

Asymmetrische Synthesen von Attenol A und B, (+)-Strictifolion und des 1-*epi*-Aglycons der Cripowelline A und B

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

Vorgelegt von
Diplom-Chemiker

Achim Lenzen

aus Geilenkirchen

Berichter: Universitätsprofessor Dr. D. Enders
 Universitätsprofessor Dr. H.-J. Gais

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2005

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von April 2002 bis Mai 2005 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

1. Asymmetric Total Synthesis of Attenol A and B
D. Enders, A. Lenzen, *Synlett* **2003**, 2185-2187.
2. Efficient Asymmetric Syntheses of (+)-Strictifolione
D. Enders, A. Lenzen, M. Müller, *Synthesis* **2004**, 1486-1496.
3. Die Dihydroxyaceton-Einheit – ein nützlicher C₃-Baustein in der Organischen Synthese
D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1330-1351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1304-1325.
4. Erste asymmetrische Synthese des Grundgerüsts der Cripowelline A und B – das 1-*epi*-Aglycon
D. Enders, A. Lenzen, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3832-3835; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3766-3769.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, welche die vorliegende Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. D. Enders bin ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die optimalen Arbeitsbedingungen aber insbesondere für die gewährten Freiheiten während der letzten drei Jahre zu großem Dank verpflichtet.

Sabine Drehsen, Kamila Hennig und Désirée Gilliam möchte ich für das Erstellen der Gaschromatogramme sowie der analytischen und präparativen HPLC-Trennungen ganz herzlich danken.

Bei Karin Risse und Wolfgang Bettray möchte ich mich für die Hilfe bei der Bewältigung zahlreicher administrativer Probleme bedanken.

Herrn Dr. J. Runsink schulde ich meinen Dank für die Aufnahme zahlreicher spezieller NMR-Messungen im Rahmen des Cripowellin-Projektes.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich ebenfalls vielen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des AK Enders für die sehr gute Arbeitsatmosphäre. Cornelia Herriger, Oliver Niemeier und Stephan Noll sei besonders für die gewissenhafte und zügige Durchsicht des Manuskriptes gedankt

Für die zahlreichen anregenden Diskussionen ‚rund um die Chemie‘ möchte ich mich bei Dr. Wacharee Harnying, Herrn Dr. José Luis Vicario Hernando, Dr. Livio Tedeschi und Dr. Michael Backes bedanken. Michael danke ich ebenfalls für die ‚Übergabe‘ des Cripowellin-Projektes, welches so viel Überraschendes, Frustrierendes und Aufregendes für mich bereithielt.

Matthias Hüttl und Marko Backes gebührt Dank für ihre engagierte Mitarbeit im Rahmen ihres Forschungspraktikums.

Last but not least gebührt meinen Eltern und meinen beiden Schwestern wohl der größte Dank für ihre Unterstützung und fortwährende Aufmunterung über das ganze Studium hinweg.

DANKE !!!

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

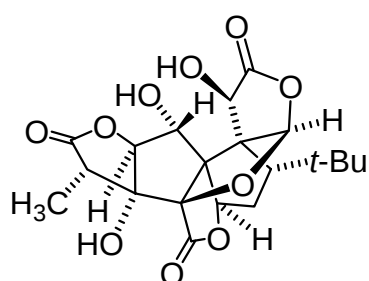
1. Einleitung	1
1.1 Sinn und Zweck der Naturstoffsynthese	1
1.2 Die Attenole A und B	3
1.2.1 Isolierung und biologische Aktivität der Attenole A und B	3
1.2.2 Bisherige Synthesen der Attenole A und B	4
1.3 (+)-Strictifolion	11
1.3.1 Isolierung von (+)-Strictifolion	11
1.3.2 Bisherige Synthesen von (+)-Strictifolion	12
1.4 Die Cripowelline A und B	15
1.4.1 Isolierung und Strukturaufklärung der Cripowelline A und B	15
1.4.2 Bisherige Syntheseversuche des Aglycons der Cripowelline A und B	17
 2. Aufgabenstellung	 21
 3. Hauptteil	 22
3.1 Asymmetrische Totalsynthese der Attenole A und B	22
3.1.1 Retrosynthetische Betrachtungen	22
3.1.2 Synthese des Elektrophils 71	24
3.1.3 Synthese des Elektrophils 72	25
3.1.4 Beendigung der Totalsynthese	32
3.2 Asymmetrische Synthesen von (+)-Strictifolion	34
3.2.1 Erster Ansatz – Retrosynthetische Betrachtungen	35
3.2.2 Erster Ansatz – Totalsynthese von (+)-Strictifolion	36
3.2.3 Zweiter Ansatz – Retrosynthetische Betrachtungen	42
3.2.4 Zweiter Ansatz – Formalsynthese von (+)-Strictifolion	44

3.3 Asymmetrische Totalsynthese des 1-<i>epi</i>-Aglycons der Cripowelline A und B	48
3.3.1 Retrosynthetische Betrachtungen	48
3.3.2 Synthese des RCM-Vorläufers	49
3.3.3 Die Ringschlussmetathese	52
3.3.4 Die <i>Heck</i> -Reaktionen	54
3.3.5 Versuche zur Funktionalisierung der <i>Heck</i> -Produkte	60
3.3.6 Beendigung der Synthese des 1- <i>epi</i> -Aglycons der Cripowelline A und B	64
4. Zusammenfassung	68
4.1 Asymmetrische Totalsynthese der Attenole A und B	68
4.2 Asymmetrische Synthesen von (+)-Strictifolion	72
4.3 Asymmetrische Totalsynthese des 1- <i>epi</i> -Aglycons der Cripowelline A und B	76
5. Ausblick	80
6. Experimenteller Teil	82
6.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit	82
6.2 Anmerkungen zur Analytik	83
6.3 Einzelbeschreibung der Versuche	85
6.3.1 Synthese der Attenole A und B	85
6.3.2 Synthesen von (+)-Strictifolion	115
6.3.3 Synthese des 1- <i>epi</i> -Aglycons der Cripowelline A und B	137
7. Einzelheiten zur Röntgenstrukturanalyse	156
8. Abkürzungsverzeichnis	157
9. Literaturverzeichnis	159

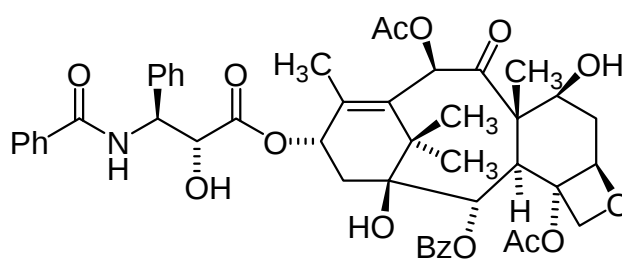
1 Einleitung

1.1 Sinn und Zweck der Naturstoffsynthese

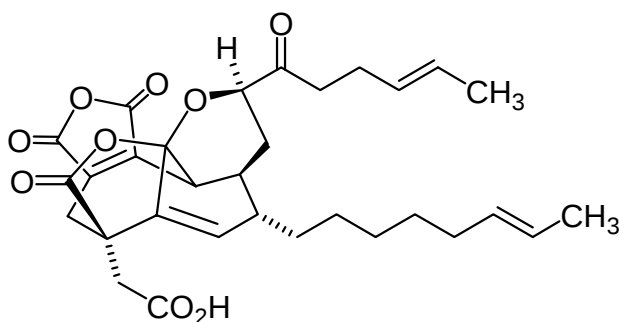
Die erste Naturstoffsynthese überhaupt gelang *Wöhler* im Jahre 1828 mit der Darstellung von Harnstoff aus Ammoniumcyanat.¹ Die Tatsache, dass dies oft als Geburtsstunde der organischen Chemie bezeichnet wird, spiegelt schon den besonderen Stellenwert wider, der der Naturstoffsynthese (als eine von vielen Disziplinen) in der organischen Chemie zukommt.



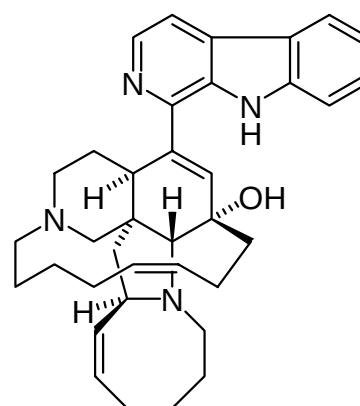
Ginkgolide B (1)



Paclitaxel (2)



CP-263,114 (Phomoidrid B, 3)



Manzamin A (4)

Abb. 1: Strukturen bereits synthetisierter hochkomplexer Naturstoffe.

In der Folgezeit gelang es den Chemikern, immer komplexere Naturstoffe erfolgreich zu synthetisieren.² Hervorzuheben sind hier insbesondere die zahlreichen Totalsynthesen von *Woodward* und *Corey*. Beide führten diese Disziplin durch ihre Arbeiten in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu ungeahnten Höhen und zu

einer bis dahin beispiellosen Perfektion. Seitdem schien für organische Synthetiker kein Ziel unerreichbar zu sein. Die erfolgreichen Totalsynthesen solch hochkomplexer Strukturen wie z.B. Ginkgolid B (**1**), Paclitaxel (Taxol[®], **2**), Palytoxin (der bzgl. der Anzahl der Stereozentren komplexeste bisher synthetisierte Naturstoff), CP-263,114 (Phomoidrid B, **3**) oder Manzamin A (**4**) legen davon beeindruckend Zeugnis ab (Abb. 1).

Das Gelingen oder Scheitern einer in Angriff genommenen Totalsynthese scheint heutzutage nur noch von den personellen und finanziellen Mitteln abzuhängen, welche man gewillt ist, für das jeweilige Projekt aufzuwenden. Warum also noch Naturstoffsynthese, wo doch jedes Ziel über kurz oder lang erreichbar scheint?

Für die Beschäftigung mit ihr gibt es jedoch nach wie vor gute Gründe – sowohl im akademischen als auch im industriellen Rahmen.^{2a}

- a) Trotz des Aufkommens zahlreicher ausgefeilter spektroskopischer Methoden kann eine unbekannte Struktur oft immer noch nicht ausreichend nur mit diesen aufgeklärt werden (gerade dann, wenn sie hochkomplex ist). Die Totalsynthese ist hier ein unentbehrliches Hilfsmittel, führt sie doch entweder zu einer Validierung der vorgeschlagenen Struktur oder in einigen Fällen auch zu einer Revision (→ *Strukturaufklärung*).³
- b) Die Totalsynthese eines Naturstoffs führt oft an einen Punkt, an welchem ein Fortgang mit bestehenden synthetischen Methoden nicht bewerkstelligt werden kann. Dann ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden angezeigt, welche die (organische) Chemie insofern bereichern, als ihre Anwendbarkeit meist weit über das eigentliche Syntheseproblem hinausgehen. Gerade im akademischen Bereich wird das eigentliche Syntheseziel oft im Hinblick auf sein diesbezügliches Potential ausgewählt (→ *Methodenentwicklung*).
- c) Eine Totalsynthese erlaubt es i.a. nicht nur für z.B. biologische und/oder medizinische Tests ausreichend Substanz zur Verfügung zu stellen (was insbesondere dann von Bedeutung ist, wenn die Gewinnung aus natürlichen Quellen zu aufwendig oder gar unmöglich ist), sondern auch die Synthese von Analoga und damit das Auffinden von Derivaten mit u.U. wünschenswerteren biologischen Eigenschaften (höhere Aktivität; bessere Verträglichkeit) und die Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (→ *Bereitstellung ausreichenden Materials; Synthese von Analoga; Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen*).

- d) Ein komplexes Naturstoffmolekül stellt eine Herausforderung dar, der sich organische Synthetiker oft nur schwer entziehen können (→ „challenge“):

“There is wisdom and truth in the statement that natural products, and not designed molecules, provide the ultimate challenges to synthetic chemists. The designer can always adjust his designed targets to fit existing synthetic methods, whereas nature has no mercy on the synthetic chemist. If, for example, a methyl group is present in a molecule in a certain configuration, that group has to be installed in its proper place! Often a seemingly trivial structural feature forces the practitioner to imagine and create new science, for there are no compromises in the science of total synthesis.”

K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen^{2a}

1.2 Die Attenole A und B

1.2.1 Isolierung und biologische Aktivität der Attenole A und B

Die beiden Polyketide Attenol A (5) und Attenol B (6) konnten 1999 von *Suenaga et al.* aus der chinesischen Stechmuschel *Pinna attenuata* isoliert und strukturell charakterisiert werden (Abb. 2).⁴ Ein Bild dieser Muschel ist in Abb. 3 gezeigt.

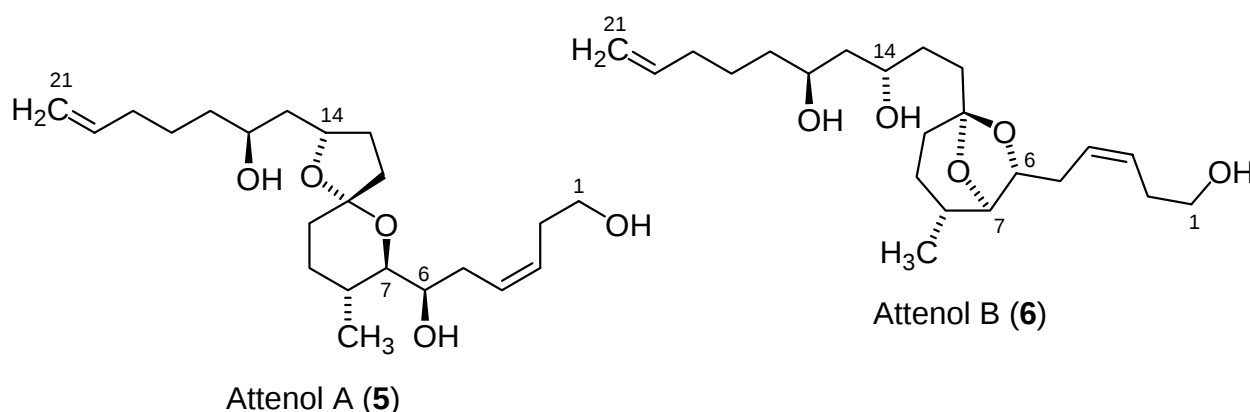


Abb. 2: Strukturen der beiden Attenole A (5) und B (6).

Beide Naturstoffe leiten sich von der gleichen azyklischen Vorstufe ab – sie sind isomere Triole, die sich hinsichtlich der Einbindung der Hydroxygruppen in die jeweilige Ketal-Unterstruktur voneinander unterscheiden. Im Falle von Attenol A (5)

sind dies die Hydroxygruppen an C-7 und C-14, was zur Ausbildung der charakteristischen 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-Untereinheit führt.

Hingegen sind beim Attenol B (**6**) die Hydroxygruppen an C-6 und C-7 an der Ketal-Bildung beteiligt, was ein zentrales 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-System zur Folge hat. Zwischen beiden Isomeren besteht ein säurekatalysiertes Gleichgewicht, welches mit einer Gleichgewichtskonstanten von $K = 3$ auf der Seite von Attenol A (**5**) liegt.



Abb. 3: *Pinna attenuata*.

Beide Attenole zeigen eine interessante Cytotoxizität gegenüber P388-Zellen (Leukämie-Tumorzellen bei Mäusen) (Attenol A (**5**): $IC_{50} = 24 \mu\text{g mL}^{-1}$; Attenol B (**6**): $IC_{50} = 12 \mu\text{g mL}^{-1}$). Dies macht sie zu interessanten Synthesezielen – insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass die für weitergehende biologische Tests benötigten Mengen nicht in ausreichendem Maße aus der natürlichen Quelle erhältlich sind.

1.2.2 Bisherige Synthesen der Attenole A und B

Bisher sind von *Suenaga et al.*⁵ und *Eustache, Van de Weghe et al.*⁶ Totalsynthesen dieser Verbindungen publiziert worden, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Totalsynthese nach *Suenaga et al.*⁵

Die zentralen retrosynthetischen Schritte nach *Suenaga et al.* sind in Abb. 4 dargestellt: Nach einer Retro-Spiroketalisierung der isomeren Attenole und der Schützung der nun freien Hydroxygruppen gelangte man zum Keton **7**, welches aus

den Bausteinen **8** und **9** durch eine *Julia*-Kupplung mit anschließender Oxidation der gebildeten sekundären Alkohol-Funktion und reduktiver Entfernung der Phenylsulfonyl-Gruppe erhältlich sein sollte.

