus einer Mischung aus Diethylether und *n*-Hexan bei $-26\text{ }^\circ\text{C}$ fiel **44** als farbloser Feststoff aus. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch Gaschromatographie an chiraler Phase bestimmt und betrug 91 %. Durch mehrmaliges Umkristallisieren konnte **44** mit einem ee von 98 % in einer Ausbeute von 59 % erhalten werden.

Das Chloratom wird bei dieser Reaktion selektiv auf der konvexen Seite des bicyklischen Gerüsts an der Stelle, an der sich die Doppelbindung des Silylenolethers **43** befunden hat, eingeführt. Die Konfiguration des α -Chlorketons **44** wurde von *Lerm* durch NOE-Experimente bestimmt.⁶² Diese Messungen ergaben, dass das Kohlenstoffatom, welches das Chloratom trägt die *R*-Konfiguration besitzt. *Lerm* stellte auch fest, dass die Reinigung des α -Chlorketons durch Chromatographie zu einer Epimerisierung am Chloratom tragenden Kohlenstoffatom führte und nur geringe Ausbeuten von 40 % lieferte, sodass von einer säulenchromatographischen Reinigung des α -Chlorketons **44** abzuraten ist.

4.1.5 Darstellung des α -Chlortosylhydrazons **45**

Das α -Chlortosylhydrazon **45** wurde durch Reaktion des Chlorketons **44** mit einem Äquivalent *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Diethylether bei 0 °C in 91 % Ausbeute erhalten (Abb. 15). Die eindeutige Charakterisierung von **45** erfolgte durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, sowie anhand der IR- und MS-Daten. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte neben dem gewünschten Produkt eine geringe Menge an Nebenprodukten. Da aber von *Lerm* berichtet wurde, dass sich das α -Chlortosylhydrazon **45** an Kieselgel zersetzt, wurde keine chromatographische Reinigung durchgeführt.⁶² Eine Reinigung durch Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen gelang nicht. Die leichte Verunreinigung der Substanz zeigte aber keinen Einfluss auf den Verlauf nachfolgender Reaktionen.

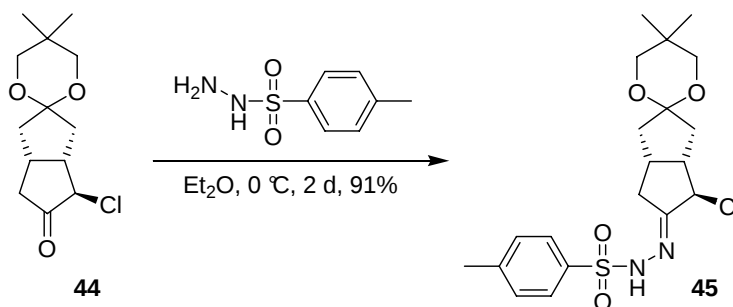


Abb. 15 Darstellung des α -Chlortosylhydrazons **45**.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses anhand einer gaschromatographischen Analyse an chiraler Phase war nicht möglich, da **45** auch hier der Zersetzung unterlag. In Substanz war das α -Chlortosylhydrazon **45** bei –26 °C mehrere Monate stabil. Wie *Kramp* beobachtete, trat allerdings in Lösung innerhalb von zehn Tagen Zersetzung auf.⁵⁶

4.1.6 Darstellung des Azoalkens **29**

Durch die Einwirkung schwacher Basen auf das α -Chlortosylhydrazon **45** spaltet dieses in einer 1,4-Eliminierung unter Bildung des Azoalkens **29** Chlorwasserstoff ab.

Zur Darstellung des Azoalkens **29** wurde eine Suspension von **45** in Diethylether mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wurde solange gerührt, bis

sich der Feststoff vollständig aufgelöst und sich eine klare, gelbe organische Phase gebildet hatte. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man Azoalken **29** in 95 % Ausbeute als gelben Feststoff. Laut ^1H -NMR-Spektroskopie wurde **29** dabei in hinreichender Reinheit erhalten.

Das Azoalken **29** kann unter Argon bei $-26\text{ }^\circ\text{C}$ mehrere Wochen gelagert werden. Es zersetzt sich jedoch bei Raumtemperatur bereits nach wenigen Stunden. Die Messung von NMR-Spektren sollte unverzüglich nach Vorbereitung der Probe erfolgen, da in Lösung bereits nach kürzester Zeit die Zersetzung von **29** auftritt. Als Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie empfiehlt sich C_6D_6 , da die Zersetzung in diesem Lösungsmittel vergleichsweise langsam zu verlaufen scheint.

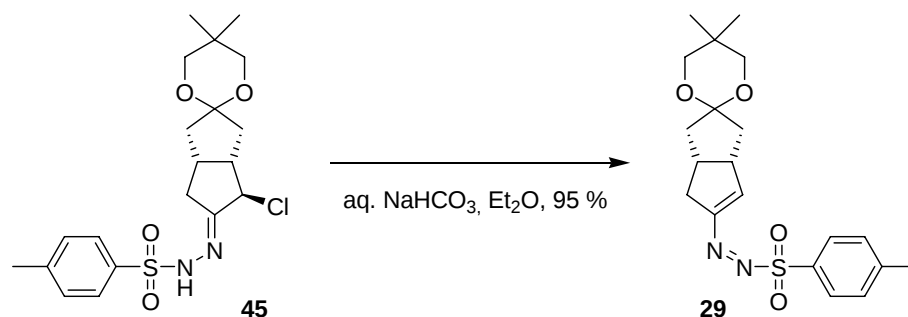


Abb. 16 Darstellung des Azoalkens **29**.

4.2 Synthese des ω -Seitenkettenbausteins

Als Baustein für die Anbindung der ω -Seitenkette durch konjugierte 1,4-Addition wurde das Alkenylkupferreagenz **E-31** benötigt. Dieses sollte durch Transmetallierung aus dem entsprechenden Lithiumorganyl **E-46** zugänglich sein. Durch Iod / Lithium-Austausch kann **E-46** aus dem 1-Alkenyliodid **E-32** erhalten werden (Abb. 17).

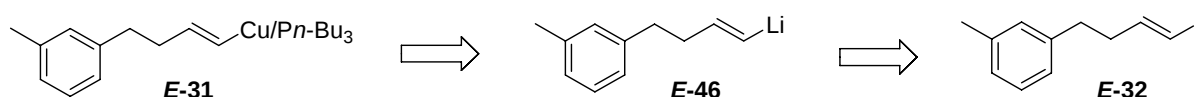


Abb. 17 Mögliche Reaktionssequenz zur Darstellung des Alkenylkupferreagenz **E-31**.

Takai et al. berichteten von einer Methode, die es erlaubt, 1-Alkenyliodide in einem einstufigen Prozess aus Aldehyden mit Iodoform in Anwesenheit eines Überschusses an

Chromdichlorid herzustellen (Abb. 18).^{63,64} Dabei gelingt es in einem Schritt, den Aldehyd um ein Kohlenstoffatom zu verlängern und das Iodatome in der terminalen Position einzuführen. Laut *Takai et al.* entstehen die 1-Alkenyliodide bei dieser Reaktion in guten Ausbeuten und *E*-Selektivitäten von bis zu 95:5.⁶³

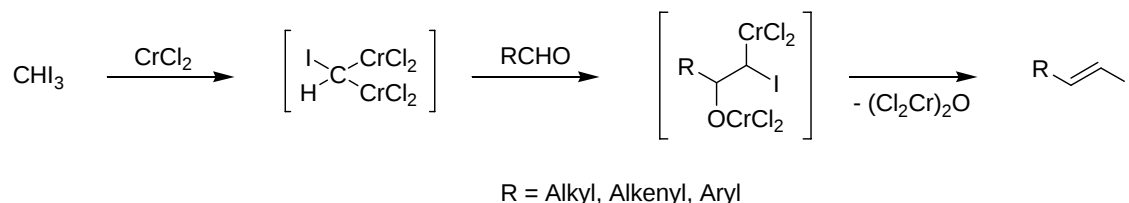


Abb. 18 Umwandlung von Aldehyden zu den homologen 1-Iodalkenen nach *Takai*.

Wie die retrosynthetische Analyse zeigt (Abb. 19), musste für die Synthese des 1-Iodalkens **E-32** zunächst der Aldehyd **47** hergestellt werden.

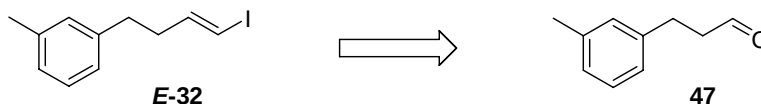


Abb. 19 Retrosynthetische Analyse des ω -Seitenkettenbausteins **E-32**.

4.2.1 Darstellung von Aldehyd 47

Die Synthese des Aldehyds **47** wurde bereits von *Jeffery* beschrieben.⁶⁵ Dieser Anleitung entsprechend, wurde 3-Iodtoluol (**48**) mit Prop-2-en-1-ol (**49**) unter Palladium-Katalyse bei 30 °C in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel zusammen mit Tetrabutylammoniumchlorid und Natriumhydrogencarbonat umgesetzt (Abb. 20). Dabei wurde der Aldehyd **47** in 80 % Ausbeute erhalten. Als Präkatalysator diente Palladiumacetat.

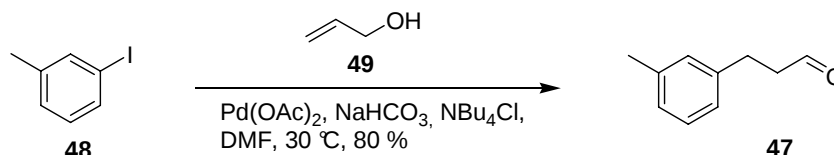


Abb. 20 Darstellung des Aldehyds **47** durch Heck-Reaktion.

Bei dieser Umwandlung handelt es sich um eine Heck-Reaktion, die unter, von *Jeffery* entwickelten, Bedingungen durchgeführt wird.

Die Heck-Reaktion ist eine unter Palladium-Katalyse ablaufende Kreuzkupplungsreaktion, welche die Arylierung metallfreier Olefine durch Arylhalogenide ermöglicht.⁶⁶ Mechanistisch verläuft die Heck-Reaktion analog zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen (Abb. 21).⁶⁶ Der aus einer Pd(II)-Verbindung *in situ* erzeugte Pd(0)-Katalysator wird zunächst in einer oxidativen Addition in die C-X Bindung des verwendeten Arylhalogenides eingeschoben. Die daraus gebildete Pd(II)-Spezies greift nun unter Insertion die Doppelbindung des Olefins an, sodass eine Alkylpalladium(II)-Spezies entsteht. Diese unterliegt der β -Hydrid-Eliminierung. Dabei wird ein Hydridopalladium(II)-Komplex (HPd(II)L₂X) abgespalten, während gleichzeitig als Produkt ein 1-aryliertes Olefin entsteht. Durch reduktive Eliminierung mit Base wird aus dem Hydridopalladium(II)-Komplex der aktive Palladium(0)-Katalysator zurückgebildet.

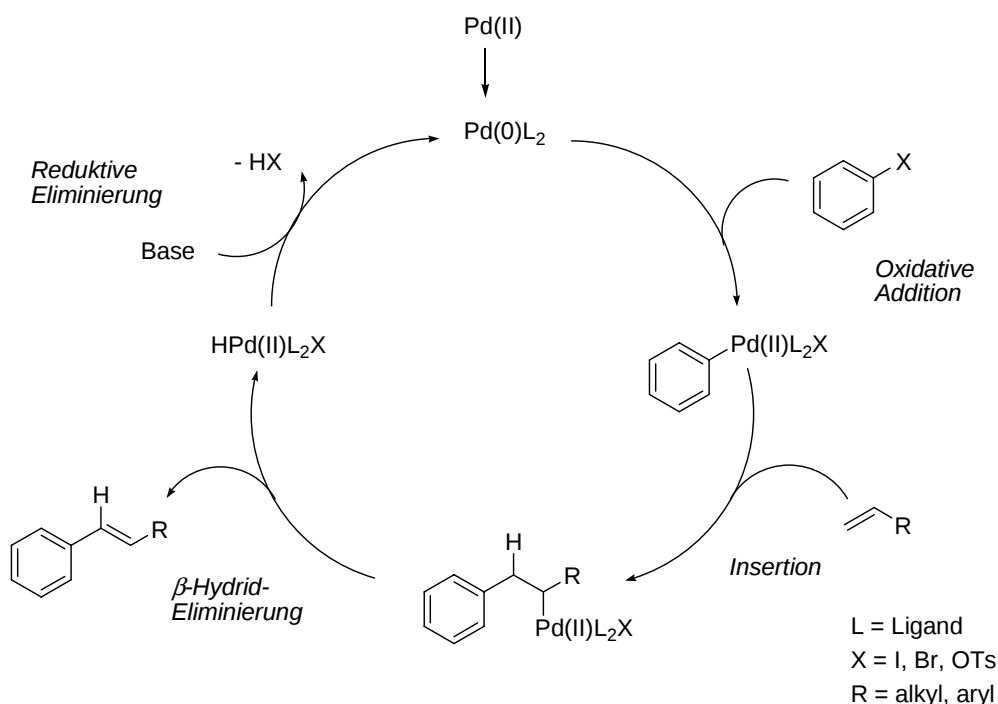


Abb. 21 Mechanismus der Heck-Reaktion.

Verwendet man bei der Heck-Reaktion allylische Alkohole als Olefinkomponente, erhält man nicht die entsprechenden 1-arylierten Olefine, sondern Carbonylverbindungen als oftmals einziges Produkt (Abb. 22).^{67,68,69} Dies resultiert daraus, dass bei der β -Hydrid-Eliminierung jener Wasserstoff abgespalten wird, welcher an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden ist wie

die Hydroxygruppe des Allylalkohols. Dadurch entsteht zunächst ein Enol, welches zur Carbonylverbindung tautomerisiert.⁶⁶ So entsteht bei der Reaktion des allylischen Alkohols Prop-2-en-1-ol (**49**) mit 3-Iodtoluol (**48**) der Aldehyd **47** (Abb. 22).

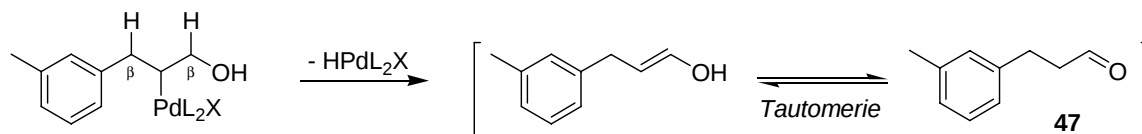


Abb. 22 Verlauf der β -H-Eliminierung bei der Synthese von **47**.

In der Regel müssen Heck-Reaktionen bei ca. 100 °C durchgeführt werden.⁶⁶ Die von *Jeffery* vorgestellte Methode erlaubt es, die Reaktion unter milderen Bedingungen bei etwa 30 °C durchzuführen.⁶⁵ Als Base zur Regeneration des Pd(0)-Katalysators wird Natriumhydrogencarbonat verwendet, welches nicht in *N,N*-Dimethylformamid löslich ist. Daher wird mit Tetrabutylammoniumchlorid ein fest / flüssig-Phasentransferkatalysator verwendet, welcher den Eintritt des Hydrogencarbonats in die Lösung ermöglicht. Wie *Jeffery* zeigen konnte, findet in Abwesenheit des Phasentransferkatalysators keine Reaktion statt.⁶⁵

4.2.2 Darstellung des 1-Alkenyliodids **E-32** durch Takai-Reaktion

Zur Darstellung des 1-Alkenyliodids **E-32** nach der Methode von *Takai* (Abb. 18) wurde der Aldehyd **47** mit Iodoform und 5.6 Äquivalenten Chromdichlorid in absolutem THF bei 0 °C umgesetzt. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie wurde in 42 % Ausbeute eine Mischung der beiden Isomere **E-32** und **Z-32** erhalten (Abb. 23).

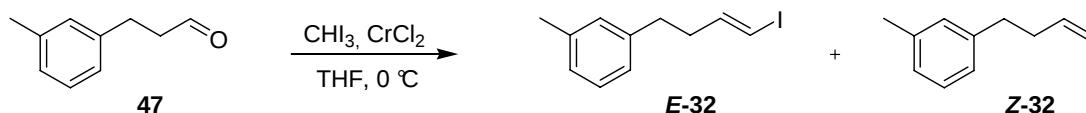


Abb. 23 Anwendung der Takai-Reaktion auf die Synthese von **E-32**.

Das Vorliegen beider Isomere war im ^1H -NMR-Spektrum der Mischung deutlich zu erkennen. Die Zuordnung erfolgte anhand der olefinischen Protonen der beiden Isomere. Dabei wiesen die beiden olefinischen Protonen von **E-32** eine gemeinsame Kopplungskonstante von $J = 14.6$ Hz auf, während der Wert für die olefinischen Protonen der **Z**-Verbindung $J = 9.9$ Hz betrug.

Das Verhältnis der beiden Isomere wurde ebenfalls dem ^1H -NMR-Spektrum entnommen und betrug 93:7, wobei die *E*-konfigurierte Verbindung das Hauptisomer bildete. Die erzielte Selektivität lag damit im Rahmen der von *Takai* für ähnliche Substrate bei dieser Reaktion beschriebenen Werte.^{63,64}

Die beiden Isomere *E*-32 und *Z*-32 ließen sich allerdings erst durch HPLC an chiraler Phase trennen. Da diese Methode sehr aufwändig und kostspielig ist, sollte eine Methode gesucht werden, welche es ermöglicht, nur das gewünschte, *E*-konfigurierte Isomer *E*-32 zu erhalten. Auf eine Optimierung von Ausbeute und Selektivität bei der *Takai*-Reaktion wurde daher verzichtet.

4.2.3 Alternative Methode zur Darstellung von *E*-32

Brown et al. haben zur selektiven Darstellung von *E*-konfigurierten 1-Alkenyliodiden eine Methode beschrieben, bei der durch Hydroborierung eines Alkins mit einem raumbeanspruchenden Boranderivat, wie z. B. Catecholboran, zunächst eine *E*-konfigurierte 1-Alkenylboronsäure erzeugt wird.⁷⁰ Durch anschließende Iodolyse der 1-Alkenylboronsäure kann das entsprechende 1-Alkenyliodid hergestellt werden (Abb. 24). In den meisten Fällen wird dabei selektiv das *E*-konfigurierte 1-Alkenyliodid erhalten.^{71,72}

Da diese Methode bei der Synthese des 1-Iodalkens *E*-32 zur Anwendung kommen sollte, musste zunächst das Alkin **50** hergestellt werden (Abb. 24).

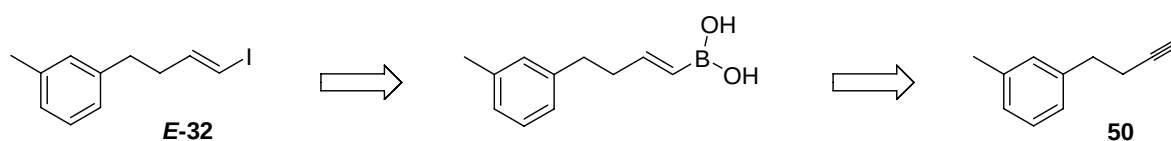


Abb. 24 Mögliche Darstellung des 1-Iodalkens *E*-32 durch Hydroborierung des Alkins **50**.

4.2.4 Darstellung des Alkins **50** aus Aldehyd **47** mit Trimethylsilyldiazomethan (**51**)

Es sind verschiedene Methoden bekannt, mit denen terminale Alkine durch Homologisierung eines Aldehyds dargestellt werden können. Daher sollte Aldehyd **47** für die Synthese des Alkins **50** verwendet werden.

Die Transformation eines Aldehyds zum Alkin wird oft nach den Methoden von *Corey* und *Fuchs*,⁷³ *Ohira* und *Bestmann*^{74,75} oder *Michel* und *Rassat*⁷⁶ durchgeführt. Allerdings werden

bei diesen Methoden phosphorhaltige Reagenzien verwendet, welche meist erst hergestellt werden müssen. Außerdem erschweren in einigen Fällen die phosphorhaltigen Rückstände der Reaktionen die Reinigung des Produktes.

Colvin et al. berichteten als erste von der Möglichkeit, terminale Alkine mit Hilfe von Trimethylsilyldiazomethan (**51**) aus Aldehyden herzustellen.⁷⁷ Bei der Reaktion fallen keine schwer abzutrennenden Rückstände an. Daher sollte diese Methode zur Darstellung des Alkins **50** aus dem Aldehyd **47** verwendet werden.

Trimethylsilyldiazomethan (**51**) ist kommerziell erhältlich; es sind aber auch verschiedene Methoden für seine Darstellung bekannt.^{78,79}

Das Alkin **50** wurde nach der von *Colvin et al.* vorgestellten Methode aus Aldehyd **47** synthetisiert. Dabei wurde eine 2.0 M Lösung von **51** in *n*-Hexan verwendet. Der von *Colvin et al.* für die Reaktion vorgeschlagene Mechanismus ist in Abb. 25 dargestellt. Zunächst wird Trimethylsilyldiazomethan (**51**) durch eine Lithiumbase deprotoniert. Die entstehende Lithiumverbindung **52** greift den Aldehyd **47** nukleophil am Carbonylkohlenstoffatom an. Daraus resultiert das α -Diazoalkoxid **53**, welches unter Eliminierung von Lithiumtrimethylsilanolat (TMSOLi) das Diazoalken **54** bildet. Durch anschließende Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung entsteht, unter Abspaltung von Stickstoff, das zu **47** homologe Alkin **50**.^{80,81,82}

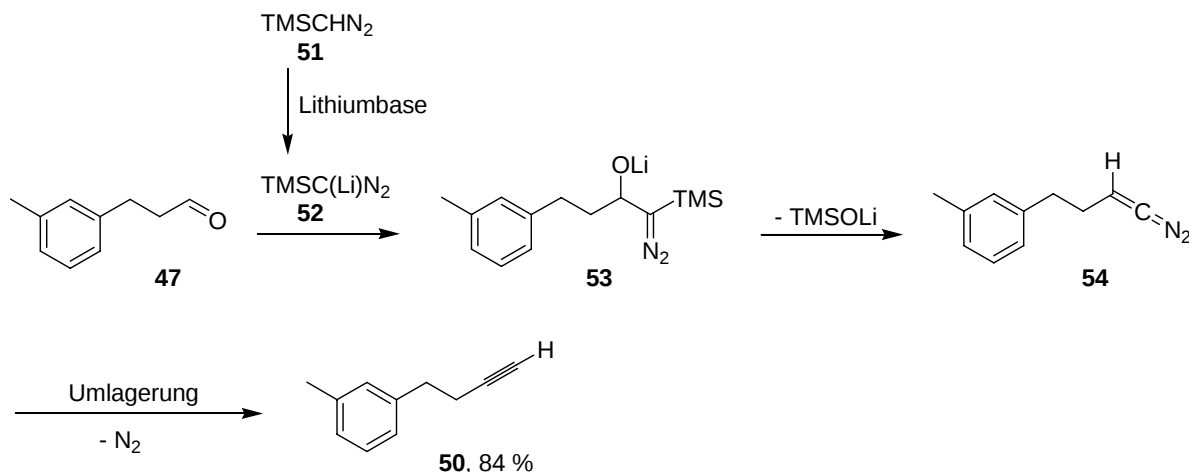


Abb. 25 Verlauf der Reaktion von **47** mit **51** zur Darstellung von Alkin **50**.

Zur Darstellung von Alkin **50** aus dem Aldehyd **47** wurde die Lithiumverbindung **52** durch Deprotonierung von **51** mit *n*-Butyllithium erzeugt. Nach der Zugabe des Aldehyds **47** zu der Lösung von **52** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen. Das Alkin **50** wurde nach Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 84 % isoliert, während *Colvin et al.*⁷⁷ und

*Ohira et al.*⁸¹ für die Umsetzung von Aldehyden zu den homologen terminalen Alkinen nur Ausbeuten von 30 % bis 61 % beschrieben haben.

Laut *Shioiri et al.*⁸² ist es durch eine veränderte Arbeitsvorschrift möglich, bei der Umsetzung von Aldehyden mit **52** Ausbeuten von bis zu 90 % zu erzielen. Dabei wird zum einen Lithiumdiisopropylamid anstatt *n*-Butyllithium zur Deprotonierung von **51** verwendet, zum anderen wird, nachdem die gesamte Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, nicht nur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, sondern für drei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Interessanterweise führte die Anwendung dieser Modifikationen bei der Durchführung der oben angegebenen Reaktion zu einer schlechteren Ausbeute von nur 69 % des Alkins **50**.

4.2.5 Darstellung des Alkins **50** nach der Methode von Wang

Da die 2.0 M Lösung des Trimethylsilyldiazomethans (**51**) in *n*-Hexan recht teuer ist, aber größere Mengen des Alkins **50** synthetisiert werden sollten, wurde nach einer preiswerteren Methode zur Darstellung von **50** gesucht. Es bot sich an, eine Methode anzuwenden, bei der wiederum der Aldehyd **47** als Ausgangsmaterial dienen konnte.

Wang et al. haben eine Methode vorgestellt, mit der Alkine in einer dreistufigen Reaktionsfolge durch Homologisierung von Aldehyden hergestellt werden können.⁸³ Nach dieser Vorschrift wurde der Aldehyd **47** in das Alkin **50** überführt.

Im ersten Schritt dieser Reaktionssequenz fand ein nukleophiler Angriff des Trichlormethylanions **55** an das Carbonylkohlenstoffatom des Aldehyds **47** statt, wobei der Trichloralkohol *rac*-**56** gebildet wurde (Abb. 26).^{83,84}

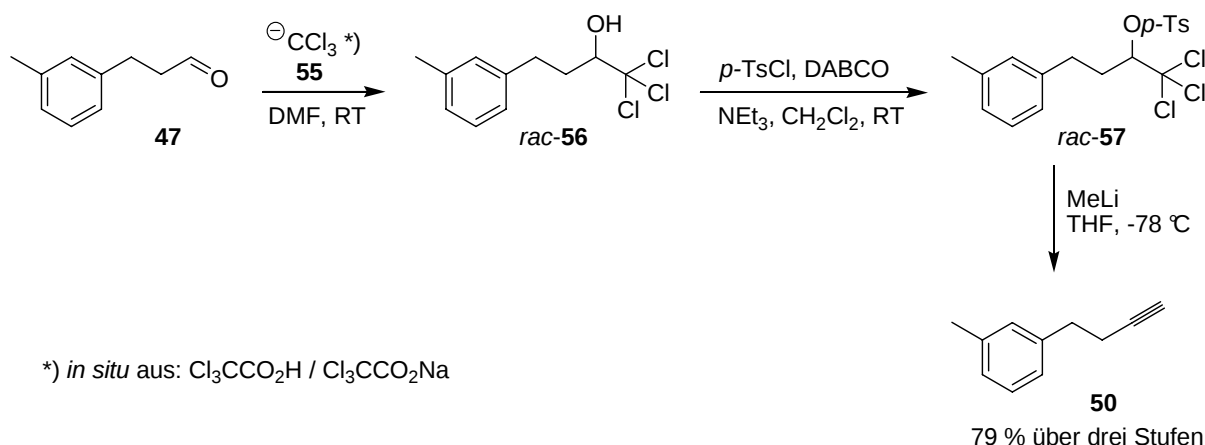


Abb. 26 Darstellung von **50** nach der Methode von Wang.

Das Trichlormethylanion **55** wurde *in situ* durch Decarboxylierung von Trichloressigsäure in *N,N*-Dimethylformamid durch die Zugabe von Natriumtrichloracetat erzeugt. Diese Methode zur Generierung des Anions **55** wurde zuerst von *Corey et al.* beschrieben.⁸⁵ Die ungewöhnliche Stabilität des stark basischen **55** in protischer Umgebung wurde damit erklärt, dass das Proton der Trichloressigsäure durch eine Wasserstoffbrückenbindung stark an *N,N*-Dimethylformamid gebunden wird.

Nach Zugabe des Natriumsalzes zu der Reaktionslösung aus Aldehyd **47** und Trichloressigsäure in *N,N*-Dimethylformamid war bei Raumtemperatur Gasentwicklung zu beobachten. Nach etwa drei Stunden war per Gaschromatographie kein Aldehyd **47** mehr zu detektieren und die Reaktion somit vollständig abgelaufen.

Der Trichloralkohol *rac*-**56** wurde anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und Triethylamin in Dichlormethan mit einer katalytischen Menge DABCO in das Trichlortosylat *rac*-**57** überführt (Abb. 26). *Wang et al.* hatten berichtet, dass die Tosylierung der Trichloralkohole ohne Verwendung von DABCO nur in sehr schlechten Ausbeuten verlief, und dies auf die starke sterische Behinderung durch die drei, der Hydroxygruppe benachbarten, Chloratome zurückgeführt.⁸³ Mit DABCO erzielten sie allerdings gute bis sehr gute Ausbeuten an Trichlor-*p*-toluolsulfonaten. Bemerkenswert ist, dass laut *Wang et al.* ausschließlich DABCO, und nicht die sehr ähnlichen Basen DBN und DBU, zu einer Verbesserung der Ausbeute führte.⁸³

Das Trichlortosylat *rac*-**57** wurde schließlich durch Eliminierung mit einem Überschuss an Methyllithium in THF unter Rühren bei zunächst $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend bei Raumtemperatur in das Alkin **50** überführt.

Die Eliminierung läuft dabei in mehreren Schritten ab (Abb. 27).⁸³ Zunächst wird eines der Chloratome von **57** durch Lithium ersetzt, wodurch das Carbenoid **58** entsteht. **58** spaltet *p*-Toluolsulfonat als Lithiumsalz ab. So entsteht das Vinyldichlorid **59**, welches unter Eliminierung von Chlorwasserstoff das 1-Chloralkin **60** bildet.

Unter Einwirkung der Lithiumbase entsteht aus **60** die analoge Lithiumverbindung, welche bei wässriger Aufarbeitung protoniert wird und so das gewünschte Alkin **50** liefert. Alkin **50** wurde so, ausgehend von dem Aldehyd **47**, nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer Gesamtausbeute über drei Stufen von 79 % erhalten (Abb. 26).

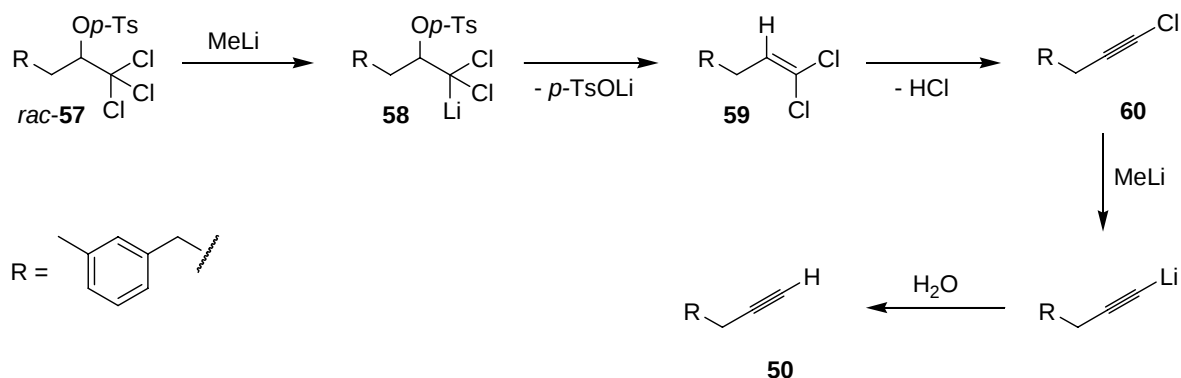


Abb. 27 Verlauf der Eliminierung von Trichlortosylat **57** zu Alkin **50**.

Sowohl der Trichloralkohol *rac*-**56** als auch das Trichlortosylat *rac*-**57** wurde als Rohprodukt in die jeweils folgende Reaktion eingesetzt. Lediglich kleinere Mengen von *rac*-**56** und *rac*-**57** wurden per Säulenchromatographie gereinigt und dienten der vollständigen Charakterisierung dieser Verbindungen.

Auch *Lerm* hatte diese Methode zur Darstellung eines Alkins bei der Synthese des Cicaprost (**4**) verwendet.¹⁶

Das Alkin **50** konnte sowohl durch die Verwendung von Trimetylsilyldiazomethan (**51**), als auch mit der Methode von *Wang* in guten Ausbeuten aus dem Aldehyd **47** erhalten werden. Nun sollte Alkin **50** durch Hydroborierung und anschließende Iodolyse in das 1-Alkenyliodid *E*-**32** überführt werden (Abb. 24).

4.2.6 Darstellung des 1-Alkenyliodids *E*-**32** durch Hydroborierung

Nach der von *Brown et al.* beschriebenen Methode, wurde das Alkin **50** zur Synthese des 1-Iodalkens *E*-**32** zunächst mit Catecholboran (**61**) bei 70 °C ohne Lösungsmittel umgesetzt.^{70,71} Dabei wurde der Alkenylboronsäureester *E*-**62** gebildet (Abb. 28). Im ¹H-NMR-Spektrum der, durch Hydrolyse von *E*-**62** erhaltenen, freien Alkenylboronsäure *E*-**63** waren ausschließlich Doppelbindungssignale mit einer für *E*-konfigurierte Doppelbindungen typischen Kopplungskonstante von $J = 17.6$ Hz zu sehen.

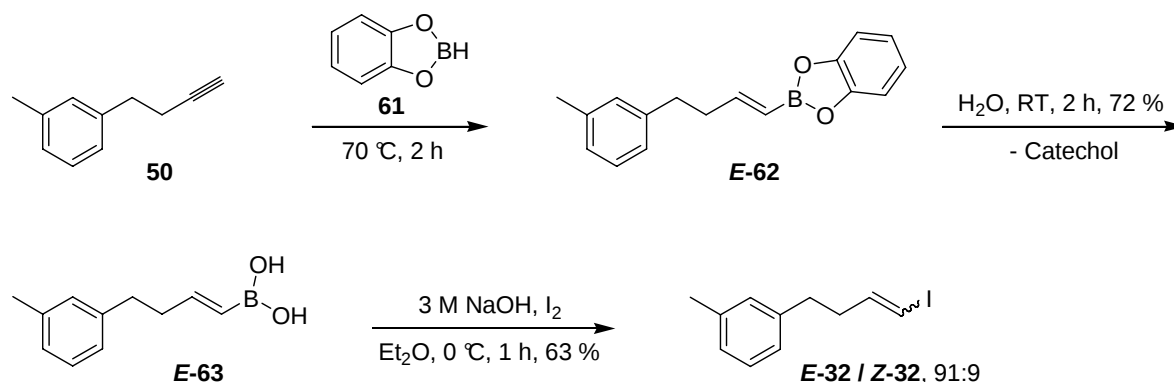


Abb. 28 Hydroborierung des Alkins **50** und anschließende Iodolyse.

Bei der Addition des Catecholborans (**61**) an die Dreifachbindung eines Alkins greift das Boratom, wegen der Raumbeanspruchung des Catecholborans (**61**), ausschließlich am weniger substituierten Kohlenstoffatom des Alkins an. Die Hydroborierung verläuft dabei in einer *syn*-Addition. Der entstehende Ester der Alkenylboronsäure weist ausschließlich die *E*-Konfiguration auf.⁷⁰ Die Hydrolyse des Alkenylboronsäureesters verläuft unter Retention, sodass die entstehende Alkenylboronsäure ebenfalls die *E*-Konfiguration besitzt.

Die Alkenylboronsäure **E-63** wurde dann mit 3 M Natronlauge und einer Lösung von elementarem Iod in Diethylether umgesetzt.⁷¹ Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man in 63 % Ausbeute eine Mischung von **E-32** und **Z-32** im Verhältnis 91:9 (Abb. 28). Das Verhältnis wurde anhand der Signale der Doppelbindungsprotonen im ¹H-NMR-Spektrum der Mischung bestimmt. Eine Trennung der beiden Isomere zur Isolierung des reinen **E-32** wurde nicht durchgeführt.

Die Iodolyse verlief demnach nicht, wie in den meisten von *Brown et al.* beschriebenen Fällen, unter kompletter Retention der Konfiguration.^{71,72} Zum Teil wurde aus der *E*-konfigurierten Alkenylboronsäure **E-63** auch das *Z*-konfigurierte Alkenyliodid **Z-32** gebildet. Auch *Brown et al.* hatten bereits von einem Fall berichtet, bei dem nach der Iodolyse einer *E*-konfigurierten Boronsäure neben dem *E*- auch das *Z*-konfigurierte Alkenyliodid entstanden war.⁷²

4.2.7 Darstellung des 1-Alkenyliodids **E-32** durch Hydrozirkonierung

Nach einer anderen Methode zur Darstellung von 1-Alkenyliodiden werden Alkine durch Hydrozirkonierung mit dem Schwartz-Reagenz (HZrCp₂Cl)^{86,87,88} zunächst zu einer

1-Alkenylzirkoniumverbindung umgesetzt. Aufgrund der großen Raumbeanspruchung der Cyclopentadienylgruppen des Schwartz-Reagenz, erfolgt bei terminalen Alkinen der Angriff des Zirkoniums regioselektiv am endständigen Kohlenstoffatom.^{89,90,91} Es findet eine *syn*-Addition der Zr-H-Bindung an die Dreifachbindung statt, welche ausschließlich die *E*-konfigurierte 1-Alkenylzirkoniumverbindung liefert.⁹¹ Die anschließende Iodolyse der Zr-C-Bindung verläuft stets unter vollständiger Retention der Konfiguration, sodass selektiv das *E*-konfigurierte 1-Alkenyliodid erhalten wird (Abb. 29).^{89,90,92,93}

Das 1-Alkenyliodid **E-32** wurde nach dieser Methode aus dem Alkin **50** mit Dichlormethan als Lösungsmittel in einer Ausbeute von 76 % dargestellt (Abb. 29). Für die Iodolyse wurde dabei ein Überschuss an elementarem Iod verwendet. Das eingesetzte Schwartz-Reagenz wurde käuflich erworben.

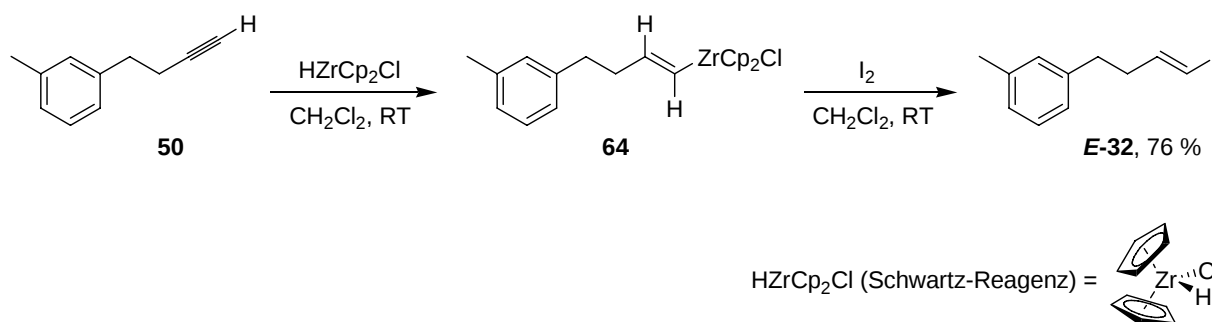


Abb. 29 Darstellung von **E-32** durch Hydrozirkonierungs-Iodierungs-Reaktion.