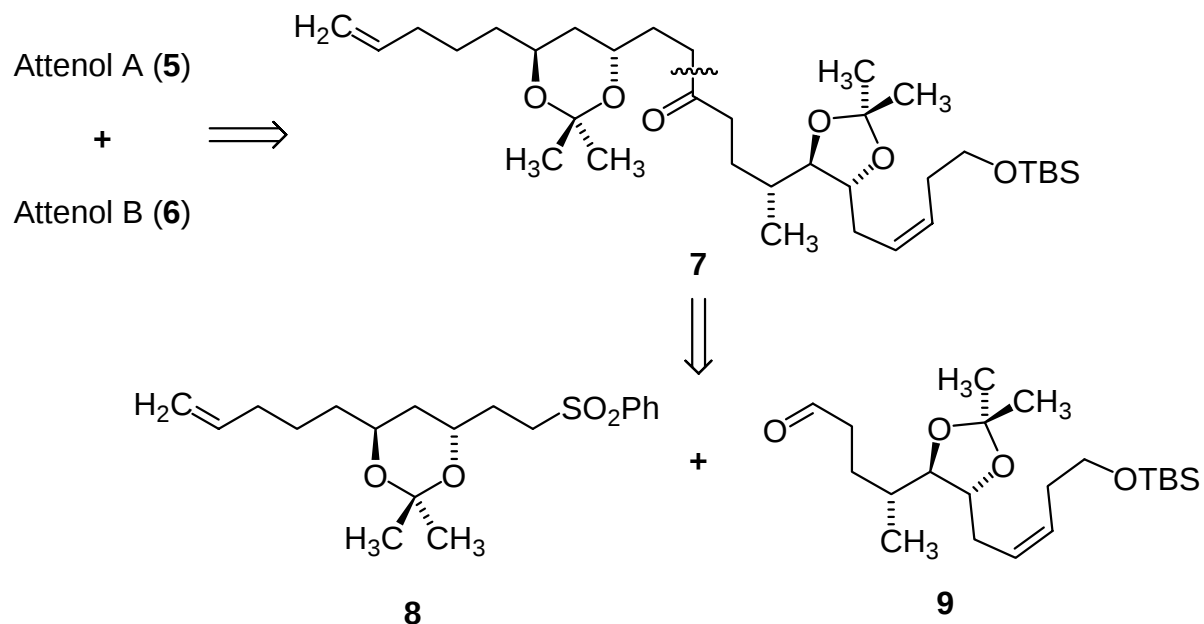


Abb. 4: Retrosynthese der beiden Attenole A (**5**) und B (**6**) nach *Suenaga et al.*

Die Synthese von Baustein **8** ist in Abb. 5 veranschaulicht.

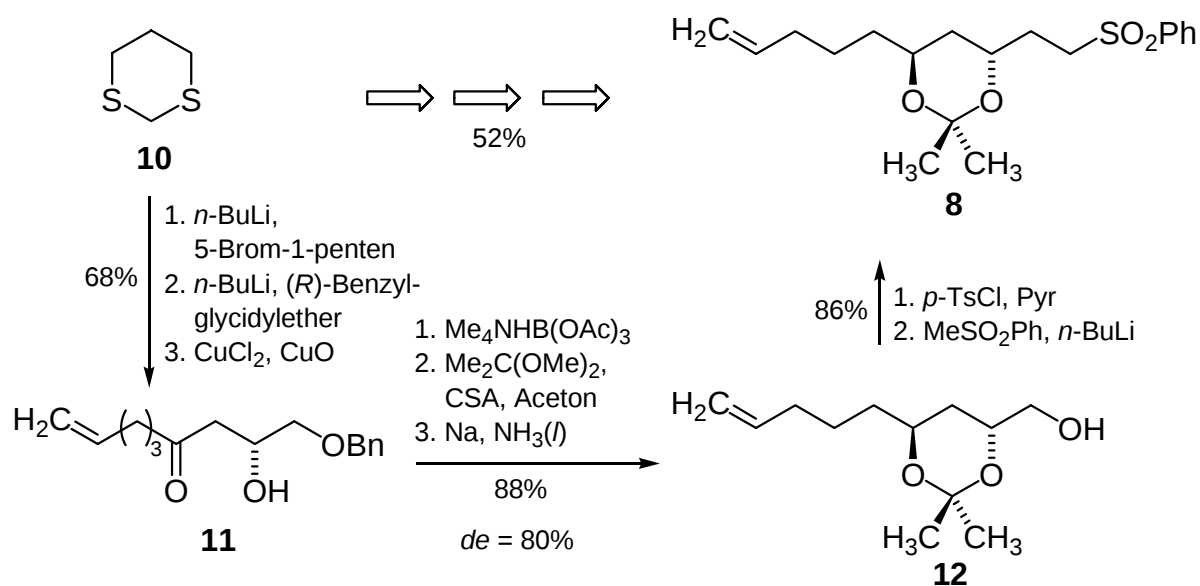


Abb. 5: Synthese von Baustein **8**.

Nach sukzessiver Alkylierung von 1,3-Dithian (**10**) mit 5-Brom-1-penten und (*R*)-Benzylglycidylether sowie Kupfer-vermittelter Desulfurierung wurde das β -Hydroxyketon **11** erhalten, welches zum *anti*-1,3-Diol reduziert (*de* = 80%) und als solches mit Dimethoxypropan als Acetonid geschützt wurde. Eine reduktive Entfernung der Benzylschutzgruppe lieferte den Alkohol **12**. Nach Tosylierung wurde Methylphenylsulfon mit diesem Tosylat zum Baustein **8** umgesetzt.

Baustein **9** wurde – wie in Abb. 6 gezeigt – ausgehend vom C_2 -symmetrischen 2,3-O-Isopropyliden-D-threitol **13** (in zwei Stufen aus D-Weinsäure erhältlich) generiert. Nach Monosilylierung und *Swern*-Oxidation wurde an den so erhaltenen Aldehyd Lithiumdimethylcuprat addiert. Das diastereomere Gemisch sekundärer Alkohole wurde anschließend einer erneuten *Swern*-Oxidation unterworfen und das resultierende Methylketon-Derivat in einer *Wittig*-Methylenierung zum Olefin **14** umgesetzt. Eine substratgesteuerte diastereoselektive Hydroborierung von **14** führte zum Alkohol **15** (*de* = 78%). Das bei dieser Reaktion anfallende Unterschussdiastereomer konnte auf einer späteren Synthesestufe durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.

Nach Kettenverlängerung des Alkohols **15** um zwei C-Atome wurde dieser zum PMB-Ether **16** geschützt. Erreicht wurde diese Kettenverlängerung folgendermaßen: Durch Oxidation von **15** mit dem *Dess-Martin*-Periodinan wurde ein Aldehyd erhalten, welcher nach *Horner-Wadsworth-Emmons* zum entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonsäureester umgesetzt wurde. Durch Hydrierung der Doppelbindung und Reduktion des Esters wurde der um zwei C-Atome verlängerte Alkohol erhalten.

Nach Spaltung des TBS-Ethers **16** und Veresterung des erhaltenen Alkohols mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde nun ein Elektrophil erhalten, mit welchem TBS-geschütztes 3-Butin-1-ol **17** alkyliert wurde. Eine *Z*-selektive Hydrierung mittels *Lindlar*-Katalysator lieferte nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und Oxidation der generierten Hydroxy-Funktion – den Baustein **9**.

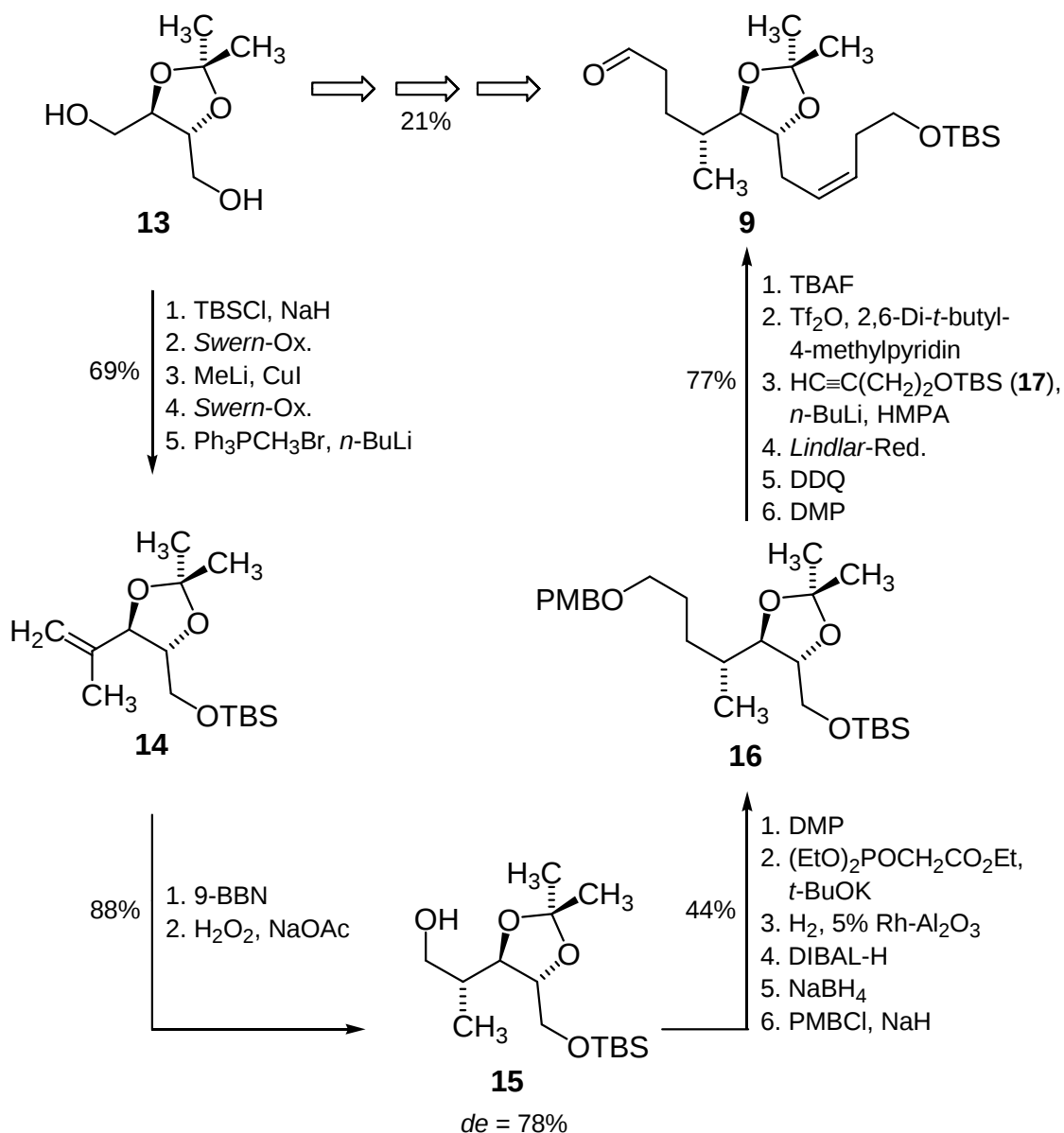


Abb. 6: Synthese des Bausteins **9**.

Die abschließende Verknüpfung der so synthetisierten Fragmente **8** und **9** durch eine *Julia*-Kupplung führte zu einer Mischung der diastereomeren α -Hydroxysulfone **18**, welche nach Oxidation der sekundären Alkohol-Funktion zum Keton und reduktiver Entfernung der Phenylsulfonyl-Gruppe die Vorläuferverbindung **7** ergab (Abb. 7). Eine säurekatalysierte Ketalisierung führte zu einem thermodynamisch bestimmten Gemisch beider Attenole.

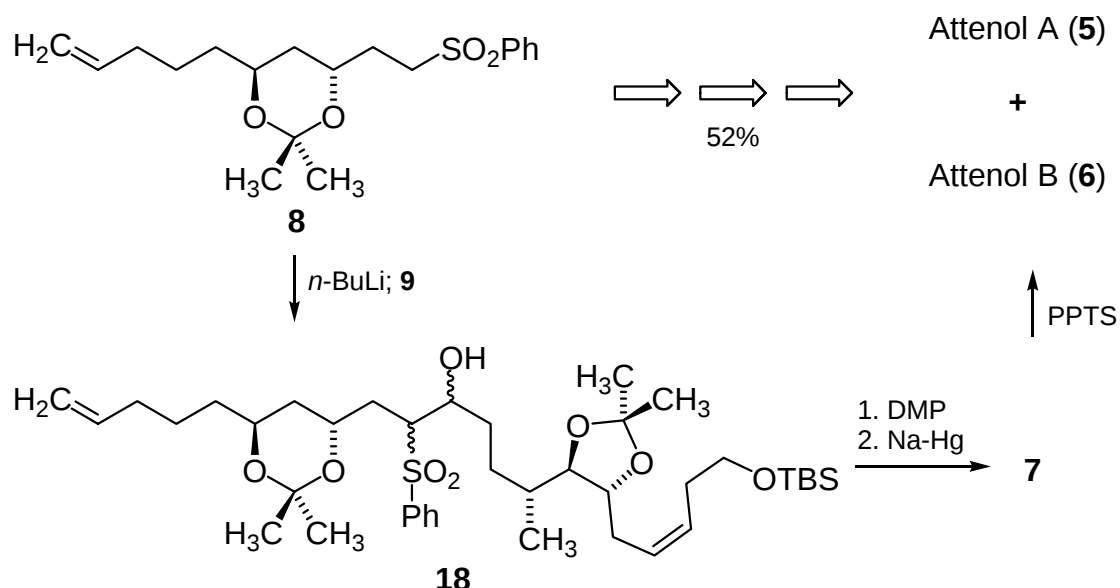


Abb. 7: Abschließende Synthese der Attenole A (**5**) und B (**6**) aus den Fragmenten **8** und **9**.

Über eine längste lineare Sequenz von 22 Stufen wurden somit Attenol A (**5**) bzw. Attenol B (**6**) in Ausbeuten von 13% bzw. 3.4% erhalten.

Will man selektiv nur eines der beiden Attenole synthetisieren, so ist natürlich das Anfallen beider im letzten Syntheseschritt von Nachteil. Dieses Problem ließe sich aber dadurch umgehen, dass man das ungewünschte Isomer abtrennt und wieder einer thermodynamischen Gleichgewichtseinstellung zuführt. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Abtrennungs-Isomerisierungs-Sequenz würde man somit eine möglichst hohe Ausbeute des gewünschten Attenols erhalten.

Totalsynthese nach *Eustache, Van de Weghe et al.*⁶

Vorteilhaft an der Totalsynthese von *Eustache, Van de Weghe et al.* ist die Tatsache, dass sie selektiv zu Attenol A (**5**) als einzigem Isomer führt. Allerdings ist sie hinsichtlich der Gesamtausbeute der von *Suenaga et al.* bei weitem unterlegen. Als Schlüsselschritt ihrer Synthese entwarfen *Eustache, Van de Weghe et al.* eine Ringschlussmetathese. Die Synthese bis zum RCM-Vorläufer ist in Abb. 8 gezeigt.

Das C_2 -symmetrische Bisepoxid **19** wurde zunächst einer doppelten Ringöffnung mit 3-Butenylmagnesiumbromid/CuI unterworfen. Das erhaltene *anti*-1,3-Diol wurde als *p*-Methoxybenzylidenacetal geschützt, welches unter sauren/reduktiven Bedingungen eine Umlagerung zum PMB-Ether **20** einging. Nach Iodveretherung mit NIS und

(unselektiver) Oxidation in allylischer Position resultierte der Allylalkohol **21** als 1:1-Gemisch der Epimere bzgl. C-11 (die Nummerierung bezieht sich auf die Lage der C-Atome in den Naturstoffen, vgl. Abb. 2) – ein Umstand, der sich im weiteren Verlauf der Synthese noch als nachteilhaft herausstellen sollte (s.u.).