Von Schwartz wurde als Lösungsmittel für Hydrozirkonierungsreaktionen ursprünglich THF verwendet.⁸⁹ Bei der Durchführung dieser Reaktion in THF wurde **E-32** allerdings nur in 65 % Ausbeute erhalten. Durch die Verwendung von Dichlormethan⁹⁴ konnte die Ausbeute somit deutlich verbessert werden.

Diese Hydrozirkonierungs-Iodierungs-Reaktion lieferte ausschließlich das gewünschte *E*-konfigurierte 1-Iodalken **E-32**. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte keine Spuren der *Z*-konfigurierten Verbindung. Auch ein ^1H -NMR-Spektrum der 1-Alkenylzirkoniumverbindung **64** (Abb. 29) zeigte ausschließlich die entsprechende *E*-konfigurierte Verbindung. Die beiden olefinischen Protonen wiesen eine gemeinsame Kopplungskonstante von $J = 18.0$ Hz auf.

Bei **E-32** handelt es sich um eine farblose Flüssigkeit, die sich allerdings bereits nach kurzer Zeit, auch bei einer Temperatur von $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$, violett verfärbt. Anhand von ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren, sowie Elementaranalyse konnte das 1-Alkenyliodid **E-32** vollständig charakterisiert werden.

4.3 Anbinden der ω -Seitenkette

Basierend auf Arbeiten von *Fuchs et al.*, welche die erste konjugierte 1,4-Addition eines Kupferorganyls an ein Azoalken beschrieben haben,⁹⁵ gelang *van Bergen* die Synthese des Carbacyclinderivats **30** (Abb. 8).⁴¹ Vor kurzem haben auch *Kim* und *Kramp* in unserer Arbeitsgruppe diese Methode bei der Synthese des Carbacyclins (**2**) bzw. des 16S-Iloprost (**3**) eingesetzt.^{14,16}

Auch bei der Synthese des 15-Deoxy-TIC (**7**) und des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) sollte diese Methode angewendet werden. Dafür musste eine 1,4-Addition eines, aus dem 1-Alkenyliodid **E-32** gewonnenen, Kupferorganyls an das bitykliche Azoalken **29** erreicht werden (Abb. 17).

4.3.1 Darstellung des Tosylhydrazons **27** durch konjugierte 1,4-Addition

Zur Darstellung des Kupferorganyls **E-31** wurden zunächst 2.0 Äquivalente des 1-Alkenyliodids **E-32** mit 2.0 Äquivalenten *n*-Butyllithium in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Lithiumorganyl **E-46** umgesetzt. Es wurde davon ausgegangen, dass der Iod / Lithium-Austausch nach drei Stunden komplett abgelaufen war. Die leicht gelbe Lösung von **E-46** in THF wurde dann mit einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlten Lösung von Kupferiodid (2.0 Äquiv.) und Tributylphosphin (5.2 Äquiv.) versetzt, wobei eine intensive Gelbfärbung auftrat. Ein negativer Gilman-Test zeigte an, dass sich das Lithiumorganyl **E-46** vollständig umgesetzt hatte.⁹⁶ Die Lösung des Kupferorganyls **E-31** wurde für zehn Minuten gerührt. Dann wurde eine ebenfalls auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung des Azoalkens **29** (1.0 Äquiv.) langsam zu der Lösung von **E-31** in THF gegeben. Nach 45 min konnte per DC kein Azoalken **29** mehr detektiert werden, woraufhin die Reaktionslösung mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung

versetzt wurde. Nach Säulenchromatographie mit *n*-Hexan / Diethylether konnte Hydrazon **27** in 79 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 30).

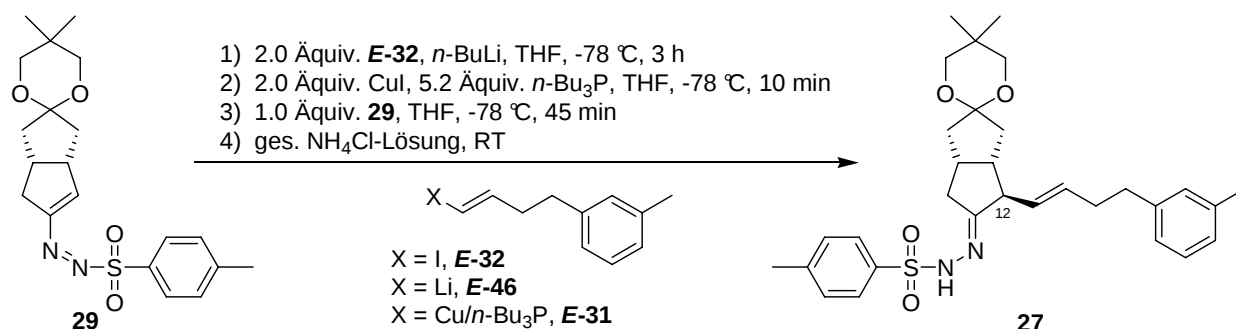


Abb. 30 Synthese des Hydrazons **27** durch konjugierte 1,4-Addition.

Diethylether wurde als polare Komponente des Elutionsmittels eingesetzt, da bei der Verwendung von Ethylacetat schlechte Ausbeuten erzielt wurden. Wahrscheinlich ist dies darauf zurückzuführen, dass Spuren von Säure, die im Ethylacetat enthalten sein können, zur Zersetzung des Hydrazons **27** führten. Dieses Verhalten gegenüber Ethylacetat hatte Kim bei einem ähnlichen Hydrazon ebenfalls beobachtet.⁹⁷

Im Zuge der Synthese von **30** hatte *van Bergen* anhand von NOE-Experimenten gezeigt, dass ein zu **27** ähnliches Hydrazon in Position 12 die *R*-Konfiguration aufwies.^{41,42} Daher wurde davon ausgegangen, dass auch das Kohlenstoffatom 12 des Hydrazons **27** die *R*-Konfiguration besitzt (Abb. 30). Die gemeinsame Kopplungskonstante der Doppelbindungsprotonen im ¹H-NMR-Spektrum betrug $J = 15.4$ Hz und zeigte somit eindeutig die *E*-Konfiguration der C=C-Doppelbindung an.

Um das Hydrazon **27** in guter Ausbeute zu erhalten, mussten das Azoalken **22** und der ω -Seitenkettenbaustein **E-32** im Verhältnis 1:2 eingesetzt werden. Wurden nur 1.1 Äquivalente **E-32** verwendet, konnten lediglich Ausbeuten um die 30 % erreicht werden. Um den Verlust an ω -Seitenkettenbaustein so gering wie möglich zu halten, sollte im Überschuss eingesetztes 1-Iodoalken **E-32** zurückgewonnen werden. Dazu wurde die Reaktionslösung nach erfolgter 1,4-Addition bei -78 °C mit Tributylzinnchlorid versetzt bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen wurde (Abb. 31, Schritt 4). Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie wurde **27** ebenfalls in einer Ausbeute von 79 % erhalten.

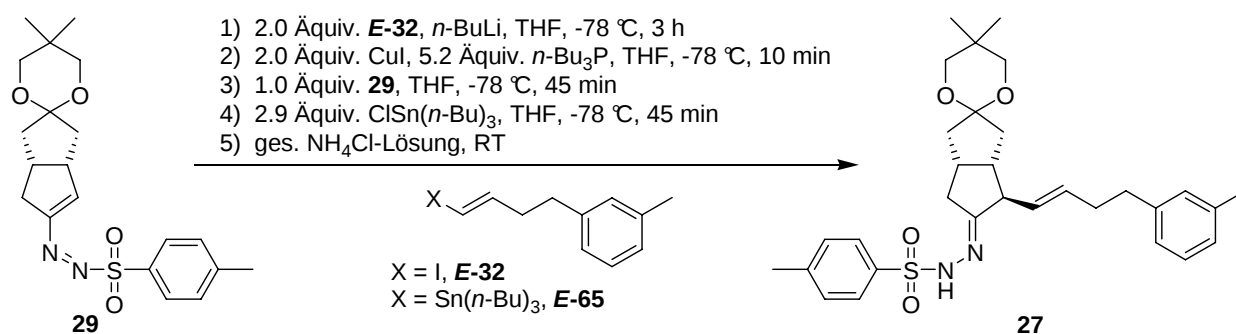


Abb. 31 Synthese von **27** und Rückgewinnung des ω -Seitenkettenbausteins als Stannan **E-65**.

Außerdem erhielt man eine Mischung aus dem Stannan **E-65** und Tributylphosphin. Aus dieser Mischung wurde **E-65** durch Säulenchromatographie isoliert. Durch diese Vorgehensweise konnten 54 % des eingesetzten ω -Seitenkettenbausteins in Form des Stannans **E-65** zurückgewonnen werden.

Das Stannan **E-65** ließ sich ebenfalls in das Lithiumorganyl **E-46** überführen. Dazu wurde **E-65** bei -78 °C mit *t*-Butyllithium in THF umgesetzt und die Reaktionslösung nach drei Stunden mit Deuteriumoxid versetzt (Abb. 32). Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde eine 77:23 Mischung der deuterierten Verbindung **66** und der protonierten Verbindung **67** erhalten. Die Ausbeute betrug 96 %. Dass ein Gemisch der Verbindungen **66** und **67** erhalten wurde, lag daran, dass das verwendete Deuteriumoxid Spuren von Wasser enthielt. Die sehr gute Ausbeute zeigte aber, dass **E-65** quantitativ in **E-46** überführt und so ebenfalls für Kupplungsreaktionen eingesetzt werden kann.

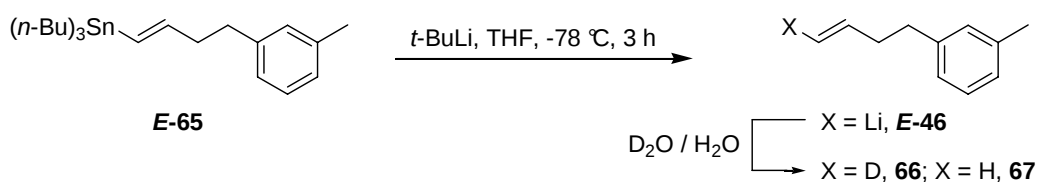


Abb. 32 Lithiierung und Deuterierung des Stannans **E-65**.

4.3.2 Darstellung des Ketons **72** durch Spaltung des Tosylhydrazons **27**

Nach der Anbindung der ω -Seitenkette war es erforderlich, die Tosylhydrazongruppe in **27** zum Keton zu spalten. Dabei war zu beachten, dass neben der Tosylhydrazongruppe eine Acetalschutzgruppe im Molekül vorlag. Die Spaltung des Tosylhydrazons musste somit selektiv erfolgen.

Von der Vielzahl an Methoden, welche für die Spaltung von Hydrazonen^{98,99,100,101,102,103,104} im Allgemeinen und Tosylhydrazonen^{105,106,107,108,109,110,111} im Besonderen beschrieben sind, kamen nur jene in Frage, welche nicht unter sauren bzw. Lewis-sauren Bedingungen durchgeführt werden.

Im Zuge der Synthese des Carbacyclinderivats **30** hatte *van Bergen* bereits verschiedene Methoden zur selektiven Hydrazonspaltung untersucht.⁴² Dabei hatte sich gezeigt, dass Benzolseleninsäureanhydrid (**71**) für die selektive Spaltung am besten geeignet ist.^{98,112} Mit diesem Reagenz wurde die Acetalschutzgruppe nicht angegriffen und es wurden gute Ausbeuten erzielt.

Kramp setzte das Anhydrid **71** zur Spaltung des Tosylhydrazons **68** ein (Abb. 33), erhielt das gewünschte Keton **69** aber nur in einer Ausbeute von 30 %.⁵⁶ Als ein Nebenprodukt bei dieser Reaktion konnte das Keton **70** isoliert werden, deren Bildung durch den Angriff eines im Verlauf der Hydrazonspaltung entstehenden radikalischen Intermediates an **69** zu erklären ist (Abb. 34).

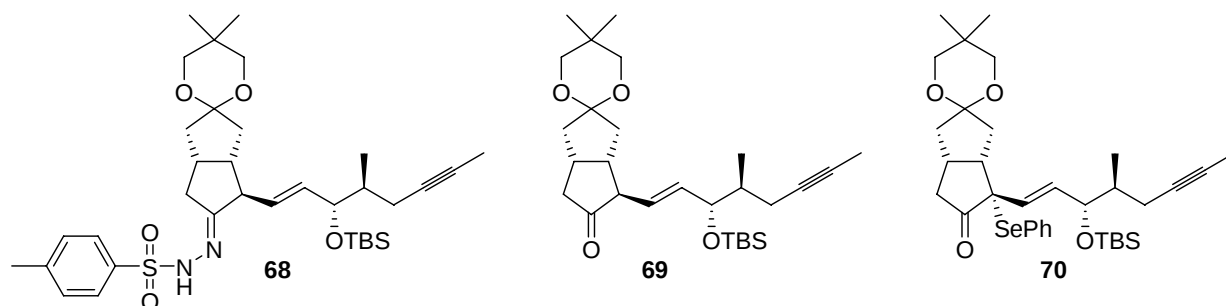


Abb. 33 Tosylhydrazone **68** und von *Kramp* nach der Hydrazonspaltung isolierte Produkte **69** und **70**.

In dem von *Barton et al.* für die Spaltung eines Tosylhydrazons durch Benzolseleninsäureanhydrid (**71**) vorgeschlagenen Mechanismus^{98,112,113,114} besteht der erste Schritt in einem elektrophilen Angriff von **71** an der NH-Gruppe des Tosylhydrazons, wobei Benzolseleninsäure freigesetzt wird (Abb. 34). Nach einer 2,3-sigmatropen Umlagerung und dem Angriff eines Nukleophils am Selenatom, wird unter Stickstoffentwicklung die Carbonylverbindung erhalten. Als Nukleophil können hier entweder das Anion der Benzolseleninsäure (PhSeO_2^-), oder ein, im Laufe der Reaktion gebildetes, Tosylat-Anion (Ts^-) fungieren.

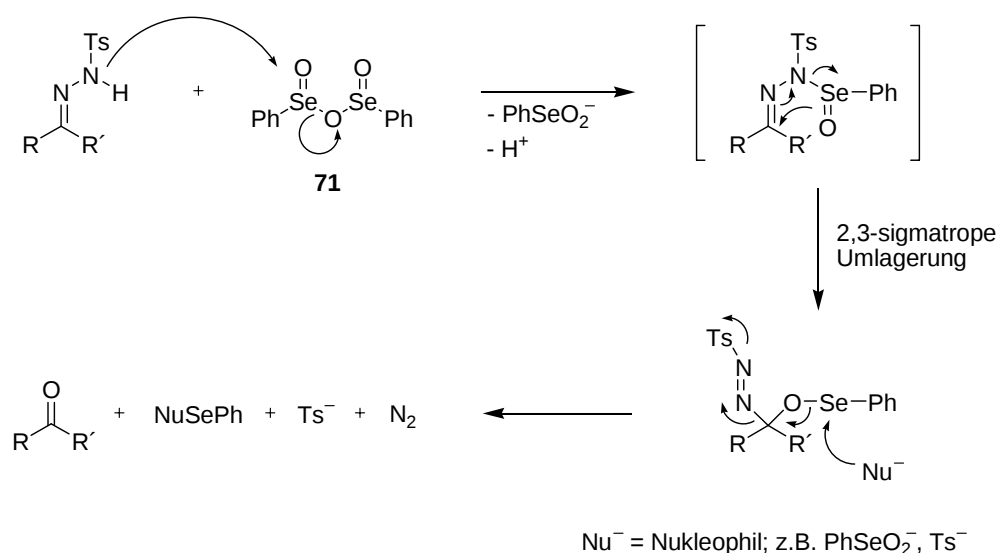


Abb. 34 Spaltung eines Tosylhydrazons mit Benzolseleninsäureanhydrid (71) nach Barton.

Das durch den nukleophilen Angriff eines Tosylat-Anions entstehende Phenylselenotosylat (PhSeTs) kann laut *Kice et al.* zu Radikalen zerfallen.¹¹⁵ *Kramp* erklärte die Bildung des von ihm isolierten Nebenproduktes **70** damit, dass die bei diesem Zerfall entstehenden Radikale ($\text{Ts}^\cdot$ und $\text{PhSe}^\cdot$) das nach der Hydrazonspaltung gebildete Keton **69** angreifen können.

Die Bildung des Nebenproduktes **70** ließ sich verhindern, indem der Reaktion ein Überschuss an Cyclohexen als Radikalfänger zugesetzt wurde. Die Ausbeute an Keton **69** konnte von *Kramp* durch diese Modifikation auf 70 % verbessert werden.

Da das Keton **72** im Prinzip die gleiche Struktur aufwies wie **69** (Abb. 35), war die Bildung eines zu **70** analogen Nebenproduktes bei dieser Reaktion wahrscheinlich. Daher wurde bei der Spaltung des Hydrazons **27** ebenfalls mit einem Überschuss an Cyclohexen gearbeitet.

Hydrazon **27** wurde in THF zusammen mit 7.0 Äquivalenten Cyclohexen vorgelegt und portionsweise mit 1.05 Äquiv. Benzolseleninsäureanhydrid (**71**) versetzt (Abb. 35). Im Laufe der Reaktion waren eine Änderung der Farbe von gelb zu orange und Gasentwicklung zu beobachten. Laut Dünnschichtchromatogramm war die Reaktion nach 45 Minuten unter vollständigem Verbrauch des Eduktes abgelaufen. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und anschließend mit Diethylether extrahiert.

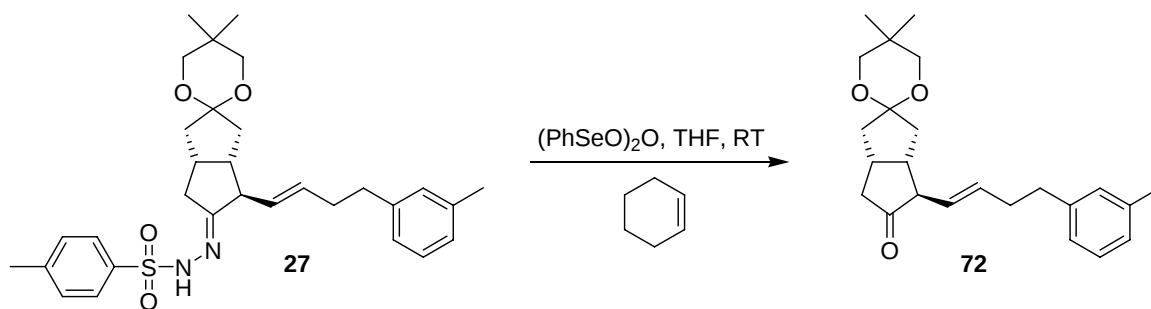


Abb. 35 Spaltung des Hydrazons **27** mit Benzolseleninsäureanhydrid (**71**).

Nach Säulenchromatographie wurde Keton **72** als farbloser Feststoff isoliert. Ein Dünnschichtchromatogramm zeigte direkt nach der Chromatographie im UV und beim Anfärben mit *p*-Methoxybenzaldehyd nur einen einzelnen Punkt an. Bei einem kurze Zeit später aufgenommenen DC waren bereits mehrere Punkte zu erkennen. Diese Zersetzung des Ketons **72** fand sowohl in Lösung als auch bei der reinen Substanz statt.

Sowohl die von **72** aufgenommenen ^1H -NMR- als auch die ^{13}C -NMR-Spektren zeigten neben Signalen, die der Verbindung zuzuordnen waren, eine Vielzahl anderer Signale, welche eine vollständige Zuordnung unmöglich machten. Allerdings war im ^{13}C -NMR-Spektrum das Signal für die C=N-Bindung des Tosylhydrazons **27** bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 167.09$ ppm nicht mehr vorhanden. Dafür trat ein Signal für ein quartäres Kohlenstoffatom mit einer für ein Keton typischen chemischen Verschiebung von $\delta = 206.63$ ppm auf. Dies deutete stark darauf hin, dass die Spaltung der Hydrazongruppe zum Keton **72** funktioniert hatte.

Wegen der leichten Zersetzlichkeit des Ketons **72** konnte keine komplette Charakterisierung der Verbindung durchgeführt werden. Es wurde schließlich komplett auf eine Isolierung von **72** verzichtet und die nach der Extraktion erhaltene Rohmischung wurde direkt in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

4.3.3 Reduktion des Ketons **72** zu Alkohol **73**

Das rohe Keton **72** wurde in Ethanol aufgenommen. Die Lösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam mit Natriumborhydrid versetzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde der Alkohol **73** in einer Ausbeute von 61 % bezogen auf eingesetztes Tosylhydrazone **27** erhalten (Abb. 36).

Laut ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren entstand bei dieser Reaktion nur ein Diastereomer.

Durch die dachartige Struktur des Bizyklus in **72** und die Abschirmung der konkaven Seite durch die sterisch anspruchsvolle Acetalgruppe, wurde die Carbonylgruppe von dem Hydridion von der konvexen Seite des Moleküls angegriffen. Die aus dieser Reaktion resultierende *R*-Konfiguration des Alkohols wurde bereits von *van Bergen, Kramp* und *Kim* bei der Reduktion ähnlicher Ketone beobachtet und wurde durch NOE-Experimente bestätigt.^{12,14,41}

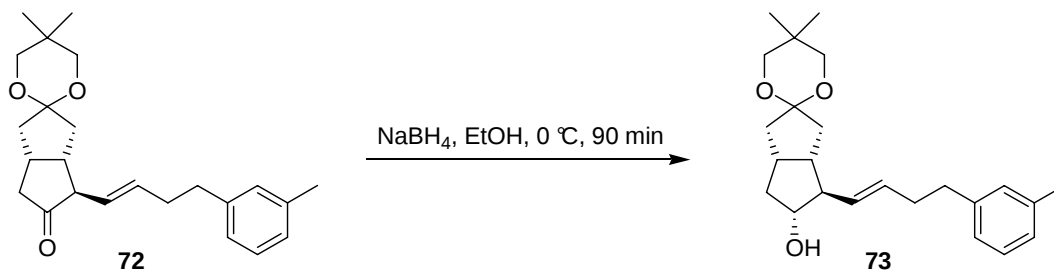


Abb. 36 Reduktion des Ketons **72** zu Alkohol **73**.

4.3.4 Entschützen des Acetals **73** und Darstellung des Ketons **26**

Da Teile der α -Seitenkette mit Hilfe einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion eingeführt werden sollten (Abb. 7), wurde in Position 6 des Bizyklus eine Carbonylgruppe benötigt. Daher wurde das Acetal **73** in einem Lösungsmittelsystem aus Aceton und Wasser durch saure Hydrolyse mit *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur gespalten. Das Acetal **73** hatte sich laut DC nach zwei Tagen komplett zum Keton **74** umgesetzt. **74** wurde durch Säulenchromatographie von ebenfalls entstandenem 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol getrennt und in einer Ausbeute von 94 % erhalten (Abb. 37).

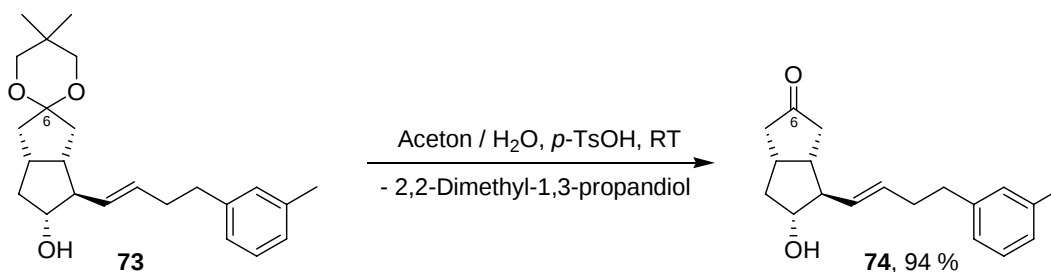


Abb. 37 Entschützen des Acetals **73** zum Keton **74**.

Der Alkohol **74** wurde durch Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Anwesenheit von Imidazol in *N,N*-Dimethylformamid bei Raumtemperatur in den entsprechenden Silylether **26**

überführt (Abb. 38). Nach Chromatographie der Reaktionsmischung wurde **26** in einer Ausbeute von 93 % isoliert.

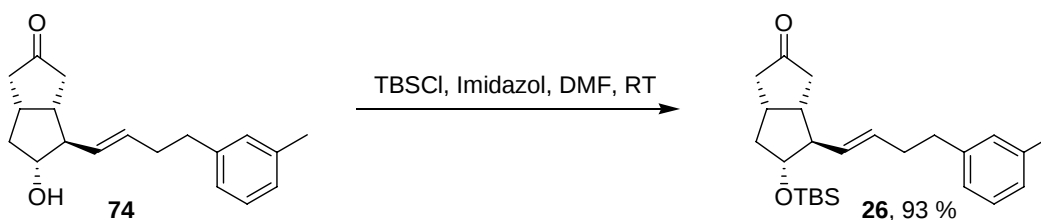


Abb. 38 Schützen des Alkohols **74** als TBS-Ether **26**.

Mit dem Keton **26** lag nun die Verbindung vor, welche für die Anbindung der α -Seitenkette durch asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion verwendet werden sollte.

4.4 Aufbau der α -Seitenkette und Synthese des Homoallylalkohols **23**

Durch den Aufbau eines Teils der α -Seitenkette und die selektive Erzeugung der endozyklischen Doppelbindung sollte, ausgehend von Keton **26**, der Homoallylalkohol **23** hergestellt werden (Abb. 7). Die Synthese von **23** sollte nach einer Methode erfolgen, die erstmals von *Vaulont* bei der Synthese des 3-Oxaisocarbacyclins (**8**) eingesetzt worden war.⁴⁰ Homoallylalkohol **23** kann durch Reduktion des β,γ -ungesättigten Esters **79** erhalten werden. Die Darstellung der endozyklischen Doppelbindung in Ester **79** erfolgt ausgehend von dem *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester *E*-**25**. Die Isomerisierung der Doppelbindung liefert dabei selektiv den β,γ -ungesättigten Ester mit der Doppelbindung in der benötigten Position. Der α,β -ungesättigte Ester *E*-**25** kann selektiv durch asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen dem Keton **26** und einem chiralen Phosphonoacetat erhalten werden (Abb. 7).^{40,49,116}

Wie *Bund* gezeigt hatte, können die α -Seitenketten von Isocarbacyclin- und 3-Oxaisocarbacyclinderivaten auch unter Verwendung des (*R*)-*N,S*-Dimethyl-*S*-phenyl-sulfoximins als chiraalem Auxiliar eingeführt werden.¹¹⁷ Allerdings wird bei dieser Methode die endozyklische Doppelbindung mit einer geringeren Regioselektivität erzeugt, sodass für die Synthesen des 15-Deoxy-TIC (**7**) und des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) die oben beschriebene,

asymmetrische HWE-Reaktion mit anschließender Isomerisierung der Doppelbindung angewendet wurde.

4.4.1 Die asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Die asymmetrische HWE-Reaktion unter Benutzung eines chiralen Phosphonoacetats ist von der Arbeitsgruppe von *Rehwinkel*¹¹⁸ und unserer Arbeitsgruppe^{119,120} entwickelt und bereits zur Synthese verschiedener Carbacyclinderivate^{12,14,16,40} angewendet worden. Als chirales Reagenz wurden sowohl 8-Phenylmentholphosphonoacetat als auch 8-Phenylnormentholphosphonoacetat (**75**) eingesetzt. Beide chiralen Phosphonoacetate lieferten dabei hohe Selektivitäten. Allerdings ist **75** leichter zugänglich, da die zur Darstellung benötigten Ausgangsmaterialien kommerziell erhältlich sind.

Phosphonoacetat **75** wurde nach einer Vorschrift von *Ossenkamp* in einer Umesterung aus Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetat (**76**) und 8-Phenylnormenthol (**77**) mit einer Ausbeute von 83 % hergestellt (Abb. 39).⁴⁹

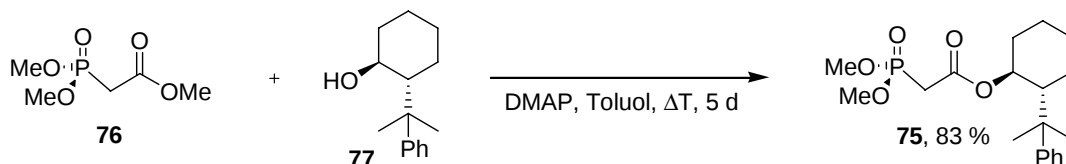


Abb. 39 Darstellung des chiralen Phosphonoacetats **75**.

Anhand verschiedener bizyklischer Ketone wurde die asymmetrische HWE-Reaktion von *Ossenkamp* und *Vaulont* eingehend untersucht und optimiert.^{49,116} Demzufolge werden die besten *E/Z*-Selektivitäten erzielt, wenn die Reaktion bei einer Temperatur von $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wird. Allerdings verlangsamt die tiefe Temperatur die Reaktion so sehr, dass eine Reaktionszeit von sechs Tagen benötigt wird, um einen Umsatz von etwa 80 % zu erreichen. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ läuft die Reaktion innerhalb von vier Stunden quantitativ ab. Allerdings werden dann nur Diastereomerenüberschüsse von um die 50 % erhalten. Die Zugabe von LiCl beeinflusst die Reaktionsdauer nicht und führt nur in einigen Fällen zu einer Verbesserung der Selektivität. Dagegen scheinen raumbeanspruchende Schutzgruppen an der Hydroxygruppe des Bicyklus und ggf. an der Hydroxygruppe der ω -Seitenkette die Selektivität zu erhöhen. *Ossenkamp* und *Vaulont* konnten bei der Olefinierung Ausbeuten von 72 % bzw. 82 % und Diastereomerenüberschüsse von 91 % bzw. 90 % erzielen.

Die Olefinierung des Ketons **26** wurde durch Umsatz mit 9.5 Äquivalenten des Lithiumphosphonoacetats **Li-75** erreicht (Abb. 40). **Li-75** erhielt man durch Reaktion von Phosphonoacetat **75** mit 0.95 Äquivalenten *n*-Butyllithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF und anschließendes Erwärmen auf Raumtemperatur. Dann wurde die Lösung auf $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und eine vorgekühlte Lösung von **26** in THF wurde langsam zugetropft. Diese Reaktionslösung wurde für 7 d bei $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, wobei die Temperatur durch einen Tiefkälte-Umwälzthermostaten aufrechterhalten wurde. Man versetzte die Lösung bei $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem Überschuss an gesättigter Ammoniumchloridlösung und ließ dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man eine Mischung der beiden diastereomeren Ester **E-25** und **Z-25** in einer Ausbeute von 85 %. Außerdem konnten 11 % des nicht umgesetzten Ketons **26** wieder isoliert werden. Dass die Reaktion trotz des Überschusses an chiralem Phosphonoacetat **75** nicht vollständig abgelaufen war, könnte daran gelegen haben, dass im Laufe der langen Reaktionszeit bei tiefer Temperatur, Wasser in das Reaktionsgefäß gelangt war und so eine teilweise Hydrolyse von **Li-75** hervorgerufen hatte. Nach Spülen der Chromatographiesäule mit Ethylacetat konnte überschüssiges Phosphonoacetat **75** fast quantitativ zurückgewonnen werden.

Das *E/Z*-Verhältnis wurde anhand der Integrale der ^1H -NMR-Signale des jeweiligen Protons an der neu entstandenen Doppelbindung bestimmt. Das Verhältnis zwischen **E-25** und **Z-25** betrug demnach 96:4. Der erzielte Diastereomerenüberschuss von 92 % war damit den, von *Ossenkamp* und *Vaulont* berichteten, Werten vergleichbar. *Lerm* und *Kramp* erzielten bei dieser Reaktion mit ähnlichen bizyklischen Ketonen *de*-Werte von 90 % bzw. 96 %.^{14,16}

Nach der Trennung der beiden Diastereomere durch präparative HPLC erhielt man 410 mg an **E-25** mit einem *de* $\geq 99\text{ }%$. Dies entsprach einer Ausbeute von 79 %. **Z-25** konnte mit einem *de* $\geq 99\text{ }%$ in 2 % Ausbeute (10 mg) isoliert werden.

Lerm erreichte bei einer im Zuge der Synthese des Cicaprost (**4**) durchgeführten Olefinierung einen kompletten Umsatz, indem er die Reaktionslösung vor der Hydrolyse für 15 Stunden auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und schließlich für 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmte.¹²³

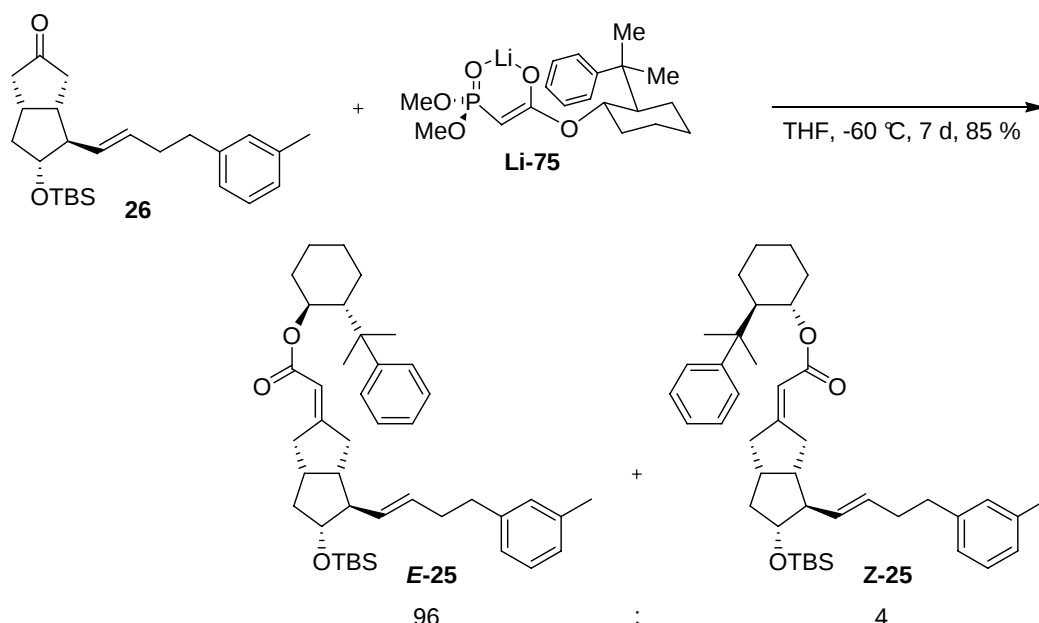


Abb. 40 Asymmetrische HWE-Reaktion zur Anbindung der α -Seitenkette.

Die Selektivität der Reaktion lässt sich damit erklären, dass das Lithiumphosphonoacetat **Li-75** durch die chelatisierende Wirkung des Lithiums als quasi-planares *E*-Enolat vorliegt. Durch die Phenylgruppe des chiralen Auxiliars wird ein Halbraum abgeschirmt, sodass **Li-75** nur mit der *re*-Seite an der Carbonylgruppe von **26** angreifen kann (Abb. 41). Aufgrund der dachartigen Struktur von **26** erfolgt dieser Angriff bevorzugt von der weniger abgeschirmten konvexen Seite des Moleküls, was zu der hohen Selektivität führt.¹²⁰

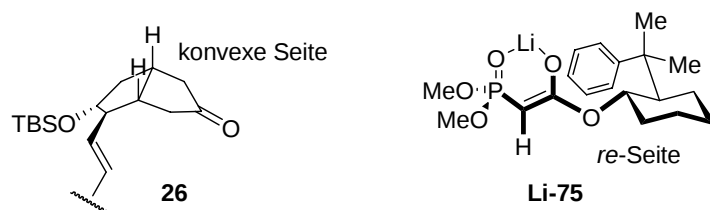


Abb. 41 Erklärung für die Selektivität der HWE-Reaktion zwischen **26** und **Li-75**.

4.4.2 Isomerisierung der Doppelbindung des Esters *E*-25

Da es sich bei beiden Zielmolekülen um Isocarbacyclinderivate handelt, musste die exozyklische Doppelbindung in *E*-25 isomerisiert und somit ein α,β -ungesättigter Ester in einen β,γ -ungesättigten Ester überführt werden. Die Isomerisierung der Doppelbindung musste dabei regioselektiv erfolgen.

Bei der Synthese des 3-Oxaisocarbacyclins (**8**) zeigte *Vaulont*, dass der *E*-konfigurierte α,β -ungesättigte Ester **E-78** durch selektive Deprotonierung bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließende Protonierung in α -Position zum gewünschten β,γ -ungesättigten Ester **79** umgesetzt werden kann.^{40,116} Der unerwünschte, regioisomere Ester **80** entstand nur zu einem geringen Anteil. Das Verhältnis **79:80** lag bei 98.5:1.5. Als Base wurde das chirale Lithiumamid **37** in Anwesenheit von LiCl verwendet (Abb. 42).

Die Konfiguration der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters spielt für die Selektivität der Isomerisierung eine entscheidende Rolle. So konnte *Vaulont* zeigen, dass bei der Verwendung der Lithiumamidbase **37**·LiCl und des zu **E-78** isomeren *Z*-konfigurierten Esters mit hoher Selektivität der β,γ -ungesättigte Ester **80** gebildet wird.¹¹⁶

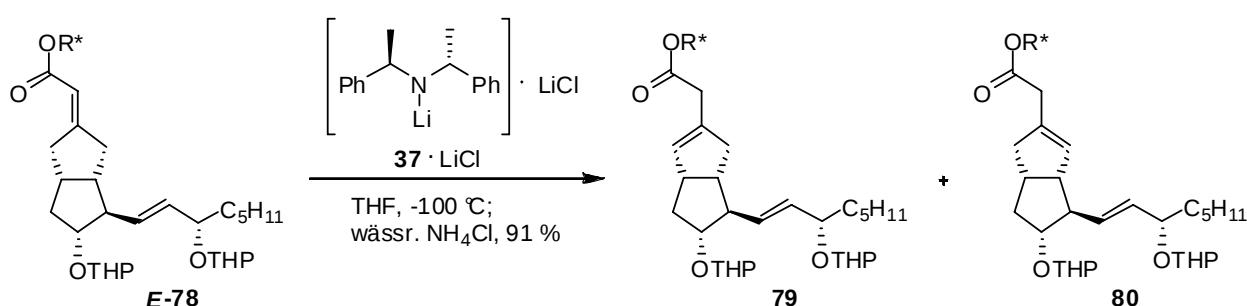


Abb. 42 Regioselektive Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung von **E-78** nach *Vaulont*.