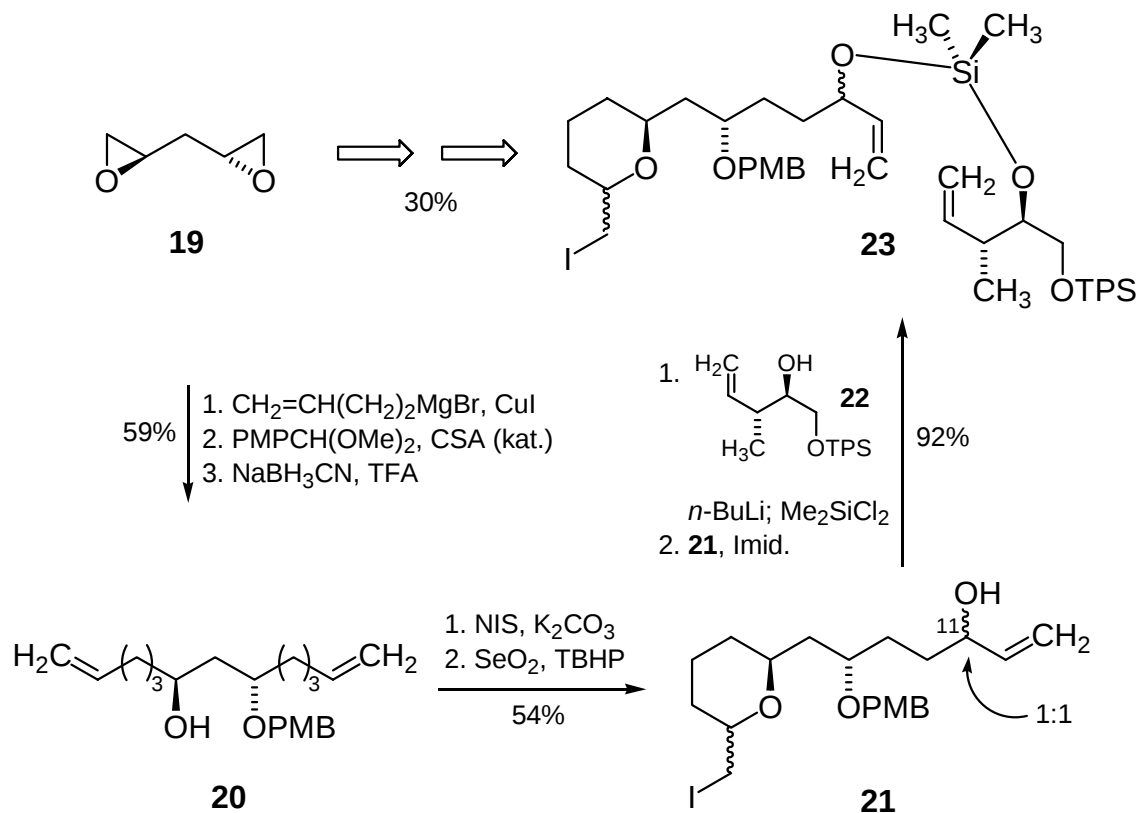


Abb. 8: Synthese des RCM-Vorläufers **23**.

Bemerkenswert an der Einführung eines primären Iodids durch die Iodveretherung war die Tatsache, dass damit zum einen das Regioselektivitätsproblem bei der allylischen Oxidation und zum anderen die mögliche Wechselwirkung der (jetzt maskierten) Doppelbindung im RCM-Schritt vermieden wurde. Das Iodid fungierte somit als etwas exotische Schutzgruppe für die Doppelbindung. Der so erhaltene Baustein **21** wurde nun mit **22** über eine (temporäre) Si-Brücke verknüpft, was den RCM-Vorläufer **23** ergab. Die Ringschlussmetathese mit dem *Schrock*-Katalysator (**24**) verlief jedoch höchst unzufriedenstellend, da nur das *S*-konfigurierte C-11-Epimer den gewünschten Ringschluss einging (Abb. 9).

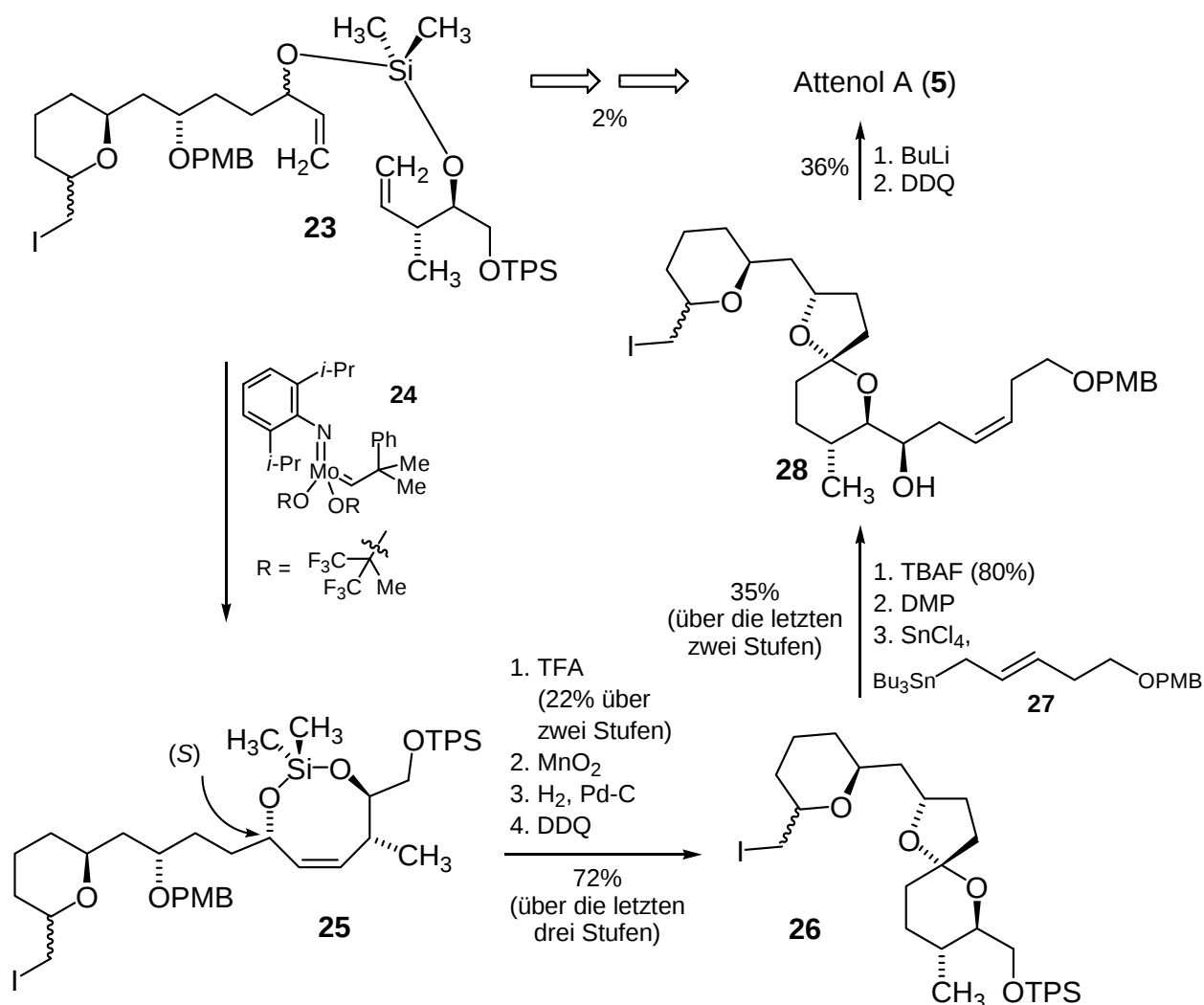


Abb. 9: Abschluss der Totalsynthese von Attenol A (**5**) nach *Eustache, Van de Weghe et al.*

Vom RCM-Produkt **25** aus wurde nun in mehreren Schritten das für Attenol A (**5**) charakteristische 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-System aufgebaut (Entfernung der Si-Brücke mit TFA, Oxidation des Allylalkohols mit MnO_2 , Hydrierung des Enons zum Keton und schließlich Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ). In den resultierenden Baustein **26** musste somit nur noch die Seitenkette, die die Z-Doppelbindung enthält, eingeführt werden. Nach dem Abspalten der TPS-Schutzgruppe wurde der erhaltene Alkohol dazu zunächst mit DMP zum Aldehyd oxidiert. Dessen Umsetzung mit dem Allylstannan **27** in Gegenwart von SnCl_4 führte zwar die gewünschte Seitenkette mit Z-konfigurierter Doppelbindung ein, jedoch war die Induktion bzgl. des neu entstandenen Chiralitätszentrums sehr gering ($de =$

20%). Von **28** ausgehend wurde die Doppelbindung durch einen I-Li-Austausch regeneriert und mit DDQ die letzte verbliebene Schutzgruppe abgespalten. Zusammenfassend wurde Attenol A (**5**) über insgesamt 16 Stufen und in einer Gesamtausbeute von 0.5% erhalten.

1.3 (+)-Strictifolion

1.3.1 Isolierung von (+)-Strictifolion

Aimi et al. berichteten 2000 über die Isolierung von (+)-Strictifolion (**30**) aus der Rinde des Baumes *Cryptocarya strictifolia* (Abb. 10).⁷

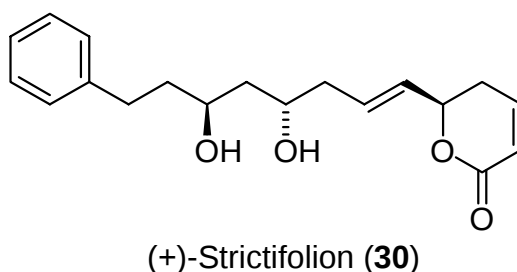


Abb. 10: Struktur von (+)-Strictifolion (**30**).

Dieser Baum, der eine Höhe von 25 m und einen Durchmesser von 35 cm erreichen kann, wächst in ca. 100 m Höhe in den Wäldern von West Kalimantan (Indonesien). Aus 2.2 kg der gemahlene Baumrinde konnten durch Extraktion mit MeOH und weitere Aufreinigung insgesamt 0.58 g des Naturstoffs erhalten werden. Die von ihnen zunächst publizierte Struktur stellte sich später in Bezug auf die *anti*-1,3-Diol-Unterstruktur als falsch heraus und wurde von *Takayama et al.* im Zuge ihrer Totalsynthese korrigiert.⁸ Ein weiteres strukturelles Merkmal von **30** ist die 6-substituierte 5,6-Dihydro- α -pyron-Untereinheit, die sich ebenfalls in vielen anderen Naturstoffen mit teilweise bedeutender biologischer Aktivität wiederfindet (z.B. Ratjadon, Callystatin A oder Fostriecin).⁹ Da bislang noch nichts über eine biologische Aktivität von **30** bekannt ist, verwundert es nicht, dass die bisherigen Totalsynthesen hauptsächlich der Demonstration bestimmter (in den jeweiligen Arbeitsgruppen entwickelten) Synthesemethoden dienten.

1.3.2 Bisherige Synthesen von (+)-Strictifolion

Arbeiten zur Synthese von (+)-Strictifolion (**30**) wurden bisher von drei Arbeitsgruppen publiziert. Die Synthese von *BouzBouz* und *Cossy* ist dabei mit Abstand die Überzeugendste, nicht nur im Hinblick auf die Anzahl der Syntheseschritte sondern auch bzgl. der Gesamtausbeute und des erreichten Grades an Stereoselektivität.¹⁰ Ein früherer Beitrag stammt von *Takayama et al.*,⁸ dessen Synthese uns den Anlass gab, eigene Arbeiten auf diesem Gebiet durchzuführen (vgl. Kap. 3.2.1). Beide Synthesen sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Der dritte Beitrag stammt von *Shibasaki et al.*¹¹ Hierbei handelt es sich jedoch um eine Formalsynthese (ihre Endstufe war schon von *Takayama et al.* auf dem Weg zu (+)-Strictifolion (**30**) synthetisiert worden).

Totalsynthese von *BouzBouz* und *Cossy*¹⁰

Die Schlüsselschritte der Synthese von *BouzBouz* und *Cossy* stellen asymmetrische Allylierungen unter Verwendung des Ti-Komplexes **36** (bzw. seines Enantiomers) dar (Abb. 11). Die Allylierung von 3-Phenylpropionaldehyd (**31**) mit diesem Komplex ergab den sekundären Homoallylalkohol **32**, dessen Doppelbindung durch die Behandlung mit OsO₄/NaIO₄ zum entsprechenden Aldol gespalten wurde. Nochmalige Allylierung, diesmal mit *ent*-**36**, lieferte das *anti*-1,3-Diol **33**, welches daraufhin als Acetonid geschützt wurde. Kreuzmetathese mit dem *Hoveyda*-Katalysator (**37**) in Gegenwart von Acrolein lieferte den α,β -ungesättigten Aldehyd **34**, der erneut mit **36** allyliert wurde. Umsetzung des erhaltenen Alkohols zum Acrylat, Ringschlussmetathese und Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe komplettierten die beeindruckend kurze und effiziente Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**) (9 Stufen, 23% Gesamtausbeute).

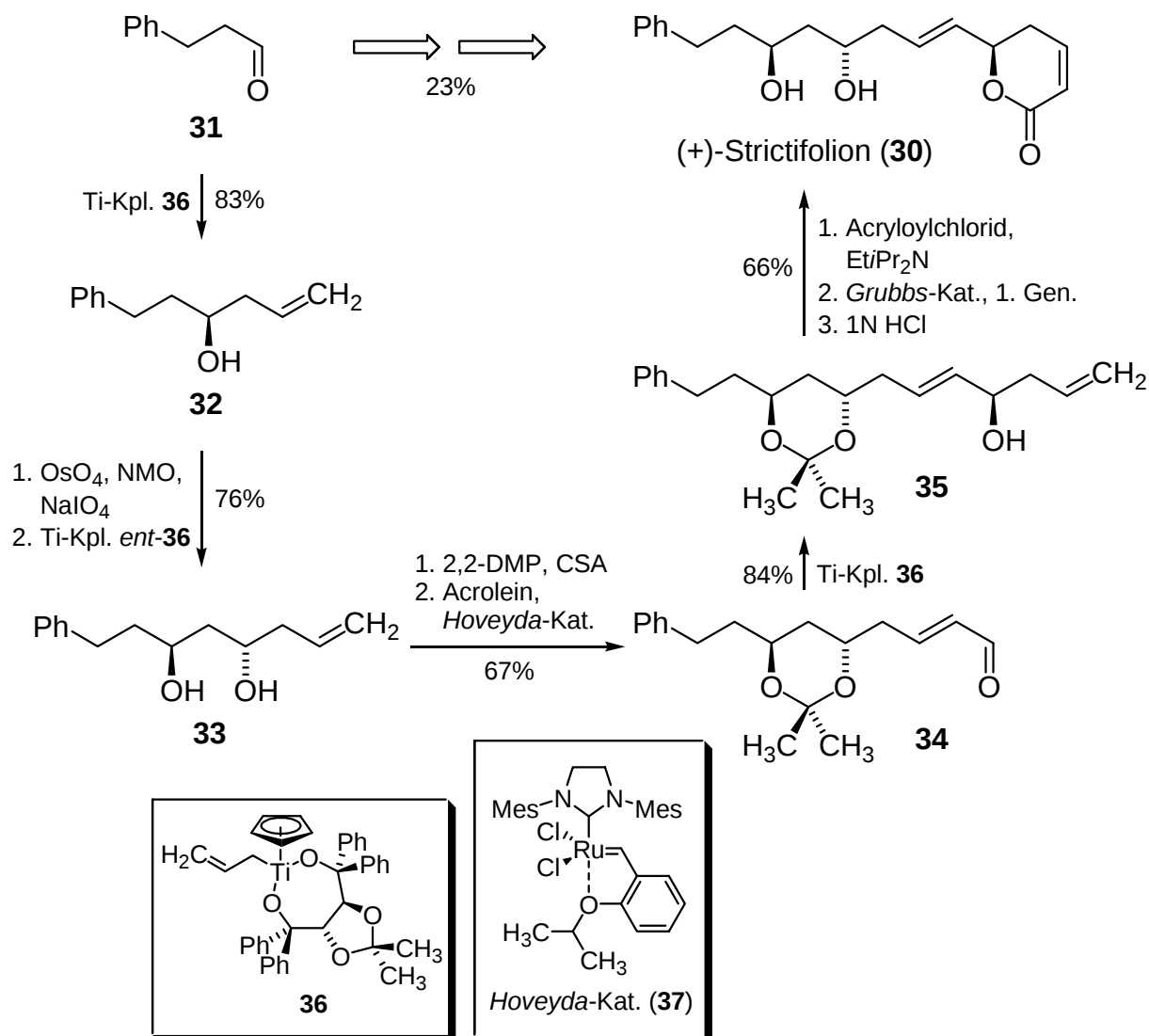


Abb. 11: Totalsynthese von (+)-Strictifolion (30) nach BouzBouz und Cossy.

Totalsynthese von Takayama et al.⁸

Im Gegensatz zu BouzBouz und Cossy verfolgten Takayama et al. einen konvergenten Syntheseansatz (Abb. 12).

Durch retrosynthetische Spaltung der *E*-konfigurierten Doppelbindung des Zielmoleküls (+)-Strictifolion (30) gelangten sie zum *Julia-Kocienski*-Sulfon **38** und zum Aldehyd **39**, welche in mehreren Stufen aus (*S*)-Äpfelsäure (**40**) bzw. (*S*)-Glycidol (**41**) synthetisiert werden konnten. Um sie miteinander zu kuppeln, wurde ihr Gemisch mit der Base NaHMDS behandelt. Dies lieferte das Olefin **42** als ein Gemisch beider Doppelbindungsisomere (*E/Z* = 4/1) in einer nur mäßigen Ausbeute von 34%. Nach der Abspaltung beider Acetalschutzgruppen wurde das resultierende Lactol mit MnO_2 zum Lacton oxidiert. Aus dem so erhaltenen Gemisch des

Naturstoffs und seines Z-Isomers konnte schließlich (+)-Strictifolion (**30**) durch Umkristallisation in reiner Form erhalten werden.

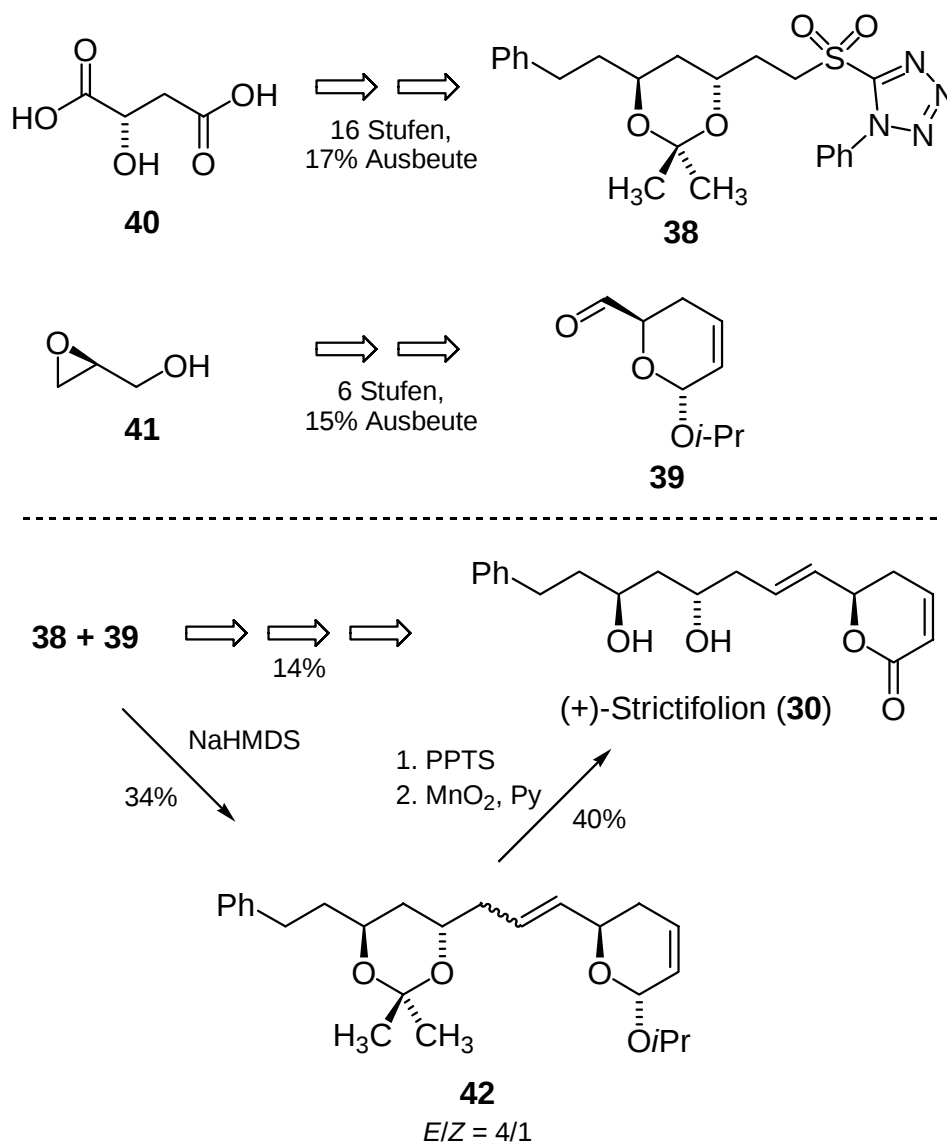


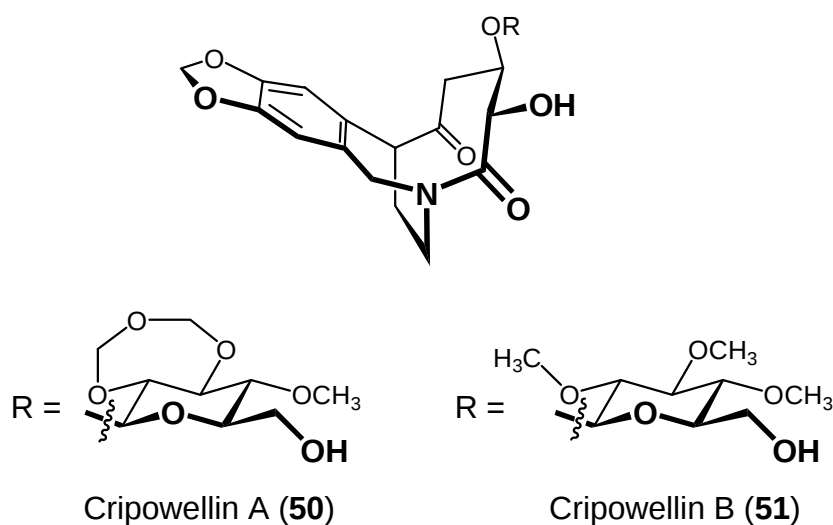
Abb. 12: Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**) nach *Takayama et al.*

Diese Synthese von *Takayama et al.* liefert über eine längste lineare Sequenz von 19 Stufen eine Gesamtausbeute von 2.3%.

1.4 Die Cripowelline A und B

1.4.1 Isolierung und Strukturaufklärung der Cripowelline A und B

Mitarbeiter der Bayer AG berichteten 1997 über zwei neue *Amaryllidaceae*-Alkaloide,¹² Cripowellin A (**50**) und B (**51**) (Abb. 13), welche sie aus Zwiebeln und Wurzeln von *Crinum powellii*, einer in Europa sehr beliebten Zierpflanze, isoliert hatten.¹³



R = H: Aglycon **52** der Cripowelline A und B

Abb. 13: Strukturen der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) sowie ihres Aglycons **52**.

Ein Bild dieser Pflanze ist in Abb. 14 gezeigt. Beide Verbindungen unterscheiden sich nur hinsichtlich des glykosidischen Restes (die angegebene Absolutkonfiguration basiert dabei auf der Annahme, dass beide von β -D-Glucose abgeleitet sind). Das ihnen gemeinsame Aglycon **52** besteht aus einem [5.3.2]-bicyklischen Kern, einer unter den *Amaryllidaceae*-Alkaloiden vollkommen neuartigen Struktur. Eines der beiden Brückenkopfatom ist dabei ein trisubstituiertes amidisches N-Atom, und stellt daher kein Stereozentrum dar.

Neben der hervorstechenden Struktur des Aglycons **52**, einer Kombination von 5-, 6-, 7-, 9- und 10-Ringen, besitzen beide Cripowelline eine bemerkenswerte biologische Aktivität, denn die von ihnen ausgehende insektizide Wirkung ist in Breite und Stärke

vergleichbar mit der natürlicher Pyrethroide. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass hauptsächlich das Aglycon **52** für die Bioaktivität verantwortlich zu sein scheint, denn dieses alleine weist schon die gleiche Aktivität auf wie die beiden Glykoside an sich.^{13a} Über den zugrundeliegenden Wirkmechanismus ist bis heute jedoch nichts bekannt. Man weiß lediglich, dass es sich weder um Acetylcholinesterase-Hemmer noch um PP1-Inhibitoren handelt.¹⁴



Abb. 14: *Crinum powellii*.

Die einzigartigen Strukturen dieser Moleküle und ihre hohe Bioaktivität veranlassten die Bayer AG dazu, beide Cripowelline und einige ihrer Derivate patentrechtlich schützen zu lassen.^{13a} Ihre Sonderstellung wurde auch von der Fachwelt im Rahmen der Irseer Naturstofftage 1997 anerkannt und Cripowellin A (**50**) zum „zweitinteressantesten neuen Naturstoff“ gewählt.¹⁵

Trotz alledem existiert jedoch bis heute kein synthetischer Zugang zu den Cripowellinen, ihrem Aglycon oder auch nur einem ihrer Stereoisomeren. Dies scheint schon insofern wünschenswert zu sein, als die aus natürlichen Vorkommen isolierbaren Mengen sehr gering sind: Aus 450 kg frischer Zwiebeln von *Crinum*

powellii konnten Mitarbeiter der Bayer AG lediglich 1.75 g Cripowellin A (**50**) und 0.85 g Cripowellin B (**51**) isolieren.^{13b}

Ein interessanter Beitrag, welcher jedoch nur die Synthese des (racemischen) Bisdeoxyaglycons der Cripowelline gestattet, wurde kürzlich von *Moon et al.* veröffentlicht.¹⁶

Seit 1994 schon wird im Arbeitskreis *Enders* an einer Synthese des Aglycons beider Cripowelline gearbeitet. Alle von *K. Catlin*, *C. Janeck* und *M. Backes* ausgearbeiteten Syntheseansätze führten dabei jedoch nicht zum gewünschten Erfolg. Da der in dieser Dissertation verfolgte Syntheseansatz in gewissem Sinne vollkommen neu ist, also nicht auf den vorherigen aufbaut, werden hier in aller Kürze nur die interessantesten der schon bearbeiteten Ansätze vorgestellt.

1.4.2 Bisherige Syntheseveruche des Aglycons der Cripowelline A und B

Sowohl *K. Catlin*¹⁷ als auch *C. Janeck*¹⁸ führten das Cripowellin-Aglycon **52** durch

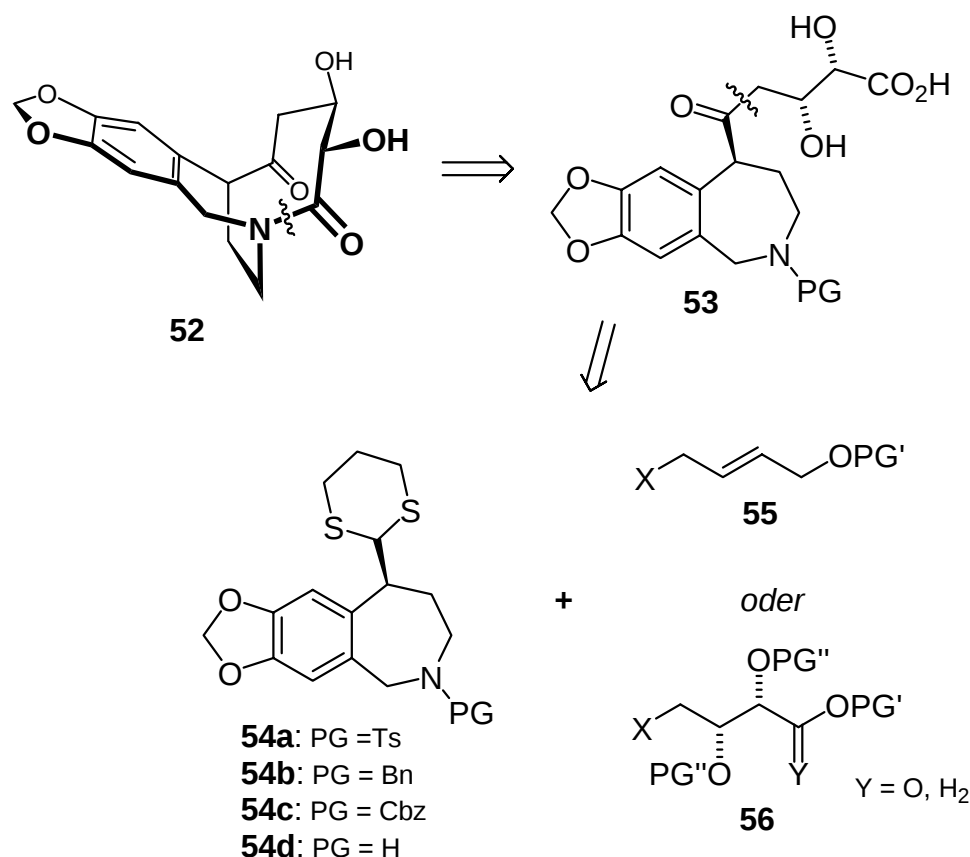


Abb. 15: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **52** nach *K. Catlin* und *C. Janeck*.

eine Retro-Lactamisierung auf das Intermediat **53** zurück (Abb. 15). Im nächsten Schritt wurde dieses dann retrosynthetisch in die Benzazepine **54a-d** und eines der Elektrophile **55** oder **56** zerlegt.

K. Catlin synthetisierte racemisches **54c,d** nach einer Vorschrift von *Sánchez et al.*;¹⁹ C. Janeck gelang es, die Dithiane **54a,b** praktisch enantiomerenrein via Alkylierung des Homopiperonal-RAMP-Hydrazons (**57**) herzustellen (Abb. 16). Nach der Umsetzung des metallierten Hydrazons entweder mit Tosylaziridin oder Bromessigsäuremethylester wurden die alkylierten Hydrazone **58a,b** diastereomerenrein erhalten. Umschüttung zu den entsprechenden Dithianen nach *Lassaletta et al.*²⁰ lieferte **59a,b**.

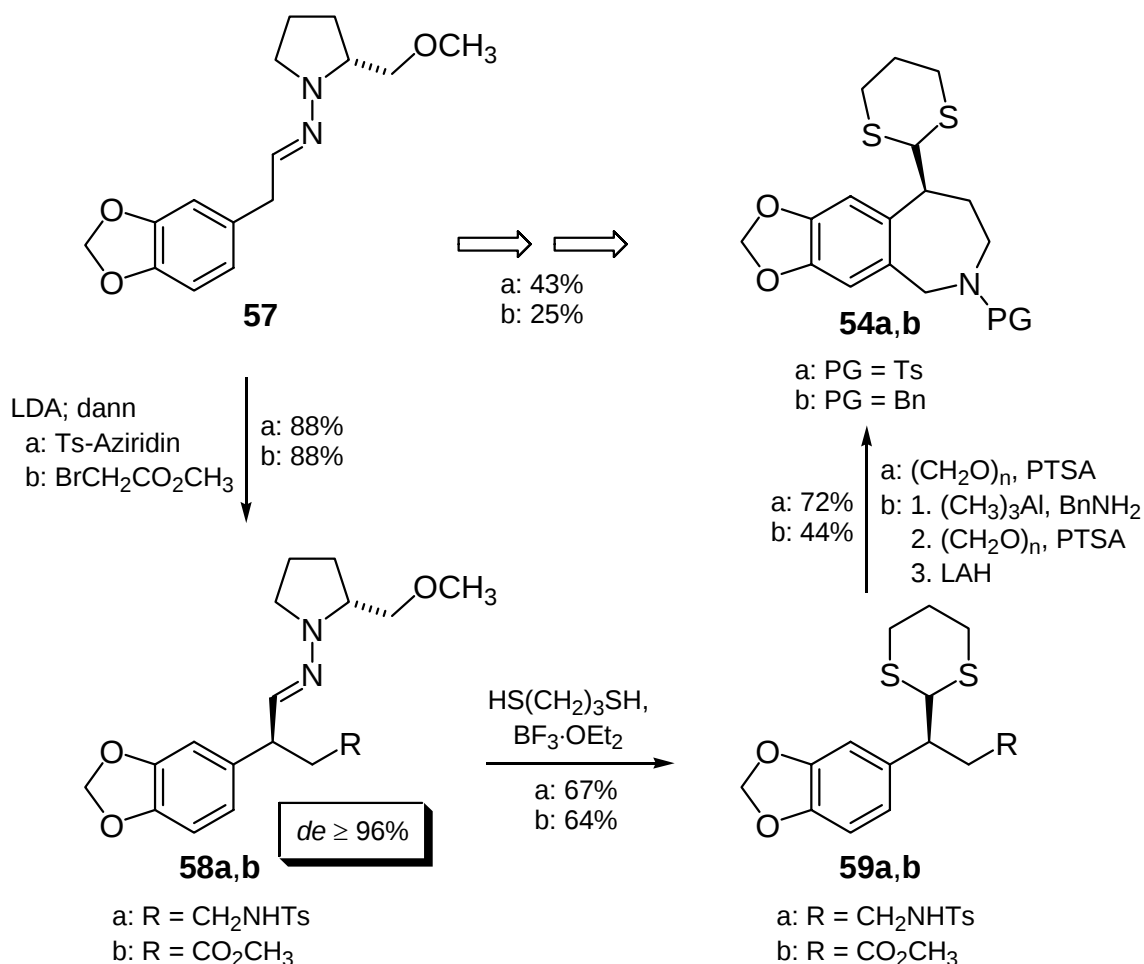


Abb. 16: Synthese der beiden Dithiane **54a,b** nach C. Janeck.

Im Falle der Tosylverbindung **59a** konnte sich nun direkt eine *Pictet-Spengler*-Zyklisierung zum Benzazepin **54a** anschließen. Der Ester **59b** mußte zuvor in das

entsprechende Benzylamid umgewandelt werden. Zyklisierung und LAH-Reduktion komplettierten dann auch in diesem Falle die Synthese des Benzazepins **54b**.

Von allen so hergestellten Benzazepin-Dithianen **54a-d** konnte allerdings nur **54d** erfolgreich alkyliert werden. Als Elektrophil der Wahl stellte sich hierbei **55** ($X = \text{Br}$, $\text{PG}' = \text{Bn}$) heraus. Da sich jedoch die anschließende *Sharpless*-Dihydroxylierung als nicht durchführbar herausstellte, wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.