Die hohe Selektivität bei der Isomerisierung ist wahrscheinlich auf die Komplexierung der Lithiumamidbase durch das Sauerstoffatom der Carboxylgruppe des α,β -ungesättigten Esters zurückzuführen (Abb. 43). Dies führt dazu, dass die Deprotonierung quasi intramolekular in der γ -Position *syn* zur Esterfunktion stattfindet. Das dabei gebildete Lithiumenolat wird in α -Position protoniert und liefert so den β,γ -ungesättigten Ester. Die Chiralität der Base hat demnach keinen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion und es sollte möglich sein, auch Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumdicyclohexylamid als Base bei der Deprotonierung einzusetzen.^{40,116,121}

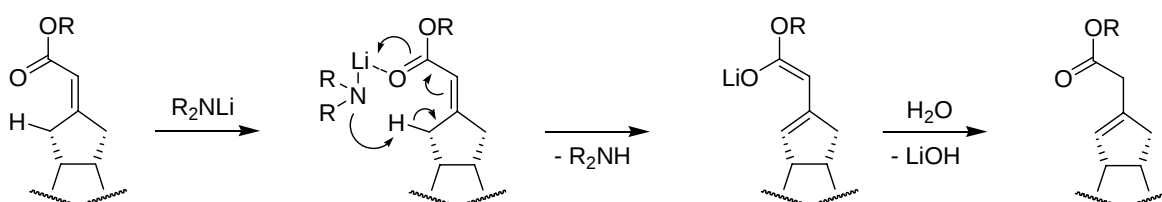


Abb. 43 Mechanismus der regioselectiven Deprotonierung.

Da nur kleine Mengen des Esters **E-25** vorlagen, wurde die Isomerisierung allerdings unter den von *Vaulont* beschriebenen Bedingungen durchgeführt (Abb. 44).

Das Lithiumamid **37**·LiCl wurde *in situ* durch Reaktion des Ammoniumchlorids **36** mit 1.9 Äquivalenten *n*-Butyllithium in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließendes Erwärmen auf Raumtemperatur erzeugt. Die Lösung wurde auf $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und langsam mit einer Lösung des Esters **E-25** in THF versetzt. Nach 15 min ließ man auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen. Nach 1.5 h Rühren bei dieser Temperatur wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung zu der Reaktionslösung gegeben.

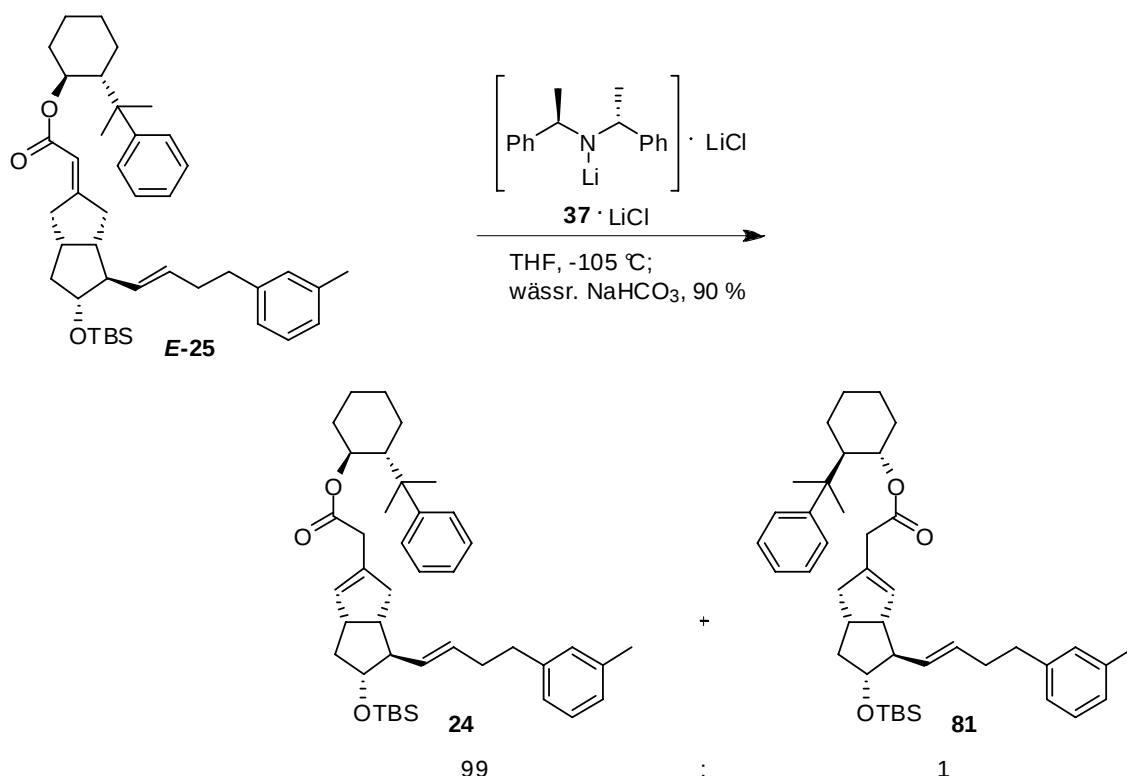


Abb. 44 Isomerisierung der Doppelbindung des Esters **E-25**.

Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man eine Mischung der beiden β,γ -ungesättigten Ester **24** und **81** in einer Ausbeute von 90 %. Das Verhältnis wurde anhand der Integrale der ^1H -NMR-Signale des jeweiligen Protons an der endozyklischen Doppelbindung bestimmt. Demnach lag das Verhältnis der Ester **24:81** bei 99:1. Nach präparativer HPLC an chiraler Phase erhielt man **24** mit einem $\text{de} \geq 99\%$ in einer Ausbeute von 82 % und den Ester **81** mit einem $\text{de} \geq 99\%$ in 1 % Ausbeute.

Reaction scheme showing the reduction of compound **24** to compound **23** using DIBAL-H in THF at 0 °C. The yield of **23** is 88%.

Der Homoallylalkohol **23** sollte als Ausgangsmaterial sowohl für die Synthese von 15-Deoxy-TIC (**7**), als auch von 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) dienen. Die Darstellung des 15-Deoxy-TIC (**7**) ausgehend von **23** erforderte eine Substitution der Hydroxygruppe des Homoallylalkohols. Für die Synthese von **9** musste zunächst eine Veretherung des Homoallylalkohols **23** durchgeführt werden.

4.5 Synthese des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (9)

Die Synthese des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) wurde nach einer Methode durchgeführt, die von *Shibasaki et al.* entwickelt worden war und bereits mehrfach eingesetzt wurde, um 3-Oxacarbacyclinderivate herzustellen.^{12,14,16,17,40}

Der erste Schritt bestand in der Veretherung des Homoallylalkohols **23** zum *tert*-Butylester **82** (Abb. 46). In Dichlormethan wurde **23** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester und 50 %iger Natronlauge mit Bu₄NHSO₄ als Phasentransferkatalysator umgesetzt.³⁸ Diese Methode gewährleistet, dass der entstandene *tert*-Butylester unter den Reaktionsbedingungen nicht hydrolysiert wird, wie es bei der Durchführung der Reaktion mit Toluol als Lösungsmittel auftritt.^{122,123} Die nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohmischung wurde in THF aufgenommen und bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumfluorid behandelt, um die Silylschutzgruppe abzuspalten. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man den *tert*-Butylester **82** in einer Ausbeute von 89 %.

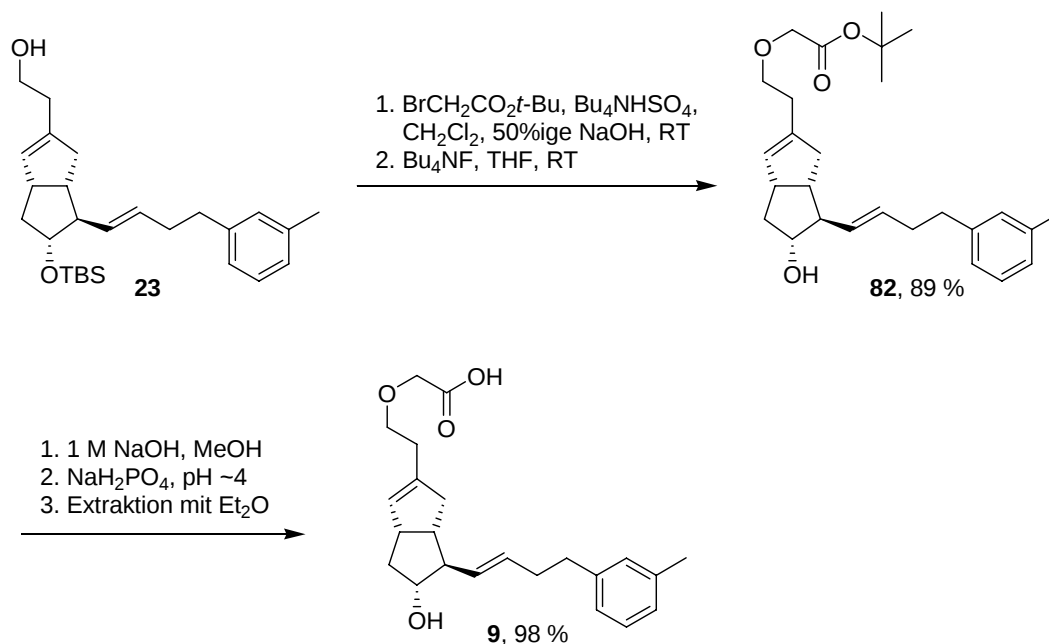


Abb. 46 Vervollständigung der Synthese des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**).

Die Hydrolyse von **82** zu 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) wurde in Methanol mit 1 M Natronlauge durchgeführt (Abb. 46). Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat auf einen pH-Wert von ungefähr vier gebracht und mit Diethylether extrahiert. Man erhielt 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) in einer Ausbeute von 98 %.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte, dass die Probe leicht verunreinigt war. Die chemischen Verschiebungen der Signale dieser Verunreinigung deuteten darauf hin, dass es sich entweder um Schliff Fett oder um ein Polymerisationsprodukt des bei der Reaktion freiwerdenden *tert*-Butanols handelte. Da aber *Kim* bei dem Versuch eine zu **9** ähnliche Verbindung zu chromatographieren, Zersetzung dieser Verbindung beobachtet hatte, wurde keine Säulenchromatographie zur weiteren Reinigung von **9** durchgeführt.¹²⁴

Anhand von ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten und einem hochaufgelösten Massenspektrum konnte die Verbindung eindeutig charakterisiert werden.

4.6 Darstellung des Alkohols **22**, formale Totalsynthese von 15-Deoxy-TIC (**7**)

4.6.1 Mögliche Route zur Darstellung von **7** aus Homoallylalkohol **23**

Zur Darstellung von 15-Deoxy-TIC (**7**) aus dem Homoallylalkohol **23** musste eine Verlängerung der α -Seitenkette um einen, die Carbonsäurefunktion tragenden, Alkylrest erfolgen. Zusätzlich musste die in **23** vorliegende primäre Hydroxygruppe substituiert werden.

Beides ließe sich in einem Reaktionsschritt erreichen, falls die Substitution der Hydroxygruppe mit einem, von einem Ester der 3-Iodpropionsäure abgeleiteten, Reagenz erzielt werden könnte. Nach erfolgter Substitution wäre zur Darstellung von **7** nur noch die Hydrolyse des gebildeten Esters nötig (Abb. 47).

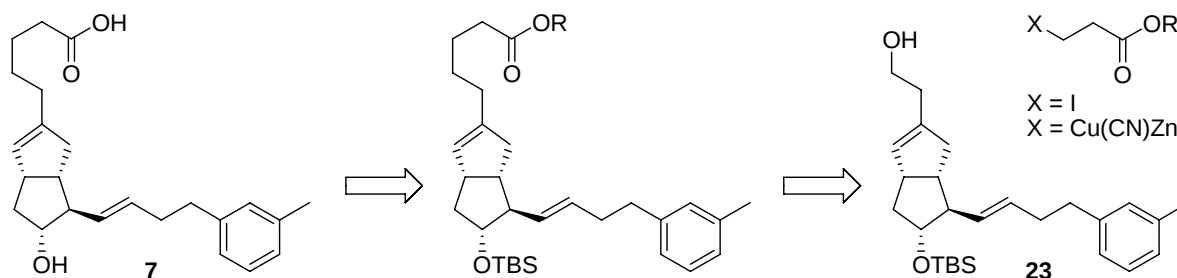


Abb. 47 Mögliche Substitutionsreaktion zur Darstellung von 15-Deoxy-TIC (**7**) [R = z. B. Methyl].

Die selektive Substitution von Alkoholderivaten wie z. B. Tosylaten durch verschiedene, funktionalisierte Alkylreste wurde bereits in vielen Fällen sehr erfolgreich durch Organokupfer-Reagenzien erreicht.³⁹ Deshalb sollte auch für die Substitution der primären

Hydroxygruppe von **23** ein Organokupfer-Reagenz verwendet werden.

Da Lithiumorganyle Carboxylgruppen nukleophil angreifen, kann die benötigte Organokupfer-Verbindung nicht über eine entsprechende Lithiumverbindung aus dem 3-Iodpropionsäureester erzeugt werden. Allerdings ist die Darstellung funktionalisierter Kupfer-Zink-Organyle (Abb. 47) durch Reaktion von Alkylzinkhalogeniden mit Kupfercyanid und Lithiumchlorid möglich.^{125,126} Die Alkylzinkhalogenide können durch Insertion von aktiviertem Zink in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung eines Alkylhalogenids erhalten werden.¹²⁷

Die Kupfer-Zink-Organyle weisen im Vergleich zu Kupferorganyle, welche aus Magnesium- oder Lithiumverbindungen gewonnen werden, eine schwächere Reaktivität auf.^{125,128} Trotzdem sollte untersucht werden, ob die Substitution der primären Hydroxygruppe des Homoallylalkohols **23** unter Verwendung eines solchen Reagenzes erreicht werden kann. Da Homoallylalkohol **23** aufwändig hergestellt werden musste, sollte die Substitutionsreaktion zunächst an einer Testverbindung untersucht werden.

4.6.2 Darstellung einer geeigneten Testverbindung

Als Testverbindung wurde Homoallylalkohol *rac*-**85**, der große Ähnlichkeit mit Homoallylalkohol **23** aufweist, aus dem bicyklischen Keton **33** synthetisiert (Abb. 48). Die Darstellung von *rac*-**85** erfolgte über eine zur Synthese des Homoallylalkohols **23** aus dem Keton **33** analoge Reaktionsfolge aus HWE-Reaktion, Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung und Reduktion des entstandenen Esters zum Alkohol.

Zunächst wurde der α,β -ungesättigte Ester *rac*-**83** durch HWE-Reaktion von Keton **33** mit Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetat (**76**) dargestellt. Dazu wurde **76** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium deprotoniert. Nach der Zugabe von **33** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Der α,β -ungesättigte Ester *rac*-**83** wurde nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 79 % erhalten.

Als Base bei der Isomerisierung der Doppelbindung von *rac*-**83** wurde LDA verwendet. Der Ester *rac*-**83** wurde zu einer, aus Diisopropylamin und einem Äquivalent *n*-Butyllithium hergestellten, Lösung von LDA in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach 1.5 h Rühren bei dieser Temperatur ließ man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen und gab gesättigte NH_4Cl -Lösung zu. Wässrige Aufarbeitung und Säulenchromatographie ergaben den

β,γ -ungesättigten Ester *rac*-**84** in 85 % Ausbeute. Die Isomerisierung der Doppelbindung war deutlich an der gegenüber Ester *rac*-**83** veränderten chemischen Verschiebung des Doppelbindungsprotons im ^1H -NMR-Spektrum zu erkennen (*rac*-**83**: $\delta = 5.75 - 5.77$ ppm; *rac*-**84**: $\delta = 5.45 - 5.46$ ppm).

Die Reduktion des Esters *rac*-**84** mit DIBAL-H in THF bei 0 °C lieferte nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie den Homoallylalkohol *rac*-**85** in einer Ausbeute von 92 %.

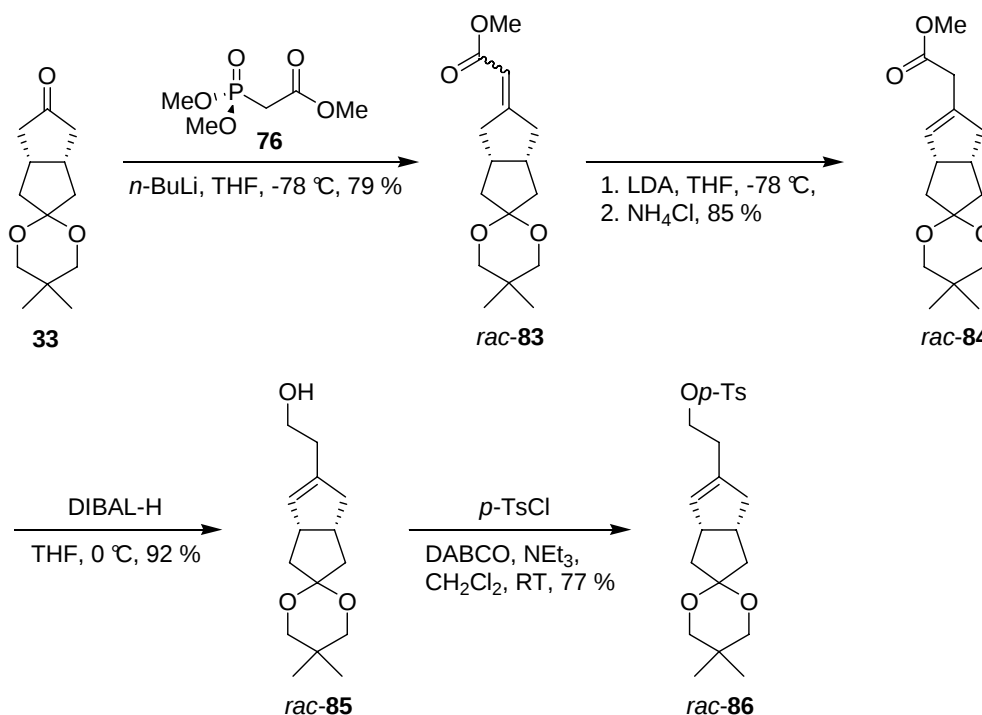


Abb. 48 Synthese und Tosylierung der Testverbindung *rac*-**85**.

Um eine gute Austrittsgruppe für die Substitution von *rac*-**85** zu erhalten, wurde anschließend Alkohol *rac*-**85** durch Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, in Anwesenheit von DABCO und Triethylamin in Dichlormethan bei Raumtemperatur in das Tosylat *rac*-**86** überführt. Die Ausbeute an *rac*-**86** betrug 77 %.

4.6.3 Darstellung von Methyl 3-iodpropanoat (**88**)

Die Darstellung des für die Substitution benötigten Kupfer-Zink-Organyls sollte ausgehend von dem Methylester der kommerziell erhältlichen 3-Iodpropionsäure (**87**) erfolgen. Der Methylester **88** wurde durch Reaktion von **87** mit Trimethylsilyldiazomethan (**51**) erhalten.¹²⁹ Dazu wurde eine Lösung von **87** in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Benzol bei Raumtemperatur mit einer Lösung von **51** in Diethylether versetzt. Ester **88** wurde nach wässriger Aufarbeitung in 94 % Ausbeute erhalten (Abb. 49). Im ¹H-NMR-Spektrum des Esters **88** waren keine Verunreinigungen zu erkennen, sodass **88** ohne weitere Reinigung in die folgenden Reaktionen eingesetzt werden konnte.

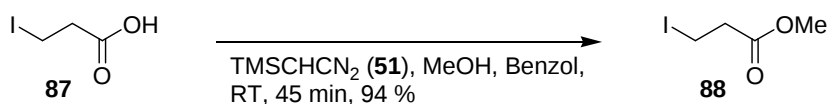


Abb. 49 Veresterung der 3-Iodpropionsäure (**87**) mit Trimethylsilyldiazomethan (**51**).

4.6.4 Untersuchung der Substitution des Tosylats *rac*-**86** mit Kupfer-Zink-Organyl **89**

Die Darstellung eines Kupfer-Zink-Organyls aus einem Ester der 3-Iodpropionsäure wurde bereits von *Yeh et al.* beschrieben.¹³⁰ Analog zu dieser Beschreibung wurde das Kupfer-Zink-Reagenz **89** aus Methyl 3-iodpropanoat (**88**) hergestellt (Abb. 50).

Zunächst wurde durch Reaktion des Iodids **88** mit aktiviertem Zink bei Raumtemperatur in THF das Alkylzinkhalogenid **90** hergestellt. Die Aktivierung des Zinks erfolgte mit 1,2-Dibromethan und Trimethylsilylchlorid.¹³¹ Alkylzinkhalogenid **90** wurde dann unter Bildung des Kupfer-Zink-Organyls **89** mit Kupfercyanid und Lithiumchlorid umgesetzt. Bei –25 °C wurde zu dem Kupfer-Zink-Reagenz **89** eine Lösung des Tosylats *rac*-**86** in THF gegeben. Nach 16 Stunden Rühren bei 0 °C konnte per Dünnschichtchromatographie kein Umsatz von *rac*-**86** detektiert werden. Auch nach dem Erwärmen der Reaktion auf Raumtemperatur war per DC nicht zu erkennen, dass eine Reaktion stattgefunden hatte.

Um zu überprüfen, ob das Kupfer-Zink-Reagenz **89** tatsächlich entstanden war, wurde die Reaktionslösung mit Benzoylchlorid (**92**) versetzt, da Kupfer-Zink-Organyle leicht mit Carbonsäurechloriden reagieren.¹²⁸ Bereits 15 Minuten nach Zugabe von **92** konnte per DC die Bildung einer neuen Verbindung nachgewiesen werden. Nach wässriger Aufarbeitung und

Säulenchromatographie konnte das Substitutionsprodukt **93** in 59 % Ausbeute erhalten werden. Außerdem wurde Tosylat *rac*-**86** beinahe quantitativ zurückgewonnen.

Die Bildung von **93** zeigte, dass zumindest zu einem Teil reaktives Kupfer-Zink-Reagenz **89** entstanden war. Zwar kann **93** auch durch Reaktion von **92** mit dem Alkylzinkhalogenid **90** entstehen, diese Reaktion sollte aber im Vergleich zur Substitution mit dem Kupfer-Zink-Organyl **89** eher langsam ablaufen.¹²⁸

Da die Bildung von **93** bereits nach sehr kurzer Reaktionszeit beobachtet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass tatsächlich das Kupfer-Zink-Organyl **89** in der Reaktionslösung vorlag. Dies legte den Schluss nahe, dass das Kupfer-Zink-Reagenz **89** für die Substitutionsreaktion mit dem Tosylat *rac*-**86** nicht reaktiv genug ist.



Abb. 50 Testreaktion zur Substitution mit Kupfer-Zink-Organyl **89**.

4.6.5 Untersuchung der Substitution des Tosylats *rac*-**86** mit dem Kupferorganyl **91**

Auch bei der Verwendung des Kupferorganyls **91** konnte keine Substitution des Tosylats *rac*-**86** erreicht werden (Abb. 51). Das Kupferorganyl **91** wurde durch oxidative Addition einer reaktiven Kupfer(0)-Spezies an das Iodid **88** erhalten. Diese aktivierte Kupfer(0)-Spezies wurde durch Reduktion eines Kupferiodid-Triphenylphosphin-Komplexes mit Lithium-Naphthalid hergestellt.^{132,133} Dafür wurde Lithium mit Naphthalin in THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Zu der dabei entstandenen Lösung wurden Kupferiodid und Triphenylphosphin gegeben. Diese Lösung der reaktiven Cu(0)-Spezies wurde dann bei – 30 °C mit einer Lösung von **88** in THF versetzt.

Nach Zugabe von Tosylat *rac*-**86** ließ man die Reaktionslösung innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Nach weiteren zwei Stunden rühren bei RT konnte per DC ausschließlich das Edukt *rac*-**86** nachgewiesen werden. Die Reaktionslösung wurde daraufhin mit Benzoylchlorid (**92**) versetzt und für eine weitere Stunde gerührt. Nach Aufarbeitung und

Säulenchromatographie wurde das Tosylat **rac-86** nahezu quantitativ zurückgewonnen. Das Substitutionsprodukt **93** wurde in einer Ausbeute von 40 % isoliert.

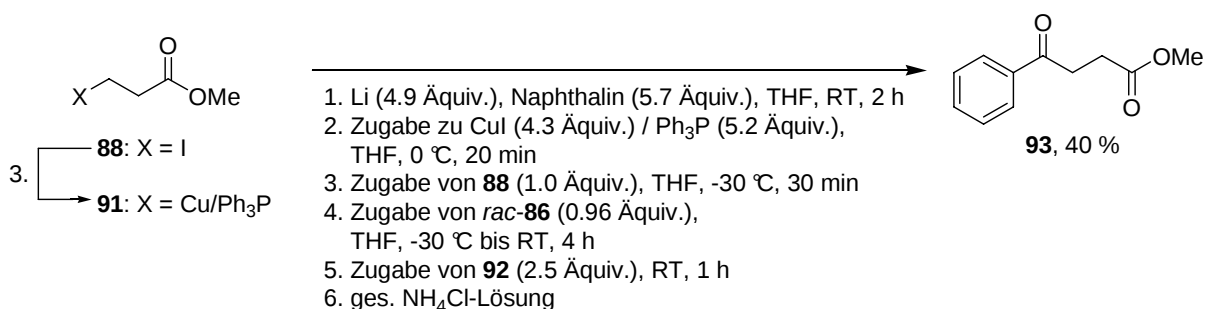


Abb. 51 Testreaktion zur Substitution mit Kupferorganyl **91**.

Durch die Bildung von **93** konnte gezeigt werden, dass im Laufe der Reaktion aus **88** das Kupferorganyl **91** entstanden war. Auch **91** war nicht reaktiv genug, um mit Tosylat **rac-86** das gewünschte Substitutionsprodukt zu ergeben.

4.6.6 Untersuchungen zur Darstellung des Alkohols **22**

Die Testreaktionen hatten gezeigt, dass die Komplettierung der α -Seitenkette des 15-Deoxy-TIC (**7**) durch die direkte Einführung eines Alkylrestes, der die Carbonsäurefunktion enthält, nicht erreicht werden konnte. Daher sollte die Verlängerung der α -Seitenkette des Homoallylalkohols **23** nun durch Alkylierung mit einem Reagenz erfolgen, welches eine funktionelle Gruppe trägt, die leicht in eine Carbonsäurefunktion überführt werden könnte.

Mulzer *et al.* hatten im Laufe ihrer Synthese des 15-Deoxy-TIC (**7**) den Alkohol **22** synthetisiert. Dieser konnte in zwei Stufen durch Swern- und anschließende Pinnick-Reaktion zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert werden (Abb. 6).²¹ Auch in unserer Arbeitsgruppe wurde bereits eine zweistufige Oxidation analoger Alkohole zur Synthese von Carbacyclinderivaten angewendet.¹¹⁷

Der Alkohol **22** stellt also eine direkte Vorstufe des 15-Deoxy-TIC (**7**) dar. Die Synthese von **22** aus dem Homoallylalkohol **23** sollte durch Substitution der primären Hydroxygruppe durch ein, aus geschütztem 3-Iodpropanol (**94**) darstellbares, Kupfer-Reagenz möglich sein (Abb. 52).³⁹

Für die Substitutionsreaktion war ein Schützen der Alkoholfunktion des 3-Iodpropanols (**94**)

erforderlich. Dabei war zu berücksichtigen, dass die Schutzgruppe für die Oxidation des Alkohols wieder abgespalten werden musste, während der Schutz der sekundären Hydroxgruppe in **22** durch den TBS-Ether bestehen bleiben sollte (Abb. 52).

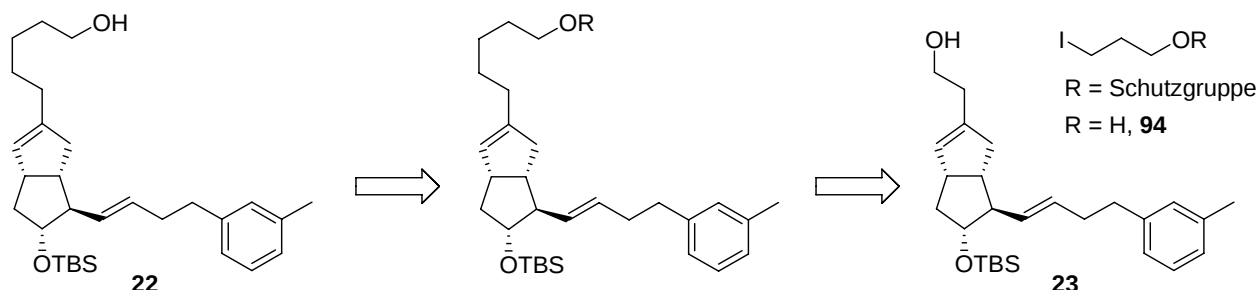


Abb. 52 Darstellung von Alkohol 22 aus 23.

Die Tetrahydropyranylgruppe ist eine der meistverwendeten Schutzgruppen für Alkohole und ist gegenüber den meisten nicht aziden Reaktionsbedingungen stabil.¹³⁴ Die THP-Gruppe lässt sich leicht in Anwesenheit von schwachen Säuren einführen. Für die selektive Abspaltung in Anwesenheit einer TBS-Schutzgruppe sind verschiedene Methoden beschrieben worden.¹³⁴ Somit war die THP-Schutzgruppe gut geeignet, in dieser Reaktion eingesetzt zu werden.

Zur Einführung der THP-Gruppe wurde 3-Iodpropanol (**94**) in Dichlormethan mit 3,4-Dihydropyran und einer katalytischen Menge Pyridinium-*p*-toluolsulfonat umgesetzt.¹³⁵ THP-Ether **95** wurde in 93 % Ausbeute nach Säulenchromatographie erhalten (Abb. 53).¹³⁶

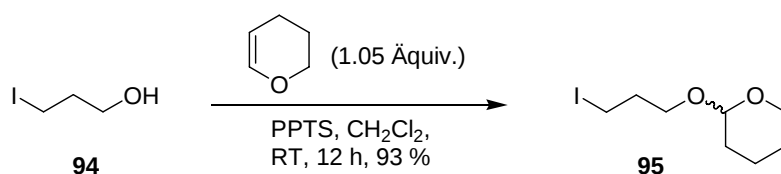


Abb. 53 Darstellung des THP-Ethers **95**.

Die Substitutionsreaktion wurde zunächst wieder an dem Tosylat **rac-86** getestet. Zur Darstellung des Kupfer-Reagenz **96** wurde das Iodid **95** mit zwei Äquivalenten *t*-Butyllithium in einem Lösungsmittelsystem aus *n*-Pentan und Diethylether in einem Verhältnis von 3:2 bei –78 °C in das entsprechende Lithiumorganyl **97** überführt. Die Anwendung dieses *n*-Pentan / Diethylether-Lösungsmittelgemisches für die Darstellung einer primären Alkyllithiumverbindung durch Iod- / Lithium-Austausch wurde bereits von *Bailey et al.* beschrieben.¹³⁷

Das Lithiumorganyl **97** wurde dann mit einer Lösung von Kupferiodid (1.0 Äquivalente) und Triphenylphosphin (2.56 Äquivalente) in Diethylether versetzt. Die Zugabe einer Lösung des Tosylats *rac*-**86** zu der Lösung des Kupferorganyls **96** erfolgte bei einer Temperatur von – 40 °C. Als Lösungsmittel für *rac*-**86** wurde abs. Toluol verwendet, da Tosylat *rac*-**86** darin besser löslich war als in Diethylether oder THF. Nachdem man die Reaktionslösung innerhalb von zwei Stunden auf 0 °C hatte erwärmen lassen, konnte per DC kein Edukt mehr detektiert werden. Daher wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der THP-Ether **98** in einer Ausbeute von 96 % erhalten (Abb. 54; Eintrag [A]).

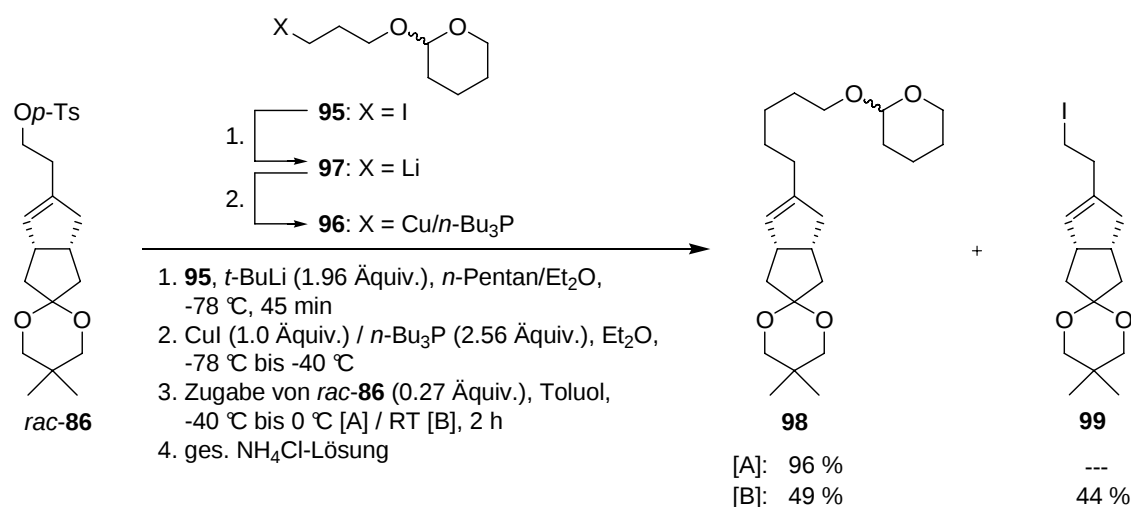


Abb. 54 Testreaktion zur Substitution mit dem Kupferorganyl **96**.

Ließ man die Reaktionslösung nach Zugabe von *rac*-**86** statt auf 0 °C auf Raumtemperatur erwärmen, so wurde neben dem Substitutionsprodukt **98** das Iodid **99** in 44 % Ausbeute isoliert (Abb. 54; Eintrag [B]). Der THP-Ether **98** wurde dabei in einer Ausbeute von 49 % erhalten. Die Bildung von **99** ist wahrscheinlich auf die, bei Raumtemperatur stattfindende, Reaktion des Tosylats *rac*-**86** mit, im Verlauf der Reaktion gebildetem, Lithiumiodid zurückzuführen.¹³⁸ Um gute Ausbeuten an **98** zu erhalten, war bei der Durchführung dieser Reaktion also darauf zu achten, dass die Temperatur nicht über 0 °C stieg.

Die sehr gute Ausbeute an THP-Ether **98** bei dieser Reaktion legte nahe, dass sich mit dieser Methode auch der Alkohol **22**, als Vorstufe des 15-Deoxy-TIC (**7**), aus dem Homoallylalkohol **23** herstellen lassen sollte. Für die Durchführung einer entsprechenden Substitutionsreaktion musste zunächst der Homoallylalkohol **23** in das Tosylat **100** überführt werden.

4.6.7 Darstellung des Tosylats **100** und Durchführung der Substitution mit dem Kupferorganyl **96**

Durch Reaktion des Homoallylalkohols **23** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, Triethylamin und DABCO in Dichlormethan bei Raumtemperatur wurde **100** in einer Ausbeute von 90 % erhalten (Abb. 55).

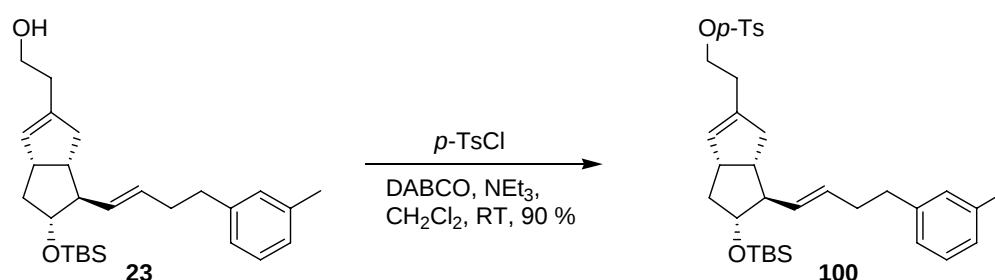


Abb. 55 Darstellung des Tosylats **100**.

Das Tosylat **100** wurde dann mit vier Äquivalenten des Kupferorganyls **96** bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Das Kupferorganyl **96** wurde dabei wie oben beschrieben aus dem Iodid **95** hergestellt. Im Gegensatz zu Tosylat *rac*-**86** war **100** gut in Diethylether löslich, sodass eine Lösung von Tosylat **100** in Diethylether in die Reaktion eingesetzt wurde. Die Zugabe von **100** zu dem Kupferorganyl **96** erfolgte bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach Erwärmen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte **100** per DC nicht mehr nachgewiesen werden. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, dass neben dem THP-Ether **101** noch große Mengen des eingesetzten Tributylphosphins vorhanden waren. Auch nach Ausprobieren verschiedener Laufmittelzusammensetzungen, konnte **101** durch Säulenchromatographie nicht vollständig von Tributylphosphin befreit werden. Erst durch präparative HPLC wurde reines **101** in einer Ausbeute von 65 % isoliert.

Die Substitutionsreaktion wurde ein zweites Mal unter den gleichen Bedingungen durchgeführt und das Rohprodukt von **101** direkt durch präparative HPLC gereinigt. So wurde der THP-Ether **101** schließlich in 82 % Ausbeute erhalten.

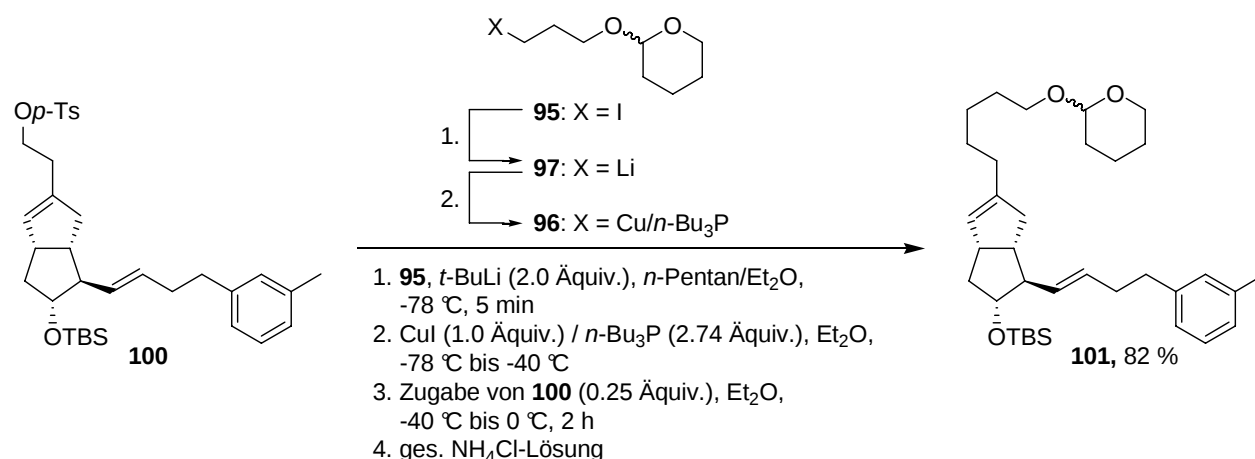


Abb. 56 Synthese des THP-Ethers **101** durch kupfervermittelte Substitution.