*M. Backes*²¹ verfolgte einen vollkommen anderen Ansatz (Abb. 17). Eine intramolekulare Retro-Alkylierung führte ihn zum 10-Ring-Lactamderivat **60**. Dieses sollte nach seinem Plan durch eine intramolekulare Zyklisierung der Verbindungen **61a-c** zugänglich sein.

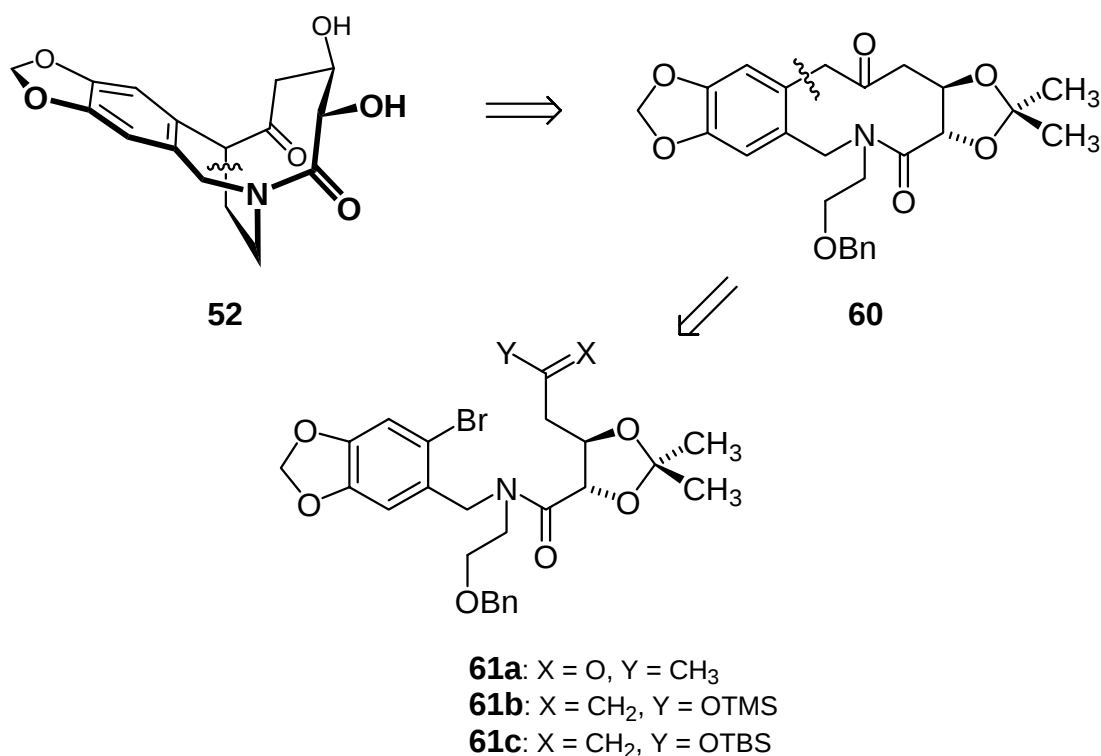


Abb. 17: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **52** nach *M. Backes*.

Obwohl *M. Backes* alle diese Vorläufer **61a-c** erfolgreich herstellen konnte, gelang ihm in keinem dieser Fälle der gewünschte Ringschluss (**61a**: Arylierung von Ketonen nach *Buchwald* und *Hartwig*;²² **61b** bzw. **61c**: Arylierung von Enolethern nach *Kuwajima*²³ bzw. *Hallberg*²⁴).

Er konnte jedoch immerhin mit der Synthese von **64** zeigen (Abb. 18), dass eine intermolekulare Kupplung der beiden Bausteine **62** und **63** nach *Kuwajima et al.* möglich war.

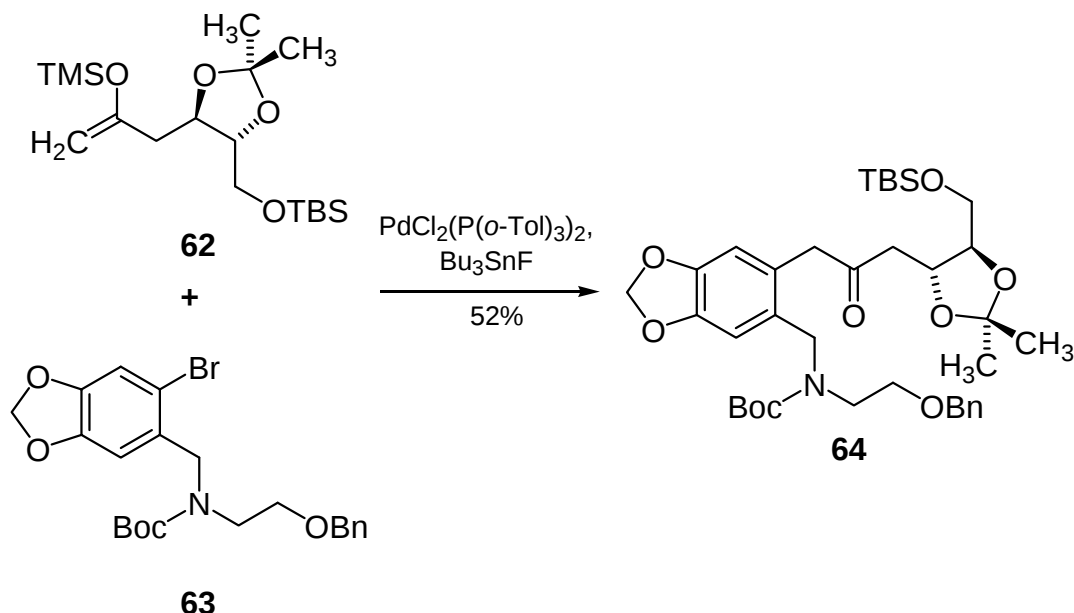


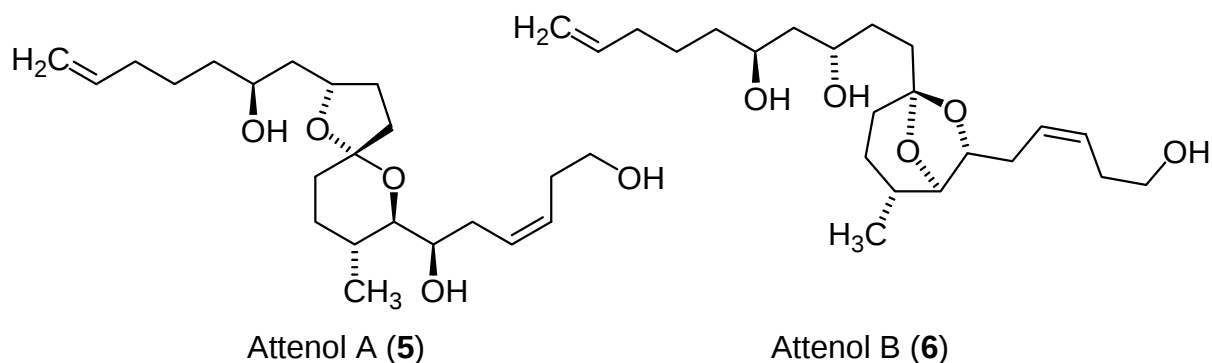
Abb. 18: Intermolekulare Kupplung von **62** und **63** nach *Kuwajima et al.*

Wollte man die bisher beschriebenen Ansätze topologisch miteinander vergleichen, so könnte man sagen, dass sie sich hinsichtlich der Reihenfolge der Ringschlüsse voneinander unterscheiden: *K. Catlin* und *C. Janeck* bauten zunächst den 7-Ring des bityklischen Systems auf. *M. Backes* versuchte hingegen, den 10-Ring zuerst aufzubauen. Da ein [5.3.2]-Bityklus die Kombination eines 10-, eines 9- und eines 7-Ringes darstellt, bliebe als letzte Möglichkeit noch, den 9-Ring zuerst zu schließen. Eine Realisierung dieses Konzeptes führte im Rahmen dieser Dissertation schließlich zur Synthese des 1-*epi*-Aglycons **145** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) und ist Gegenstand des Kap. 3.3.

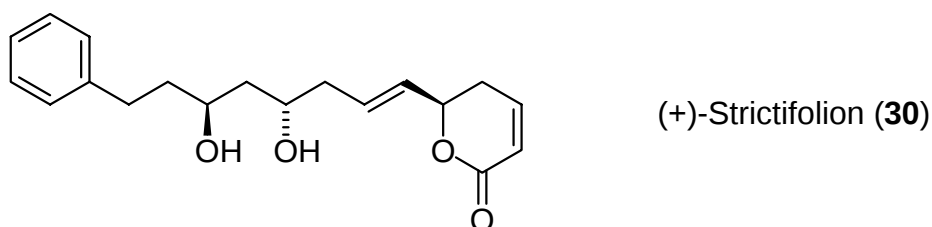
2. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten folgende Punkte bearbeitet werden:

- 1) Die im Zuge der Diplomarbeit begonnene asymmetrische Totalsynthese der Attenole A (**5**) und B (**6**) sollte beendet werden.²⁵



- 2) Ein asymmetrischer Zugang zu (+)-Strictifolion (**30**) sollte erarbeitet werden. Es wurde dabei davon ausgegangen, dass sich der Aufbau der *anti*-1,3-Diol-Untereinheit mit den bei der Synthese der Attenole A (**4**) und B (**6**) gemachten Erfahrungen sehr schnell bewerkstelligen lassen sollte.



- 3) Das Aglycon **52** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) sollte zum ersten Male überhaupt synthetisiert werden.



3. Hauptteil

3.1 Asymmetrische Totalsynthese der Attenole A und B

3.1.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Für eine retrosynthetische Betrachtung war zunächst ausschlaggebend, ob selektiv nur eines der beiden Attenole synthetisiert werden sollte (wie bei *Eustache*, *Van de Weghe et al.*⁶) oder ob das Anfallen beider toleriert werden konnte (wie bei *Suenaga et al.*⁵). Aus zwei Gründen wurde die Synthese beider Naturstoffe in Angriff genommen: Zum einen zeigen, wie in Kap. 1.2.1 ausgeführt, beide Attenole eine biologische Aktivität. Für weitergehende Tests sollten dann natürlich auch direkt beide untersucht werden. Zum anderen ist es prinzipiell möglich, ein Gemisch beider Attenole selektiv in nur eines der beiden umzuwandeln (durch wiederholte Ausführung einer Sequenz aus Trennung und säurekatalysierter Isomerisierung des unerwünschten Isomers).

Der erste retrosynthetische Schritt bestand in Analogie zu *Suenaga et al.* in einer Retro-Ketalisierung. Eine Schützung der nun freien Hydroxy-Gruppen als Acetonide bzw. als TBS-Ether und der freigelegten Carbonyl-Funktion als Dithian, ergab damit **70** (Abb. 19).

Die Einführung der Dithian-Funktionalität sollte dabei eine ausreichende Konvergenz der Synthese sicherstellen,²⁶ denn **70** konnte nach *Seebach* auf die beiden Elektrophile **71** und **72** zurückgeführt werden.²⁷ Das Iodid **71** sollte dabei aus dem Dioxanon **73** zugänglich sein, welches sich wiederum vom 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazone (**74**) ableiten ließ.²⁸ Entsprechende Vorarbeiten waren dabei schon im Arbeitskreis *Enders* gemacht worden.²⁹

Das Iodid **72** wurde zunächst auf den α,β -ungesättigten Carbonsäureester **75** zurückgeführt. In synthetischer Richtung sollte dabei von **75** nach **72** zunächst eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* zur Anwendung kommen – ein elektronenarmes *E*-konfiguriertes Olefin wie **75** sollte hierbei eine hohe asymmetrische Induktion gewährleisten.³⁰ Die Seitenkette mit der *Z*-Doppelbindung sollte sich anschließend analog zu *Suenaga et al.*⁵ einführen lassen.

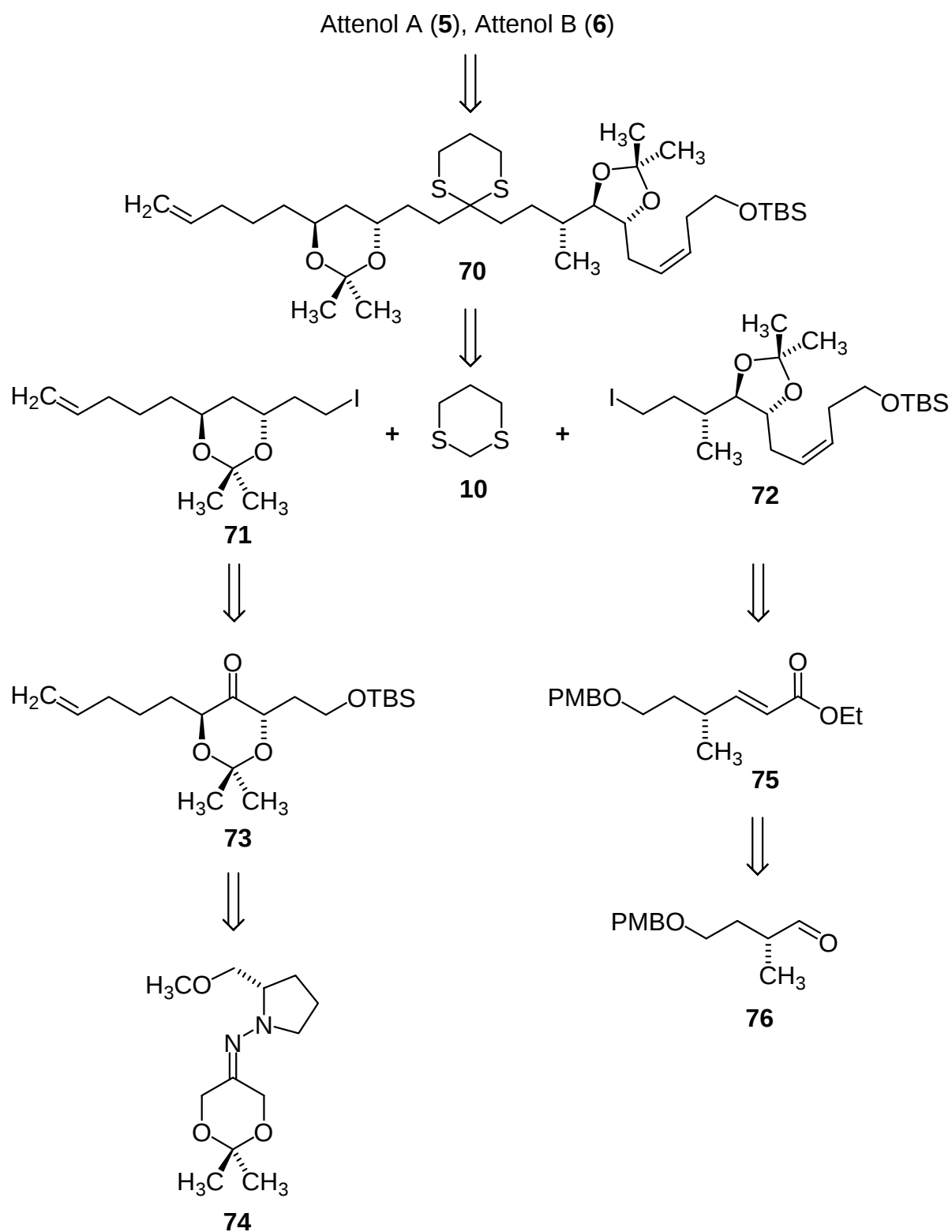


Abb. 19: Retrosynthese der Attenole A (5) und B (6).

Eine Retro-*Wittig*-Reaktion, angewendet auf **75**, lieferte den chiralen α -substituierten Aldehyd **76**, welcher sich mit der SAMP/RAMP-Hydrazone³¹ aufbauen lassen sollte.

3.1.2 Synthese des Elektrophils **71**

Die Synthese des Elektrophils **71** konnte schon im Rahmen der Diplomarbeit zufriedenstellend ausgearbeitet werden.²⁵ Da es in der vorliegenden Arbeit gelang, einzelne Schritte hinsichtlich der erzielten Ausbeuten noch zu verbessern, ist der beschrittene Syntheseweg noch einmal in Abb. 20 zusammengefasst.

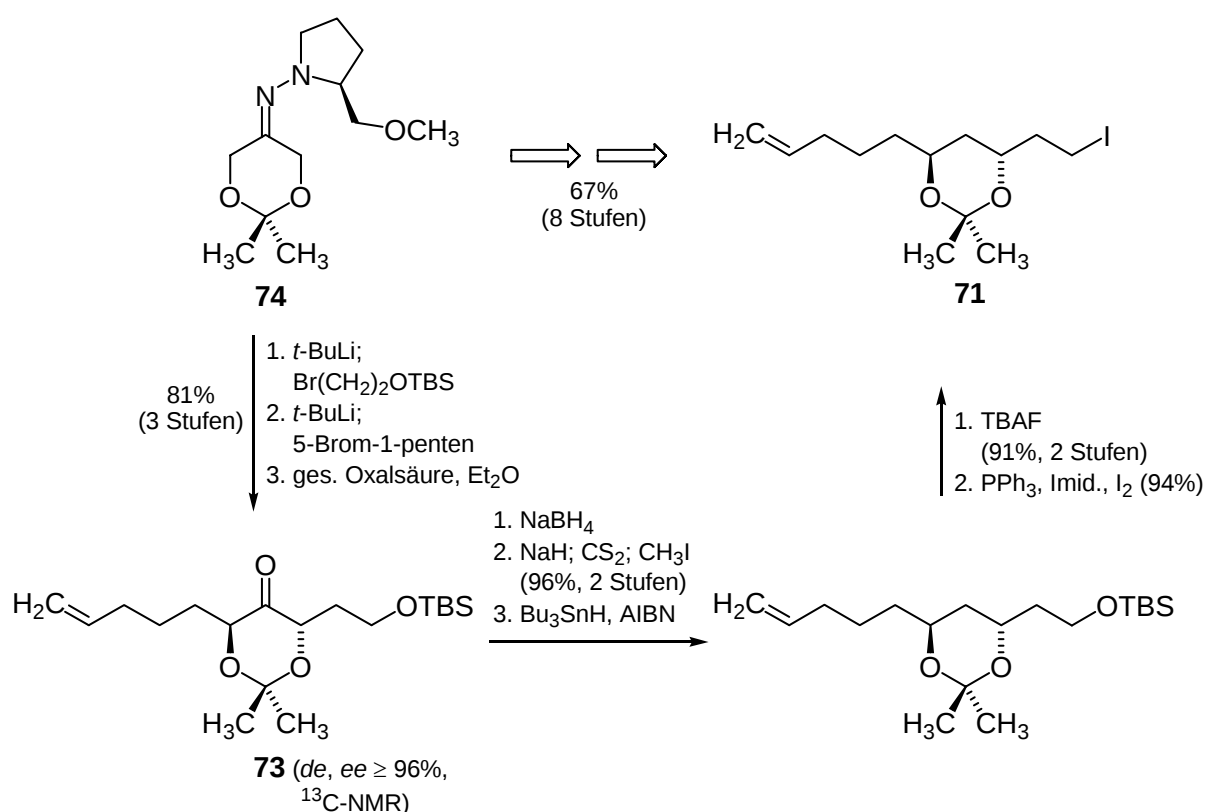


Abb. 20: Synthese des Iodids **71**.

Einer wesentlichen Optimierung bedurfte bei dieser Synthesesequenz nur die Deoxygenierung zum Dioxan-Derivat. Das während der *Barton-McCombie*-Reaktion³² gebildete Radikal ging Nebenreaktionen mit der im Molekül befindlichen Doppelbindung ein ($\rightarrow$ 6-*exo-trig*-Zyklisierung zum Cyclohexanderivat) bzw. mit den

allylischen Wasserstoffatomen ($\rightarrow$ Abstraktion dieser H-Atome gefolgt von einer Umlagerung der Doppelbindung in die nächste interne Position). Überlegungen zur Kinetik des Reaktionsmechanismus führten schließlich zu einer Optimierung dieser Reaktion dahingehend, dass das Substrat langsam zu einem großen Überschuss des Reduktionsmittels getropft wurde. Beide Nebenreaktionen ließen sich damit in ausreichender Weise unterdrücken.

Das Iodid **71** wurde somit über 8 Stufen in einer sehr guten Gesamtausbeute von 67% erhalten.

3.1.3 Synthese des Elektrophils **72**

Die Synthese des Iodids **72** sollte vom chiralen, α -substituierten Aldehyd **76** ausgehen. Zu seiner Synthese sollte die SAMP/RAMP-Hydrazone methode zum Einsatz kommen, welche seinen Aufbau nach zwei verschiedenen Wegen erlaubte (Abb. 21, als a bzw. b gekennzeichnet).

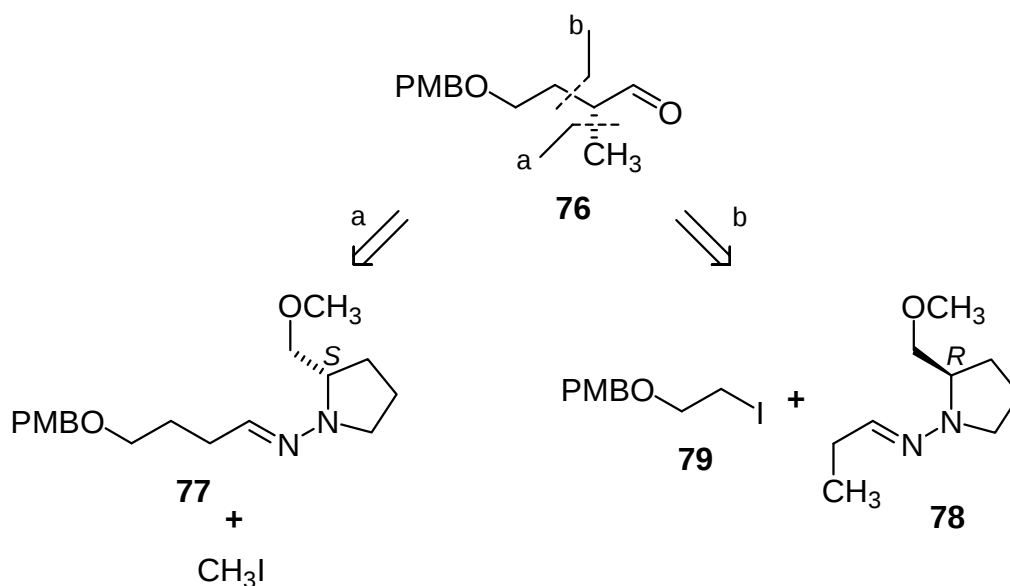


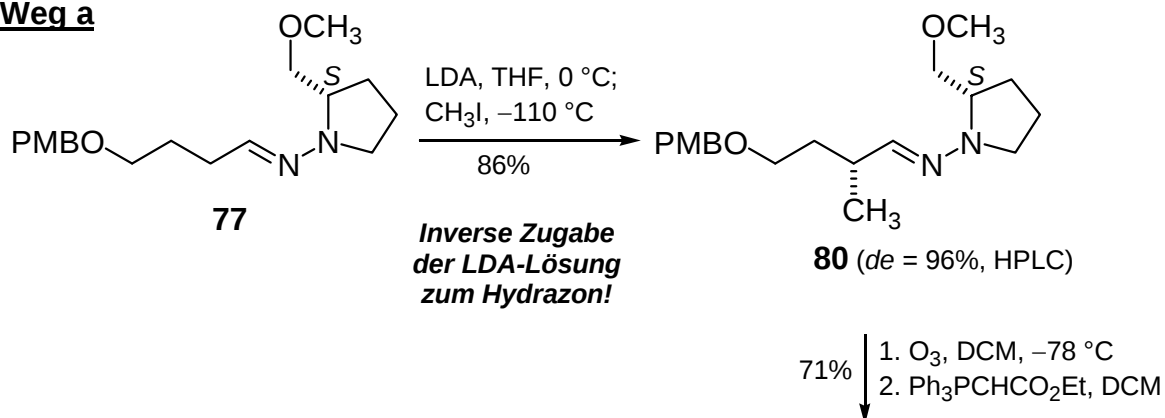
Abb. 21: Retrosynthese des chiralen α -substituierten Aldehyds **76**.

Dabei war zu berücksichtigen, dass sich das verwendete Auxiliar in beiden Fällen unterschied. Konnte bei Weg a vom SAMP-Hydrazone **77** ausgegangen werden, so mußte bei Weg b RAMP in Form seines Propanal-Hydrazons **78** verwendet werden.

Weg a wäre insofern der Vorzug zu geben, als dass das gleiche chirale Auxiliär wie bei der Synthese des anderen benötigten Elektrophils, dem Iodid **71**, zum Einsatz käme und die gesamte Totalsynthese somit als ökonomischer angesehen werden könnte.

Die zu beiden Wegen a und b gemachten Untersuchungen sind in Abb. 22 zusammengefasst.

Weg a



Weg a: ee = 89-92% (HPLC)

Weg b: ee = 83% (HPLC)

Weg b

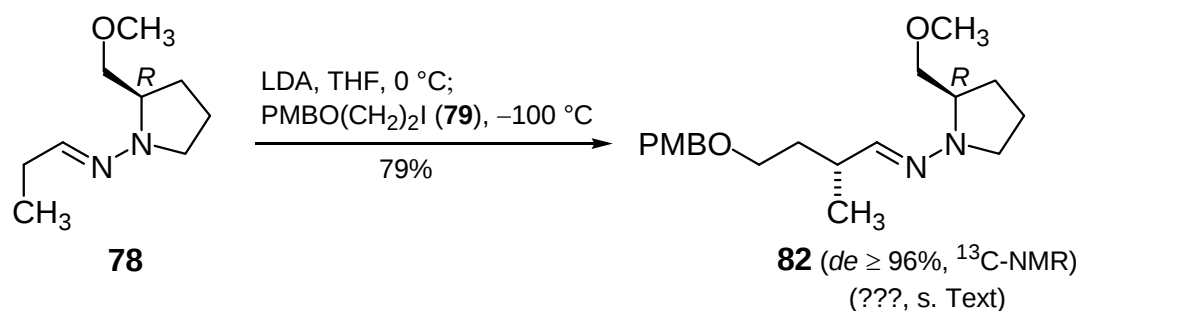


Abb. 22: Synthese des Esters **81** über die Wege a bzw. b.

Da der Weg a zunächst sinnvoller erschien (s.o.), wurde dieser zuerst untersucht. Nach der Optimierung der Alkylierungsbedingungen in Bezug auf das SAMP-

Hydrazon **77** gelang es, das methylierte Hydrazon **80** in einer guten Ausbeute von 86% und mit einem für ein derart reaktives Elektrophil wie Methyljodid sehr guten Diastereomeren-überschuss von $de = 96\%$ zu isolieren (bestimmt durch analytische HPLC an chiraler stationärer Phase). Als äußerst wichtig in diesem Zusammenhang stellte sich die genaue Durchführung der Metallierung heraus. Während unter „Standardbedingungen“ (d.h. Zugabe des Hydrazons zu einer auf 0 °C gekühlten LDA-Lösung) nur Diastereomerenüberschüsse von $de = 80-89\%$ erzielt werden konnten, führte eine inverse Zugabe (d.h. langsame Zugabe der LDA-Lösung zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Hydrazons) zu wesentlich höheren asymmetrischen Induktionen ($de = 96\%$). Nach der ozonolytischen Spaltung des SAMP-Hydrazons **80** wurde der erhaltene Aldehyd direkt in die folgende *Wittig*-Reaktion eingesetzt.³³

Dies lieferte den α,β -ungesättigten Carbonsäureester **81** in einer guten Ausbeute über zwei Stufen (71%). Es war jedoch festzustellen, dass das durch die Alkylierung generierte Stereozentrum bei der Ozonolyse einer gewissen Racemisierung unterlag, da der Enantiomerenüberschuss des Esters **81** jetzt nur noch $ee = 89-92\%$ betrug. Dieses Maß an Enantioselektivität konnte sicherlich als gut angesehen werden, war jedoch im Rahmen einer asymmetrischen Totalsynthese nicht akzeptabel. Da zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar war, dass die *Sharpless*-Dihydroxylierung einen einfachen Ausweg aus dieser Problematik bot (s.u.), wurde mit Untersuchungen zu Weg b begonnen. Die Hoffnung bzw. Annahme war, dass das sterisch anspruchsvollere Elektrophil **79** wesentlich höhere Selektivitäten im Alkylierungsschritt liefern könnte.

A. Job hatte bei seinem Versuch der Totalsynthese von Callystatin A schon Untersuchungen zu Weg b angestellt.³⁴ Allerdings traten bei ihm Widersprüche auf. Diese konnten jedoch im Rahmen dieser Arbeit aufgeklärt werden: Die Alkylierung des Propanal-RAMP-Hydrazons (**78**) mit dem Elektrophil **79** lieferte das Hydrazon **82**, welches lt. ^{13}C -NMR-Spektroskopie als diastereomerenrein angesehen werden konnte ($de \geq 96\%$; man beachte, dass die Hydrazone **82** und **80** Epimere sind; die zur Analyse von **80** angewendeten HPLC-Trennungsbedingungen führten bei **82** nicht zum Erfolg). Zur Synthese des Esters **81** wurde dieses Hydrazon nun der gleichen Synthesequenz unterworfen, wie vorher für das Hydrazon **80** beschrieben. Der Ester **81** fiel dabei aber mit einem wesentlich schlechteren Enantiomeren-

überschuss ($ee = 83\%$) an als bei Weg a. Es war davon auszugehen, dass auch hier im Zuge der ozonolytischen Hydrazonspaltung Racemisierung auftrat, doch konnte diese nicht den deutlich höheren Verlust an asymmetrischer Induktion erklären. Dies ließ somit nur den Schluß zu, dass schon auf der Stufe des alkylierten Hydrazons **82** keine vollständige Induktion vorgelegen haben konnte und dass die ^{13}C -NMR-Spektroskopie keine geeignete Methode zur *de*-Bestimmung in diesem Fall darstellte.

Obwohl also der für die weitere Synthese benötigte Ester **81** im optimalen Fall (Weg a) nur mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 89\text{--}92\%$ erhalten werden konnte, bot die *Sharpless*-Dihydroxylierung glücklicherweise einen Ausweg aus diesem Problem an (Abb. 23).

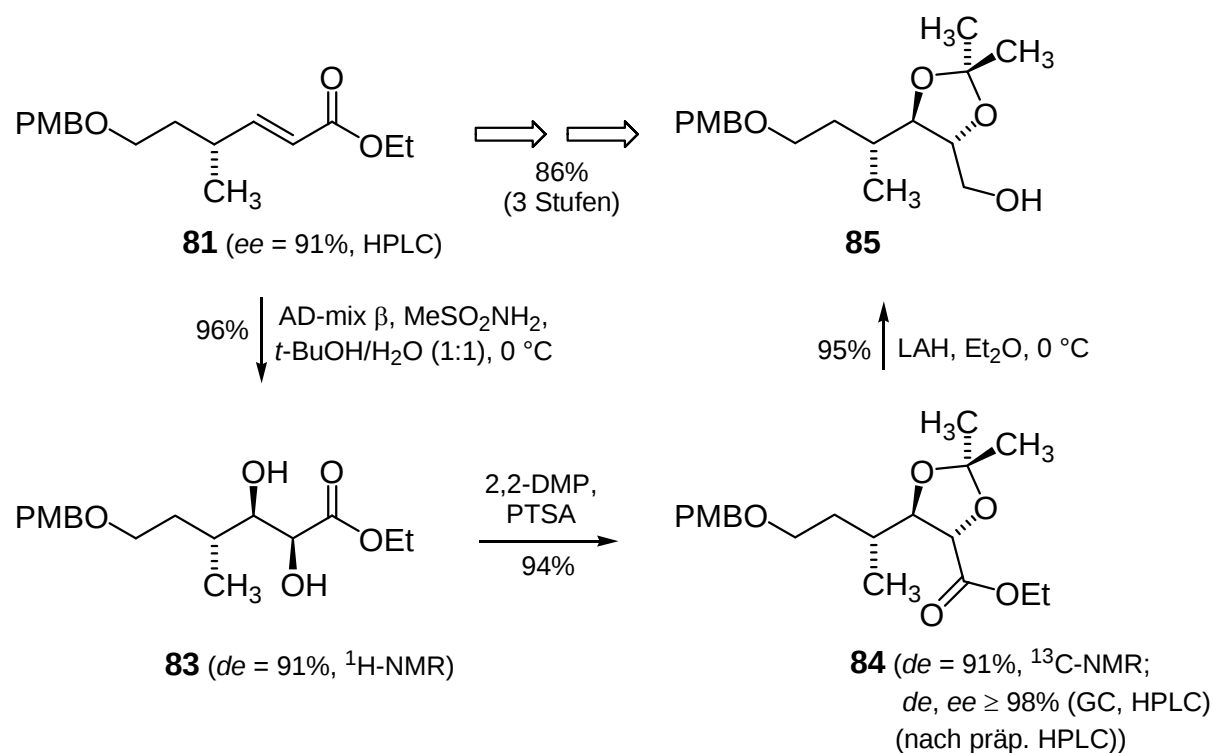


Abb. 23: Synthese des primären Alkohols **85**.