Durch das im Tetrahydropyranring vorliegende stereogene Zentrum mussten nach der Substitution mit dem THP-geschützten **96** zwei diastereomere THP-Ether entstehen. Überraschenderweise war sowohl im ¹H-NMR- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum des Rohprodukts von **101** jeweils nur ein Satz an Signalen zu sehen. Da es aber unwahrscheinlich war, dass ausschließlich einer der beiden diastereomeren THP-Ether entstanden war, musste davon ausgegangen werden, dass beide Diastereomere im ¹H-NMR- und im ¹³C-NMR-Spektrum die gleichen Signale liefern.

4.6.8 Darstellung des Alkohols **22**

Zur Darstellung des Alkohols **22** fehlte abschließend noch das Entschützen der primären Hydroxygruppe in **101**.

Die Hydrolyse von THP-Ethern wird üblicherweise unter sauren Bedingungen durchgeführt.¹³⁴ Allerdings können TBS-Schutzgruppen ebenfalls schon unter schwach sauren Bedingungen gespalten werden.^{139,140}

Die erste Methode zur selektiven Spaltung eines THP-Ethers in Anwesenheit einer TBS-Schutzgruppe wurde von *Shibasaki et al.* vorgestellt. Danach kann ein THP-Ether in Ausbeuten von 89 % bis 99 % durch Dimethylaluminiumchlorid in Dichlormethan bei -25 °C gespalten werden, ohne dass TBS-Schutzgruppen angegriffen werden.¹⁴¹

S. Kim et al. haben die selektive Spaltung der THP-Gruppe in Anwesenheit primärer und sekundärer TBS-Ether mit Hilfe von Magnesiumbromid in Diethylether bei Raumtemperatur beschrieben. Das Magnesiumbromid wurde dabei frisch aus Magnesium und

1,2-Dibromethan hergestellt. Primäre THP-Ether konnten in Ausbeuten von 89 % bis 95 % in die entsprechenden Alkohole überführt werden. TBS-Schutzgruppen wurden nicht angegriffen.¹⁴²

Nach Otera *et al.* kann die THP-Gruppe auch in Methanol unter Rückfluss mit 1 mol % $(\text{NCSBu}_2\text{Sn})_2\text{O}$ als Katalysator selektiv abgespalten werden. Die Ausbeuten an Alkohol lagen bei 93 % bis 97 %. Der Distannoxan-Katalysator musste vorher aus $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{NCS})_2$ hergestellt werden.¹⁴³

Nambiar *et al.* gelang das selektive Entschützen durch Reaktion des THP-Ethers mit 10 mol % Bortrifluorid-Etherat in Dichlormethan in Anwesenheit von Ethanthiol bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Primäre THP-Ether wurden in Ausbeuten von 77 % bis 94 % entschützt, während TBS-Gruppen nicht angegriffen wurden.¹⁴⁴

Für die selektive Spaltung des THP-Ethers **101** wurde die von S. Kim *et al.* beschriebene Methode verwendet, da das dort verwendete Magnesiumbromid leicht herzustellen war und für diese Reaktion, im Gegensatz zu den anderen Methoden, eine detaillierte Arbeitsvorschrift vorlag.¹⁴⁵

Das Magnesiumbromid wurde durch Reaktion von Magnesium mit 1,2-Dibromethan in Diethylether frisch hergestellt (Abb. 57). Da das Magnesiumbromid mit dem Diethylether ein zweiphasiges System bildete, musste sehr stark gerührt werden.

Zwei Stunden nach der Zugabe des THP-Ethers **101** zu dem Magnesiumbromid konnten per Dünnschichtchromatogramm der komplette Verbrauch von **101** und die Bildung einer neuen Verbindung festgestellt werden, sodass die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen wurde.

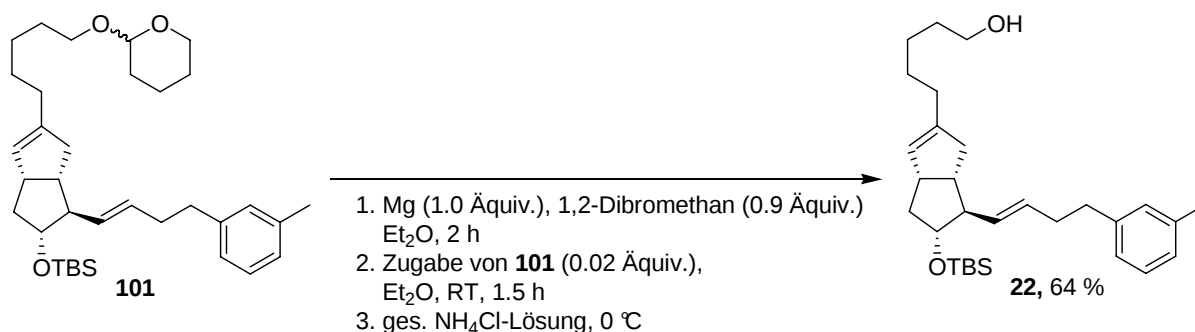


Abb. 57 Selektives Entschützen des THP-Ethers in **101**.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes war, neben den Signalen des gewünschten Alkohols **22**, ein Signal einer weiteren Verbindung zu sehen. Die beiden Verbindungen lagen

in einem Verhältnis von etwa 9:1 vor und konnten durch Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden. Erst durch präparative HPLC an chiraler Phase wurde Alkohol **22** in einer Ausbeute von 64 % ohne Verunreinigungen erhalten.

Das Nebenprodukt konnte dabei nicht isoliert werden, sodass abschließend keine Aussage über seine Struktur gemacht werden kann. Die chemische Verschiebung des Signals im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = 5.45$ ppm) deutete aber darauf hin, dass es sich um die zu **22** isomere Verbindung mit der exozyklischen Doppelbindung handeln könnte (Abb. 58). Dieses Doppelbindungsisomer könnte entstehen, indem das als Lewis-Säure fungierende Magnesiumbromid eine Isomerisierung der endozyklischen Doppelbindung in **22** hervorruft.

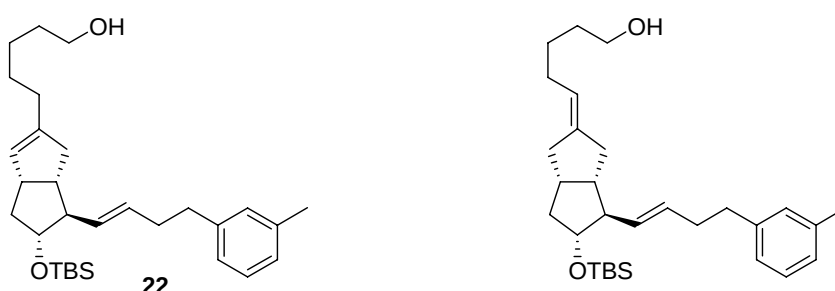


Abb. 58 Alkohol **22** und möglicherweise entstandenes Doppelbindungsisomer.

Mit 64 % wurde bei dieser Reaktion eine, im Vergleich zu den von *S. Kim et al.* beschriebenen Werten, eher moderate Ausbeute erzielt. Da aber der THP-Ether **101** bei der Umsetzung zu **22** komplett verbraucht worden war, konnte keine Optimierung dieser Reaktion vorgenommen werden.

Mit der Synthese von **22** war eine formale Totalsynthese des 15-Deoxy-TIC (**7**) gelungen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge dieser Arbeit wurden die Totalsynthese des neuartigen Isocarbacyclinderivats 3-Oxa-15-Deoxy-TIC (**9**) und eine formale Totalsynthese des bekannten 15-Deoxy-TIC (**7**) realisiert.

Ein Schlüsselschritt beider Synthesen bestand in der Kupfer vermittelten konjugierten 1,4-Addition des ω -Seitenkettenbausteins **E-32** an das Azoalken **29**, welches nach einer bekannten Vorschrift aus dem bityklischen Keton **33** hergesellt wurde.

Der ω -Seitenkettenbaustein, das *E*-konfigurierte 1-Iodalken **E-32**, wurde selektiv aus Alkin **50** in 76 % Ausbeute durch Hydrozirkonierung mit dem Schwartz-Reagenz und anschließender Iodierung erhalten. Das Alkin **50** konnte auf zwei unterschiedlichen Routen in jeweils guter Ausbeute aus dem Aldehyd **47** erhalten werden. Nach der einen Methode wurde Aldehyd **47** direkt mit dem Lithiumsalz von Trimethylsilyldiazomethan (**51**) umgesetzt. Das Alkin **50** wurde dabei in 84 % Ausbeute erhalten. Nach der anderen Methode wurde der Aldehyd **47** über den Trichloralkohol *rac*-**56** in das Trichlortosylat *rac*-**57** überführt. Das Trichlortosylat *rac*-**57** lieferte nach Eliminierung mit Methyllithium Alkin **50** in 79 % Ausbeute bezogen auf Aldehyd **47**.

Der Aldehyd **47** wurde nach einer von Jeffery beschriebenen Methode durch Heck-Reaktion aus 3-Iodtolouol (**48**) und Prop-2-en-1-ol (**49**) in 80 % Ausbeute erhalten (Abb. 59).

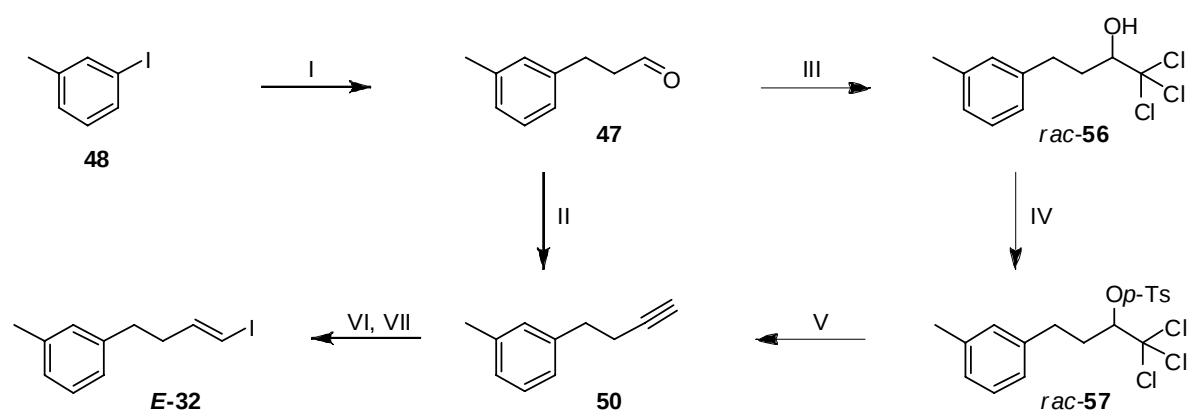


Abb. 59 (I) Prop-2-en-1-ol (**49**), Pd(OAc)₂, NaHCO₃, NBu₄Cl, DMF, 30 °C, 80 %; (II) TMSCHN₂ (**51**), *n*-BuLi, THF, –78 °C bis RT, 84 %; (III) Cl₃CCO₂H/Cl₃CCO₂Na, DMF, RT; (IV) *p*-TsCl, NEt₃, DABCO, CH₂Cl₂, RT; (V) MeLi, THF, –78 °C, 79 %; (VI) HZrCp₂Cl, CH₂Cl₂, RT; (VII) I₂, CH₂Cl₂, RT, 76 %.

Das Hydrazon **27** konnte durch konjugierte 1,4-Addition des Kupferorganyls **E-31** an das Azoalken **29** in einer Ausbeute von 79 % dargestellt werden. Das 1-Iodalken **E-32** wurde

zunächst mit *n*-BuLi in das Lithiumorganyl **E-46** überführt. Durch anschließende Transmetallierung mit CuI und *n*-Bu₃P wurde das Kupferorganyl **E-31** erhalten.

Für die Kupplung mit dem Azoalken **29** mussten zwei Äquivalente des ω -Seitenkettenbausteins **E-32** eingesetzt werden. Der Überschuss konnte durch Zugabe von *n*-Bu₃SnCl zur Reaktionslösung in Form des Stannans **E-65** zurückgewonnen werden. Durch ein Deuterierungsexperiment konnte gezeigt werden, dass Stannan **E-65** mit *t*-BuLi in die Lithiumverbindung **E-46** überführt werden kann. Somit kann das Stannan **E-65** an Stelle des 1-Iodalkens **E-32** in die Kupplungsreaktion eingesetzt werden.

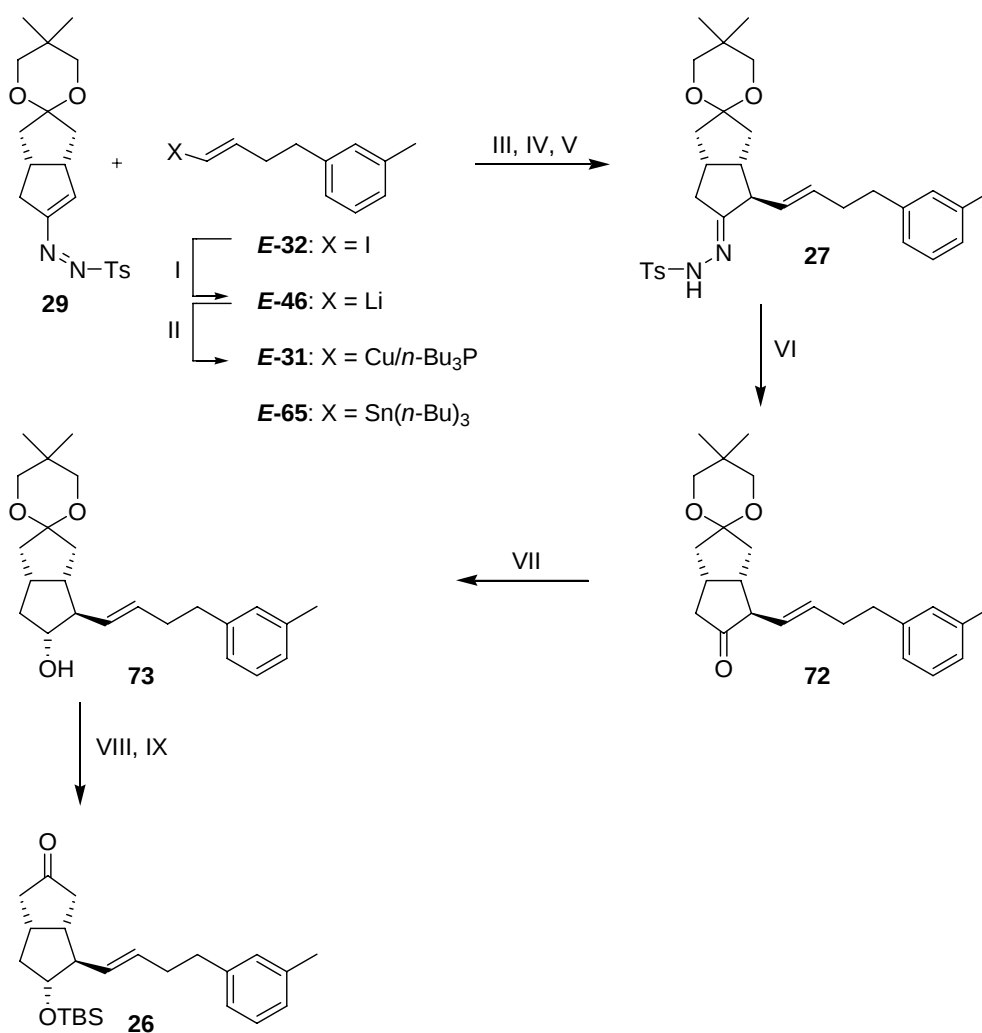


Abb. 60 (I) 2.0 Äquiv. **E-32**, *n*-BuLi, THF, -78°C , 3 h; (II) 2.0 Äquiv. CuI, 5.2 Äquiv. *n*-Bu₃P, THF, -78°C , 10 min; (III) 1.0 Äquiv. **29**, THF, -78°C , 45 min; (IV) 2.9 Äquiv. *n*-Bu₃SnCl; (V) ges. NH₄Cl-Lösung, RT, 79 %; (VI) 1.05 Äquiv. Benzolseleninsäureanhydrid (**71**), 7.0 Äquiv. Cyclohexen, THF, RT; (VII) NaBH₄, EtOH, 0°C , 61 % bezogen auf **27**; (VIII) H₂O, *p*-TsOH, Aceton, RT, 94 %; (IX) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 93 %.

Das nach Spaltung des Hydrazons **27** mit Benzolseleninsäureanhydrid (**71**) in Anwesenheit von Cyclohexen als Radikalfänger erhaltene Keton **72** wurde, wegen seiner Instabilität, direkt

mit NaBH₄ in Ethanol zum Alkohol **73** reduziert. Dabei wurde ausschließlich der Alkohol mit der *R*-Konfiguration erhalten. **73** wurde bezogen auf Hydrazon **27** in einer Ausbeute von 61 % isoliert. Nach hydrolytischer Spaltung des Acetals in **73** und Schützen der Hydroxygruppe als TBS-Ether wurde das Keton **26** erhalten, welches dann für die Anbindung der α -Seitenkette genutzt wurde (Abb. 60).

Teile der α -Seitenkette wurden durch eine asymmetrische HWE-Reaktion mit dem chiralen Phosphonoacetat **75** eingeführt. Die Reaktion von Keton **26** mit 9.5 Äquivalenten des Lithiumsalzes von **75** in THF bei -62 °C für 7 d lieferte in einer Ausbeute von 85 % eine Mischung der isomeren α,β -ungesättigten Ester **E-25** und **Z-25** im Verhältnis 96:4. Nach Trennung durch HPLC wurde der gewünschte *E*-konfigurierte Ester **E-25** in 79 % mit einem *de* ≥ 99 % erhalten. Außerdem wurden 11 % des Ausgangsmaterials **26** zurückgewonnen.

Die Isomerisierung der Doppelbindung von **E-25** wurde durch regioselektive Deprotonierung mit dem Lithiumamid **37** und anschließende Protonierung des gebildeten Lithiumenolats erreicht. Die beiden β,γ -ungesättigten Ester **24** und **81** wurden in einem Verhältnis von 99:1 in einer Ausbeute von 90 % erhalten. Trennung durch HPLC lieferte **24** in 82 % Ausbeute mit einem *de* ≥ 99 %. Durch Reduktion von **24** mit DIBAL-H erhielt man den Homoallylalkohol **23** in einer Ausbeute von 88 % (Abb. 61).

Der Homoallylalkohol **23** diente sowohl als Vorstufe für die Synthese von 15-Deoxy-TIC (**7**) als auch von 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**). Die Synthese von **23** gelang ausgehend von Azoalken **29** in acht Syntheseschritten in einer Gesamtausbeute von 24 %. Dabei konnten sowohl die Stereozentren in den Positionen 11 und 12, als auch die endozyklische Doppelbindung mit hoher Selektivität erzeugt werden.

Zur Darstellung des 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) wurde der Homoallylalkohol **23** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester in Dichlormethan mit Natronlauge in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators umgesetzt. Die anschließende Spaltung des TBS-Ethers mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte *tert*-Butylester **82** in einer Ausbeute von 89 %. Die Hydrolyse des Esters **82** mit NaOH und anschließendes Ansäuern mit Natriumdihydrogenphosphat ergaben die Carbonsäure 3-Oxa-15-deoxy-TIC (**9**) in einer Ausbeute von 98 % (Abb. 62). Das neuartige Isocarbacyclinderivat **9** wurde somit in zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 22 % aus dem Azoalken **29** hergestellt.

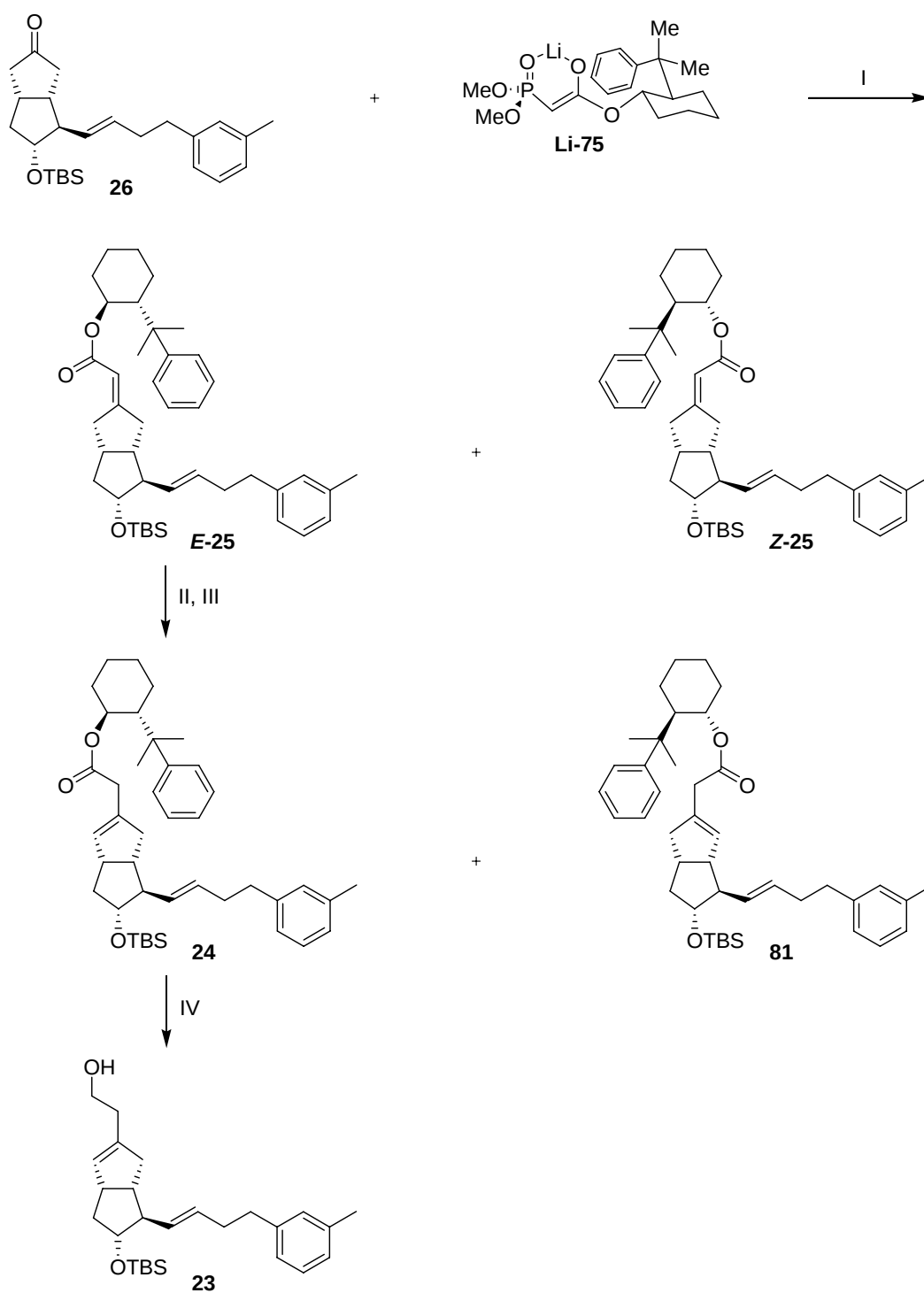


Abb. 61 (I) *n*-BuLi, THF, -62 °C, 7 d, 79 %; (II) 37·LiCl, THF, -105 °C, 82 %; (III) aq. NaHCO₃, (IV) DIBAL-H, THF, 0 °C bis RT, 88 %.

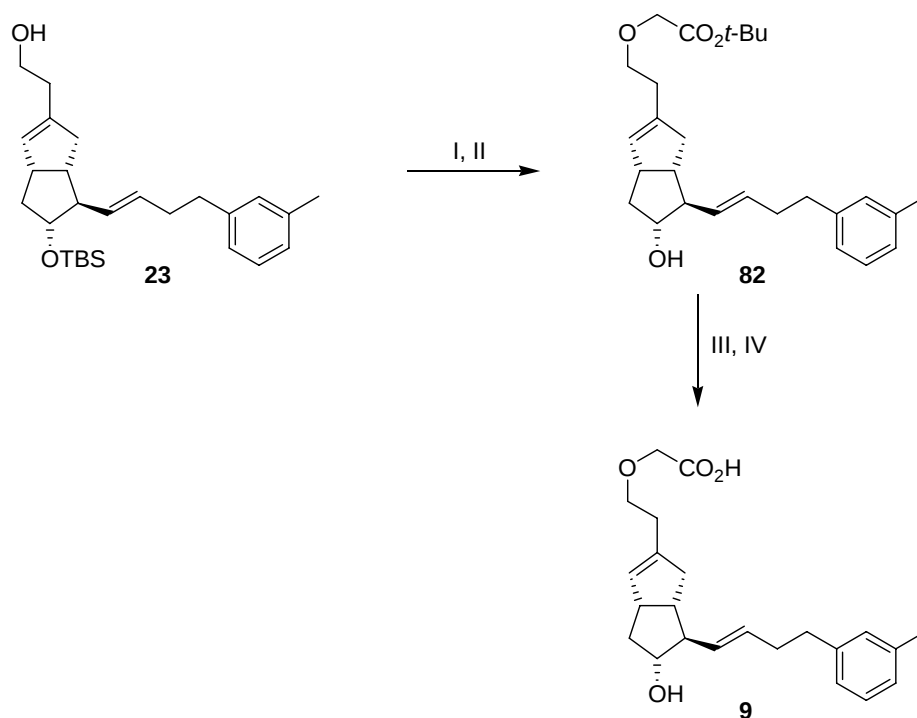


Abb. 62 (I) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$, aq. NaOH , Bu_4NHSO_4 , CH_2Cl_2 ; (II) Bu_4NF , THF, 89 %; (III) 1 M NaOH , MeOH; (IV) NaH_2PO_4 , pH ~ 4 , 98 %.

Zur Darstellung des Alkohols **22** wurde zunächst der Homoallylalkohol **23** in das Tosylat **100** überführt. **100** wurde in einer Ausbeute von 90 % nach Säulenchromatographie erhalten.

Die Alkylierung wurde durch kupfervermittelte Substitution des Tosylats **100** mit dem, aus THP-Ether **95** gewonnenen, Kupferorganyl **96** erreicht. Der THP-Ether **95** wurde zunächst mit $t\text{-BuLi}$ bei -78°C in THF in die Lithiumverbindung **97** überführt. Durch Zugabe von CuI und $n\text{-Bu}_3\text{P}$ wurde das Kupferorganyl **96** erzeugt. Nach Zugabe von 0.25 Äquivalenten des Tosylats **100** erhielt man nach Reinigung durch HPLC in 82 % Ausbeute den THP-Ether **101**. Die selektive Spaltung des THP-Ethers in Anwesenheit einer TBS-Schutzgruppe gelang mit frisch hergestelltem MgBr_2 in Diethylether. Der Alkohol **22** wurde nach Reinigung durch HPLC in 64 % Ausbeute erhalten (Abb. 63). Dieser Syntheseschritt kann in Bezug auf die Ausbeute wahrscheinlich noch deutlich optimiert werden. Möglicherweise führt auch die Anwendung einer anderen Methode für die selektive Spaltung des THP-Ethers zu einer besseren Ausbeute an Alkohol **22**.

Der Alkohol **22** konnte aus dem Azoalken **29** in elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11 % synthetisiert werden. Wie *Mulzer et al.* gezeigt hatten, stellt **22** eine Vorstufe für die Synthese von 15-Deoxy-TIC (**7**) dar. Mit der Darstellung von **22** wurde somit eine formale Totalsynthese von 15-Deoxy-TIC (**7**) erreicht.

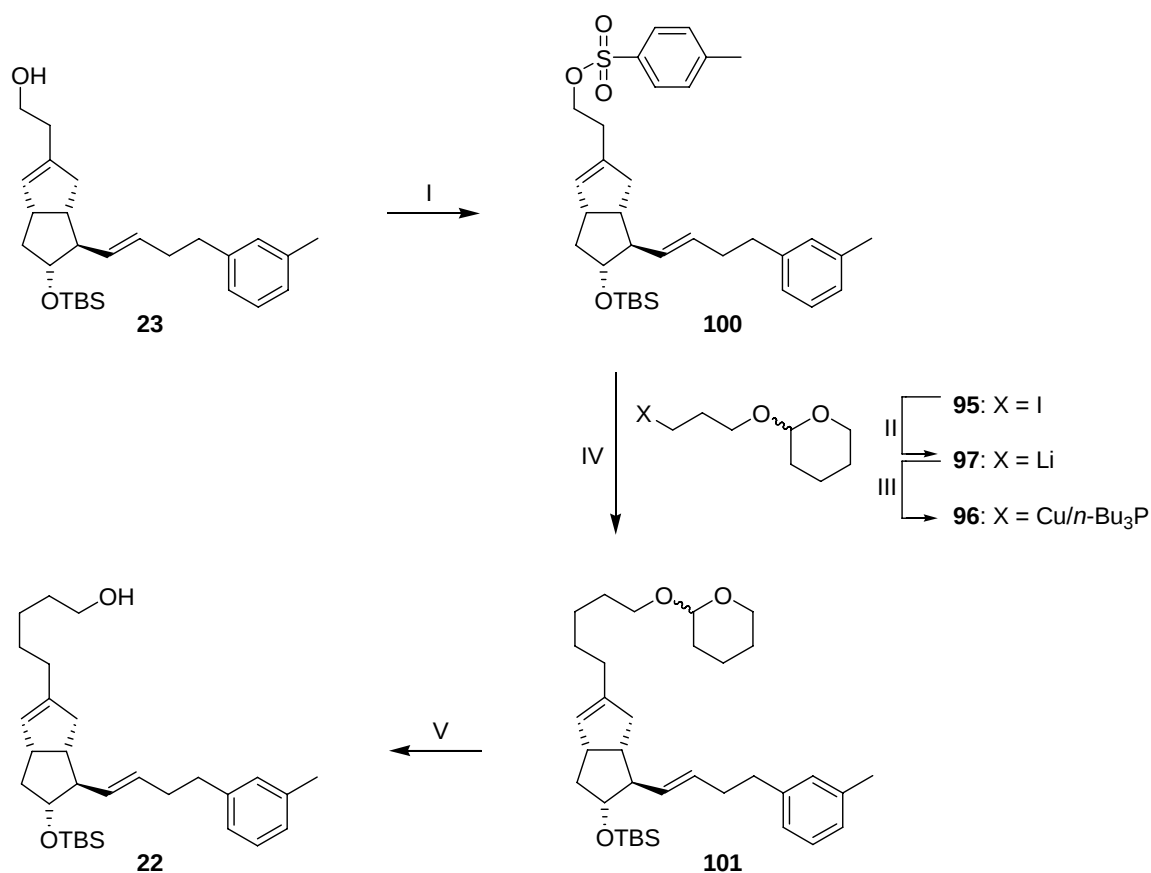


Abb. 63 (I) TsCl, NEt₃, DABCO, CH₂Cl₂, RT, 90 %; (II) *t*-BuLi (2 Äquiv.), *n*-Pentan / Et₂O, –78 °C, 1 h; (III) CuI (1 Äquiv.) / *n*-Bu₃P (2.6 Äquiv.), Et₂O, –78 °C bis –40 °C; (IV) Zugabe von **100** (0.25 Äquiv.), Et₂O, –40 °C bis 0 °C, 2 h, 82 %; (V) MgBr₂, Et₂O, 64 %.

Die asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wurde bisher nur bei Synthesen verschiedener 3-Oxa-Carbacyclin- und 3-Oxa-Isocarbacyclinderivate eingesetzt.^{16,40} Vor kurzem gelangen *Kim* durch Substitutionsreaktionen an den entsprechenden allylischen Alkoholen die Synthese des Carbacyclins (**2**) und die Vervollständigung der Synthese des 16*S*-Iloprost (**3**).^{12,14}

Die im Verlauf der Synthese des Alkohols **22** gelungene Alkylierung des Homoallylalkohols **23** mit einem funktionalisierten Alkylrest ermöglicht es nun erstmals, die hohe Regioselektivität, welche bei der Erzeugung der endozyklischen Doppelbindung durch die HWE-Reaktion und die anschließende Isomerisierung erzielt werden kann, auch für die Synthese von Isocarbacyclinderivaten nutzbar zu machen.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeines

1.1 Arbeitstechnik

Synthesen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden mit Schlenktechnik unter Argonatmosphäre in ausgeheizten Glasapparaturen durchgeführt. Feststoffe wurden im Argongegenstrom zugegeben. Das Zugabe von Lösungsmitteln und flüssigen Reagenzien bis zu einem Volumen von 20 mL erfolgte durch Kunststoffeinwegspritzen mit Edelstahlkanülen. Größere Flüssigkeitsvolumina wurden mit Hilfe einer Transferkanüle umgefüllt. Die Reaktionsansätze wurden mittels Magnetrührern und Magnetrührkernen gerührt.

Als Kühlbäder dienten Mischungen aus Ethanol und Trockeneis ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) bzw. Ethanol und flüssigem Stickstoff ($-105\text{ }^{\circ}\text{C}$). Zur Aufrechterhaltung tiefer Temperaturen über mehrere Tage wurde ein Tiefkälte-Umwälzthermostat (Julabo F81-HP) verwendet.

Der Gilman-Test wurde nach einer von *Wakefield* veröffentlichten Anleitung durchgeführt.⁹⁶

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel zur Durchführung von Reaktionen

Diethylether und THF wurden durch basisches Aluminiumoxid filtriert und anschließend in einer Umlaufapparatur unter Stickstoffatmosphäre über Natrium-Blei-Legierung bis zur beständigen Blau- bzw. Violettfärbung von zugesetztem Benzophenon destilliert. Toluol und *n*-Pentan wurden unter Stickstoffatmosphäre über Natrium-Blei-Legierung destilliert. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre über Calciumhydrid destilliert. Wasserfreies

N,N-Dimethylformamid wurde von der Firma Acros Organics bezogen.

Lösungsmittel zur Chromatographie und Extraktion

Ethylacetat, *n*-Hexan und *n*-Pentan wurden zur Reinigung destilliert. Diethylether wurde durch basisches Aluminiumoxid filtriert.

Reagenzien

Es wurden Lösungen von *n*-Butyllithium, *t*-Butyllithium und Methyllithium in *n*-Hexan von Merck verwendet. Der Gehalt wurde durch Titration mit Diphenylelessigsäure bestimmt. Die 2.0 M Lösungen von Trimethylsilyldiazomethan in *n*-Hexan bzw. Diethylether sowie Schwartz-Reagenz (98 % Reinheit) wurden von der Firma Aldrich bezogen. Kupferiodid (Aldrich, 99.999 % Reinheit) wurde vor der Verwendung durch Erhitzen im Vakuum auf 300 °C für 10 min getrocknet. Weitere Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Acros Organics, Merck und Fluka bezogen und, wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung verwendet.

1.3 Analytik und Reinigung

Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC-Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ von Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei $\lambda = 254$ nm sowie durch Benetzen mit einer Lösung aus Essigsäure, Wasser, konzentrierter Schwefelsäure und *p*-Methoxybenzaldehyd im Volumenverhältnis 150:4:3:2 und anschließender Entwicklung im Heißluftstrom.

¹H-Kernresonanzspektroskopie

Es wurden folgende Geräte verwendet: Varian Mercury 300 (300 MHz) und Varian Inova 400 (400 MHz). Die chemischen Verschiebungen wurden in parts per million [ppm] angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Zur Beschreibung der Aufspaltungsmuster wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal. Die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz [Hz] angegeben und direkt aus dem Spektrum entnommen. Die genaue Zuordnung erfolgte mit Hilfe zweidimensionaler ¹H, ¹H-Korrelationsspektren (GMQCOSY).

Die Wasserstoffatome am bityklischen Gerüst, welche sich auf der gleichen Seite wie die Brückenkopfwasserstoffatome befinden, wurden mit α bezeichnet. Wasserstoffatome, die sich auf der entgegengesetzten Seite befinden, wurden mit β bezeichnet.

^{13}C -Kernresonanzspektroskopie

Es wurden folgende Geräte verwendet: Varian Mercury 300 (75 MHz) und Varian Inova 400 (100 MHz). Die chemischen Verschiebungen wurden in parts per million [ppm] angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Die Aufnahme der ^{13}C -Kernresonanzspektren erfolgte unter ^1H -Breitbandentkopplung. Die Multiplizitäten der Kohlenstoffatome wurden den J -modulierten Spinecho-Spektren (APT) entnommen. Hierbei wurden folgende Abkürzungen verwendet: u = up (oben, 0 oder 2 Protonen) und d = down (unten, 1 oder 3 Protonen). Zur eindeutigen Zuordnung wurden ^1H , ^{13}C -Korrelationsspektren (HETCOR) herangezogen.

Massenspektrometrie

Alle Spektren wurden mit folgendem Gerät aufgenommen: Finnigan SSQ 7000; Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV) oder chemische Ionisation (CI, 100 eV, Methan oder Isobutan als Reaktandgas). Es wurden die Molpeaks und Signale mit einer Intensität $\geq 5\%$ aufgelistet.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden auf folgendem Gerät gemessen: Varian MAT 95, Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV).

Infrarotspektroskopie

Zur Messung der Spektren wurde ein Perkin Elmer FTIR 1760 S verwendet. Die Infrarotspektren wurden im Bereich von $4000 - 450\text{ cm}^{-1}$ aufgenommen. Die Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Bei der Auflistung wurden nur Banden mit einer Intensität $\geq 10\%$ berücksichtigt, wobei folgende Abkürzungen verwendet wurden: w = weak (schwach, Absorption 10 – 40 %), m = middle (mittel, 40 – 75 %), s = strong (stark, 75 – 95 %), vs = very strong (sehr stark, $\geq 95\%$), br = breites Signal.

Elementaranalyse

Es wurde folgendes Gerät verwendet: Elementar Vario EL. Die Analysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der RWTH Aachen durchgeführt. Alle Werte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Gaschromatographie

Es wurden folgende Geräte verwendet: Carlo Erba Instruments MEGA 5360 (FID), Varian 3800 (FID, ECD). Die Detektion der eluierten Substanzen erfolgte mittels Flammenionisationsdetektor (FID) oder Elektroneneinfangdetektor (ECD). Zur Bestimmung der Reinheit und der Diastereomerenverhältnisse wurden folgende Bedingungen gewählt:

Fused Silica-Kapillarsäulen CP-Sil-8 (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke). Bei den Messungen wurden folgende Temperaturprogramme benutzt:

Temperaturprogramm 1: 100 °C, 5 min, Heizgradient 20 K/min; 250 °C, 5 min, Heizgradient 30 K/min; 300 °C, 15 min; Trägergas: Wasserstoff.

Temperaturprogramm 2: 50 °C, 5 min, Heizgradient 30 K/min; 150 °C, 2 min, Heizgradient 20 K/min; 250 °C, 2 min, Heizgradient 10 K/min; 300 °C, 15 min; Trägergas: Wasserstoff.

Für die Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase wurde folgende Säule verwendet: Chiralsil-DEX-CB (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke).

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin Elmer Model 241 Polarimeter mit einer Natriumlampe bei 589 nm im jeweils angegebenen Lösungsmittel gemessen. Zur Berechnung der spezifischen Drehwerte wurde folgende Formel verwendet:

$$[\alpha]_{589}^{\tau} = (\alpha_{\text{gem}} \cdot 100) / (c \cdot l)$$

mit: $[\alpha]_{589}$ = spezifischer Drehwert bei 589 nm in $\text{grad} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$, τ = Temperatur in °C, α_{gem} = gemessener Drehwinkel in grad, c = Konzentration in $\text{g} \cdot 10^{-2} \cdot \text{cm}^{-3}$ und l = Länge der Küvette in dm.

Schmelzpunktbestimmung

Zur Schmelzpunktbestimmung wurde eine Büchi 510 Schmelzpunktbestimmungsapparatur SMP-20 verwendet.

Säulenchromatographie

Als stationäre Phase wurde Merck Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 – 0.063 mm oder 0.063 – 0.200 mm) verwendet. Die Chromatographie wurde bei einem Überdruck von 0.1 – 0.4 bar durchgeführt.

Analytische Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Zur Optimierung der Trennbedingungen für die präparative HPLC wurden folgende Geräte und Säulen verwendet: Pumpen: Waters 600 E UV 481, Hewlett Packard HP 1050 mit Mehrwellenlängendetektor; Säulen: Kromasil Si 100 (250 mm · 4.6 mm), Chiralpack AD (250 mm · 50 mm), Chiracel OD-H (250 mm · 50 mm).

Präparative Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Für Trennungen per präparativer HPLC wurde eine Varian SD-1 Pumpe mit einem angeschlossenen UV-Detektor (Prostar 320) und einem RI-Detektor der Firma Knauer benutzt. Die verwendeten Säulen sind jeweils angegeben.

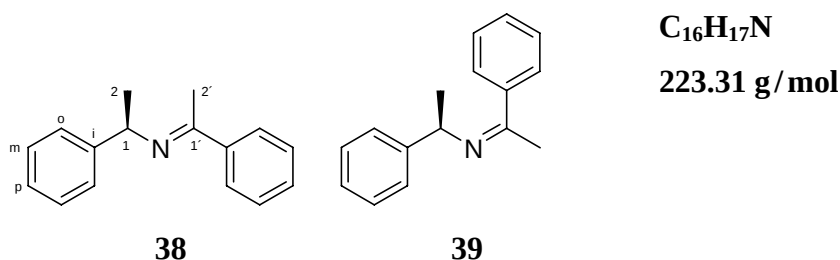
1.4 Nomenklatur und Nummerierung

Die Namen der Verbindungen entsprechen den Vorschlägen des Computerprogramms ChemDraw Ultra 10.0 der Firma CambridgeSoft.

Die im Experimentellen Teil in den Strukturformeln angegebenen Nummern dienen allein der Zuordnung der NMR-Daten und können von der Nummerierung im Namen der jeweiligen Verbindung abweichen.

2 Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

2.1 Darstellung von (*R,E*)- und (*R,Z*)-1-phenyl-N-(1-phenylethyliden)ethanamin (**38** und **39**)



100 g (823 mmol) (*R*)-Phenylethylamin und 100 g (832 mmol) Acetophenon wurden mit 1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 450 mL Toluol gelöst. Die Lösung wurde 18 h am Wasserabscheider unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dabei schieden sich 15 mL Wasser ab. Die abgekühlte Lösung wurde mit 80 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und 80 mL NaCl-Lösung gewaschen und daraufhin mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 175 g eines gelben Öls, welches laut GC zu 85 % aus den beiden Diastereomeren **38** und **39** bestand. Laut ¹H-NMR betrug das Diastereomerenverhältnis 10:1. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Syntheseschritt eingesetzt.

Analytische Daten von **38**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, H-2), 2.14 (s, 3 H, H-2'), 4.73 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H-1), 7.00 – 7.85 (m, 10 H, H-o, H-m, H-p).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.04 (d, C-2), 25.59, (d, C-2'), 60.25 (d, C-1), 126.91/126.98/128.38/128.47/129.31 (d, C-o, C-m, C-p), 141.77 (u, C-i), 146.49 (u, C-i), 163.69 (u, C-1').

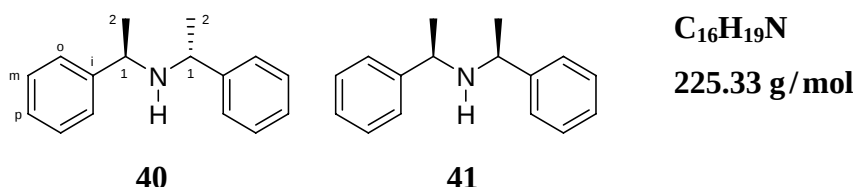
GC: R_t = 10.20 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Analytische Daten von 39:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H-2), 2.43 (s, 3 H, H-2'), 4.01 (q, J = 6.7 Hz, 1 H, H-1), 7.00 – 7.87 (m, 10 H, H-o, H-m, H-p).

GC: R_t = 10.20 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.2 Darstellung von (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)amin (**40**) und (*S*)-1-Phenyl-N-((*R*)-1-phenylethyl)ethanamin (**41**)



Eine Lösung von 175 g der Diastereomerenmischung aus **38** und **39** in 500 mL abs. THF wurde auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 54 g (1.4 mol) NaBH_4 portionsweise zugegeben. Danach ließ man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde per GC verfolgt. Nach 15 h Rühren bei RT konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Die Lösung wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und der Überschuss an NaBH_4 wurde durch vorsichtiges Zutropfen von 5 M HCl hydrolysiert, bis keine H_2 -Entwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurde durch Zugabe von NaHCO_3 die Lösung auf neutral bis schwach alkalisch eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum destillativ entfernt. Anschließend wurde der Rückstand bei 0.3 bis 0.4 mbar fraktioniert destilliert. Der Siedebereich der Hauptfraktion lag zwischen 80 und 85 °C. Man erhielt 130 g eines farblosen Öls, welches laut GC-Analyse zu 99 % aus den beiden Aminen **40** und **41** im Verhältnis 9:1 bestand. Das Gemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Analytische Daten von 40:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H-2), 1.55 (bs, 2 H, H-N), 3.49 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, H-1), 7.19 – 7.32 (m, 10 H, H-o, H-m, H-p).

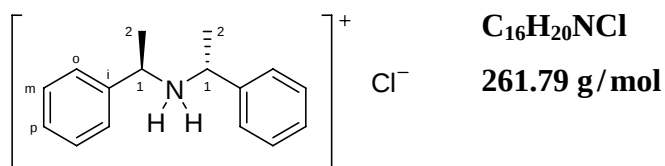
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.94 (d, C-2), 54.95 (d, C-1), 126.40 (d, C-o/C-m), 126.53 (d, C-p), 128.15 (d, C-m/C-o), 145.55 (u, C-i).

GC: R_t = 8.10 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Analytische Daten von 41:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H-2), 1.55 (bs, 2 H, H-N), 3.75 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, H-1), 7.19 – 7.32 (m, 10 H, H-o, H-m, H-p).

GC: R_t = 8.34 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.3 Darstellung von (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)ammoniumchlorid (36)

130 g des Diastereomerengemisches von **40** und **41** wurden in eine heiße Salzsäurelösung aus 65 mL konz. HCl in 500 mL H_2O gegeben und unter Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Diese Lösung ließ man langsam auf Raumtemperatur abkühlen, wobei sich farblose Kristalle abschieden. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt. Das Filtrat wurde auf die Hälfte seines Volumens eingengt. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden ebenfalls abgesaugt. Die vereinigten Kristallfraktionen wurden aus ca. 500 mL Wasser umkristallisiert. Die dabei entstehenden Kristalle wurden filtriert und im Hochvakuum

getrocknet. Man erhielt 109 g (416 mmol) des Ammoniumchlorids **36**. Dies entspricht einer Ausbeute von 51 % bezogen auf (*R*)-Phenylethylamin.

Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses wurden 30 mg des (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)ammoniumchlorids (**36**) mit wenigen Millilitern NaOH-Lösung versetzt und leicht erwärmt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. GC-Analyse dieser Lösung zeigte ausschließlich einen Peak bei der Retentionszeit von (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)amin (**40**). Somit ergab sich für den Diastereomerenüberschuss ein Wert von $\geq 99\%$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (d, J = 6.9 Hz, 6 H, H-2), 3.87 (q, J = 6.9 Hz, 2 H, H-1), 7.37 – 7.57 (m, 10 H, H-o, H-m, H-p), 10.53 (bs, 2 H, H-N).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.50 (d, C-2), 57.19 (d, C-1), 128.24 (d, C-o/C-m), 129.09 (d, C-p), 129.22 (d, C-m/C-o), 136.36 (u, C-i).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (5), 211 (15), 210 (93), 120 (12), 106 (78), 105 (100), 103 (9).

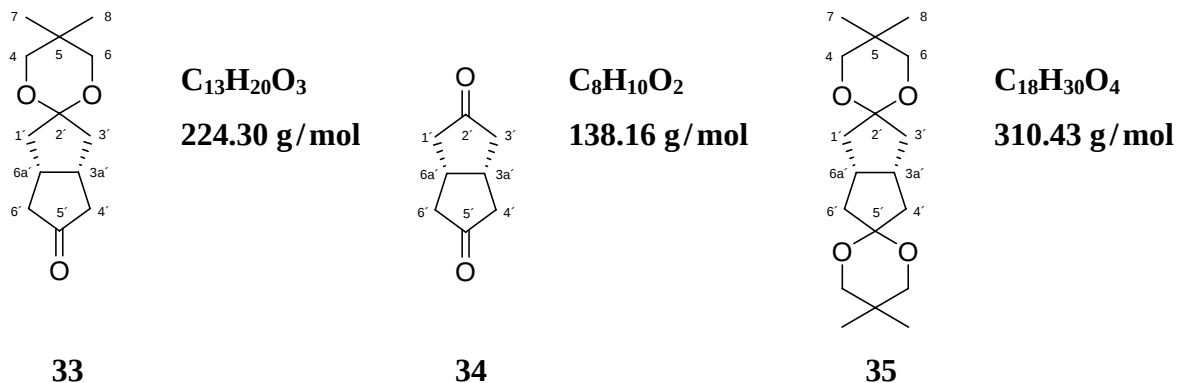
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3185 (w), 3035 (m), 2953 (s), 2894 (m), 2743 (s), 2676 (s), 2600 (s), 2494 (s), 2349 (m), 2222 (w), 2180 (m), 2057 (w), 1968 (w), 1937 (w), 1902 (w), 1825 (w), 1773 (w), 1692 (w), 1594 (s), 1497 (m), 1456 (s), 1374 (m), 1301 (w), 1252 (m), 1206 (m), 1158 (w), 1071 (s), 1028 (m), 924 (m), 868 (w), 764 (vs), 700 (vs), 622 (w), 592 (w), 539 (s) cm⁻¹.

Elementaranalyse:	Berechnet	C 73.41	H 7.70	N 5.35,
	Gefunden	C 73.01	H 7.61	N 5.33.

GC: R_t = 8.34 min (**40**) (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = +77.1^\circ$ (c = 1.02, Ethanol).

2.4 Darstellung von (3a'R,6a'S)-5,5-Dimethyltetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-on (**33**)



Eine Lösung von 70 g (507 mmol) (3a,6a)-Tetrahydropentalen-2,5(1H,3H)-dion (**34**), 53 g (509 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 0.5 g (2.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 500 mL Toluol wurde für 2 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 500 mL Diethylether verdünnt und nacheinander mit je 100 mL 10 %iger Natronlauge, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in 125 mL einer Mischung aus Dichlormethan, Ethylacetat und *n*-Hexan in einem Volumenverhältnis von 1:2:3 gelöst und mit einem Laufmittel aus Ethylacetat und *n*-Hexan im Verhältnis 2:1 an 300 g Kieselgel chromatographiert. Man erhielt eine Mischung aus Keton **33** und Diacetal **35**. Spülen der Säule mit Ethylacetat lieferte 16.5 g (0.119 mol, 24 %) des Eduktes **34**. Die Mischung aus Keton **33** und Diacetal **35** wurde erneut in 150 mL einer Mischung aus Dichlormethan, Ethylacetat und *n*-Hexan in einem Volumenverhältnis von 1:2:3 gelöst und an 1.2 kg Kieselgel mit Diethylether/*n*-Hexan, 3:1 chromatographiert. Man erhielt 65 g (0.290 mmol, 57 %) des Ketons **33** und 11 g (0.035 mmol, 7 %) des Diacetals **35** als farblose Feststoffe.

Analytische Daten von Keton **33**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.80 – 1.87 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.14 – 2.22 (m, 2 H, H-4', H-6'), 2.26 – 2.33 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.43 – 2.52 (m, 2 H, H-4', H-6'), 2.78 – 2.88 (m, 2 H, H-3a', H-6a') 3.45 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.48 (s, 2 H, H-6/H-4).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.40 (d, C-7, C-8), 30.03 (u, C-5), 36.69 (d, C-3a', C-6a'), 41.09 (u, C-1', C-3'), 44.47 (u, C-4', C-6'), 71.99 (u, C-4/C-6), 72.04 (u, C-6/C-4), 109.37 (u, C-2), 219.83 (u, C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (15), 224 (100, M^+), 182 (6), 181 (52), 155 (52), 154 (48), 141 (23), 139 (16), 128 (18), 95 (8), 81 (6).

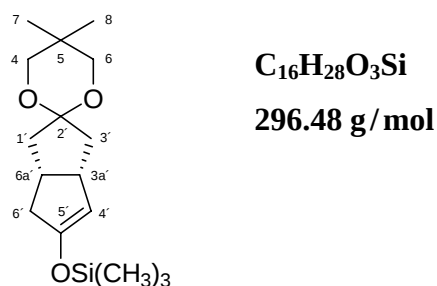
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441 (w), 2953 (s), 2862 (s), 2690 (w), 1750 (vs), 1470 (m), 1395 (m), 1358 (m), 1328 (m), 1290 (m), 1252 (m), 1212 (m), 1166 (m), 1118 (vs), 1071 (m), 1042 (m), 1011 (s), 991 (s), 946 (w), 906 (m), 837 (w), 770 (m), 688 (w), 653 (w), 614 (m), 511 (m), 480 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	Berechnet	C 69.61	H 8.99,
	Gefunden	C 69.28	H 8.68.

DC: R_f = 0.46 (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1).

GC: R_t = 8.45 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.5 Darstellung von ((3a'*R*,6a'*S*)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yloxy)trimethylsilan (43)



In einem 1L-Schlenk Kolben wurden unter Argonatmosphäre 15 g (57.3 mmol) (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)ammoniumchlorid (**36**) mit 300 mL abs. THF versetzt. Die Suspension wurde auf -78°C abgekühlt und dann mit 70 mL (112 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in

n-Hexan versetzt. Nach der Zugabe ließ man auf RT erwärmen. Dabei entstand eine rot-violette Lösung. Diese Lösung wurde auf $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Mit Hilfe einer Transferkanüle wurde nun eine Lösung von 10 g (44.6 mmol) des Ketons **33** in 150 mL abs. THF langsam zugetropft. Man ließ 1 h bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren und versetzte die Lösung dann mit 7 mL (55.4 mmol) Trimethylsilylchlorid. Die Lösung ließ man nun innerhalb von 45 min auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und gab dann 5 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung zu. Nachdem sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde MgSO_4 zugegeben und für 30 min gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Der Rückstand wurde mit 200 mL *n*-Pentan versetzt, wobei (*R,R*)-Bis(1-phenylethyl)amin (**40**) als weißer Feststoff ausfiel. Dieser Feststoff wurde abfiltriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde durch Säulenchromatographie an 330 g Kieselgel mit einem Laufmittel aus *n*-Hexan/Ethylacetat, 9:1 gereinigt. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit des Silylenolethers **43** musste die Chromatographie schnell erfolgen. Deswegen wurde bei einer Fließgeschwindigkeit von etwa 35 mL/min chromatographiert. Man erhielt 10.3 g (34.8 mmol, 78 %) **43** als farbloses Öl.

Laut ^1H -NMR-Spektroskopie mit einem Shift-Reagenz betrug der Enantiomerenüberschuss 90 %. **43** wurde zusammen mit einem Äquivalent Tris-[(trifluormethylhydroxymethylen)-*d*-campher]-praesodym $[\text{Pr}(\text{tfc})_3]$ und einem Äquivalent 2,2-Dimethyl-6,6,7,7,8,8,8-heptafluorooctan-3,5-dionato-silber $[\text{Ag}(\text{fod})]$ in CDCl_3 vermessen. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden die Integrale des jeweiligen Protons H-4' von **43** und *ent*-**43** verwendet.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.20 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.97 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.51 – 1.60 (m, 2 H, H-1', H-3'), 1.97 – 2.05 (m, 1 H, H-6'), 2.25 – 2.39 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.49 – 2.69 (m, 2 H, H-6', H-6a'), 3.03 – 3.14 (m, 1 H, H-3a'), 3.45 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.49 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.60 – 4.62 (m, 1 H, H-4').

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 1 Äquiv. $\text{Pr}(\text{tfc})_3$, 1 Äquiv. $\text{Ag}(\text{fod})$): δ = 4.38 (H-4', *ent*-**43**), δ = 4.44 (H-4', **43**).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 0.05 (d, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.55 (d, C-7, C-8), 30.10 (u, C-5), 35.54 (d, C-6a'), 39.92 (u, C-3'), 40.16 (u, C-6'), 41.19 (u, C-1'), 43.19 (d, C-3a'), 71.44 (u, C-4/C-6), 72.78 (u, C-6/C-4), 107.23 (d, C-4'), 108.88 (u, C-2'), 152.74 (u, C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (20), 296 (84, M^+), 211 (10), 210 (25), 209 (91), 207 (11), 206 (77), 182 (8), 181 (16), 169 (8), 168 (29), 167 (100), 154 (7), 153 (8), 151 (10), 129 (16), 128 (82).

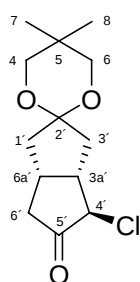
IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 2954 (s), 2853 (s), 2481 (w), 1645 (s), 1470 (m), 1445 (w), 1394 (w), 1321 (s), 1251 (s), 1195 (s), 1114 (vs), 1043 (m), 992 (m), 931 (m), 848 (vs), 758 (m), 692 (w), 627 (w), 539 (w), 508 (88), 471 (w) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.67 (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1).

GC: R_t = 9.01 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -3.9^\circ$ (c = 1.04, CH_2Cl_2).

2.6 Darstellung von (3a'S,4'R,6a'R)-4'-Chlor-5,5-dimethyltetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-on (44)



$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$
258.74 g/mol

Eine Lösung von 5.30 g (17.87 mmol) des Silylenolethers **43** in 50 mL abs. Dichlormethan wurde zu einer Lösung von 2.51 g (18.79 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 75 mL abs. Dichlormethan gegeben und 1 h bei RT gerührt. Nachdem laut Dünnschichtchromatographie kein Silylenolether **43** mehr vorhanden war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 100 mL *n*-Pentan versetzt. Dadurch fiel Succinimid als weißer Feststoff aus. Nach dem Abfiltrieren des Feststoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL THF aufgenommen und mit 2.5 mL Wasser und einigen Tropfen Essigsäure versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei RT

gerührt. Danach waren laut DC keine Zwischenprodukte ($R_f = 0.82$, *n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1) mehr nachweisbar, sondern nur noch Chlorketon **44** ($R_f = 0.36$, *n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1). Die Lösung wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende gelbliche Öl wurde in 8 mL Diethylether aufgenommen und mit ca. 20 mL *n*-Hexan versetzt. Bei $-26\text{ }^\circ\text{C}$ fiel **44** als farbloser Feststoff aus. Der mittels GC-Analyse an chiraler Phase bestimmte Enantiomerenüberschuss betrug 91 %. Durch zweimaliges Wiederholen der oben beschriebenen Umkristallisation konnte ein Enantiomerenüberschuss von 98 % erzielt werden. Man erhielt 2.73 g (10.54 mmol, 59 %) des Chlorketons **44** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 3 H, H-7/H-8), 0.97 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.95 (ddd, $J = 1.3$, $J = 5.2$, $J = 13.7$ Hz, 1 H, H-1'), 2.12 (ddd, $J = 1.4$, $J = 4.1$, $J = 14.0$ Hz, 1 H, H-6'), 2.19 – 2.29 (m, 3 H, H-1', H-3', H-6'), 2.74 (dd, $J = 10.2$, $J = 19.2$ Hz, 1 H, H-3'), 2.79 – 2.87 (m, 1 H, H-3a'), 2.91 – 3.01 (m, 1 H, H-6a'), 3.45 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.47 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.31$ (d, C-7/C-8), 22.33 (d, C-8/C-7), 29.97 (u, C-5), 33.61 (d, C-6a'), 38.80 (u, C-6), 40.87 (u, C-1'/C-3'), 41.09 (u, C-3'/C-1'), 47.04 (d, C-3a'), 63.06 (d, C-4'), 71.55 (u, C-4/C-6), 72.27 (u, C-6/C-4), 108.68 (u, C-2), 209.95 (C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (11), 258 (28, M^+), 224 (15), 223 (100), 181 (10), 155 (8), 137 (10), 128 (7), 95 (6).

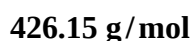
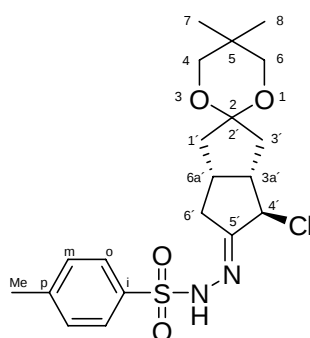
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3482$ (w), 2948 (s), 2862 (s), 1755 (vs), 1471 (m), 1430 (w), 1397 (m), 1352 (m), 1327 (m), 1286 (w), 1242 (w), 1209 (w), 1179 (w), 1133 (s), 1109 (vs), 1077 (m), 1009 (m), 987 (m), 949 (w), 896 (m), 877 (m), 828 (s), 718 (w), 662 (w), 623 (w), 595 (w), 551 (w), 500 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.36$ (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

GC: $R_t = 9.30$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1),
 $R_t = 26.48$ min (*ent*-**44**), 26.62 min (**44**) (Chiralsil-DEX-CB).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -37.8^\circ$ ($c = 1.03$, THF).

2.7 Darstellung von (*E*)-N'-((3a'*S*,4'*R*,6a'*R*)-4'-Chlor-5,5-dimethyldihydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*,6'*H*,6a'*H*)-yliden)-4-methylbenzol-sulfonhydrazid (**45**)



1.50 g (5.79 mmol) des Chlorketons **44** wurden in 30 mL abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C zu einer Suspension von 1.08 g (5.79 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in 20 mL abs. Diethylether gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zunächst bei 0 °C gerührt und dann für zwei Tage im Kühlschrank bei –2 °C aufbewahrt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde durch GC-Analyse bestimmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.24 g (5.26 mmol, 91 %) des Chlortosylhydrazons **45** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.94 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.56 (dd, *J* = 7.8, *J* = 13.6 Hz, 1 H, H-3'), 1.82 (dd, *J* = 3.0, *J* = 14.0 Hz, 1 H, H-1'), 2.10 – 2.23 (m, 3 H, H-3', H-1', H-6'), 2.42 (s, 3 H, H-Me), 2.61 (dd, *J* = 10.4, 19.0 Hz, 1 H, H-6'), 2.77 – 2.88 (m, 1 H, H-3a'), 2.92 – 3.02 (m, 1 H, H-6a'), 3.25 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.39 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.49 (s, 1 H, H-4'), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-o), 7.66 (s, 1 H, H-NH), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-m).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.60 (d, C-Me), 22.27 (d, C-7/C-8), 22.33 (d, C-8/C-7), 29.88 (u, C-5), 31.53 (u, C-6'), 37.14 (d, C-6a'), 37.77 (u, C-3'), 41.42 (u, C-1'), 49.85 (d, C-3a'), 64.23 (d, C-4'), 72.02 (u, C-4/C-6), 72.14 (u, C-6/C-4), 108.75 (u, C-2'), 127.70 (d, C-m), 129.45 (d, C-o), 135.14 (u, C-i), 143.99 (u, C-p), 162.28 (u, C-5').

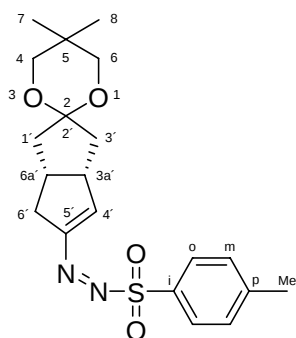
MS (CI, Methan): m/z (%) = 427 (2, $M^+ + 1$), 399 (11), 363 (12), 315 (6), 313 (16), 276 (5), 243 (8), 208 (14), 207 (100), 156 (6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441 (m, br), 3221 (m), 2953 (s), 2864 (m), 2686 (w), 1598 (m), 1500 (w), 1471 (w), 1404 (m), 1346 (s), 1292 (w), 1234 (w), 1166 (vs), 1116 (s), 1091 (s), 1055 (m), 1008 (m), 918 (m), 843 (m), 815 (m), 712 (s), 665 (s), 550 (s) cm^{-1} .

GC: R_t = 17.81 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -47.7^\circ$ ($c = 1.04$, THF).

2.8 Darstellung von (Z)-1-((3a'R,6a'S)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)-2-tosyldiazon (29)



$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

390.50 g/mol

Zu einer Suspension von 700 mg (1.64 mmol) Chlortosylhydrazon **45** in 15 mL Diethylether wurden 3 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gegeben. Es wurde so lange gerührt, bis sich eine klare, gelbe organische Phase gebildet hatte. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 6 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt 609 mg (1.56 mmol, 95 %) des Azoalkens **29** als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 0.65 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.78 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.21 – 1.28 (m, 1 H, H-1'), 1.42 – 1.49 (m, 1 H, H-3'), 1.81 (s, 3 H, H-Me), 1.85 – 2.01 (m, 2 H, H-1', H-3'), 2.11 – 2.19 (m, 1 H, H-6'), 2.33 – 2.42 (m, 2 H, H-6', H-6a'), 2.77 – 2.84 (m,

1 H, H-3a'), 3.06 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.17 (s, 2 H, H-6/H-4), 6.51 – 6.52 (m, 1 H, H-4'), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, H-o), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, H-m).

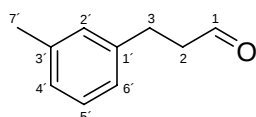
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 21.21$ (d, C-Me), 22.28 (d, C-7/C-8), 22.53 (d, C-8/C-7), 29.85 (u, C-5), 34.21 (u, C-6'), 37.11 (d, C-6a'), 38.70 (u, C-3'), 39.91 (u, C-1'), 47.29 (d, C-3a'), 71.66 (u, C-4/C-6), 72.25 (u, C-6/C-4), 108.46 (u, C-2), 129.81 (d, C-o), 130.69 (d, C-m), 131.89 (u, C-p), 145.10 (u, C-i), 156.25 (d, C-4'), 156.38 (u, C-5').

MS (CI, Methan): m/z (%) = 393 (11), 391 (7, $\text{M}^+ + 1$), 363 (12), 276 (8), 208 (14), 207 (100, $\text{M}^+ - \text{TsN}_2$), 156 (15), 138 (5).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439$ (m), 3217 (w), 3149 (w), 3023 (w), 2948 (s), 2857 (s), 1712 (w), 1608 (m), 1472 (m), 1423 (s), 1336 (s), 1257 (w), 1222 (w), 1160 (vs), 1107 (s), 1045 (w), 1007 (m), 969 (w), 909 (m), 878 (m), 832 (m), 757 (m), 702 (m), 665 (s), 550 (s), 459 (w) cm^{-1} .

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -9.2^\circ$ ($c = 1.01$, THF).

2.9 Synthese von 3-m-Tolylpropanal (47)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$

148.20 g/mol

Unter Argon wurden 49.7 g (592 mmol) NaHCO_3 und 70.9 g (255 mmol) NBu_4Cl in 200 mL wasserfreiem DMF vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde die Suspension mit 24 mL (351 mmol) Prop-2-en-1-ol (**49**) versetzt. Anschließend wurden 681 mg (3.03 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zugegeben, wobei eine Orangefärbung auftrat. Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 30°C wurden 30 mL (234 mmol) 3-Iod-toluol (**48**) innerhalb von 45 min langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich im Laufe der Zugabe schwarz. Nach 18 h war der Umsatz laut GC-Kontrolle komplett. Nun ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte überschüssiges **49** im Vakuum (1 mbar). Der Rückstand wurde mit 100 mL H_2O und 200 mL *n*-Pentan versetzt und für 30 min gerührt. Dabei fiel ein Feststoff

aus. Nach Filtration über Celite wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 mL *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6:1) gereinigt. Man erhielt 27.7 g (187 mmol, 80 %) des Aldehyds **47** als ein farbloses Öl.

Das in weiteren Ansätzen gewonnene Rohprodukt des Aldehyds **47** wurde ohne Reinigung für die Darstellung von 1,1,1-Trichlor-4-m-tolylbutan-2-ol (*rac*-**56**) verwendet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3 H, H-7'), 2.71 (dt, J = 1.4, J = 7.5 Hz, 2 H, H-2), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H-3), 6.93 – 7.02 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, H-5'), 9.76 (t, J = 1.4 Hz, 1 H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.30 (d, C-7'), 27.97 (u, C-3), 45.16 (u, C-2), 125.03 (d, C-4'/C-6'), 126.78 (d, C-6'/C-4'), 128.24 (d, C-5'), 128.84 (d, C-2'), 137.88 (u, C-3'), 140.03 (u, C-1'), 201.23 (d, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (100, M⁺), 120 (13), 119 (22), 117 (15), 115 (15), 106 (66), 105 (98), 103 (18), 92 (55), 91 (60).

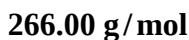
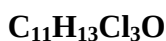
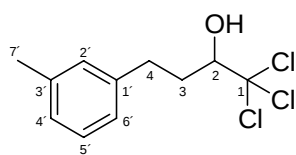
HA-MS (M ⁺):	Berechnet	148.088815,
	Gefunden	148.088846.

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 3022 (m), 2922 (m), 2862 (m), 2823 (m), 2722 (m), 1724 (vs), 1608 (m), 1590 (w), 1489 (m), 1450 (w), 1408 (w), 1387 (w), 1356 (w), 1277 (w), 1172 (w), 1095 (w), 1056 (w), 907 (w), 884 (w), 848 (w), 784 (s), 699 (w), 512 (w) cm⁻¹.

DC: R_f = 0.57 (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

GC: R_t = 2.64 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.10 Synthese von 1,1,1-Trichlor-4-m-tolylbutan-2-ol (*rac*-56)



25 g (169 mmol) Aldehyd **47** bzw. das Rohprodukt aus der Synthese von **47** wurden zusammen mit 54.2 g (331 mmol) Trichloressigsäure in 180 mL DMF aufgenommen. Die Lösung wurde mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 61.2 g (331 mmol) Natriumtrichloracetat versetzt. Nach 1 h wurde das Eisbad entfernt und die Lösung wurde noch weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei trat eine Gasentwicklung auf und die zunächst leicht gelbe Lösung färbte sich orange. Als per GC kein **47** mehr detektiert werden konnte, wurde die Reaktion durch Zugabe von 250 mL H₂O abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit jeweils 80 mL *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Rückstand erhielt man ein braunes Öl, welches laut GC neben dem gewünschten Alkohol *rac*-**56** auch Nebenprodukte enthielt. Dieses Öl wurde ohne weitere Reinigung für die Darstellung von 1,1,1-Trichlor-4-m-tolylbutan-2-yl 4-methylbenzolsulfonat (*rac*-**57**) verwendet.

Um die analytischen Daten von *rac*-**56** bestimmen zu können, wurden ca. 2 g des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1) gereinigt. Man erhielt Alkohol *rac*-**56** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 – 2.01 (m, 1 H, H-3 α), 2.31 – 2.41 (m, 1 H, H-3 β), 2.33 (s, 3 H, H-7'), 2.67 – 2.77 (m, 1 H, H-4 α), 2.91 – 2.99 (m, 1 H, H-4 β), 3.04 – 3.09 (m, 1 H, H-OH), 3.97 (ddd, J = 1.9, J = 5.7, J = 10.0 Hz, 1 H, H-2), 7.00 – 7.06 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, H-5').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.35 (d, C-7'), 31.82 (u, C-4), 32.94 (u, C-3), 81.87 (d, C-2), 103.98 (u, C-1), 125.25 (d, C-4'/C-6'), 126.77 (d, C-6'/C-4'), 128.24 (d, C-5'), 129.08 (d, C-2'), 137.88 (u, C-3'), 140.42 (u, C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (3), 268 (10), 266 (10, M^+), 195 (16), 131 (10), 119 (10), 106 (13), 105 (100), 91 (6).

HA-MS (M^+): Berechnet 266.003199,
 Gefunden 266.003204.

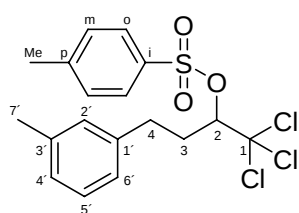
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 (m, br), 3021 (m), 2967 (m), 2927 (m), 2863 (m), 2250 (w), 1712 (w), 1608 (m), 1488 (w), 1452 (m), 1384 (w), 1265 (w, br), 1161 (w), 1086 (m), 1008 (w), 909 (s), 780 (vs, br), 735 (s), 699 (w), 641 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet C 49.38 H 4.90,
 Gefunden C 49.45 H 4.93.

DC: R_f = 0.35 (*n*-Hexan/EtOAc, 7:1).

GC: R_t = 8.89 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.11 Synthese von 1,1,1-Trichlor-4-m-tolylbutan-2-yl 4-methylbenzol sulfonat (*rac*-57)



$C_{18}H_{19}Cl_3O_3S$
420.01 g/mol

Das Rohprodukt aus der Synthese von Alkohol *rac*-56 wurde zusammen mit 7.62 g (67.9 mmol) DABCO und 23 mL (304 mmol) Triethylamin in 200 mL Dichlormethan gelöst. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 57.9 g (304 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise hinzugegeben. Als nach 2.5 h per GC kein Edukt mehr detektiert werden konnte, wurde die Lösung mit 80 mL H_2O versetzt. Es wurden 200 mL Diethylether zugegeben und für 30 min gerührt. Die organische Phase wurde mit

50 mL einer 5 M HCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit 100 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und zunächst mit 100 mL einer 2.5 M HCl-Lösung und anschließend mit 100 mL Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion zur Darstellung von **50** eingesetzt.

Um die analytischen Daten von *rac*-**57** zu erhalten, wurden ca. 2 g des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1) gereinigt. Man erhielt Tosylat *rac*-**57** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.16 – 2.28 (m, 1 H, H-3 α), 2.32 (s, 3 H, H-7'), 2.44 (s, 3 H, H-Me), 2.44 – 2.53 (m, 1 H, H-3 β), 2.68 – 2.77 (m, 1 H, H-4 α), 2.79 – 2.88 (m, 1 H, H-4 β), 5.12 (dd, J = 2.5, J = 8.8 Hz, 1 H, H-2), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H-4'/H-6'), 6.97 (s, 1 H, H-2'), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H-6'/H-4'), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H-5'), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H-o), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H-m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.33 (d, C-7'), 21.64 (d, C-Me), 31.67 (u, C-4), 33.70 (u, C-3), 88.32 (d, C-2), 98.63 (u, C-1), 125.21 (d, C-4'/C-6'), 126.93 (d, C-6'/C-4'), 127.72 (d, C-m), 128.26 (d, C-5'), 129.04 (d, C-2'), 129.53 (d, C-o), 133.85 (u, C-p), 137.92 (u, C-3'), 139.72 (u, C-1'), 144.94 (u, C-i).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (4), 422 (11, M^+), 420 (11), 247 (8), 176 (17), 141 (25), 139 (65), 131 (17), 119 (15), 118 (100), 105 (26).

HA-MS (M^+):	Berechnet	420.012051,
	Gefunden	420.012028.

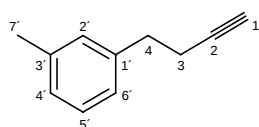
IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 2941 (m), 2864 (w), 2257 (w), 1589 (m), 1491 (w), 1453 (w), 1371 (s), 1177 (vs), 1096 (m), 1028 (m), 936 (s), 910 (s), 851 (s), 812 (m), 784 (m), 734 (vs), 681 (m), 643 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	Berechnet	C 51.26	H 4.54,
	Gefunden	C 51.33	H 4.58.

DC: $R_f = 0.43$ (*n*-Hexan/EtOAc, 7:1).

GC: $R_t = 14.35$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.12 Synthese von 1-(But-3-ynyl)-3-methylbenzol (50)



C₁₁H₁₂

144.21 g/mol

Aus 3-m-Tolylpropanal (47):

Mit Trimethylsilyldiazomethan (51) und *n*-Butyllithium:

Unter Argon wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von 20 mL (40 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (**51**) (2.0 M in *n*-Hexan) in 40 mL abs. THF 24 mL (38 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Nach 20 min wurden 4.85 g (32.7 mmol) **47** in 15 mL abs. THF zugetropft. Nach 1 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Dabei trat Gasentwicklung auf und die zunächst orangefarbene Lösung färbte sich braun. Die Reaktionslösung wurde mit 40 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel; *n*-Hexan) lieferte 3.96 g (27.5 mmol, 84 %) des Alkins **50** als farblose Flüssigkeit.

Mit Trimethylsilyldiazomethan (51) und Lithiumdiisopropylamid:

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden zu einer Lösung von 1.69 mL (12.11 mmol) Diisopropylamin in 30 mL abs. THF 7.57 mL (12.11 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Nach 10 min Rühren wurden 6.06 mL (12.12 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (**51**) (2.0 M in *n*-Hexan) hinzugefügt. Nach weiteren 20 min wurde eine Lösung von 1.49 g (10.07 mmol) (**47**) in 10 mL abs. THF langsam zugegeben. Es wurde für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann ließ man

zunächst auf Raumtemperatur erwärmen. Schließlich wurde die Reaktionslösung für 3 h unter Rückflusskühlung im Argonstrom zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel; *n*-Hexan) wurde 1.00 g (6.95 mmol, 69 %) des Alkins **50** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Aus 1,1,1-Trichlor-4-m-tolylbutan-2-yl 4-methylbenzolsulfonat (*rac*-57):

Zu einer Lösung des Rohprodukts von *rac*-57 in 200 mL abs. THF wurden bei -78°C langsam 500 mL (800 mmol) einer 1.6 M Methyllithium-Lösung in *n*-Hexan getropft. Nach beendeter Zugabe ließ man die schwarze Lösung noch 1 h bei -78°C rühren. Danach entfernte man das Kühlbad und ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wurde dann vorsichtig mit 50 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Der dabei entstandene weiße Feststoff wurde durch Zugabe von 60 mL H_2O aufgelöst. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan) erhielt man 19.3 g (134 mmol) des Alkins **50** als farblose Flüssigkeit. Dies entspricht, gemessen an der eingesetzten Menge (169 mmol) an Aldehyd **47**, einer Ausbeute von 79 % über drei Stufen.