Nach der Durchführung der Dihydroxylierung wurde das Diol **83** in einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert. Dessen Diastereomerenüberschuss entsprach dabei dem Enantiomerenüberschuss des eingesetzten Olefins **81**. Dies machte die Dihydroxylierung beider Olefin-Enantiomere (**81** und *ent*-**81**) von der gleichen Seite der Doppelbindung sehr wahrscheinlich. Wäre dies der Fall, so sollte man nach der

Abtrennung des Unterschussdiastereomers das Überschussdiastereomer enantiomerenrein erhalten. Diese Annahme stellte sich als vollkommen zutreffend heraus: Nach der Überführung des Diols **83** in das Acetonid **84** konnte das Unterschussdiastereomer durch präparative HPLC erfolgreich abgetrennt werden. Das Überschussdiastereomer fiel anschließend diastereo- und enantiomerenrein an ($de \geq 98\%$ lt. GC; $ee \geq 98\%$ lt. HPLC).

Die erfolgreiche Abtrennung des Unterschussdiastereomers konnte mittels Gaschromatographie verfolgt werden (Abb. 24: a.1 zeigt ein Gaschromatogramm von **84** vor und a.2 von **84** nach der präparativen HPLC).

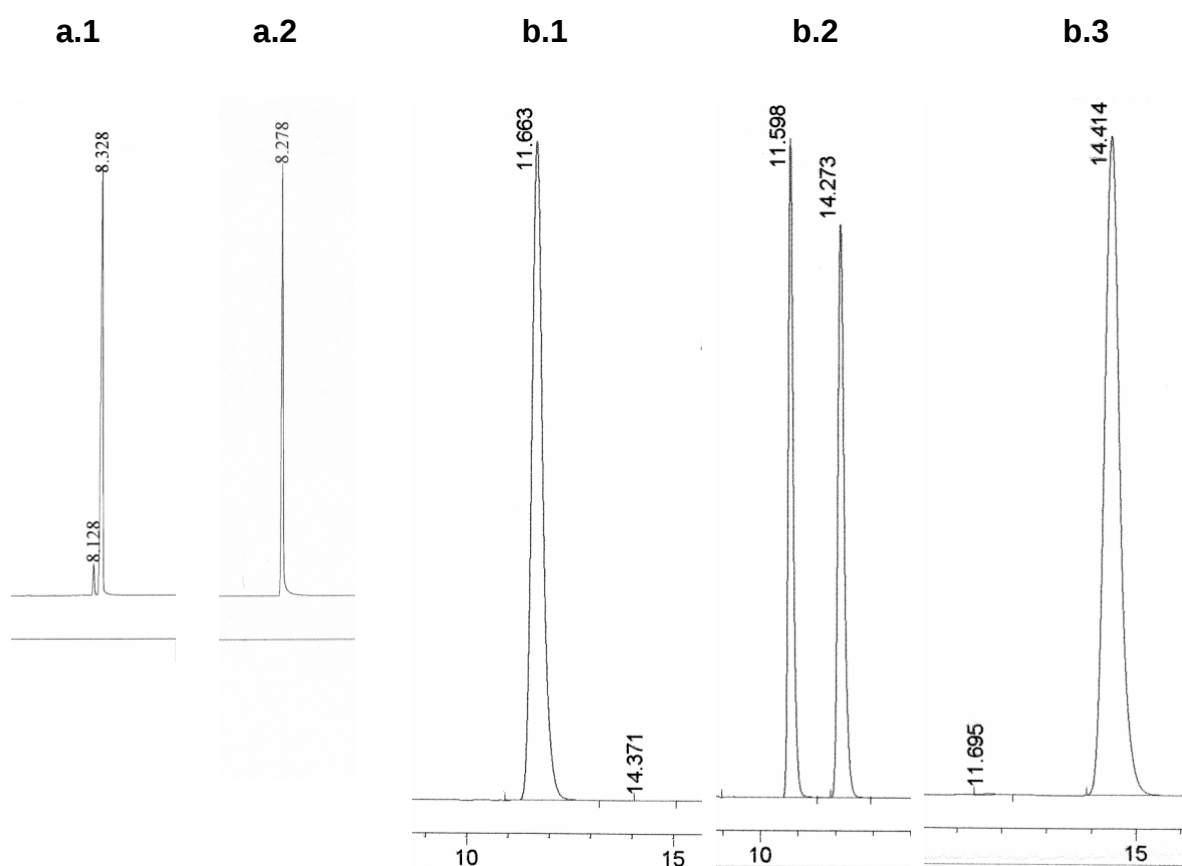


Abb. 24: Bestimmung des Diastereomeren- bzw. Enantiomerenüberschusses des Esters **84** nach erfolgter präparativer HPLC mittels Gaschromatographie (a.1, a.2) bzw. analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase (b.1, b.2, b.3) (zur Erläuterung, s. Text).

Der Enantiomerenüberschuss des erhaltenen Überschussdiastereomers wurde mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt (Abb. 24: b.1 bzw. b.3 zeigen HPLC-Chromatogramme von **84** bzw. *ent*-**84**, welche ihre Enantiomerenreinheit belegen; b.2 zeigt die Auftrennung eines ca. 1:1-Gemisches von **84** und *ent*-**84**). Das dafür benötigte Enantiomer *ent*-**84** wurde in einer analogen Sequenz ausgehend vom RAMP-Hydrazon *ent*-**77** hergestellt, wobei die *Sharpless*-Dihydroxylierung unter Verwendung des AD-mix α durchgeführt wurde.

Die Reduktion des Esters **84** mit LAH lieferte anschließend (ohne Epimerisierung) den primären Alkohol **85**. In den so erhaltenen Baustein **85** sollte nun in Anlehnung an *Suenaga et al.* (bei ihnen befand sich in der PMBO-Seitenkette eine CH₂-Gruppe mehr) die Seitenkette mit der *Z*-Doppelbindung eingeführt werden. Zunächst war dafür eine nukleophile Substitution der OH-Funktion (in Form ihres Triflats) durch ein lithiiertes Alkin geplant. Eine sich anschließende *Lindlar*-Hydrierung sollte dann die *Z*-Doppelbindung ergeben. Allerdings konnten die von *Suenaga et al.* publizierten Vorschriften^{5b} nicht ohne weiteres auf den vorliegenden Baustein **85** übertragen werden und mußten dementsprechend modifiziert und weiter optimiert werden (Abb. 25).

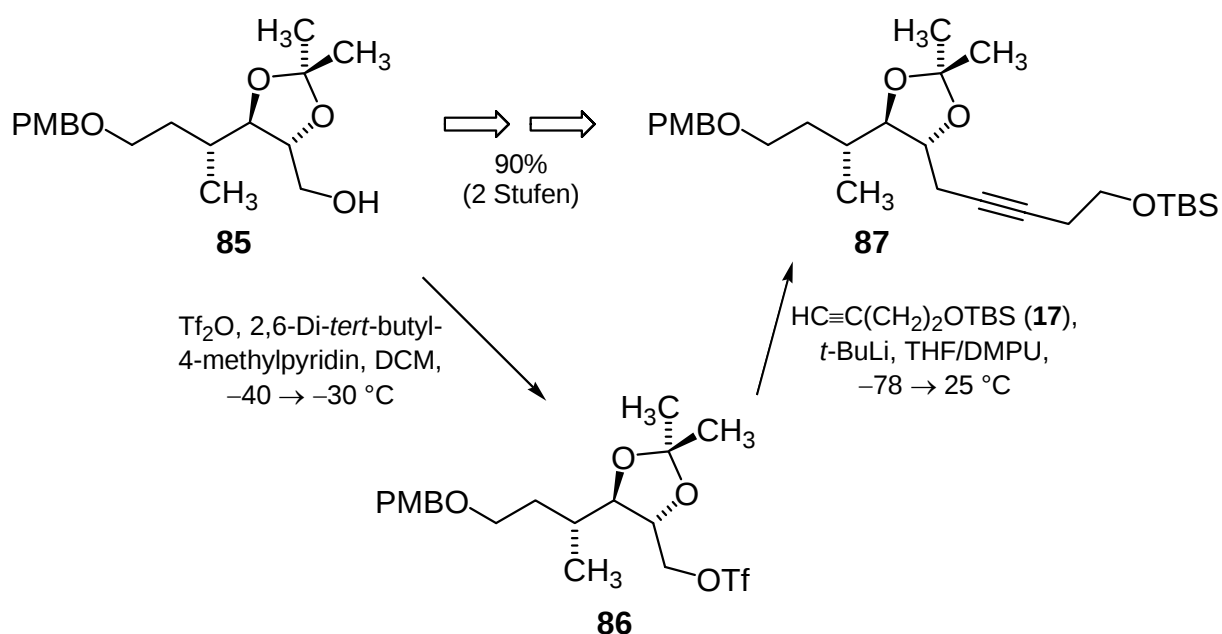


Abb. 25: Synthese des Alkins **87** über das Triflat **86**.

Das Triflat **86** wurde durch Umsetzung des Alkohols **85** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylpyridin als Base synthetisiert. Dabei stellte sich heraus, dass eine *in situ* Darstellung, d.h. eine direkte Umsetzung des Triflates **86** in Gegenwart des während seiner Bildung anfallenden Pyridinium-Salzes, zu wesentlich schlechteren Ausbeuten führte als bei *Suenaga et al.* im ähnlichen Fall (s.o.). Die Reaktion wurde daher wässrig aufgearbeitet und das Triflat **86** säulenchromatographisch von dem es begleitenden Pyridin-Derivat abgetrennt. Das Triflat **86** stellte sich als relativ empfindlich heraus und wurde immer ohne Verzögerung direkt in die nächste Stufe, der Substitution durch das Alkin **17** (in seiner lithiierten Form), eingesetzt. Das Alkin **87** konnte so über zwei Stufen in einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten werden.

Die sich nun anschließende *Lindlar*-Hydrierung³⁵ von **87** stellte sich ebenfalls als sehr diffizil heraus. Unter genau definierten Bedingungen bzgl. der Menge des eingesetzten Alkins, des Katalysators, des Lösungsmittels und vor allem der Reaktionszeit konnte das *Z*-Olefin **88** aber so selektiv erhalten werden, dass es nur ca. 2-3 mol-% des entsprechenden Alkans enthielt (Details, s. exp. Teil). Dieses konnte aber leicht durch präparative HPLC vom *Z*-Alken **88** abgetrennt werden.

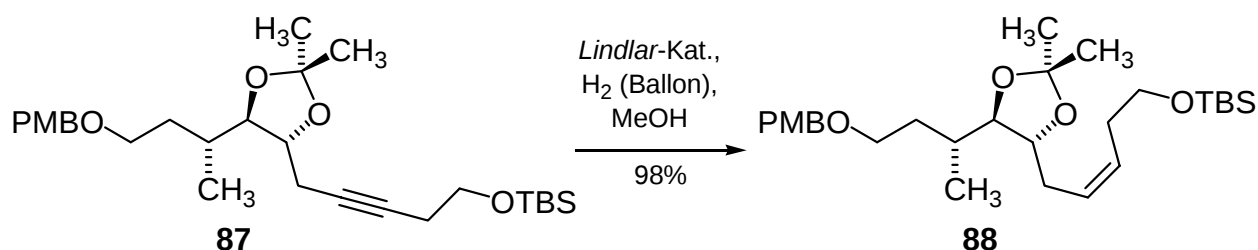


Abb. 26: Synthese des *Z*-Olefins **88** durch *Lindlar*-Hydrierung des Alkins **87**.

Die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ³⁶ und die Überführung des so generierten Alkohols **89** in das Iodid **72** gelangen problemlos (Abb. 27). Für die Synthese des Iodids **72** wurde auf die gleichen Bedingungen zurückgegriffen, die schon für das Iodid **71** Anwendung gefunden hatten.

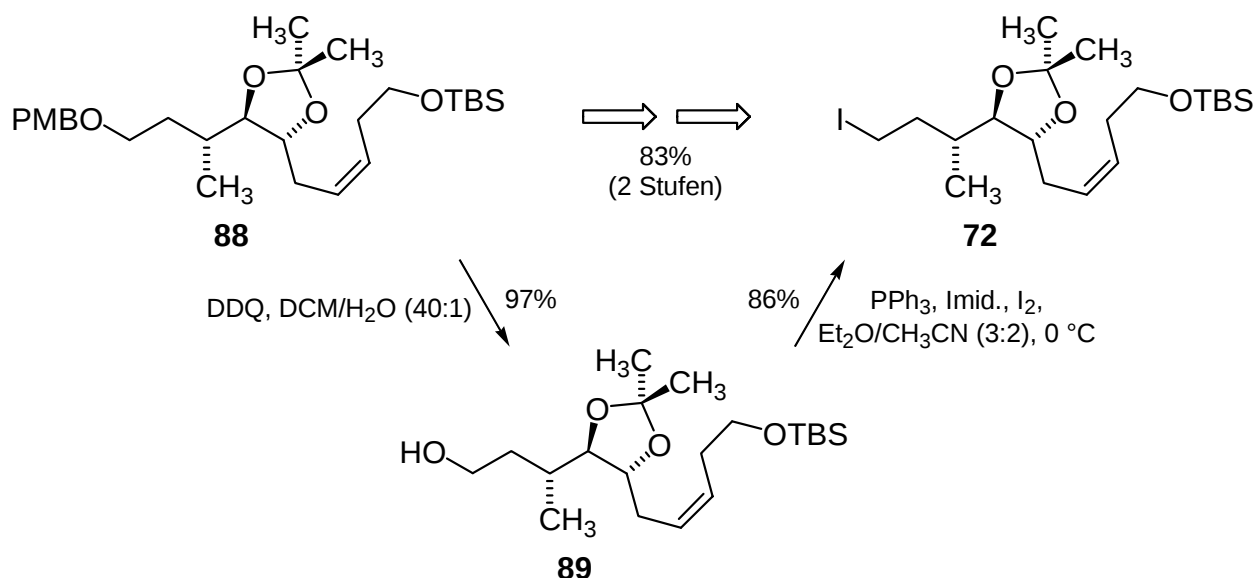


Abb. 27: Synthese des Iodids **72** ausgehend vom PMB-Ether **88**.

3.1.4 Beendigung der Totalsynthese

Die beiden so hergestellten Elektrophile **71** und **72** sollten nun nach *Seebach* über das 1,3-Dithian (**10**) miteinander verknüpft werden (vgl. Retrosynthese in Abb. 19). Da das Elektrophil **71** zeitlich zuerst fertiggestellt worden war, wurde die Erstalkylierung mit diesem durchgeführt (Abb. 28).

Mit einem geringen Überschuss des metallierten 1,3-Dithians (**10**) wurde dabei die Umsetzung zu **90** in Gegenwart von DMPU als Cosolvens in fast quantitativer Ausbeute erzielt. Nach Aufarbeitung konnte der geringe Überschuss des Nukleophils leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden.

Die Zweitalkylierung des so erhaltenen Dithians **90** erwies sich als etwas problematischer. Auch sie konnte jedoch in zufriedenstellender Weise realisiert werden: Durch Verwendung eines deutlichen Überschusses an **90** und in Gegenwart von HMPA als Cosolvens wurde schließlich das gewünschte Dithian **70** in 84% Ausbeute isoliert. Auch in diesem Fall war es durch Säulenchromatographie an Kieselgel leicht möglich, den Überschuss des eingesetzten Nukleophils **90** vom eigentlichen Produkt **70** abzutrennen. Immerhin 60% der theoretisch möglichen Menge wurden dabei nach der Umsetzung reisoliert.

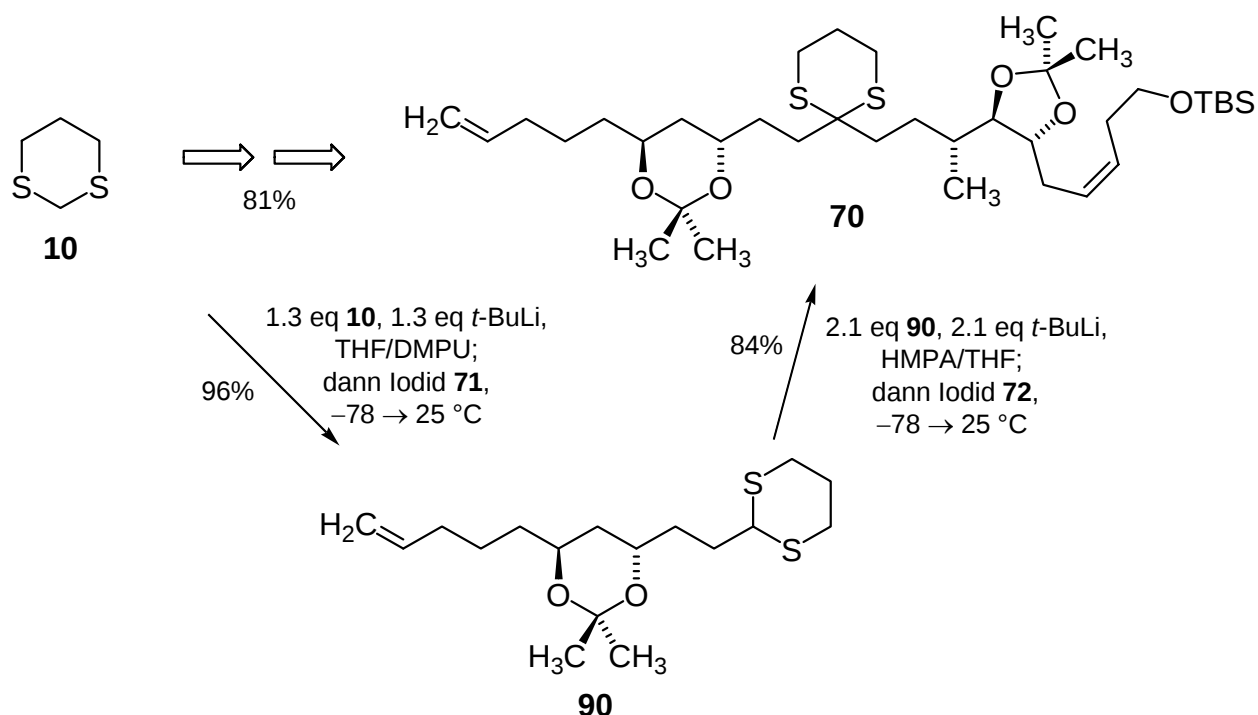


Abb. 28: Synthese des Dithians **70**.