Analytische Daten von 50:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1 H, H-1), 2.31 (s, 3 H, H-7'), 2.44 (dt, J = 2.7, J = 7.6 Hz, 2 H, H-3), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H-4), 6.99 – 7.01 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.53 (u, C-3), 21.34 (d, C-7'), 34.75 (u, C-4), 68.73 (d, C-1), 83.74 (u, C-2), 125.19 (d, C-4'/C-6'), 126.90 (d, C-6'/C-4'), 128.09 (d, C-5'), 128.97 (d, C-2'), 137.68 (u, C-3'), 140.13 (u, C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (41, M^+), 129 (54), 106 (11), 105 (100), 103 (12).

HA-MS (M^+):
 Berechnet 144.093004,
 Gefunden 144.092963.

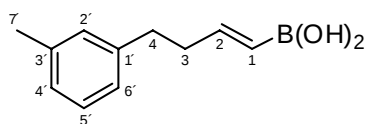
IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3297 (vs), 3022 (s), 2924 (vs), 2862 (s), 2117 (m), 1609 (s), 1590 (m), 1488 (s), 1451 (s), 1431 (m), 1378 (w), 1339 (w), 1251 (m, br), 1172 (w), 1093 (w), 1040 (w), 880 (m), 844 (m), 781 (s), 698 (s), 638 (s, br), 506 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet C 91.61 H 8.39,
 Gefunden C 91.41 H 8.48.

DC: R_f = 0.65 (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1).

GC: R_t = 1.77 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.13 Darstellung von (*E*)-4-m-tolylbut-1-enylboronsäure (*E*-63)



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BO}_2$

190.12 g/mol

Unter Argon wurden 456 mg (3.18 mmol) Alkin **50** mit 0.54 mL (3.18 mmol) Catecholboran (**61**) versetzt. Die Mischung wurde unter Rühren für 2 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden 5 mL dest. H_2O zugegeben. Die dabei entstandene Suspension wurde für 2 h bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Der Feststoff wurde mit eiskaltem Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt 435 mg (2.29 mmol, 72 %) an *E*-**63** als farblosen Feststoff.

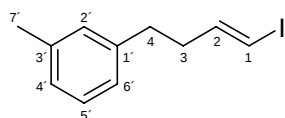
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.22 (s, 3 H, H-7'), 2.32 – 2.38 (m, 2 H, H-3), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 5.46 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, H-1), 6.51 (dt, J = 6.5, J = 17.6 Hz, 1 H, H-2), 6.85 – 6.91 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H-5').

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 20.36 (d, C-7'), 34.72 (u, C-4), 37.54 (u, C-3), 120.01 (d, C-1), 125.05 (d, C-4'/C-6'), 126.12 (d, C-6'/C-4'), 127.80 (d, C-5'), 128.73 (d, C-2'), 137.36 (u, C-3'), 141.43 (u, C-1'), 150.90 (d, C-2).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 191 (7, $\text{M}^+ + 1$), 147 (10), 111 (10), 103 (22), 101 (32), 93 (48), 87 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3293 (s, br), 3229 (s), 2924 (w), 2854 (w), 2365 (w), 2260 (w), 1637 (m), 1610 (w), 1356 (s, br), 1279 (w), 1229 (w), 1161 (m), 1123 (m), 1091 (w), 996 (m), 825 (m), 779 (m), 696 (w), 640 (w), 599 (w), 546 (w) cm^{-1} .

2.14 Darstellung von (*E*)-1-(4-Iodbut-3-enyl)-3-methylbenzol (*E*-32)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}$

272.13 g/mol

Darstellung aus Aldehyd 47:

Zu einer Suspension von 1.495 g (12.16 mmol) Chromdichlorid in 20 mL abs. THF wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.590 g (4.04 mmol) Iodoform und 0.321 g (2.17 mmol) Aldehyd **47** in 10 mL abs. THF zugetropft. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung mit 25 mL H_2O und 25 mL Diethylether versetzt. Nach Filtration über Celite wurde die organische Phase dreimal mit 10 mL Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden dreimal mit 10 mL Et_2O extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte mit MgSO_4 , wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan) lieferte 245 mg (0.90 mmol, 42 %) eines farblosen Öls, welches aus den beiden Isomeren *E*-32 und *Z*-32, im Verhältnis 93:7 bestand. Das Verhältnis wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrums der Mischung bestimmt. Die beiden Isomere konnten nur durch chirale präparative HPLC (Chiracel-OD, 20 mm; *n*-Hexan/Ethanol, 99:1; 1.6 mL/min; UV 254 nm, RI) voneinander getrennt werden. Es wurden 215 mg (0.79 mmol, 36 %) *E*-32 und 13 mg (0.05 mmol, 6 %) *Z*-32 erhalten.

Darstellung aus Boronsäure *E*-63:

900 mg (4.74 mmol) der Boronsäure *E*-63 wurden in 15 mL Diethylether gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und dann mit 5 mL einer 3 N Natronlauge versetzt. Danach wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 1.51 g (5.95 mmol) Iod in 20 mL Et₂O zugegeben. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde die Reaktionslösung mit einer ges. wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung versetzt. Nach Erwärmen auf RT wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan) wurden 814 mg (2.99 mmol, 63 %) einer Mischung von *E*-32 und *Z*-32 erhalten. Das Verhältnis ließ sich anhand der Signale der Doppelbindungsprotonen im ¹H-NMR-Spektrum bestimmen und betrug 91:9. Die beiden Isomere wurden nicht voneinander getrennt.

Darstellung aus Alkin 50:

Eine Suspension von 2.03 g (7.88 mmol) Dicyclopentadienyl-zirkonchlorid-hydrid (HZrCp₂Cl, Schwartz-Reagenz) in 20 mL Dichlormethan (Biotech-Qualität) wurde mit 1.14 g (7.91 mmol) 50 versetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur hatte sich eine klare, gelbe Lösung gebildet. Eine Lösung von 2.07 g (8.16 mmol) Iod in 50 mL Dichlormethan wurde per Transferkanüle langsam zu der Lösung gegeben. Bei der Zugabe entfärbte sich die Iodlösung zunächst. Am Ende blieb die Reaktionslösung dunkelbraun. Man ließ 15 min bei Raumtemperatur rühren und setzte dann 20 mL einer ges. NaHSO₃-Lösung zu. Das nun leicht gelbe Gemisch wurde über Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Abfiltrieren des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan) gereinigt. Man erhielt 1.63 g (6.01 mmol, 76 %) des Iodalkens *E*-32 als farbloses Öl, welches sich bei RT schnell rötlichbraun verfärbte und daher bei -26 °C aufbewahrt wurde. Im ¹H-NMR-Spektrum waren nur Signale des *E*-konfigurierten Iodalkens *E*-32 zu sehen. Signale, die *Z*-32 zugeordnet werden könnten, waren nicht vorhanden.

Die Reaktion wurde nach der gleichen Vorschrift auch mit THF anstatt Dichlormethan als Lösungsmittel durchgeführt. Dabei wurde 1-Iodalken **E-32** in lediglich 65 % Ausbeute erhalten.

Analytische Daten von (E)-1-(4-Iodbut-3-enyl)-3-methylbenzol (E-32):

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.87 – 1.94 (m, 2 H, H-3), 2.13 (s, 3 H, H-7'), 2.28 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, H-4), 5.64 (dt, J = 1.5, J = 14.6 Hz, 1 H, H-1), 6.29 (dt, J = 7.1, J = 14.6 Hz, 2 H, H-2), 6.74 (s, 1 H, H-2'), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-4'/H-6'), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-6'/H-4'), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H-5').

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 21.35 (d, C-7'), 34.72 (u, C-4), 37.79 (u, C-3), 75.43 (d, C-1), 125.49 (d, C-4'/C-6'), 126.91 (d, C-6'/C-4'), 128.29 (d, C-5'), 129.23 (d, C-2'), 137.71 (u, C-3'), 140.82 (u, C-1'), 145.47 (d, C-2).

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 329 (5, M⁺+57), 273 (6, M⁺+1), 147 (12), 146 (12), 145 (100), 105 (6).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3415 (w), 3045 (s), 3016 (s), 2921 (vs), 2854 (s), 1935 (w), 1860 (w, br), 1677 (w), 1606 (s), 1487 (s), 1450 (s), 1378 (w), 1339 (w), 1277 (w), 1238 (m), 1205 (s), 1136 (m), 1092 (m), 1041 (m), 940 (vs), 879 (m), 834 (w), 781 (s), 698 (s), 660 (m), 521 (w, br) cm⁻¹.

Elementaranalyse:	Berechnet	C 48.55	H 4.82,
	Gefunden	C 48.69	H 4.84.

DC: R_f = 0.62 (*n*-Hexan).

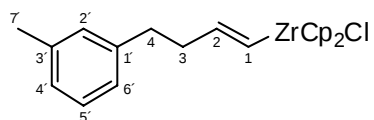
GC: R_t = 7.39 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Analytische Daten von (Z)-1-(4-Iodbut-3-enyl)-3-methylbenzol (Z-32):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 2.13 (s, 3 H, H-7'), 2.30 – 2.35 (m, 2 H, H-3), 2.43 – 2.48 (m, 2 H, H-4), 5.76 (dt, J = 6.0, J = 9.9 Hz, 2 H, H-2), 5.87 (dt, J = 1.0, J = 9.9 Hz, 1 H, H-1), 6.74 (s, 1 H, H-2'), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-4'/H-6'), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-6'/H-4'), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 21.38 (d, C-7'), 34.19 (u, C-4), 37.41 (u, C-3), 75.54 (d, C-1), 125.69 (d, C-4'/C-6'), 127.12 (d, C-6'/C-4'), 128.59 (d, C-5'), 129.43 (d, C-2'), 137.93 (u, C-3'), 140.50 (u, C-1'), 145.70 (d, C-2).

2.15 Darstellung von (E)-Dicyclopentadienyl(4-m-tolylbut-1-enyl)zirconium(IV)chlorid (64)



$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClZr}$

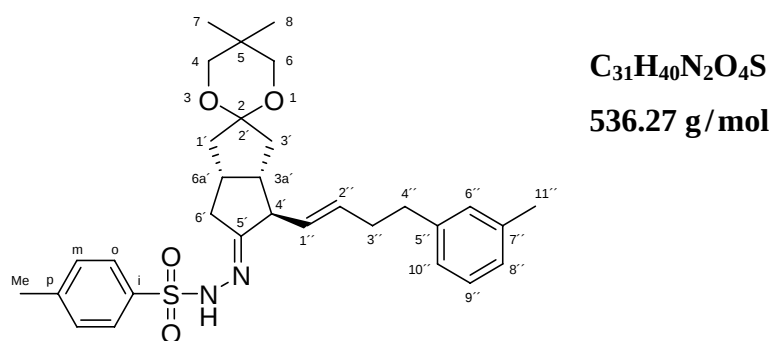
400.05 g/mol

64 wurde durch Reaktion von 105 mg (0.728 mmol) Alkin **50** in 3 mL CDCl_3 mit 187 mg (0.725 mmol) Schwartz-Reagenz erhalten. Die Reaktionsmischung wurde 25 min bei RT gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Von dieser Lösung wurden ein $^1\text{H-NMR}$ - und ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Die Kopplungskonstanten der Doppelbindungsprotonen wiesen eindeutig auf das Vorliegen einer *E*-konfigurierten Doppelbindung hin. Signale, die einer *Z*-konfigurierten Verbindung zugewiesen werden könnten, waren nicht vorhanden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.22 – 2.27 (m, 2 H, H-3), 2.33 (s, 3 H, H-7'), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 5.72 (dt, J = 6.3, J = 18.0 Hz, 2 H, H-2), 6.17 – 6.18 (m, 10 H, H-Cp), 6.69 (dt, J = 1.2, J = 18.0 Hz, 1 H, H-1), 6.97 – 7.03 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H-5').

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.41 (d, C-7'), 35.27 (u, C-4), 39.59 (u, C-3), 112.61 (d, C-Cp), 125.41 (d, C-2'/C-4'/C-6'), 126.09 (d, C-4'/C-6'/C-2'), 127.84 (d, C-5'), 129.26 (d, C-6'/C-2'/C-4'), 137.34 (u, C-3'), 141.54 (d, C-2), 142.18 (u, C-1'), 175.99 (d, C-1).

2.16 Darstellung von (E)-N'-((3a'S,4'R,6a'R)-5,5-dimethyl-4'-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'H,6'H,6a'H)-yliden)-4-methylbenzolsulfonhydrazid (27)



Unter Argon wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von 209 mg (0.768 mmol) 1-Iodalken **E-32** in 3 mL abs. THF 0.48 mL (0.768 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Die schwach gelbe Lösung wurde für 3 h gerührt. Dann wurde eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlte, und mit Molekularsieb getrocknete Lösung von 146 mg (0.768 mmol) Kupferiodid und 0.50 mL (1.997 mmol) Tributylphosphin in 3 mL abs. THF per Transferkanüle zugegeben. Durch einen Gilman-Test wurde festgestellt, dass sich das zunächst entstandene Lithiumorganyl vollständig umgesetzt hatte. Nach 10 min wurde zu der nun intensiv gelben Lösung eine mit Molekularsieb getrocknete Lösung von 150 mg (0.384 mmol) des Azoalkens **29** in 4 mL abs. THF, welche auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlt war, per Transferkanüle hinzugegeben. Nach 45 min Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ konnte per DC kein Edukt mehr detektiert werden und die Lösung wurde mit 0.30 mL (1.106 mmol) Tributylzinnchlorid versetzt. Nach weiteren 45 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gab man 2 mL Wasser zu der Reaktionslösung und ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wurde dann mit 3 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit 5 mL ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden fünfmal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte mit MgSO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Das zurückbleibende

gelbliche Öl, bestehend aus Hydrazon **27**, Stannan **65** und Tributylphosphin, wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/Diethylether, 1:1) getrennt. Es wurden 162 mg (0.302 mmol, 79 %) des Hydrazons **27** als farbloser Feststoff und eine Mischung von Stannan **65** und Tributylphosphin erhalten. Die Mischung wurde durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat, 20:1) getrennt, wodurch man 182 mg (0.418 mmol) des Stannans **65** als farbloses Öl erhielt. Somit wurden 54 % des eingesetzten ω -Seitenkettenbausteins in Form des Stannans **65** zurückgewonnen.

Hydrazon **27** konnte nach der Chromatographie durch Umkristallisation noch weiter gereinigt werden. Dazu wurde **27** in wenig Et₂O aufgenommen, mit dem zehnfachen Volumen an *n*-Hexan versetzt und anschließend bei –20 °C aufbewahrt. Nach 12 h bei dieser Temperatur war Hydrazon **27** als farbloser Feststoff ausgefallen.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, aber ohne Zugabe von Tributylzinnchlorid, wurde Hydrazon **27** ebenfalls in einer Ausbeute von 79 % erhalten.

Analytische Daten von 27:

¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈): δ = 0.88 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.90 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.58 (dd, J = 7.8, J = 13.5 Hz, 1 H, H-6'β), 1.76 (dd, J = 4.1, J = 13.5 Hz, 1 H, H-3'β), 2.08 – 2.61 (m, 10 H, H-1, H-3'α, H-3a', H-6'α, H-6a', H-3'', H-4'), 2.29 (s, 3 H, H-Me), 2.35 (s, 3 H, H-11''), 2.91 – 2.94 (m, 1 H, H-4'), 3.35 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.39 (s, 2 H, H-6/H-4), 5.32 (dd, J = 6.3, J = 15.4 Hz, 1 H, H-1''), 5.40 (dt, J = 6.4, J = 15.4 Hz, 1 H, H-2''), 6.94 – 6.96 (m, 2 H, H-8'', H-10''), 6.99 (s, 1 H, H-6''), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H-9''), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H-m), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H-o), 8.91 (s, 1 H, H-NH).

¹³C-NMR (100 MHz, THF-d₈): δ = 21.39 (d, C-Me), 21.46 (d, C-11''), 22.55 (d, C-7/C-8), 22.59 (d, C-8/C-7), 30.44 (u, C-5), 33.63 (u, C-1'), 35.45 (u, C-3''), 36.84 (u, C-4''), 38.75 (u, C-3'), 39.80 (d, C-6a'), 42.27 (u, C-6'), 47.15 (d, C-3a'), 53.73 (d, C-4'), 72.07 (u, C-4/C-6), 72.64 (u, C-6/C-4), 110.67 (u, C-2'), 126.04 (d, C-8''/C-10''), 126.92 (d, C-10''/C-8''), 128.61 (d, C-9''), 128.73 (d, C-o), 129.41 (d, C-m), 129.74 (d, C-6''), 130.71 (d, C-1''), 131.06 (d, C-2''), 138.03 (u, C-p), 138.12 (u, C-5''), 142.50 (u, C-7''), 143.29 (u, C-i), 167.09 (u, C-5').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 536 (3, M^+), 415 (18), 382 (25), 381 (100), 378 (5), 365 (7), 296 (11), 295 (60), 280 (6), 278 (5), 262 (17), 261 (92), 237 (22), 213 (15), 189 (8), 177 (6), 174 (19), 167 (8), 156 (8), 154 (10), 147 (7), 145 (9), 143 (5), 138 (7), 133 (9), 132 (9), 131 (16), 130 (6), 129 (7), 128 (11), 119 (18), 118 (8), 117 (8), 115 (6), 107 (7), 106 (11), 105 (72), 103 (7), 95 (7), 92 (19), 91 (46), 81 (7).

Elementaranalyse:	Berechnet	C 69.37	H 7.51	N 5.22,
	Gefunden	C 69.22	H 7.32	N 5.21.

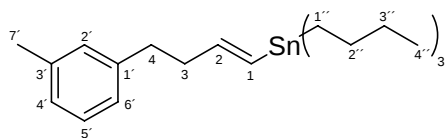
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3736 (w), 3675 (m, br), 3447 (vs, br), 3238 (s), 3021 (w), 2952 (s), 2862 (m), 1638 (m), 1601 (m), 1545 (w), 1496 (w), 1463 (w), 1399 (m), 1331 (s), 1292 (m), 1216 (w), 1165 (vs), 1114 (s), 1040 (w), 1015 (w), 988 (w), 962 (w), 911 (m), 882 (w), 813 (m), 785 (w), 717 (m), 687 (s), 617 (w), 577 (w), 549 (m), 504 (w) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.30 (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -24.4^\circ$ ($c = 1.03$, THF).

Schmelzpunkt: 96 °C (unter Zersetzung).

2.17 Analytische Daten von (*E*)-Tributyl(4-*m*-tolylbut-1-enyl)stannan (65)



C₂₃H₄₀Sn

436.22 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, J = 8.0 Hz, 6 H, H-1''), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 9 H, H-4''), 1.26 – 1.35 (m, 6 H, H-3''), 1.44 – 1.52 (m, 6 H, H-2''), 2.32 (s, 3 H, H-7'), 2.39 – 2.45 (m, 2 H, H-3), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 5.91 (d, J = 19.0 Hz, 1 H, H-1), 6.00 (dt, J = 5.5, J = 19.0 Hz, 1 H, H-2), 6.97 – 7.00 (m, 3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H-5').

(*n*-Hexan) erhielt man 35 mg (0.24 mmol, 96 %) einer Mischung von **66** und **67** im Verhältnis 77:23. Das Entstehen von **67** war dadurch zu erklären, dass das verwendete D₂O auch H₂O enthielt.

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten von **66** und **67** wurden den entsprechenden Spektren der Mischung entnommen.

Analytische Daten von **66**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H, H-7'), 2.34 – 2.36 (m, 2 H, H-3), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 5.02 (dt, J = 1.7, J = 17.0 Hz, 1 H, H-1), 5.80 – 5.90 (m, 1 H, H-2), 6.97 – 6.99 (3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, H-5').

²H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 5.10 (s, D-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.37 (d, C-7'), 35.28 (u, C-3), 35.53 (u, C-4), 114.36 (d, Triplet, J = 0.24 Hz, C-1), 125.22 (d, C-4'/C-6'), 126.35 (d, C-6'/C-4'), 127.99 (d, C-5'), 128.98 (d, C-2'), 137.58 (u, C-3'), 137.97 (d, C-2), 141.60 (u, C-1').

DC: R_f = 0.81 (*n*-Hexan).

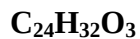
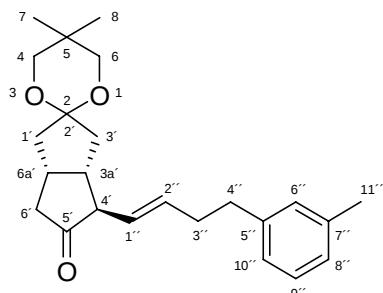
Analytische Daten von **67**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H, H-7'), 2.35 – 2.38 (m, 2 H, H-3), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-4), 4.95 – 5.06 (m, 2 H, H-1), 5.80 – 5.90 (m, 1 H, H-2), 6.97 – 6.99 (3 H, H-2', H-4', H-6'), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, H-5').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.37 (d, C-7'), 35.28 (u, C-3), 35.53 (u, C-4), 114.62 (u, C-1), 125.22 (d, C-4'/C-6'), 126.35 (d, C-6'/C-4'), 127.99 (d, C-5'), 128.98 (d, C-2'), 137.58 (u, C-3'), 137.97 (d, C-2), 141.60 (u, C-1').

DC: R_f = 0.81 (*n*-Hexan).

2.19 Darstellung von (3a'S,4'R,6a'R)-5,5-Dimethyl-4'-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-on (72)

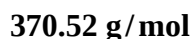
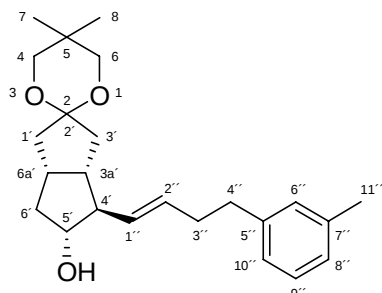


368.51 g/mol

Zu einer Lösung von 1.43 mg (2.67 mmol) Hydrazon **27** und 2 mL (19.7 mmol) Cyclohexen in 10 mL abs. THF wurden bei Raumtemperatur unter Rühren portionsweise 2.86 mg (2.79 mmol) Benzolseleninsäureanhydrid (**71**) zugegeben. Nach 45 min war die Reaktion laut Dünnschichtchromatographie vollständig abgelaufen. Die Lösung wurde mit 2 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und 10 mL *n*-Pentan versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 wurden die Lösungsmittel und überschüssiges Cyclohexen im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die Synthese von **73** verwendet.

DC: $R_f = 0.44$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:1).

2.20 Darstellung von (3a'S,4'R,5'R,6a'R)-5,5-Dimethyl-4'-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-ol (**73**)



Das Rohprodukt aus der Synthese von **72** wurde in 10 mL Ethanol (HPLC-Qualität) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 420 mg (11.1 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach 90 min konnte per DC kein **72** mehr nachgewiesen werden. Es wurden 5 mL ges. NH_4Cl -Lösung, 10 mL ges. NaCl -Lösung und 10 mL Diethylether zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieb ein schwach gelber Feststoff zurück, welcher durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Diethylether, 2:1) gereinigt wurde. Man erhielt 606 mg (1.64 mmol) des Alkohols **73** als farbloses Öl. Ausgehend von 1.43 g (2.67 mmol) des eingesetzten Hydrazons **27** entspricht dies einer Ausbeute von 61 % über zwei Stufen.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.97 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.33 – 1.46 (m, 1 H, H-6'), 1.73 – 1.82 (m, 3 H, H-1', H-3', H-OH), 1.99 – 2.26 (m, 5 H, H-3', H-3a', H-4', H-6', H-6a'), 2.27 – 2.46 (m, 3 H, H-1', H-3'), 2.32 (s, 3 H, H-11'), 2.57 – 2.74 (m, 2 H, H-4'), 3.45 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.47 (s, 2 H, H-6/H-4), 3.54 – 3.64 (m, 1 H, H-5'), 5.20 (dd, J = 8.0, J = 15.2 Hz, 1 H, H-1''), 5.52 (dt, J = 6.7, J = 15.2 Hz, 1 H, H-2''), 6.92 – 7.02 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, H-9').

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.39 (d, C-11'), 22.52 (d, C-7/C-8), 22.57 (d, C-8/C-7), 30.05 (u, C-5), 34.42 (u, C-3'), 35.34 (d, C-6a'), 35.74 (u, C-1'), 37.85 (u, C-4'), 40.39 (u, C-6'), 40.90 (u, C-3'), 43.81 (d, C-3a'), 58.35 (d, C-4'), 71.97 (u, C-4/C-6), 72.01 (u, C-6/C-4), 77.92 (d, C-5'), 110.22 (u, C-2'), 125.56 (d, C-8''/C-10''), 126.50 (d, C-10''/C-8''),

128.09 (d, C-9''), 129.35 (d, C-6''), 131.64 (d, C-2''), 132.22 (d, C-1''), 137.74 (u, C-5''), 141.73 (u, C-7'').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 371 (6), 370 (22, M^+), 353 (19), 352 (70), 297 (17), 267 (9), 266 (30), 265 (33), 255 (7), 251 (9), 238 (7), 237 (5), 224 (14), 209 (9), 208 (31), 185 (6), 183 (13), 181 (23), 179 (12), 169 (7), 168 (13), 167 (22), 161 (24), 157 (11), 155 (6), 154 (12), 151 (6), 147 (6), 145 (13), 144 (11), 143 (10), 141 (8), 135 (11), 133 (14), 131 (22), 129 (16), 128 (47), 122 (9), 121 (7), 119 (33), 118 (11), 117 (6), 107 (7), 106 (26), 105 (100), 96 (5), 94 (13), 93 (6), 91 (19), 83 (10), 82 (6), 81 (11).

HA-MS (M^+):	Berechnet	370.250795,
	Gefunden	370.250789.

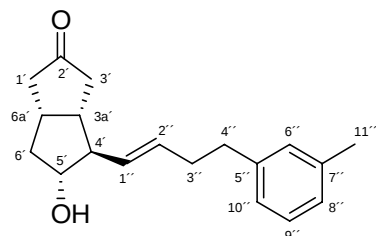
IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3421 (m, br), 2950 (vs), 2860 (s), 2243 (w), 1608 (m), 1468 (m), 1395 (w), 1327 (m), 1257 (m), 1219 (m), 1177 (w), 1114 (s), 1041 (m), 1015 (m), 968 (m), 908 (m), 875 (w), 781 (m), 733 (m), 699 (m), 647 (w), 600 (w), 508 (w) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.44 (*n*-Hexan/Et₂O, 1:1).

GC: R_t = 14.29 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = +21.5^\circ$ (c = 0.99, THF).

2.21 Darstellung von (3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)-5-Hydroxy-4-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)hexahydropentalen-2(1*H*)-on (74)


 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$

284.39 g/mol

600 mg (1.62 mmol) des Alkohols **73** wurden in 5 mL dest. Aceton gelöst und mit 2 mL H_2O und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur war per DC Alkohol **73** nicht mehr nachzuweisen. Es wurden 2 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und 20 mL Diethylether zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Das neben Keton **74** im Rohprodukt vorliegende 2,2-Dimethylpropandiol wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; *n*-Hexan/Diethylether, 1:2) abgetrennt. Man erhielt 433 mg (1.52 mmol, 94 %) des Ketons **74** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 1.14 – 1.26 (m, 1 H, H-6'), 1.58 (s, 1 H, H-OH), 1.73 – 2.15 (m, 8 H, H-1', H-3', H-3a', H-4', H-6', H-6a'), 2.19 (s, 3 H, H-11'), 2.24 – 2.29 (m, 2 H, H-4''), 2.53 – 2.58 (m, 2 H, H-3''), 3.50 – 3.58 (m, 1 H, H-5'), 5.04 (ddt, J = 1.2, J = 8.2, J = 15.2 Hz, 1 H, H-1''), 5.34 (dt, J = 6.7, J = 15.2 Hz, 1 H, H-2''), 6.89 – 6.94 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.11 – 7.16 (m, 1 H, H-9'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 21.45 (d, C-11''), 34.94 (d, C-6a'), 34.96 (u, C-4''), 36.11 (u, C-3''), 41.63 (u, C-6'), 42.51 (u, C-1'), 43.11 (d, C-3a'), 45.77 (u, C-3'), 58.26 (d, C-4'), 77.08 (d, C-5'), 125.98 (d, C-8''/C-10''), 126.96 (d, C-10''/C-8''), 128.54 (d, C-9''), 129.76 (d, C-6''), 131.64 (d, C-1''), 132.04 (d, C-2''), 137.89 (u, C-5''), 141.90 (u, C-7''), 217.70 (u, C-2').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (11, M^+), 266 (20), 161 (5), 145 (9), 144 (20), 143 (5), 135 (6), 131 (10), 119 (6), 118 (12), 106 (35), 105 (100), 91 (11).

HA-MS (M^+):	Berechnet	284.177630,
	Gefunden	284.177635.

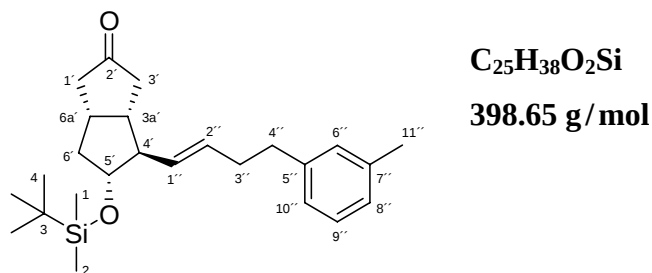
IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3431$ (s, br), 3100 (w), 3015 (s), 2924 (vs, br), 1732 (vs), 1608 (s), 1488 (w), 1451 (m), 1403 (m), 1334 (w), 1290 (w), 1247 (w), 1165 (m), 1093 (m), 970 (s), 881 (w), 783 (s), 700 (m), 620 (w), 482 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.41$ (*n*-Hexan/ Et_2O , 1:6).

GC: $R_t = 12.41$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -19.3^\circ$ ($c = 1.06$, THF).

2.22 Darstellung von (3a*S*,4*R*,5*R*,6a*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)hexahydropentalen-2(1*H*)-on (26)



Zu einer Lösung von 115 mg (0.404 mmol) Alkohol **74** in 6 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden 210 mg (3.09 mmol) Imidazol und 200 mg (1.33 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben. Bei Raumtemperatur wurde die Lösung für 16 h gerührt. Als per DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktionslösung ohne Aufarbeitung auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Die Chromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1) lieferte 150 mg (0.376 mmol, 93 %) des Ketons **26** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 6 H, H-1, H-2), 0.87 (s, 9 H, H-4), 1.37 – 1.46 (m, 1 H, H-6'), 2.05 – 2.21 (m, 4 H, H-1', H-3', H-4'), 2.24 – 2.41 (m, 4 H, H-3a', H-6', H-3''), 2.31 (s, 3 H, H-11''), 2.49 – 2.70 (m, 4 H, H-3', H-6a', H-4''), 3.84 – 3.91 (m, 1 H, H-5'), 5.26 (dd, J = 8.2, J = 15.1 Hz, 1 H, H-1''), 5.49 (dt, J = 6.8, J = 15.1 Hz, 1 H, H-2''), 6.93 – 7.00 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H-9'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -4.66 (d, C-1, C-2), 18.05 (u, C-3), 21.35 (d, C-11''), 25.74 (d, C-4), 34.52 (u, C-3''), 35.21 (d, C-6a'), 35.78 (u, C-4''), 42.16 (u, C-6'), 42.69 (d, C-3a'), 42.86 (u, C-1'), 45.87 (u, C-3'), 57.89 (d, C-4'), 78.92 (d, C-5'), 125.19 (d, C-6''/C-8''/C-10''), 126.28 (d, C-8''/C-10''/C-6''), 127.93 (d, C-9''), 128.99 (d, C-10''/C-6''/C-8''), 131.05 (d, C-1''), 131.28 (d, C-2''), 137.46 (u, C-5''), 141.52 (u, C-7''), 219 (u, C-2').

MS (CI, Methan): m/z (%) = 399 (7, $M^+ + 1$), 397 (8), 384 (6), 383 (21), 355 (5), 343 (7), 342 (28), 341 (100), 296 (7), 295 (28), 281 (28), 268 (21), 267 (94), 249 (11), 209 (9), 131 (39), 105 (11).

HA-MS ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): Berechnet 341.193684,
 Gefunden 341.193670.

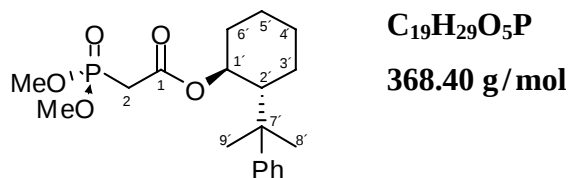
IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}$ = 3461 (w), 3016 (m), 2930 (vs), 2856 (s), 174 (vs), 1608 (m), 1466 (m), 1404 (m), 1384 (m), 1363 (m), 1252 (s), 1122 (s), 1003 (m), 969 (m), 940 (w), 898 (s), 838 (s), 777 (s), 699 (m), 670 (m) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.56 (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

GC: R_t = 13.71 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{21} = -17.1^\circ$ (c = 1.03, THF).

2.23 Darstellung von (1*S*,2*R*)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetat (**75**)



5.0 g (22.90 mmol) (1*S*,2*R*)-2-(2-phenylpropan-2-yl)cyclohexanol (8-Phenylnormenthol, **77**) wurden in 150 mL Toluol gelöst und mit 1.12 g (9.13 mmol) DMAP und 9.19 g (50.44 mmol) Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetat (**76**) versetzt. Die Lösung wurde für 5 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das überschüssige Phosphonat und der nicht abreagierte Alkohol wurden durch Kugelrohrdestillation (2 mbar, 120 °C) entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 7.01 g (19.02 mmol, 83 %) des Phosphonats **75** als farbloses Harz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 – 1.33 (m, 4 H, Cyclohexyl), 1.20 (s, 3 H, H-8'/H-9'), 1.31 (s, 3 H, H-9'/H-8'), 1.67 – 1.74 (m, 2 H, Cyclohexyl), 1.82 – 1.93 (m, 2 H, Cyclohexyl), 2.03 – 2.16 (m, 2 H, H-2, Cyclohexyl), 2.30 – 2.42 (m, 1 H, H-2), 3.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 3 H, H-MeO), 3.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 3 H, H-MeO), 4.75 – 4.85 (m, 1 H, H-1'), 7.09 – 7.17 (m, 1 H, H-Ph), 7.23 – 7.31 (m, 4 H, H-Ph, H-Ph).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.03 (d, C-8'/C-9'), 24.60 (u, C-4'), 25.86 (u, Cyclohexyl), 26.72 (u, Cyclohexyl), 29.25 (d, C-9'/C-8'), 33.01 (u, Dublett, *J* = 134 Hz, C-2), 32.94 (u, Cyclohexyl), 39.59 (u, C-7'), 50.73 (d, C-2'), 52.88 – 53.01 (d, C-MeO, C-MeO), 75.65 (d, C-1'), 125.10 (d, C-Ph), 125.36 (d, C-Ph), 127.94 (d, C-Ph), 151.80 (u, C-Ph), 164.88 (u, Dublett, *J* = 6 Hz, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 368 (1, M⁺), 168 (100), 150 (41), 119 (23), 118 (40), 108 (7), 91 (10).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3263 (w, br), 3055 (w), 2937 (s), 2859 (m), 1728 (s), 1599 (s), 1495 (w), 1448 (m), 1392 (w), 1371 (w), 1273 (vs), 1185 (w), 1117 (m), 1032 (vs), 921 (w), 851 (m), 806 (m), 767 (w), 703 (m), 625 (w), 563 (w), 503 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:

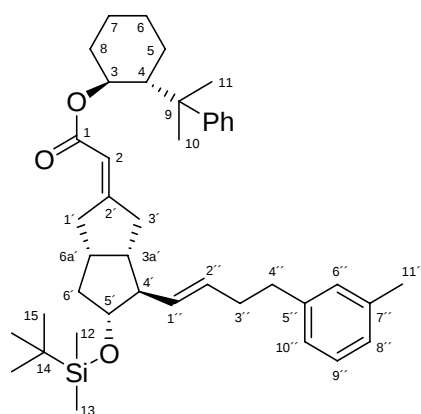
Berechnet	C	61.94	H	7.93,
Gefunden	C	61.32	H	7.84.

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

GC: R_t = 12.71 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -31.8^\circ$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

2.24 Darstellung von (E)-((1S,2R)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl) 2-((3aS,4R,5R,6aS)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-hexahydropentalen-2(1H)-yliden)acetat (E-25)



C₄₂H₆₀O₃Si
640.43 g/mol

Zu einer Lösung von 2.99 g (8.10 mmol) des chiralen Phosphonats **75** in 7 mL abs. THF wurden bei -78°C 4.8 mL (7.70 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) getropft. Die zunächst farblose Lösung färbte sich dabei gelb. Man ließ die Lösung zunächst auf Raumtemperatur erwärmen und kühlte dann auf -62°C ab. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 323 mg (0.81 mmol) des Ketons **26** in 7 mL abs. THF langsam zugegeben. Diese Lösung

wurde für 7 d bei $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach der Zugabe von 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung ließ man die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel destillativ im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 10:1) gereinigt. Man erhielt 441 mg (0.69 mmol, 85 %) einer Mischung der beiden diastereomeren Ester **E-25** und **Z-25**. Neben der Diastereomerenmischung der Ester wurden 36 mg (0.09 mmol, 11 %) des Eduktes **26** isoliert. Das eingesetzte chirale Phosphonat **75** konnte durch Spülen der Säule mit Ethylacetat beinahe quantitativ zurückgewonnen werden.

Das Diastereomerenverhältnis zwischen **E-25** und **Z-25** wurde anhand der Integrale der ^1H -NMR-Signale des Protons H-2 des *E*- bzw. des *Z*-Esters bestimmt und betrug 96:4. Durch präparative HPLC (Kromasil Si-100, 30 mm; *n*-Hexan/Ethylacetat, 98:2; 20 mL/min; UV 254 nm, RI) wurden **E-25** und **Z-25** getrennt. Man erhielt 410 mg (0.64 mmol, 79 %) **E-25** mit einem de $\geq 99\%$ als farbloses Öl und 10 mg (0.02 mmol, 2 %) **Z-25** mit einem de $\geq 99\%$.

Analytische Daten von **E-25**:

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.05 (s, 3 H, H-12), 0.07 (s, 3 H, H-13), 0.82 – 1.07 (m, 3 H, H-5, H-6), 0.99 (s, 9 H, H-15), 1.18 (s, 3 H, H-10), 1.21 – 1.46 (m, 4 H, H-5, H-7, H-8), 1.39 (s, 3 H, H-11), 1.51 – 1.55 (m, 1 H, H-6'), 1.79 – 1.86 (m, 1 H, H-3a'), 1.98 – 2.29 (m, 7 H, H-4, H-8, H-3', H-4', H-6', H-6a'), 2.18 (s, 3 H, H-11'), 2.31 – 2.42 (m, 2 H, H-3''), 2.59 – 2.74 (m, 2 H, H-4''), 2.93 – 3.00 (m, 1 H, H-1'), 3.07 – 3.13 (m, 1 H, H-1'), 3.62 (dt, $J = 6.9$, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-5'), 5.05 (dt, $J = 4.4$, $J = 10.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.25 (dd, $J = 8.4$, $J = 15.2$ Hz, 1 H, H-1''), 5.42 (s, 1 H, H-2), 5.56 (dt, $J = 6.8$, $J = 15.2$ Hz, 1 H, H-2''), 6.93 – 6.99 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.10 – 7.13 (m, 2 H, H-9'', H-Ph), 7.26 – 7.31 (m, 4 H, H-Ph).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = -4.37 (d, C-12), -4.31 (d, C-13), 18.31 (u, C-14), 21.45 (d, C-11'), 24.95 (u, C-7), 25.75 (d, C-11), 26.05 (d, C-15), 26.26 (u, C-6), 27.36 (u, C-5), 27.64 (d, C-10), 34.11 (u, C-8), 35.15 (u, C-3''), 36.43 (u, C-4''), 38.71 (d, C-6a'), 39.55 (u, C-1'), 40.00 (u, C-3'), 40.08 (u, C-9), 42.69 (u, C-6'), 44.53 (d, C-3a'), 51.45 (d, C-4), 57.38 (d, C-4'), 73.39 (d, C-3), 78.71 (d, C-5'), 113.99 (d, C-2), 124.96 (d, C-Ph), 125.68 (d, C-Ph), 125.73 (d, C-8''/C-10''), 126.74 (d, C-10''/C-8''), 128.14 (d, C-Ph), 128.39 (d, C-9''),

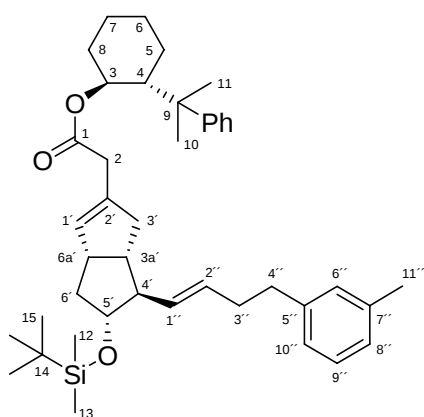
103

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{21} = +28.6^\circ$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

Analytische Daten von Z-25:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.05$ (s, 3 H, H-12), 0.06 (s, 3 H, H-13), 0.77 – 1.12 (m, 3 H, H-5, H-6), 0.98 (s, 9 H, H-15), 1.18 – 1.48 (m, 5 H, H-5, H-7, H-8, H-6'), 1.22 (s, 3 H, H-10), 1.43 (s, 3 H, H-11), 1.96 – 2.13 (m, 7 H, H-4, H-8, H-3', H-4', H-6', H-6a'), 2.20 (s, 3 H, H-11'), 2.23 – 2.44 (m, 3 H, H-3a', H-3''), 2.53 – 2.66 (m, 2 H, H-4''), 2.88 – 2.95 (m, 1 H, H-1'), 3.22 – 3.29 (m, 1 H, H-1'), 3.60 – 3.68 (m, 1 H, H-5'), 5.05 (dt, $J = 4.2$, $J = 10.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.23 (dd, $J = 7.6$, $J = 15.2$ Hz, 1 H, H-1''), 5.45 – 5.54 (m, 2 H, H-2, H-2''), 6.93 – 6.99 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.05 – 7.11 (m, 2 H, H-9'', H-Ph), 7.17 – 7.28 (m, 4 H, H-Ph).

2.25 Darstellung von (1*S*,2*R*)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-((3*aS*,5*R*,6*R*,6*aS*)-5-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahydropentalen-2-yl)acetat (24)



$\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Si}$

640.43 g/mol

Eine Suspension von 260 mg (0.993 mmol) des chiralen Hydrochlorids **36** in 12 mL abs. THF wurde auf -78°C gekühlt. Unter starkem Rühren wurden 1.2 mL (1.98 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur war eine klare, rote Lösung entstanden. Die Lösung wurde auf -105°C gekühlt. Eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von

318 mg (0.497 mmol) des Esters **E-25** in 6 mL abs. THF wurde langsam zu der Lösung hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und rührte 1.5 h bei dieser Temperatur. Es wurden 2 mL ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 8 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und 10 mL Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit 5 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit 20 mL Et_2O extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte mit MgSO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Das erhaltene farblose Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 7:1) gereinigt. Man erhielt 287 mg (0.448 mmol, 90 %) einer Mischung der beiden Diastereomere **24** und **81** im Verhältnis 99:1. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der ^1H -NMR-Signale der Protonen H-1' von **24** und H-3' von **81** bestimmt. **24** und **81** wurden durch präparative HPLC (Chiralpack-AD, 50 mm; *n*-Hexan/Isopropanol, 99:1; 40 mL/min; UV 254 nm, RI) getrennt. Man erhielt 261 mg (0.408 mmol, 82 %) **24** mit einem de $\geq 99\%$ als farbloses Öl und 3 mg (0.005 mmol, 1 %) **81** mit einem de $\geq 99\%$.

Analytische Daten von **24**:

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.06 (s, 3 H, H-12), 0.08 (s, 3 H, H-13), 0.74 – 0.84 (m, 1 H, H-5), 0.91 – 1.03 (m, 3 H, H-7, H-6), 1.00 (s, 9 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-10), 1.15 – 1.28 (m, 1 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-11), 1.36 – 1.44 (m, 2 H, H-6', H-7), 1.49 – 1.53 (m, 1 H, H-5), 1.94 – 2.01 (m, 2 H, H-4, H-8), 2.05 – 2.17 (m, 4 H, H-4', H-3a', H-3', H-6'α), 2.18 (s, 3 H, H-11'), 2.27 – 2.43 (m, 2 H, H-3''), 2.52 – 2.72 (m, 5 H, H-2, H-3', H-4''), 2.81 – 2.88 (m, 1 H, H-6a'), 3.58 – 3.65 (m, 1 H, H-5'), 4.93 (dt, J = 4.4, J = 10.6 Hz, 1 H, H-3), 5.31 (dd, J = 7.7, J = 15.2 Hz, 1 H, H-1''), 5.37 – 5.40 (m, 1 H, H-1'), 5.58 (dt, J = 6.7, J = 15.2 Hz, 1 H, H-2''), 6.92 – 6.98 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.03 – 7.07 (m, 1 H, H-Ph), 7.12 – 7.21 (m, 5 H, H-9'', H-Ph).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = -4.33 (d, C-12), -4.26 (d, C-13), 18.32 (u, C-14), 21.45 (d, C-11'), 24.84 (u, C-7), 25.35 (d, C-11), 26.06 (d, C-15), 26.14 (u, C-6), 27.20 (u, C-5), 27.87 (d, C-10), 33.82 (u, C-8), 35.32 (u, C-3''), 36.45 (u, C-4'), 37.19 (u, C-2), 39.94 (u, C-9), 40.09 (u, C-3'), 40.50 (u, C-6'), 44.09 (d, C-3a'), 45.66 (d, C-6a'), 51.01 (d, C-4), 58.00 (d, C-4'), 74.38 (d, C-3), 77.87 (d, C-5'), 125.12 (d, C-Ph), 125.59 (d, C-Ph), 125.72 (d, C-8''/C-10''), 126.66 (d, C-10''/C-8''), 128.34 (d, C-9'', C-Ph), 129.42 (d, C-6''), 131.26 (d,

C-2''), 132.38 (d, C-1'), 132.57 (d, C-1''), 134.41 (u, C-5''), 137.57 (u, C-2'), 142.02 (u, C-7''), 151.62 (u, C-Ph), 169.49 (u, C-1).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 641 (7, $M^+ + 1$), 640 (5), 639 (14), 625 (6), 584 (14), 583 (33), 508 (8), 440 (5), 439 (14), 426 (5), 425 (12), 407 (5), 385 (5), 384 (23), 383 (81), 366 (5), 365 (20), 337 (5), 310 (13), 309 (34), 308 (5), 307 (10), 291 (8), 263 (5), 249 (10), 202 (17), 201 (100), 145 (8), 133 (5), 132 (10), 131 (87), 120 (8), 119 (79), 106 (5), 105 (64), 91 (10).

HA-MS ($M^+ - C_4H_9$): Berechnet 583.360749,
 Gefunden 583.360820.

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3937 (w), 3916 (w), 3890 (w), 3780 (w), 3725 (w), 3681 (w), 3397 (w), 3019 (w), 2929 (vs), 2856 (s), 2674 (w), 1729 (s), 1605 (w), 1496 (w), 1467 (m), 1446 (m), 1368 (w), 1301 (w), 1251 (s), 1118 (s), 1027 (m), 965 (m), 908 (w), 838 (s), 775 (s), 700 (m), 670 (w), 583 (w), 523 (w), 459 (m) cm^{-1} .

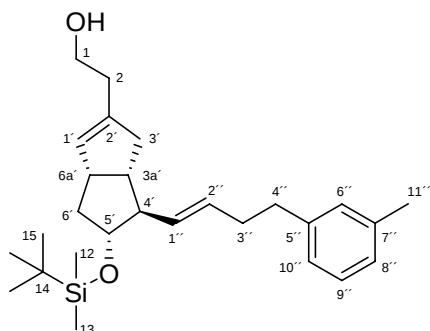
DC: R_f = 0.86 (*n*-Hexan/EtOAc, 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{21} = -28.6^\circ$ (c = 1.04, CH_2Cl_2).

Analytische Daten von (1S,2R)-2-(2-Phenylpropan-2-yl)cyclohexyl 2-((3aR,4R,5R,6aS)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-((E)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-pentalen-2-yl)acetat (81):

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.07 (s, 3 H, H-12), 0.09 (s, 3 H, H-13), 0.78 – 0.84 (m, 1 H, H-5), 0.91 – 1.03 (m, 3 H, H-7, H-6), 1.00 (s, 9 H, H-15), 1.12 (s, 3 H, H-10), 1.15 – 1.28 (m, 1 H, H-8), 1.33 (s, 3 H, H-11), 1.36 – 1.44 (m, 2 H, H-6', H-7), 1.49 – 1.53 (m, 1 H, H-5), 1.94 – 2.01 (m, 2 H, H-4, H-8), 2.05 – 2.17 (m, 4 H, H-4', H-3a', H-3', H-6'), 2.18 (s, 3 H, H-11''), 2.27 – 2.43 (m, 2 H, H-3''), 2.52 – 2.72 (m, 5 H, H-2, H-3', H-4''), 2.81 – 2.88 (m, 1 H, H-6a'), 3.55 – 3.64 (m, 1 H, H-5'), 4.94 (dt, J = 4.4, J = 10.6 Hz, 1 H, H-3), 5.37 (dd, J = 7.7, J = 15.2 Hz, 1 H, H-1''), 5.53 – 5.61 (m, 2 H, H-1', H-2''), 6.92 – 6.98 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.03 – 7.07 (m, 1 H, H-Ph), 7.12 – 7.21 (m, 5 H, H-9'', H-Ph).

2.26 Darstellung von 2-((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)ethanol (**23**)



$C_{27}H_{42}O_2Si$

426.71 g/mol

Zu einer Lösung von 257 mg (0.401 mmol) des Esters **24** in 6 mL abs. THF wurden bei 0 °C 1.2 mL (1.2 mmol) DIBAL-H (1 M Lösung in THF) langsam zugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem per DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Lösung mit 10 mL Diethylether verdünnt und mit 10 mg Eis und 3 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Nach 10 min Rühren und der Zugabe von 10 mL ges. $NaCl$ -Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 30 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; *n*-Hexan/Ethylacetat, 10:1) gereinigt. Es wurden 150 mg (0.352 mmol, 88 %) des Homoallylalkohols **23** als farbloses Öl erhalten.

Außerdem wurde das bei der Reduktion ebenfalls entstandene 8-Phenylnormenthol (**77**) in 95 % Ausbeute zurückgewonnen.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.08 (s, 3 H, H-12), 0.09 (s, 3 H, H-13), 0.83 – 0.91 (m, 1 H, H-OH), 1.00 (s, 9 H, H-15), 1.36 – 1.43 (m, 1 H, H-6'), 2.00 – 2.17 (m, 6 H, H-2, H-3', H-3a', H-4', H-6'), 2.16 (s, 3 H, H-11''), 2.31 – 2.42 (m, 3 H, H-3', H-3''), 2.59 – 2.73 (m, 2 H, H-4''), 2.82 – 2.90 (m, 1 H, H-6a'), 3.46 – 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, H-1), 3.63 – 3.69 (m, 1 H, H-5'), 5.27 – 5.28 (m, 1 H, H-1'), 5.34 (dd, J = 8.0, J = 15.3 Hz, 1 H, H-1''), 5.55 (dt, J = 6.8, J = 15.3 Hz, 1 H, H-2''), 6.92 – 6.98 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.12 – 7.15 (m, 1 H, H-9'').

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.33$ (d, C-12), -4.26 (d, C-13), 18.36 (u, C-14), 21.42 (d, C-11'), 26.07 (d, C-15), 34.71 (u, C-2), 35.28 (u, C-3'), 36.47 (u, C-4'), 40.32 (u, C-6'), 40.92 (u, C-3'), 43.82 (d, C-3a'), 45.87 (d, C-6a'), 58.31 (d, C-4'), 60.77 (u, C-1), 78.11 (d, C-5'), 125.72 (d, C-8'/C-10'), 126.69 (d, C-10'/C-8'), 128.36 (d, C-9'), 129.45 (d, C-6'), 130.27 (d, C-1'), 131.09 (d, C-2'), 132.68 (d, C-1'), 137.61 (u, C-5'), 138.47 (u, C-2'), 142.01 (u, C-7').

MS (CI, Methan): m/z (%) = 427 (15, $\text{M}^+ + 1$), 426 (9), 425 (24), 411 (7), 409 (10), 371 (8), 370 (29), 369 (100), 351 (7), 337 (6), 323 (7), 296 (18), 195 (85), 293 (9), 278 (15), 277 (73), 173 (6), 159 (9), 145 (9), 132 (7), 131 (63), 105 (23).

HA-MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$):
Berechnet 369.224984 ,
Gefunden 369.224932 .

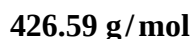
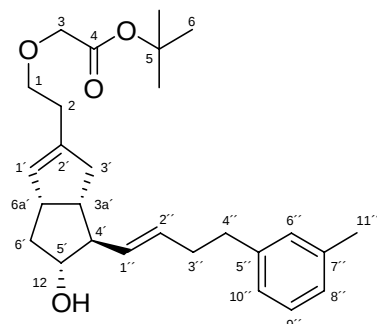
IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3357$ (m, br), 3009 (m), 2929 (s), 2875 (s), 1606 (w), 1467 (w), 1382 (w), 1253 (m), 1217 (w), 1115 (m), 1044 (w), 1006 (w), 968 (w), 908 (w), 840 (m), 759 (vs), 698 (w), 669 (w), 622 (w), 506 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.31$ (n -Hexan/EtOAc, 4:1).

GC: $R_t = 14.90$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -19.4^\circ$ ($c = 1.02$, THF).

2.27 Darstellung von tert-Butyl 2-(2-((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-hydroxy-6-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)ethoxy)acetat (**82**)



Zu einer Lösung von 96 mg (0.23 mmol) Homoallylalkohol **23** in 2.5 mL Dichlormethan wurden 67 mg (0.20 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0.2 mL (1.29 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester gegeben. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 3 mL 50 %iger Natronlauge versetzt. Laut DC lag nach 2.5 h noch Edukt vor. Der Reaktionsmischung wurden weitere 0.2 mL (1.29 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester und weitere 2 mL Natronlauge (50 %ig) zugegeben. Nach 12 h konnte per DC kein **23** mehr nachgewiesen werden. Es wurden 10 g Eis zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 25 mL Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt ein leicht gelbes, zähes Öl.

Der Rückstand wurde in 6 mL abs. THF aufgenommen und mit 1.3 mL (1.3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF) versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL Diethylether, 10 mL ges. NaCl-Lösung und 10 mL Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 25 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wurden im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6:1) gereinigt. Es wurden 85 mg (0.200 mmol, 89 %) des Esters **82** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.34 (s, 9 H, H-6), 1.34 – 1.42 (m, 2 H, H-6', H-OH), 1.90 – 1.97 (1 H, H-4'), 2.08 – 2.20 (m, 3 H, H-3', H-3a', H-6'), 2.19 (s, 3 H, H-11''), 2.26 – 2.36 (m, 4 H, H-2, H-3''), 2.40 – 2.47 (m, 1 H, H-3'), 2.52 – 2.64 (m, 2 H, H-4''), 2.83 – 2.90 (m, 1 H, H-6a'), 3.50 – 3.53 (m, 1 H, H-5'), 3.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, H-1), 3.82 (s, 2 H, H-3),

5.19 (dd, $J = 8.5$, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-1''), 5.33 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, H-1'), 5.48 (dt, $J = 6.7$, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-2''), 6.91 – 6.94 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.12 – 7.16 (m, 1 H, H-9'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 21.42$ (d, C-11''), 28.02 (d, C-6), 31.76 (u, C-2), 35.02 (u, C-3''), 36.22 (u, C-4''), 39.85 (u, C-6'), 40.39 (u, C-3'), 44.62 (d, C-3a'), 46.13 (d, C-6a'), 58.88 (d, C-4'), 68.83 (u, C-3), 70.09 (u, C-1), 77.28 (d, C-5'), 80.49 (u, C-5), 125.83 (d, C-6''), 126.71 (d, C-8''/C-10''), 128.32 (d, C-9''), 129.58 (d, C-10''/C-8''), 129.89 (d, C-1'), 131.41 (d, C-2''), 132.75 (d, C-1''), 137.62 (u, C-5''), 138.52 (u, C-2'), 141.85 (u, C-7''), 169.33 (u, C-4).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 427 (2, $\text{M}^+ + 1$), 381 (6), 371 (8), 370 (7), 369 (15), 354 (24), 353 (100), 352 (18), 351 (9), 305 (6), 295 (6), 294 (6), 293 (12), 278 (18), 277 (83), 276 (7), 159 (6), 145 (9), 132 (5), 131 (48), 105 (6).

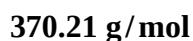
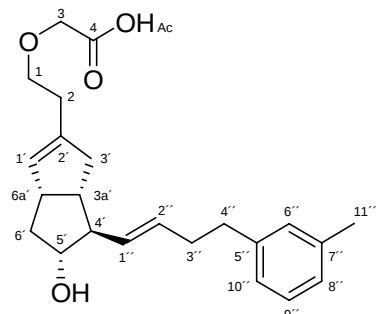
HA-MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$): Berechnet 352.203845,
 Gefunden 352.203859.

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3394$ (m, br), 2925 (vs), 1747 (s), 1667 (w), 1608 (w), 1455 (m), 1393 (w), 1369 (m), 1305 (w), 1229 (m), 1132 (s), 1070 (m), 968 (w), 844 (w), 783 (w), 700 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.21$ (n -Hexan/EtOAc, 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = +4.18^\circ$ ($c = 0.98$, THF).

2.28 Darstellung von 2-(2-((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-Hydroxy-6-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahdropentalen-2-yl)ethoxy)essigsäure (**9**)



Eine Lösung von 57 mg (0.134 mmol) des Esters **82** in 2.5 mL Methanol (HPLC-Qualität) wurde mit 1 mL 1 N Natronlauge (Titriplex, Merck) versetzt. Nach 7 h Rühren bei Raumtemperatur konnte per DC kein Edukt mehr detektiert werden. Es wurden 3 mL Wasser und 3 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben. Nachdem durch Zugabe von festem NaH_2PO_4 ein pH-Wert von etwa vier eingestellt worden war, wurde dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel wurden im Vakuum abdestilliert. Lösungsmittelreste und möglicherweise vorhandenes *tert*-Butanol wurden im Hochvakuum (10^{-6} mbar) entfernt. Man erhielt 48 mg (0.131 mmol, 98 %) 3-Oxa-15-deoxy-TIC **9** als farbloses Öl.

Die Probe wies leichte Verunreinigungen auf. Aufgrund der Beobachtung von *Kim*, dass sich eine ähnliche Verbindung bei Säulenchromatographie an Kieselgel zersetzt hatte, wurde aber auf eine weitere Reinigung von **9** verzichtet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.35 (br, 1 H, H-OH), 1.40 – 1.47 (m, 1 H, H-6'), 2.00 – 2.08 (m, 1 H, H-4'), 2.12 – 2.26 (m, 5 H, H-2, H-3', H-6'), 2.20 (s, 3 H, H-11''), 2.28 – 2.40 (m, 3 H, H-3a', H-3''), 2.56 – 2.68 (m, 2 H, H-4''), 2.84 – 2.90 (m, 1 H, H-6a'), 3.34 – 3.43 (m, 2 H, H-1), 3.61 (dt, J = 6.9, J = 8.8 Hz, 1 H, H-5'), 3.82 (s, 2 H, H-3), 5.22 (dd, J = 8.2, J = 15.3 Hz, 1 H, H-1'), 5.27 – 5.30 (m, 1 H, H-1'), 5.54 (dt, J = 6.7, J = 15.3 Hz, 1 H, H-2''), 6.56 (br, 1 H, H-Ac), 6.93 – 6.97 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.14 – 7.18 (m, 1 H, H-9'').

abs. THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 24.4 mL (39.0 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) getropft. Die zunächst farblose Lösung färbte sich dabei gelb. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von 7.0 g (31.2 mmol) Keton **33** in 20 mL abs. THF langsam zugegeben. Man ließ langsam auf RT erwärmen und versetzte die Lösung mit 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden destillativ im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1) gereinigt. Man erhielt 6.9 g (24.7 mmol, 79 %) *rac*-**83** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.97 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.57 – 1.68 (m, 2 H, H-4', H-6'), 2.22 – 2.41 (m, 3 H, H-1', H-4', H-6'), 2.52 – 2.83 (m, 4 H, H-1', H-3', H-3a', H-6a'), 2.93 – 3.01 (m, 1 H, H-3'), 3.42 – 3.43 (m, 2 H, H-4/H-6), 3.46 – 3.48 (m, 2 H, H-8/H-7), 3.68 (s, 3 H, H-OMe), 5.75 – 5.77 (m, 1 H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.55 (d, C-7/C-8), 22.63 (d, C-8/C-7), 30.16 (u, C-5), 38.30 (u, C-3'), 39.39 (d, C-3a'), 40.70 (u, C-4'), 40.97 (u, C-6'), 41.13 (d, C-6a'), 41.65 (u, C-1'), 50.91 (d, C-OMe), 71.72 (u, C-4/C-6), 72.60 (u, C-6/C-4), 110.09 (u, C-5'), 112.19 (d, C-2'), 167.03 (u, C-1'), 168.57 (u, C-2').

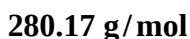
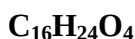
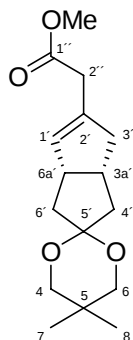
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (20), 280 (100, M^+), 265 (9), 249 (12), 248 (17), 237 (7), 222 (5), 221 (33), 195 (7), 194 (25), 179 (5), 167 (18), 165 (7), 164 (5), 163 (32), 162 (52), 155 (34), 151 (11), 141 (11), 137 (8), 135 (12), 134 (8), 128 (28), 119 (7), 107 (9), 105 (14), 91 (11), 81 (10).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 2949 (s), 2861 (s), 2114 (w), 2042 (w), 1716 (vs), 1657 (s), 1469 (m), 1435 (s), 1395 (w), 1361 (s), 1327 (m), 1280 (m), 1211 (vs), 1118 (vs), 1036 (s), 990 (m), 947 (w), 912 (m), 873 (m), 846 (m), 726 (w), 693 (w), 512 (m) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.44 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 10.35 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.30 Darstellung von Methyl 2-((3a'*R*,6a'*S*)-5,5-dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)acetat (*rac*-84)



Bei -78°C wurden zu einer Lösung von 3.2 mL (22.8 mmol) Diisopropylamin in 20 mL abs. THF 14.2 mL (22.7 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Die Lösung färbte sich dabei gelb. Nach 15 min wurde eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von 6.4 g (22.7 mmol) des Esters *rac*-83 in 20 mL abs. THF langsam zu der Lösung hinzugegeben. Nach 1.5 h bei -78°C ließ man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und 25 mL Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit 10 mL dest. H_2O gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit 25 mL Et_2O extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1) gereinigt. Man erhielt 5.4 g (19.3 mmol, 85 %) *rac*-84 als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.97 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.52 – 1.63 (m, 2 H, H-6a', H-3'), 2.07 – 2.13 (m, 1 H, H-4'), 2.27 – 2.37 (m, 2 H, H-3', H-6'), 2.56 – 2.83 (m, 2 H, H-6', H-4'), 3.09 (s, 2 H, H-2'), 3.13 – 3.21 (m, 1 H, H-3a'), 3.46 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.50 (s, 2 H, H-6/H-4), 3.68 (s, 3 H, H-OMe), 5.45 – 5.46 (m, 1 H, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.50. (d, C-7/C-8), 22.57 (d, C-8/C-7), 30.09 (u, C-5), 36.72 (u, C-2'), 38.37 (d, C-6a'), 39.02 (u, C-3'), 40.56 (u, C-4'), 41.54 (u, C-6'), 47.21 (d, C-3a'), 51.72 (d, C-OMe), 71.48 (u, C-4/C-6), 72.77 (u, C-6/C-4), 109.08 (u, C-5'), 132.14 (d, C-1'), 134.45 (u, C-2'), 171.69 (u, C-1').

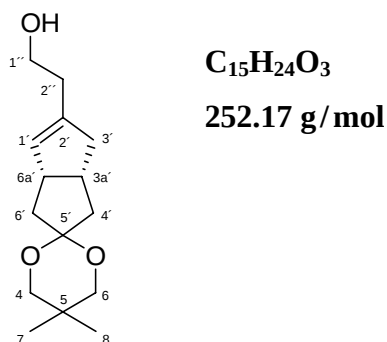
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (25), 280 (100, M^+), 221 (11), 210 (7), 207 (39), 195 (13), 194 (46), 193 (8), 178 (5), 165 (7), 164 (8), 163 (6), 162 (29), 152 (6), 151 (16), 135 (8), 134 (19), 133 (5), 129 (26), 128 (76), 121 (18), 120 (17), 119 (5), 107 (8), 106 (6), 105 (12), 93 (10), 92 (9), 91 (25).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3034 (m), 2952 (vs), 2856 (s), 2689 (w), 1741 (vs), 1653 (w), 1469 (s), 1438 (s), 1396 (m), 1330 (m), 1249 (m), 1197 (w), 1111 (s), 1043 (m), 1009 (s), 947 (w), 906 (m), 867 (m), 836 (m), 769 (m), 721 (w), 697 (w), 662 (w), 583 (m), 538 (m), 508 (m) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.44 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 9.78 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.31 Darstellung von 2-((3a'*R*,6a'*S*)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)ethanol (*rac*-85)



Zu einer Lösung von 5.0 g (17.8 mmol) des Esters *rac*-**84** in 30 mL abs. THF wurden bei 0 °C 53 mL (53 mmol) DIBAL-H (1.0 M Lösung in THF) langsam zugegeben. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem per DC kein *rac*-**84** mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Lösung mit 100 mL Diethylether verdünnt, mit 50 mg Eis und 50 mL ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und über Celite filtriert. Nach 10 min Rühren und der Zugabe von 25 mL ges. NaCl -Lösung wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 25 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch

Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1) gereinigt. Es wurden 4.13 g (16.4 mmol, 92 %) *rac*-**85** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.96 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.75 – 1.85 (m, 2 H, H-3', H-4'), 2.07 – 2.42 (m, 5 H, H-3', H-4', H-6', H-2'), 2.52 – 2.61 (m, 1 H, H-6'), 2.76 – 2.88 (m, 1 H, H-6a'), 3.19 – 3.28 (m, 1 H, H-3a'), 3.46 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.47 (s, 2 H, H-6/H-4), 3.61 – 3.69 (m, 2 H, H-1''), 5.37 – 5.39 (m, 1 H, H-1').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.50 (d, C-7, C-8), 30.08 (u, C-5), 34.04 (u, C-2'), 37.81 (d, C-6a'), 39.14 (u, C-4'), 41.55 (u, C-3'), 42.10 (u, C-6'), 47.65 (d, C-3a'), 59.81 (u, C-1''), 72.10 (u, C-4/C-6), 72.19 (u, C-6/C-4), 109.53 (u, C-5'), 131.47 (d, C-1'), 138.79 (u, C-2').

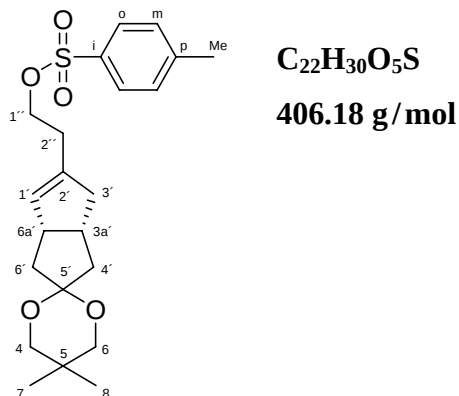
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (29, M⁺), 222 (14), 221 (7), 207 (26), 169 (11), 166 (8), 165 (8), 152 (13), 151 (12), 148 (14), 137 (17), 136 (100), 135 (24), 133 (7), 130 (6), 129 (24), 128 (91), 124 (9), 123 (16), 122 (7), 121 (17), 120 (7), 119 (12), 108 (5), 107 (22), 106 (17), 105 (38), 95 (6), 94 (8), 93 (34), 92 (11), 91 (37), 86 (5).

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3419 (m), 2949 (vs), 1470 (m), 1441 (m), 1369 (w), 1320 (m), 1221 (m), 1110 (vs), 1046 (s), 907 (w), 868 (w), 834 (w), 756 (vs), 667 (w), 537 (w), 511 (w), 463 (w) cm⁻¹.

DC: R_f = 0.23 (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1).

GC: R_t = 9.38 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.32 Darstellung von 2-((3a'*R*,6a'*S*)-5,5-Dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen]-5'-yl)ethyl 4-methylbenzolsulfonat (*rac*-86)



Zu einer Lösung von 3.07 g (12.2 mmol) *rac*-**85** in 15 mL Dichlormethan (Biotech-Qualität) wurden 2.5 mL (18.2 mmol) Triethylamin und 0.37 g (3.3 mmol) DABCO gegeben. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 2.32 g (12.2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Laut DC war nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur kein *rac*-**85** mehr vorhanden. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL Wasser versetzt und die organische Phase zweimal mit 10 mL 1 M Salzsäure und einmal mit 10 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Diethylether aufgenommen und mit 30 mL *n*-Hexan versetzt. Bei -20°C kristallisierte ein farbloser Feststoff aus. Nach Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum (1 mbar) wurden 3.12 mg (7.6 mmol, 77 %) des Tosylats *rac*-**86** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.41 – 1.55 (m, 2 H, H-3'), 1.94 (dd, J = 1.5, J = 16.3 Hz, 1 H, H-6'β), 2.21 – 2.47 (m, 5 H, H-4', H-6'α, H-2''), 2.45 (s, 3 H, H-Me), 2.61 – 2.72 (m, 1 H, 6a'), 3.03 – 3.14 (m, 1 H, H-3a'), 3.43 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.48 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2 H, H-1''), 5.25 – 5.26 (m, 1 H, H-1'), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H-o), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H-m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.65 (d, C-Me), 22.53 (d, C-7, C-8), 30.09 (u, C-5), 30.44 (u, C-4'), 37.96 (d, 6a'), 38.96 (u, C-3'), 40.84 (u, C-2''), 41.57 (u, C-6'), 47.30 (d, C-3a'), 68.72 (u, C-1'), 71.51 (u, C-4/C-6), 72.73 (u, C-6/C-4), 109.09 (u, C-5'), 127.92 (d, C-m),

129.84 (d, C-o), 130.51 (d, C-1'), 133.20 (u, C-2'), 136.69 (u, C-p), 144.70 (u, C-i).

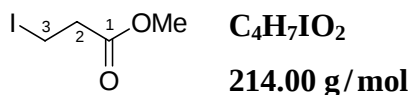
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408 (6), 407 (19), 406 (60, M^+), 320 (9), 251 (11), 234 (6), 221 (5), 207 (32), 164 (12), 149 (15), 148 (100), 147 (6), 133 (6), 132 (5), 130 (10), 129 (43), 128 (48), 120 (9), 119 (10), 107 (6), 106 (12), 105 (13), 91 (17).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3991 (w), 3967 (w), 3854 (w), 3821 (w), 3802 (w), 3777 (w), 3557 (w), 3416 (m, br), 3177 (w), 3154 (w), 2954 (s), 2865 (s), 2373 (w), 1659 (w), 1597 (w), 1466 (m), 1386 (m), 1356 (vs), 1307 (m), 1223 (m), 1176 (vs), 1110 (s), 1037 (w), 1006 (m), 974 (m), 949 (m), 915 (s), 839 (m), 811 (m), 770 (m), 737 (w), 706 (w), 666 (s), 579 (w), 553 (s), 498 (m) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.25 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 10.65 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.33 Darstellung von Methyl 3-iodpropanoat (88)



Zu einer Lösung von 3.0 g (15 mmol) 3-Iodpropionsäure in 30 mL abs. Methanol und 100 mL abs. Benzol wurden bei Raumtemperatur 10 mL (20 mmol) Trimethylsilyldiazomethan (**51**) (2.0 M in Diethylether) gegeben. Die zunächst gelbe Lösung wurde nach 45 min farblos. Nach der Zugabe von 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung wurde die organische Phase dreimal mit 10 mL H_2O gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung erhielt man 3.02 g (14.1 mmol, 94 %) **88** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.99 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H-2), 3.32 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H-3), 3.72 (s, 3 H, H-OMe).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.75$ (u, C-3), 38.28 (u, C-2), 51.90 (d, C-OMe), 171.18 (u, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (60, M^+), 183 (14), 155 (42), 142 (5), 126 (7), 87 (100).

IR (kapillar): $\tilde{\nu} = 2997$ (w), 2951 (m), 2844 (w), 1740 (vs), 1437 (m), 1346 (m), 1282 (m), 1218 (s), 1158 (m), 1123 (w), 1044 (w), 1007 (w), 974 (w), 925 (w), 891 (w), 852 (w), 810 (w), 750 (w), 570 (w), 498 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.56$ (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

GC: $R_t = 1.03$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.34 Testreaktion zur Substitution mit Kupfer-Zink-Reagenz 89

In einem Schlenkrohr wurden 310 mg (4.74 mmol) Zinkstaub im Vakuum für 20 min auf ca. 300 °C erhitzt. Anschließend ließ man unter Argon auf RT abkühlen und gab 1.0 mL abs. THF zu. Die Suspension wurde unter Rühren mit 15 μL (0.17 mmol) 1,2-Dibromethan versetzt und mit einem Heißluftgebläse zweimal kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 18 μL (0.14 mmol) TMSCl zugegeben und es wurde 30 min bei RT gerührt. Danach wurde eine Lösung von 984 mg (4.60 mmol) **88** in 5 mL abs. THF mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Die Suspension wurde für 12 h bei 35 °C gerührt. Der Rührer wurde ausgeschaltet und man ließ den Zinkstaub absetzen, bis sich eine beinahe klare flüssige Phase gebildet hatte. Die überstehende Lösung wurde abgenommen und langsam zu einer auf –10 °C gekühlten Lösung von CuCN und LiCl in abs. THF gegeben. Die CuCN/LiCl -Lösung wurde hergestellt indem 342 mg (8.06 mmol) LiCl in einem Schlenkkolben mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 334 mg (3.73 mmol) CuCN und 5 mL abs. THF versetzt wurden.

Nach 5 min Rühren bei –10 °C ließ man die Reaktionslösung für 30 min auf 0 °C erwärmen. Danach wurde auf –25 °C abgekühlt und eine Lösung von 1.446 g (3.56 mmol) *rac*-**86** in 2 mL abs. THF langsam zugegeben. Man ließ auf 0 °C erwärmen und für 16 h bei dieser

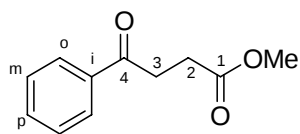
Temperatur rühren. Laut DC lag weiterhin Edukt *rac*-**86** vor. Auch nach 6 h Rühren bei RT konnte per DC kein Umsatz von *rac*-**86** festgestellt werden.

Dann wurde eine Lösung von 0.41 mL (3.56 mmol) Benzoylchlorid (**92**) in 1 mL abs. THF bei RT zugegeben. Nach 15 min war per DC die Bildung einer neuen Verbindung zu erkennen. Die Reaktionslösung wurde für weitere 45 min gerührt und dann mit 10 mL ges. NH₄Cl-Lösung und 10 mL Diethylether versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 10 mL Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 403 mg (2.10 mmol, 59 %) **93** als farbloses Öl. Außerdem wurde *rac*-**86** beinahe quantitativ zurückgewonnen.

2.35 Testreaktion zur Substitution mit Kupferorganyl **91**

Zu einer Lösung von 771 mg (6.02 mmol) Naphthalin in 5 mL abs. THF wurden im Argongegenstrom 36 mg (5.19 mmol) Lithium gegeben. Nach einiger Zeit färbte sich die zunächst farblose Suspension unter Auflösen des Lithiums grün-blau. Nach 2 h Rühren wurde die Lösung bei 0 °C mit einer Spritze zu einer Lösung von 862 mg (4.53 mmol) CuI und 1.432 g (5.46 mmol) Ph₃P in 8 mL abs. THF gegeben. Die dabei entstandene schwarze, rötlich schimmernde Lösung aktivierten Kupfers wurde für 20 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde auf –30 °C gekühlt und es wurden 225 mg (1.05 mmol) **88** in Substanz zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung von 414 mg (1.02 mmol) *rac*-**86** in 1 mL abs. THF versetzt. Nach 2 h ließ man auf RT erwärmen. Laut DC lag *rac*-**86** unverändert in der Reaktionslösung vor. Auch nach weiteren 2 h Rühren bei RT hatte laut DC kein Umsatz stattgefunden. Die Reaktionslösung wurde mit 0.30 mL (2.59 mmol) Benzoylchlorid (**92**) in Substanz versetzt. Nach 30 min konnte die Bildung von **93** per DC detektiert werden. Man versetzte mit 10 mL ges. NH₄Cl-Lösung und 10 mL Et₂O. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit 15 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Kieselgel; *n*-Hexan/EtOAc, 8:1) ergab 80 mg (0.42 mmol, 40 %) **93** als farbloses Öl. Außerdem konnte *rac*-**86** in fast quantitativer Ausbeute isoliert werden.

2.36 Analytische Daten von Methyl 4-oxo-4-phenylbutanoat (93)



C₁₁H₁₂O₃
192.08 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-2), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, H-3), 3.69 (s, 3 H, H-OMe), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H-m), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, H-p), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, H-o).

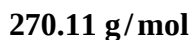
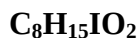
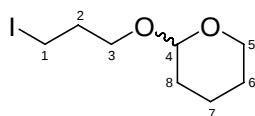
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.96 (u, C-2), 33.34 (u, C-3), 51.73 (d, C-OMe), 127.83 (d, C-o), 128.42 (d, C-m), 133.04 (d, C-p), 136.30 (u, C-i), 173.08 (u, C-1), 197.72 (u, C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (5, M⁺), 174 (9), 161 (14), 160 (9), 133 (13), 115 (9), 106 (7), 105 (100).

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2999 (w), 2952 (m), 1738 (vs), 1687 (s), 1596 (w), 1443 (m), 1410 (w), 1359 (m), 1327 (w), 1221 (s), 1167 (s), 1072 (w), 1026 (w), 997 (m), 949 (w), 847 (w), 754 (m), 692 (m), 557 (w), 496 (w) cm⁻¹.

DC: R_f = 0.25 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 7.32 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.37 Darstellung von 2-(3-Iodpropoxy)tetrahydro-2H-pyran (95)

Zu einer Lösung von 10 g (53.7 mmol) 3-Iodpropanol und 5.2 mL (56.5 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 80 mL Dichlormethan (Biotech-Qualität) wurde eine Spatelspitze Pyridinium-*p*-toluolsulfonat gegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 30 mL ges. NaCl-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel destillativ im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 10:1) gereinigt. Man erhielt 13.5 g (49.9 mmol, 93 %) des THP-Ethers **95** als leicht gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 – 1.84 (m, 6 H, H-6, H-7, H-8), 2.06 – 2.12 (m, 2 H, H-2), 3.27 – 3.32 (m, 2 H, H-1), 3.42 – 3.47 (m, 1 H, H-3 α), 3.49 – 3.55 (m, 1 H, H-5 α), 3.78 – 3.83 (m, 1 H, H-3 β), 3.84 – 3.89 (m, 1 H, H-5 β), 4.59 – 4.61 (m, 1 H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (u, C-1), 19.43 (u, C-8), 25.38 (u, C-6/C-7), 30.53 (u, C-7/C-6), 33.49 (u, C-2), 62.14 (u, C-5), 66.69 (u, C-3), 98.69 (d, C-4).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 271 (0.6, $\text{M}^+ + 1$), 270 (4, M^+), 268 (6), 168 (5), 142 (9), 86 (5), 85 (100).

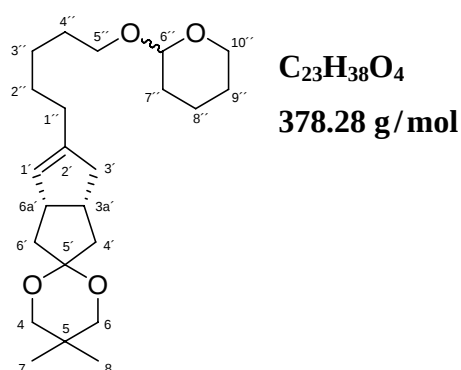
IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3852 (w), 3747 (w), 3672 (w), 3648 (w), 3625 (w), 3466 (w), 2940 (vs), 2868 (s), 2361 (m), 2335 (m), 1651 (w), 1559 (w), 1540 (w), 1506 (w), 1438 (m), 1383 (m), 1322 (w), 1279 (w), 1183 (m), 1132 (s), 1075 (s), 1031 (vs), 980 (m), 906 (w), 870 (m), 814 (w), 753 (w), 668 (w), 610 (w), 523 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse:	Berechnet	C 35.57	H 5.60,
	Gefunden	C 35.64	H 5.62.

DC: $R_f = 0.30$ (*n*-Hexan/EtOAc, 10:1).

GC: $R_t = 5.58$ min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.38 Darstellung von (3a'*R*,6a'*S*)-5,5-Dimethyl-5'-(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen] (**98**)



Zu einer Lösung von 276 mg (1.02 mmol) **95** in 5 mL abs. *n*-Pentan/Et₂O, 3:2 wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.25 mL (2.0 mmol) *t*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Nach 45 min wurde der trüben Reaktionsmischung eine Lösung von 193 mg (1.02 mmol) Kupferiodid und 0.65 mL (2.61 mmol) Tributylphosphin in 5 mL abs. Et₂O zugegeben. Die nun gelbe, trübe Mischung wurde aus dem Kältebad genommen, bis eine klare Lösung entstanden war. Die Lösung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von 112 mg (0.28 mmol) *rac*-**86** in 7 mL abs. Toluol versetzt. Man ließ die Lösung innerhalb von 2 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen. Danach wurde per DC kein Edukt mehr detektiert. Nach Zugabe von 5 mL ges. NH₄Cl-Lösung ließ man die Reaktionslösung auf RT erwärmen. Die organische Phase wurde dreimal mit 5 mL ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden dreimal mit 25 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand per Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt. Es wurden 101 mg (0.27 mmol, 96 %) **98** als farbloses Öl erhalten.

Ließ man die Lösung vor dem Abbruch der Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung auf Raumtemperatur statt auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen, wurden neben dem gewünschten Produkt **98** (49 % Ausbeute) auch 44 % Iodid **99** isoliert.

Analytische Daten von 98:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (s, 6 H, H-7, H-8), 1.25 – 1.87 (m, 15 H, H-4', H-6', H-1'', H-2'', H-3'', H-4'', H-7'', H-8'', H-9''), 1.97 – 2.05 (m, 2 H, H-3', H-4'), 2.27 – 2.37 (m, 2 H, H-6', H-1''), 2.45 – 2.53 (m, 1 H, H-3'), 2.65 – 2.76 (m, 1 H, H-3a'), 3.04 – 3.20 (m, 1 H, H-6a'), 3.35 – 3.43 (m, 2 H, H-10'', H-5''), 3.45 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.50 (s, 2 H, H-6/H-4), 3.70 – 3.78 (m, 1 H, H-10'), 3.84 – 3.91 (m, 1 H, H-5'), 4.57 – 4.59 (m, 1 H, H-6'), 5.22 – 5.24 (m, 1 H, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.70 (u, C-2''), 22.56 (d, C-7, C-8), 25.52 (u, C-8''), 26.03 (u, C-3''), 27.60 (u, C-7'), 29.61 (u, C-8'), 30.11 (u, C-5), 30.79 (u, C-4''), 30.96 (u, C-4'), 38.14 (d, C-3a'), 39.33 (u, C-1''), 40.95 (u, C-6'), 41.45 (u, C-3'), 47.14 (d, C-6a'), 62.34 (u, C-5'), 67.59 (u, C-10'), 71.43 (u, C-4/C-6), 72.79 (u, C-6/C-4), 98.85 (d, C-6'), 109.30 (u, C-5'), 127.41 (d, C-1'), 142.58 (u, C-2').

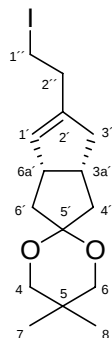
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 379 (9), 378 (34, M^+), 295 (9), 294 (26), 293 (15), 292 (10), 274 (13), 209 (6), 207 (12), 190 (6), 133 (6), 132 (5), 129 (14), 128 (21), 105 (5), 93 (6), 91 (9), 86 (6), 85 (100).

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}$ = 3031 (w), 2937 (vs), 2859 (s), 1467 (m), 1393 (w), 1351 (m), 1322 (m), 1249 (w), 1220 (w), 1201 (w), 1182 (w), 1114 (s), 1075 (m), 1032 (s), 906 (m), 869 (w), 814 (w), 758 (m), 696 (w), 539 (w), 507 (w) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 13.49 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.39 Analytische Daten von (3a'*R*,6a'*S*)-5'-(2-Iodoethyl)-5,5-dimethyl-3',3a',4',6a'-tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxan-2,2'-pentalen] (99)



$C_{15}H_{23}IO_2$

362.07 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (s, 3 H, H-7/H-8), 0.96 (s, 3 H, H-8/H-7), 1.51 – 1.61 (m, 2 H, H-4', H-3'), 2.04 (dd, J = 1.7, J = 16.2 Hz, 1 H, H-6' β), 2.26 – 2.35 (m, 2 H, H-4', H-3'), 2.49 – 2.56 (m, 1 H, H-6' α), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-2''), 2.68 – 2.78 (m, 1 H, H-3a'), 3.09 – 3.16 (m, 1 H, H-6a'), 3.19 – 3.24 (m, 2 H, H-1''), 3.44 (s, 2 H, H-4/H-6), 3.49 (s, 2 H, H-6/H-4), 5.35 – 5.36 (m, 1 H, H-1').

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.66 (u, C-1'), 22.49 (d, C-7/C-8), 22.50 (d, C-8/C-7), 30.03 (u, C-5), 35.29 (u, C-2'), 37.95 (d, C-3a'), 38.85 (u, C-4'), 40.68 (u, C-3'), 40.84 (u, C-6'), 47.11 (d, C-6a'), 71.35 (u, C-4/C-6), 72.65 (u, C-6/C-4), 108.90 (u, C-5') 129.77 (d, C-1'), 140.36 (u, C-2').

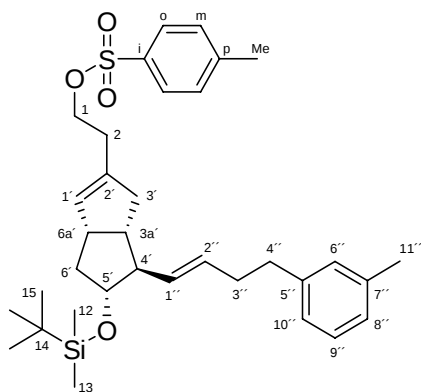
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 (17), 362 (74, M^+), 275 (13), 235 (24), 207 (23), 165 (7), 149 (37), 131 (23), 129 (26), 128 (100), 121 (23), 119 (16), 107 (23), 106 (6), 105 (23), 93 (16), 92 (6), 91 (34).

IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}$ = 3036 (w), 2951 (s), 2856 (s), 1469 (m), 1439 (m), 1393 (w), 1359 (w), 1312 (m), 1221 (m), 1171 (w), 1112 (vs), 1046 (w), 1004 (w), 907 (w), 837 (w), 766 (w), 668 (w), 539 (w), 507 (w) cm^{-1} .

DC: R_f = 0.60 (*n*-Hexan/EtOAc, 5:1).

GC: R_t = 10.62 min (Varian 3800, CP-Sil-8, 30 m, Temperaturprogramm 1).

2.40 Darstellung von 2-((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-((*E*)-4-m-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahdropentalen-2-yl)ethyl 4-methylbenzol-sulfonat (**100**)



$$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SSi}$$

$$580.89 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 76 mg (0.18 mmol) des Homoallylalkohols **23** in 2 mL Dichlormethan (Biotech-Qualität) wurden 0.04 mL (0.27 mmol) Triethylamin und 6.0 mg (0.05 mmol) DABCO gegeben. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 34 mg (0.18 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Per Dünnschichtchromatographie konnte nach 1 h noch Edukt nachgewiesen werden. Daher wurde die Reaktionslösung mit weiteren 0.04 mL (0.27 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.11 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur konnte per DC kein **23** mehr nachgewiesen werden. Die Reaktionslösung wurde mit 5 mL Wasser versetzt und die organische Phase zweimal mit 3 mL 1 M Salzsäure und einmal mit 3 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand per Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 9:1) gereinigt. Man erhielt 92 mg (0.16 mmol, 90 %) des Tosylats **100** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.07 (s, 3 H, H-12), 0.08 (s, 3 H, H-13), 1.00 (s, 9 H, H-15), 1.25 – 1.32 (m, 1 H, H-6'), 1.84 (s, 3 H, H-Me), 1.92 – 2.22 (m, 7 H, H-2, H-3', H-3a', H-4', H-6'), 2.17 (s, 3 H, H-11''), 2.31 – 2.41 (m, 2 H, H-3''), 2.59 – 2.77 (m, 3 H, H-6a', H-4''), 3.59 (dt, J = 6.9, J = 9.3 Hz, 1 H, H-5'), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, H-1), 5.10 – 5.11 (m, 1 H, H-1'), 5.29 (dd, J = 7.9, J = 15.3 Hz, 1 H, H-1''), 5.52 (dt, J = 6.5, J = 15.3 Hz, 1 H, H-2''), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H-o), 6.92 – 6.98 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.12 – 7.16 (m, 1 H, H-9''), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H-m).

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.35$ (d, C-12), -4.28 (d, C-13), 18.34 (u, C-14), 21.10 (d, C-Me), 21.44 (d, C-11'), 26.06 (d, C-15), 30.63 (u, C-2), 35.28 (u, C-3'), 36.45 (u, C-4'), 40.13 (u, C-3'), 40.60 (u, C-6'), 43.57 (d, C-3a'), 45.74 (d, C-6a'), 58.07 (d, C-4'), 68.32 (u, C-1), 77.92 (d, C-5'), 125.73 (d, C-8'/C-10'), 126.72 (d, C-10'/C-8'), 128.07 (d, C-m), 128.39 (d, C-9'), 129.45 (d, C-6'), 129.60 (d, C-o), 130.77 (d, C-1'), 131.15 (d, C-2'), 132.50 (d, C-1'), 134.57 (u, C-p), 136.18 (u, C-5'), 137.84 (u, C-2'), 141.97 (u, C-7'), 144.11 (u, C-i).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 581 (7, $\text{M}^+ + 1$), 580 (7, M^+), 579 (8), 565 (7), 523 (13), 451 (6), 450 (17), 449 (56), 410 (9), 409 (28), 407 (6), 393 (8), 351 (10), 305 (8), 279 (7), 278 (22), 277 (100), 173 (5), 159 (8), 145 (10), 131 (33).

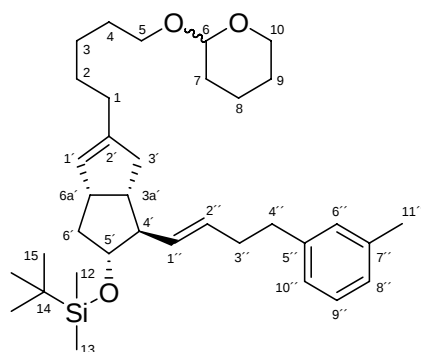
HA-MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): Berechnet 523.233836 ,
 Gefunden 523.233846 .

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3378$ (w, br), 2928 (vs), 2856 (s), 1601 (w), 1464 (m), 1364 (s), 1253 (m), 1179 (s), 1112 (s), 968 (s), 908 (m), 837 (s), 773 (s), 666 (m), 555 (m), 521 (m), 457 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.57$ (n -Hexan/EtOAc, 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -9.35^\circ$ ($c = 0.97$, THF).

2.41 Darstellung von tert-Butyldimethyl((2*R*,3*R*,3*aS*,6*a**S*)-5-(5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)pentyl)-3-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydropentalen-2-yloxy)silan (**101**)**



C₃₅H₅₆O₃Si
552.90 g/mol

Zu einer Lösung von 24 mg (0.088 mmol) **95** in 1 mL abs. *n*-Pentan/Et₂O, 3:2 wurden bei –78 °C 0.11 mL (0.176 mmol) *t*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) gegeben. Die leicht trübe Lösung wurde bei –78 °C für 5 min gerührt. Danach wurde eine, auf –78 °C vorgekühlte, Lösung von 17 mg (0.089 mmol) Kupferiodid und 0.06 mL (0.241 mmol) Tributylphosphin in 1 mL Diethylether per Spritze zugegeben. Man ließ auf –40 °C erwärmen, wobei eine klare gelbe Lösung entstand. Nach der Zugabe einer auf –40 °C vorgekühlten Lösung von 13 mg (0.022 mmol) **100** in 1 mL abs. Et₂O ließ man die Lösung innerhalb von 2 h auf 0 °C erwärmen. Die Reaktionslösung wurde nun mit 1 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde mit 2 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden fünfmal mit 3 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden anschließend im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde per HPLC (Kromasil Si-100, 30 mm; *n*-Hexan/Ethylacetat, 96:4; 20 mL/min; UV 254 nm, RI) gereinigt. Es wurden 10 mg (0.018 mmol, 82 %) des THP-geschützten Alkohols **101** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.09 (s, 3 H, H-12), 0.10 (s, 3 H, H-13), 1.02 (s, 9 H, H-15), 1.24 – 1.50 (m, 9 H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-8), 1.57 – 1.67 (m, 4 H, H-7, H-9), 1.74 – 1.85 (m, 1 H, H-8), 2.00 – 2.24 (m, 5 H, H-3', H-3a', H-4', H-6'), 2.17 (s, 3 H, H-11''), 2.30 – 2.47 (m, 3 H, H-6', H-3''), 2.61 – 2.74 (m, 2 H, H-4''), 2.89 – 2.95 (m, 1 H, H-6a'), 3.32 – 3.38 (m, 1 H, H-10), 3.40 – 3.45 (m, 1 H, H-5), 3.68 (dt, *J* = 7.1, *J* = 9.3 Hz, 1 H, H-5'), 3.81 – 3.88 (m, 2 H, H-5, H-10), 4.61 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, H-6), 5.29 – 5.30 (m, 1 H, H-1'),

5.37 (dd, $J = 7.9$, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-1''), 5.59 (dt, $J = 6.6$, $J = 15.1$ Hz, 1 H, H-2''), 6.92 – 6.99 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.12 – 7.16 (m, 1 H, H-9'').

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.32$ (d, C-12), -4.24 (d, C-13), 18.36 (u, C-14), 19.69 (u, C-8), 21.42 (d, C-11''), 25.97 (u, C-3), 26.08 (d, C-15), 26.67 (u, C-2), 28.02 (u, C-4), 30.11 (u, C-9), 31.09 (u, C-7), 31.38 (u, C-1), 35.32 (u, C-3''), 36.50 (u, C-4''), 40.25 (u, C-6'), 41.11 (u, C-3'), 43.87 (d, C-3a'), 45.71 (d, C-6a'), 58.31 (d, C-4'), 61.50 (u, C-5), 67.37 (u, C-10), 78.12 (d, C-5'), 98.45 (d, C-6), 125.73 (d, C-8''/C-10''), 126.67 (d, C-10''/C-8'), 128.20 (d, C-9''), 128.36 (d, C-1'), 129.45 (d, C-6''), 131.06 (d, C-2''), 132.82 (d, C-1'), 137.58 (u, C-5''), 141.81 (u, C-2'), 142.05 (u, C-7'').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 552 (2, M^+), 496 (17), 495 (48), 420 (5), 411 (15), 403 (15), 319 (16), 158 (13), 157 (5), 145 (20), 131 (26), 119 (6), 105 (37), 91 (8), 86 (5), 85 (100).

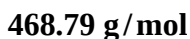
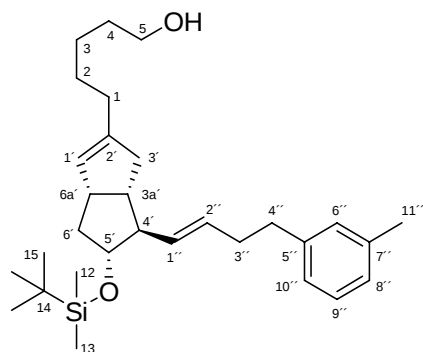
HA-MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$): Berechnet 495.329449,
 Gefunden 495.329473.

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2931 (vs), 2858 (s), 2361 (w), 2335 (w), 1609 (w), 1461 (m), 1358 (w), 1253 (m), 1200 (w), 1119 (s), 1078 (w), 1030 (m), 970 (w), 907 (w), 840 (m), 776 (m), 698 (w), 670 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.65$ (n -Hexan/EtOAc, 6:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -11.93^\circ$ ($c = 1.10$, THF).

2.42 Darstellung von 5-((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-((*E*)-4-*m*-tolylbut-1-enyl)-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-2-yl)pentan-1-ol (**22**)



25 mg (1.03 mmol) Magnesium wurden in 1.5 mL abs. Diethylether vorgelegt. Unter Rühren wurden 80 μL (0.93 mmol) 1,2-Dibromethan zugegeben. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden trat eine starke Gasentwicklung auf. Das Magnesium war nach 2 h verbraucht. Bei Raumtemperatur wurde zu dem entstandenen farblosen Zweiphasengemisch unter starkem Rühren eine Lösung von 10 mg (0.018 mmol) **101** in 1 mL abs. Et_2O per Spritze zugegeben. Dann wurde die Reaktionslösung mit 2 μL gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt. Nach 1.5 h konnte per Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch langsame Zugabe von 1 mL gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde dreimal mit 2 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden fünfmal mit 3 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung des erhaltenen Öls erfolgte durch präparative HPLC (Chiralpack-AD, 50 mm; *n*-Hexan/Isopropanol, 97:3; 30 mL/min; UV 254 nm, RI) und lieferte 5.4 mg (0.012 mmol, 64 %) des Alkohols **22** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.09 (s, 3 H, H-12), 0.11 (s, 3 H, H-13), 0.53 (t, J = 5.2 Hz, 1 H, H-OH), 0.86 (s, 9 H, H-15), 1.21 – 1.28 (m, 2 H, H-3), 1.33 – 1.50 (m, 5 H, H-2, H-4, H-6'), 1.97 – 2.01 (m, 2 H, H-1), 2.08 – 2.25 (m, 4 H, H-3', H-3a', H-4', H-6'), 2.17 (s, 3 H, H-11''), 2.33 – 2.47 (m, 3 H, H-3', H-3''), 2.61 – 2.74 (m, 2 H, H-4''), 2.89 – 2.96 (m, 1 H, H-6a'), 3.31 – 3.35 (m, 2 H, H-5), 3.69 (dt, J = 7.1, J = 9.3 Hz, 1 H, H-5'), 5.30 – 5.31 (m, 1 H, H-1'), 5.38 (dd, J = 7.8, J = 15.2 Hz, 1 H, H-1''), 5.60 (dt, J = 6.6, J = 15.2 Hz, 1 H, H-2''), 6.92 – 6.99 (m, 3 H, H-6'', H-8'', H-10''), 7.12 – 7.16 (m, 1 H, H-9'').

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = -4.31$ (d, C-12), -4.23 (d, C-13), 18.36 (u, C-14), 21.42 (d, C-11'), 25.99 (u, C-3), 26.08 (d, C-15), 27.93 (u, C-2), 31.38 (u, C-1), 32.97 (u, C-4), 35.31 (u, C-3'), 36.50 (u, C-4'), 40.22 (u, C-6'), 41.10 (u, C-3'), 43.89 (d, C-3a'), 45.71 (d, C-6a'), 58.34 (d, C-4'), 62.52 (u, C-5), 78.12 (d, C-5'), 125.73 (d, C-8'/C-10'), 126.68 (d, C-10'/C-8'), 128.27 (d, C-9'), 128.36 (d, C-1'), 129.45 (d, C-6'), 131.10 (d, C-2'), 132.81 (d, C-1'), 137.59 (u, C-5'), 141.77 (u, C-2'), 142.03 (u, C-7').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 413 (9), 412 (33), 411 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 367 (5), 363 (9), 336 (5), 320 (5), 319 (19), 314 (5), 249 (5), 231 (8), 208 (6), 205 (7), 201 (9), 185 (8), 182 (8), 175 (7), 173 (6), 171 (12), 168 (5), 159 (12), 157 (14), 154 (8), 147 (10), 146 (6), 145 (45), 143 (13), 135 (11), 133 (11), 132 (10), 131 (84), 129 (8), 125 (6), 12 (5), 121 (6), 119 (21), 117 (13), 111 (8), 108 (8), 107 (7), 106 (11), 105 (98), 97 (10), 95 (14), 93 (12), 91 (24), 85 (25), 81 (12).

MS (CI, Methan): m/z (%) = 469 (7, $\text{M}^+ + 1$), 467 (10), 454 (6), 453 (15), 412 (10), 411 (31), 365 (13), 338 (26), 337 (100), 335 (13), 319 (14), 131 (17).

HA-MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$):	Berechnet	411.271934,
	Gefunden	411.271953.

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3350$ (w), 2927 (vs), 2857 (s), 1728 (w), 1605 (w), 1461 (m), 1377 (w), 1254 (m), 1217 (w), 1115 (m), 966 (w), 909 (w), 839 (m), 760 (s), 698 (w), 668 (w), 526 (w), 460 (w) cm^{-1} .

DC: $R_f = 0.16$ (n -Hexan/EtOAc, 6:1).

Drehwert: $[\alpha]_{589}^{22} = -15.36^\circ$ ($c = 1.10$, THF).

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Moncada, S.; Gryglewski, R.; Bunting, S.; Vane, J. R. *Nature* **1976**, 263, 663.
- 2 Johnson, R. A., Morton, D. R.; Kinner, J. H.; Gorman, R. R.; McGuire, J. C.; Sun, F. F.; Wittaker, N.; Bunting, S.; Salmon, J.; Moncada, S.; Vane, J. R. *Prostaglandins* **1976**, 12, 915.
- 3 *Prostacyclin* (Eds.: Vane, J. R.; Bergström, S.), Raven Press, New York, **1979**.
- 4 Vane, J. R. *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 741.
- 5 Bartmann, W.; Beck, G. *Angew. Chem.* **1982**, 94, 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 751.
- 6 *Platelets And Their Factors* (Eds.: Bruchhausen, F.; Walter, U.), Springer Verlag, Berlin, **1997**.
- 7 Cazevieuille, C.; Muller, A.; Bonne, C. *Neurosc. Lett.* **1993**, 160, 106.
- 8 Cazevieuille, C.; Muller, A.; Meynier, F.; Dutrait, N.; Bonne, C. *Neurochem. Int.* **1994**, 24, 395.
- 9 *Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost* (Eds.: Gryglewski, R. J.; Stork, G.), Springer Verlag, Berlin, **1987**.
- 10 Dusting, G. J.; Moncada, S.; Vane, J. R. *Br. J. Pharmacol.* **1977**, 62, 414.
- 11 Kojima, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3743.
- 12 Kim, M.; Gais, H.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4642.
- 13 Nickolson, R. C.; Town, M. H.; Vorbrüggen, H. *Med. Res. Rev.* **1985**, 5, 1.
- 14 Kramp, G.; Kim, M.; Gais, H.-J.; Vermeeren, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17910.
- 15 Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533.
- 16 Lerm, M.; Gais, H.-J.; Cheng, K.; Vermeeren, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9653.
- 17 Shibasaki, M.; Torisawa, Y.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3493.

- 18 Ishikawa, T.; Ishii, H.; Shimizu, K.; Nakao, H.; Urano, J.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8133.
- 19 Suzuki, M.; Kato, K.; Noyori, R.; Watanabe, Y.; Takechi, H.; Matsumura, K.; Bergström, B.; Watanabe, Y. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 366; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 334.
- 20 Suzuki, M.; Kato, K.; Watanabe, Y.; Satoh, T.; Matsumura, K.; Watanabe, Y.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1999**, 307.
- 21 Sheddan, N. A.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5155.
- 22 Takechi, H.; Matsumura, K.; Watanabe, Y.; Kato, K.; Noyori, R.; Suzuki, M.; Watanabe, Y. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 5901.
- 23 Suzuki, M.; Doi, H.; Hosoya, T.; Långström, B.; Watanabe, Y. *Trends Anal. Chem.* **2004**, 23, 595.
- 24 Watanabe, Y.; Matsumura, K.; Takechi, H.; Kato, K.; Morii, H.; Björkman, M.; Långström, B.; Noyori, R.; Suzuki, M.; Watanabe, Y. *J. Neurochem.* **1999**, 72, 2583.
- 25 Suzuki, M.; Noyori, R.; Långström, B.; Watanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1053.
- 26 Cui, Y.; Kataoka, Y.; Satoh, T.; Yamagata, A.; Shirakawa, N.; Watanabe, Y.; Suzuki, M.; Yanase, H.; Kataoka, K.; Watanabe, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, 265, 301.
- 27 Takamatsu, H.; Tsukada, H.; Watanabe, Y.; Cui, Y.; Kataoka, Y.; Hosoya, T.; Suzuki, M.; Watanabe, Y. *Brain Res.* **2002**, 902, 176.
- 28 Watanabe, Y.; Suzuki, M.; Björkman, M.; Matsumura, K.; Watanabe, Y.; Kato, K.; Onoe, H.; Shiver, S.; Andersson, Y.; Kobayashi, K.; Inoue, O.; Hazato, A.; Lu, L.; Bergström, M.; Noyori, R.; Långström, B. *Neuroimage* **1997**, 5, A1.
- 29 Krause, W.; Hümpel, M.; Hoyer, G.-A. *Drug Metab. Dispos.* **1984**, 12, 645.
- 30 Kojima, K.; Koyama, K.; Amamiya, S.; Saito, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 948.
- 31 Kojima, K.; Amamiya, S.; Koyama, K.; Saito, S.; Oshima, T.; Ito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 4000.
- 32 Suzuki, M.; Koyano, H.; Noyori, R.; Hashimoto, H.; Negishi, M.; Ichikawa, A.; Ito, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2635.
- 33 Hemmerle, H.; Gais, H.-J. *Angew. Chem.* **1989**, 101, 362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 349.
- 34 Weiss, U.; Edwards, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4885.

- 35 Petzoldt, K.; Dahl, H.; Skuballa, W.; Gottwald, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1087.
- 36 Sheddan, N. A.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3101.
- 37 Sheddan, N. A.; Arion, V. B.; Mulzer, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6689.
- 38 Takahashi, A.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1227.
- 39 Posner, G. H. in *Organic Reactions Vol. 22*, John Wiley and Sons, Inc., New York, **1975**, 253.
- 40 Vaultont, I.; Gais, H.-J.; Reuter, N.; Schmitz, E.; Ossenkamp, R. K. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 805.
- 41 van Bergen, M.; Gais, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4321.
- 42 van Bergen, M. *Dissertation*, RWTH Aachen **2001**.
- 43 Kubiak, G.; Cook, J. K.; Weiss, U. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 561.
- 44 Gupta, A. K.; Fu, X.; Snyder, J. P.; Cook, J. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665.
- 45 Bertz, S. H.; Cook, J. M.; Gawish, A.; Weiss, U.; Jones, T. K.; Denmark, S. E.; Govindan, S. V.; Coates, G. M. in *Org. Syntheses Vol. 64*, Wiley, New York, **1986**, 27.
- 46 Piers, E.; Karunaratne, V. *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 160.
- 47 Izawa, H.; Shirai, R.; Kawasaki, H.; Kim, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7221.
- 48 Gais, H.-J. in *Methods of organic chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E 21a, Thieme, Stuttgart, **1995**, 589.
- 49 Ossenkamp, R. K. L. *Dissertation*, RWTH Aachen **1997**.
- 50 Schmitz, E. *Dissertation*, RWTH Aachen **1997**.
- 51 Reuter, N. *Dissertation*, RWTH Aachen **1992**.
- 52 Edwards, A. J.; Hockey, S.; Mair, F. S.; Raithby, P. R.; Snaith, R.; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6942.
- 53 Lipshutz, B. H.; Wood, M. R.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4385.
- 54 Sugasawa, K.; Shindo, K.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7377.
- 55 Overberger, C. G.; Marullo, N. P.; Hiskey, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1374.
- 56 Kramp, G. J. *Dissertation*, RWTH Aachen **2005**.
- 57 Wenzel, T. J.; Bettes, T. C.; Sadlowsky, J. E.; Sievers, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5903.
- 58 Offermann, W.; Mannschreck, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3227.
- 59 Reuss, R. H.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1785.
- 60 Blanco, L.; Amice, P.; Conia, J. M. *Synthesis* **1976**, 194.

- 61 Hambly, G. F.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2563.
- 62 Lerm, M. *Diplomarbeit*, RWTH Aachen **1999**.
- 63 Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408.
- 64 Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, 1268.
- 65 Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287.
- 66 Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- 67 Melpolder, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 265.
- 68 Chalk, A. J.; Magennis, S. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 273.
- 69 Chalk, A. J.; Magennis, S. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1207.
- 70 Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370.
- 71 Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5786.
- 72 Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. *G. J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6075.
- 73 Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.
- 74 Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561.
- 75 Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.
- 76 Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575.
- 77 Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151.
- 78 Schöllkopf, U.; Scholz, H.-U. *Synthesis* **1976**, 271.
- 79 Seyferth, D.; Dow, A. W.; Menzel, H.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1080.
- 80 Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, 869.
- 81 Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721.
- 82 Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 107.
- 83 Wang, Z.; Campagna, S.; Yang, K.; Xu, G.; Pierce, M. E.; Fortunak, J. M.; Confalone, P.N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1889.
- 84 Wang, Z.; Campagna, S.; Xu, G.; Pierce, M. E.; Fortunak, J. M.; Confalone, P.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4007.
- 85 Corey, E. J.; Link, J. O.; Shao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3435.
- 86 Kautzner, B.; Wailes, P. C.; Weigold, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1105.
- 87 Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3521.
- 88 Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895.
- 89 Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 679.

-
- 90 Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.
- 91 Negishi, E. in *Organometallics in Synthesis: A Manual*, 2nd edition, (Ed.: M. Schlosser), Wiley, New York, **2002**, 925.
- 92 Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115.
- 93 Labinger, J. A.; Hart, D. W.; Seibert III, W. E.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3851.
- 94 Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3667.
- 95 Sacks, C. E.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7372.
- 96 Wakefield, B. J. in *Best Synthetic Methods - Organolithium Methods* (Eds.: Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.), Academic Press, London, **1988**, 16.
- 97 Kim, M. *persönliche Mitteilung*.
- 98 Dumić, M.; Kurunčević, D.; Kovacević, K.; Polak, L.; Kolbah, D. in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Vol. E 14b, Thieme, Stuttgart, **1990**, 580.
- 99 Barton, D. H. R.; Lester, D. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 445.
- 100 Maynez, S. R.; Pelavin, L.; Erker, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3302.
- 101 Lazlo, P.; Polla, E. *Synthesis* **1985**, 439.
- 102 Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 157.
- 103 Boruah, A.; Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* **1997**, 1251.
- 104 Bose, D. S.; Narsaiah, A. V.; Lakshminarayana, V. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3121.
- 105 Ho, T.-L.; Wong, C. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3453.
- 106 Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3504.
- 107 Kim, Y. H.; Lee, H. K.; Chang, H. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4285.
- 108 Jung, J. C.; Kim, K. S.; Kim, Y. H. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1583.
- 109 Curini, M.; Rosati, O.; Pisani, E. *Synlett* **1996**, 333.
- 110 Wang, J.; Lin, J.; Zheng, Y.; Huang, J. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2583.
- 111 Bose, D. S.; Narsaiah, A. V. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 937.
- 112 Barton, D. H. R.; Lester, D. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1213.
- 113 Barton, D. H. R.; Choi, S.-Y.; Liu, W.; Smith, J. A. *Molecules Online* **1998**, *2*, 22.
- 114 Barton, D. H. R.; Okano, T.; Parekh, S. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1823.
- 115 Gancarz, R. A.; Kice, J. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4899.
- 116 Vaulont, I. *Dissertation*, RWTH Aachen **1998**.

- 117 Bund, J.; Gais, H.-J.; Schmitz, E.; Erdelmeier, I.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1319.
- 118 Rehwinkel, H.; Skupsch, J.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1775.
- 119 Gais, H.-J.; Schmiedl, G.; Ball, W. A.; Bund, J.; Hellmann, G.; Erdelmeier, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1773.
- 120 Gais, H.-J.; Schmiedl, G.; Ossenkamp, R. K. L. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2419.
- 121 Harris, F. L.; Weiler, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1333.
- 122 Skuballa, W.; Schillinger, E.; Stürzebecher, C.-S.; Vorbrüggen, H. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 313.
- 123 Lerm, M. *Dissertation*, RWTH Aachen, **2003**.
- 124 Kim, M. *persönliche Mitteilung*.
- 125 Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L.; Tucker, C. E. in *Organic Reactions Vol 58*, John Wiley and Sons, Inc., New York, **2001**, 419.
- 126 Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E. in *Organocopper Reagents – A Practical Approach* (Ed.: Taylor, R. J. K.), Oxford University Press, Oxford, **1994**, 85.
- 127 Jackson, R. F. W. in *Organozinc Reagents – A Practical Approach* (Eds.: Knochel, P.; Jones, P.), Oxford University Press, Oxford, **1999**, 37.
- 128 Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
- 129 Hashimoto, N.; Toyohiko, A.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475.
- 130 Yeh, M.-C. P.; Sheu, B.-A.; Fu, H.-W.; Tau, S.-I.; Chuang, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5941.
- 131 Oates, L. J.; Jackson, R. F. W.; Block, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 140.
- 132 Rieke, R. D.; Wehmeyer, R. M.; Wu, T.-C.; Ebert, G. W. *Tetrahedron* **1989**, 45, 443.
- 133 Rieke, R. D.; Klein, W. R. in *Organocopper Reagents – A Practical Approach* (Ed.: Taylor, R. J. K.), Oxford University Press, Oxford, **1994**, 73.
- 134 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. John, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition Wiley and Sons, Inc., **1999**, 49.
- 135 Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772.
- 136 Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2591.
- 137 Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404.
- 138 Tanner, D.; Hagberg, L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7907.
- 139 Thomas, E. J.; Williams, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 992.
- 140 Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 19.

- 141 Ogawa, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 663.
- 142 Kim, S.; Park, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 439.
- 143 Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5743.
- 144 Nambiar, K. P.; Mitra, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3033.
- 145 White, J. D.; Carter, R. G.; Sundermann, K. F.; Wartmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5407.

Lebenslauf

Name	Marc van de Sande
Geburtsdatum	22. 05. 1974
Geburtsort	Hüls jetzt Krefeld
Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbildung	
1981 bis 1985	Städtische Gemeinschaftsgrundschule Elfrath, Krefeld
1985 bis 1994	Gymnasium am Stadtpark Uerdingen, Krefeld
Studium	
10. 1994 bis 10. 2000	Studium der Chemie an der Universität Bayreuth
02. 1997	Diplomvorprüfung
01. 2000 bis 10. 2000	Anfertigung der Diplomarbeit am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität Bayreuth unter Anleitung von Prof. Dr. K. Seifert
10. 2000	Diplomhauptprüfung
Zivildienst	
02. 2001 bis 12. 2001	Universitätsklinikum Münster - Labor für gastrointestinale molekulare Immunologie
Promotion	
02. 2002 bis 12. 2006	Anfertigung der Dissertation am Lehrstuhl für Organische Chemie III der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen unter Anleitung von Prof. Dr. H.-J. Gais
12. 2006	Mündliche Promotionsprüfung