Zwar war die Zweitalkylierung auch in Gegenwart von DMPU als Cosolvens und unter Verwendung eines geringeren Überschusses des Dithians **90** durchführbar, doch waren die erzielten Ausbeuten an **70** geringer. So ergab z.B. die Verwendung von nur 1.2 Äquivalenten des lithiierten Dithians **90** in Gegenwart von DMPU eine Ausbeute von 52%.

Vom Kupplungsprodukt **70** ausgehend konnte nun die Totalsynthese beider Attenole wie in Abb. 29 gezeigt beendet werden (die angegebenen Ausbeuten stellen in Bezug auf die bereits publizierten Resultate⁸⁵ eine weitere Verbesserung dar, die im wesentlichen auf eine im Vergleich zu *Suenaga et al.* veränderte Aufarbeitung zurückzuführen sein dürften; Details, s. exp. Teil).

Das Dithian **70** wurde dazu zunächst einer kupfervermittelten Hydrolyse unterzogen.^{27b} Das erhaltene Rohprodukt konnte ohne weitere Aufreinigung direkt in die nächste Stufe, der säurekatalysierten Ketalisierung, eingesetzt werden. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel unter Einsatz eines Benzol/Aceton-Laufgemisches konnten dann beide Attenole getrennt voneinander isoliert werden. Attenol A (**5**) wurde mit 63%, Attenol B (**6**) mit 24% über zwei Stufen erhalten. Die

analytischen Daten ($[\alpha]_D$, NMR) der so erhaltenen Naturstoffe stimmten mit den publizierten Werten überein.

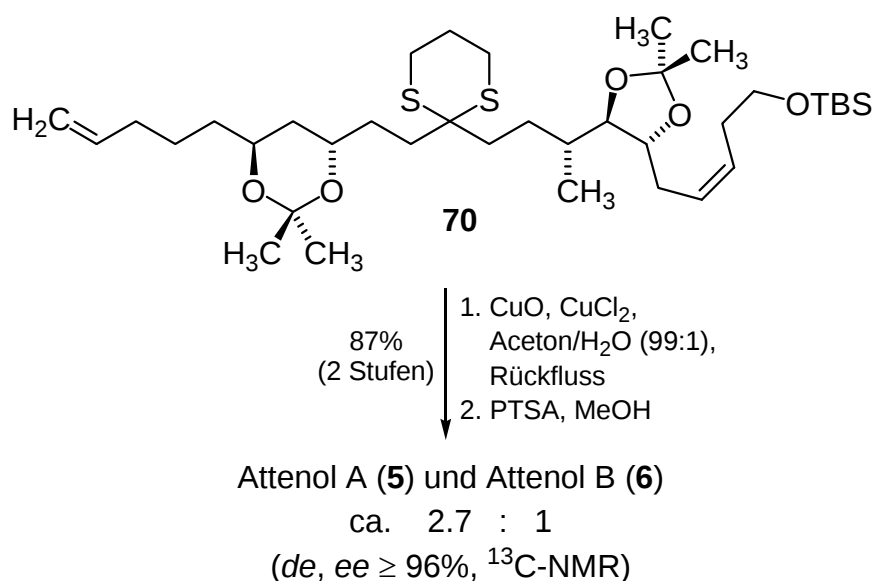


Abb. 29: Abschluss der Synthese der beiden Attenole A (**5**) und B (**6**).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hiermit abgeschlossene asymmetrische Totalsynthese der beiden Attenole A (**5**) und B (**6**) nicht nur die kürzeste (15 Stufen in der längsten linearen Sequenz) sondern auch die effizienteste (Gesamtausbeute: 25%) darstellt. Sie sollte darüberhinaus einen Zugang zu zahlreichen Stereoisomeren und Derivaten dieser interessanten Verbindungen ermöglichen.

3.2 Asymmetrische Synthesen von (+)-Strictifolion

Wie schon in der Einleitung angeklungen gab die Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**) nach *Takayama et al.*⁸ den Anlass, eine eigene Synthese des Naturstoffs in Angriff zu nehmen, da es im Arbeitskreis *Enders*, teilweise in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis *Müller*, gelungen war, effiziente Zugänge zu Bausteinen der Struktur **38** bzw. **39** (vgl. Abb. 12) zu entwickeln.^{29,37} (+)-Strictifolion (**30**) wurde daher als ein geeignetes Zielmolekül betrachtet, anhand dessen diese Methoden demonstriert werden sollten. Dies wird im Folgenden als „Erster Ansatz“ bezeichnet werden.

Darüber hinaus gelang es ebenfalls, die durch den „Ersten Ansatz“ verwirklichte Totalsynthese durch einen leicht modifizierten Retrosyntheseansatz erheblich zu verbessern. Dies wird im Folgenden als „Zweiter Ansatz“ bezeichnet werden.

3.2.1 Erster Ansatz – Retrosynthetische Betrachtungen

Der erste retrosynthetische Schritt bestand analog zu *Takayama et al.* zunächst in einer Retroolefinierung der im Zielmolekül befindlichen *E*-konfigurierten Doppelbindung (Abb. 30). Da sich keine stabilisierenden Gruppen in Konjugation zur Doppelbindung befanden, bestand die aussichtsreichste Möglichkeit zu ihrem Aufbau in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung,³⁸ welche zum Sulfon **38** und zum Aldehyd **39** führte.

Von der umgekehrten Zerlegung, die das Sulfon **100** und den Aldehyd **101** ergab, wurde aus zwei Gründen Abstand genommen: a) Das Sulfon **100** trägt in β -Stellung, d.h. in α -Stellung zum zukünftigen carbanionischen Zentrum, einen Alkoxy-Substituenten. Solche Carbanionen sind aber nur leidlich stabil, da sie sehr leicht einer Eliminierung des Alkoxy-Substituenten unterliegen. b) *Smith et al.* verwendeten in ihrer Totalsynthese von Callystatin A einen zum Sulfon **100** analogen Baustein (Methoxy anstelle von Isopropoxy), die Ergebnisse ihrer Olefinierungsreaktionen waren aber, wohl aus dem unter a) genannten Grund, nur mäßig.³⁹

Das Sulfon **38** ließ sich retrosynthetisch auf das Iodid **102** zurückführen, welches – analog zur Synthese der beiden Attenole A (**5**) und B (**6**) (vgl. Kap. 3.1.2, Abb. 20) – aus dem Dioxanon-SAMP-Hydrazon **74** erhältlich sein sollte.²⁹ Der Aldehyd **39** ist literaturbekannt und schon in Kooperation der Arbeitskreise *Enders* und *Müller* hergestellt worden (*Müller*: **104** $\rightarrow$ **103**, *Enders*: **103** $\rightarrow$ **39**).³⁷ Bei der Synthese des Chlorlactons **103** kam als entscheidender Schritt eine enantioselektive Reduktion des β,δ -Diketoesters **104** mit immobilisierter Bäckerhefe zur Anwendung.

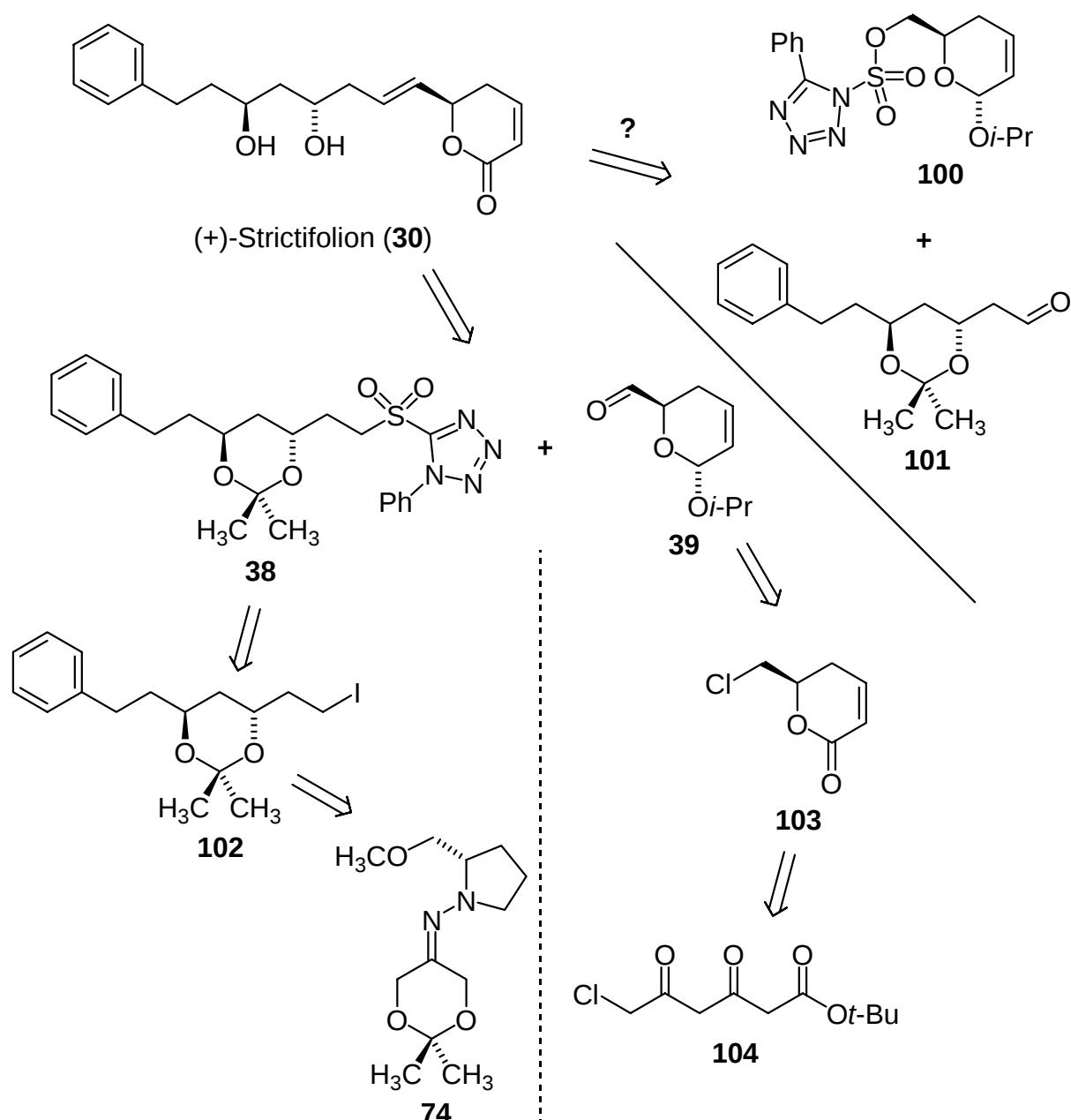


Abb. 30: Erste Retrosynthese von (+)-Strictifolion (**30**).

3.2.2 Erster Ansatz – Totalsynthese von (+)-Strictifolion

Synthese des Sulfons **38**

Die Synthese des benötigten Iodids **102** verlief vollkommen analog zur Synthese des Iodids **71** (vgl. Kap. 3.1.2, Abb. 20) mit dem einzigen Unterschied, dass im zweiten Alkylierungsschritt anstelle von 5-Brom-1-penten (2-Iodoethyl)-benzol als Elektrophil verwendet wurde (Abb. 31).

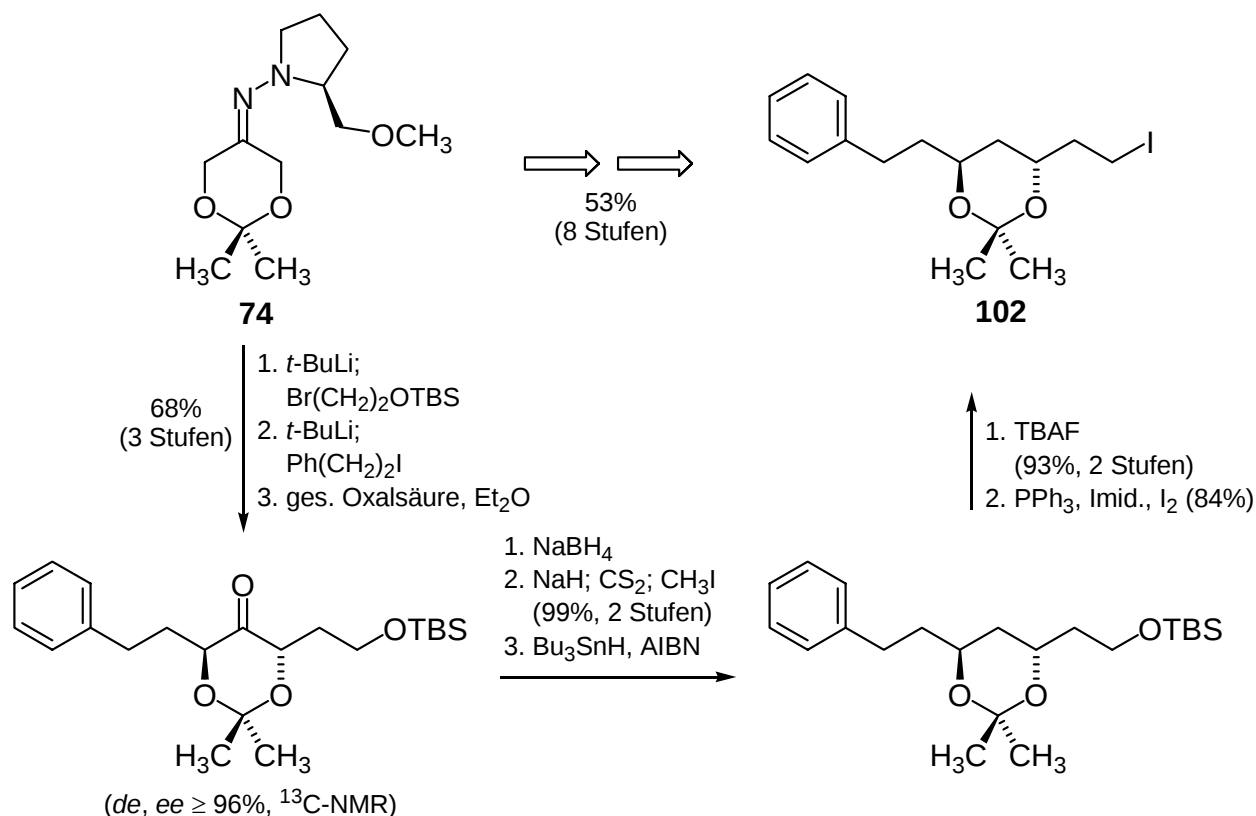


Abb. 31: Synthese des Iodids **102**.

Dies gestaltete die *Barton-McCombie*-Deoxygenierung wesentlich einfacher, da diesmal nur ein geringer Überschuss des Zinn-Reagenzes verwendet werden musste. Wie zu erwarten war, ging das intermediär gebildete Radikal keine Nebenreaktionen mit z.B. dem Phenyl-Rest ein. Die Iodid-Synthese ist daher nur noch einmal kurz in Abb. 31 zusammengefasst.

Von diesem ausgehend konnte die Synthese des ersten, für die Synthese von (+)-Strictifolion (**30**) benötigten Bausteins, dem Sulfon **38**, über zwei weitere Schritte vervollständigt werden (Abb. 32).

Zunächst wurde dazu das Natrium-Salz des 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiols mit dem Iodid **102** zum Sulfid **105** umgesetzt. Letzteres konnte dann mit MCPBA zum Sulfon **38** oxidiert werden. Zur besseren Handhabbarkeit dieser extrem zähen Verbindung wurde das Sulfon **38** in DME (dem bevorzugten Lösungsmittel für *Julia-Kocienski*-Olefinierungen)^{38b} gelöst und das Volumen der Lösung bestimmt (um die Molarität

der Lösung berechnen zu können). Diese Lösungen waren für längere Zeit (mind. 7 Tage) unzersetzt bei $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ lagerbar.

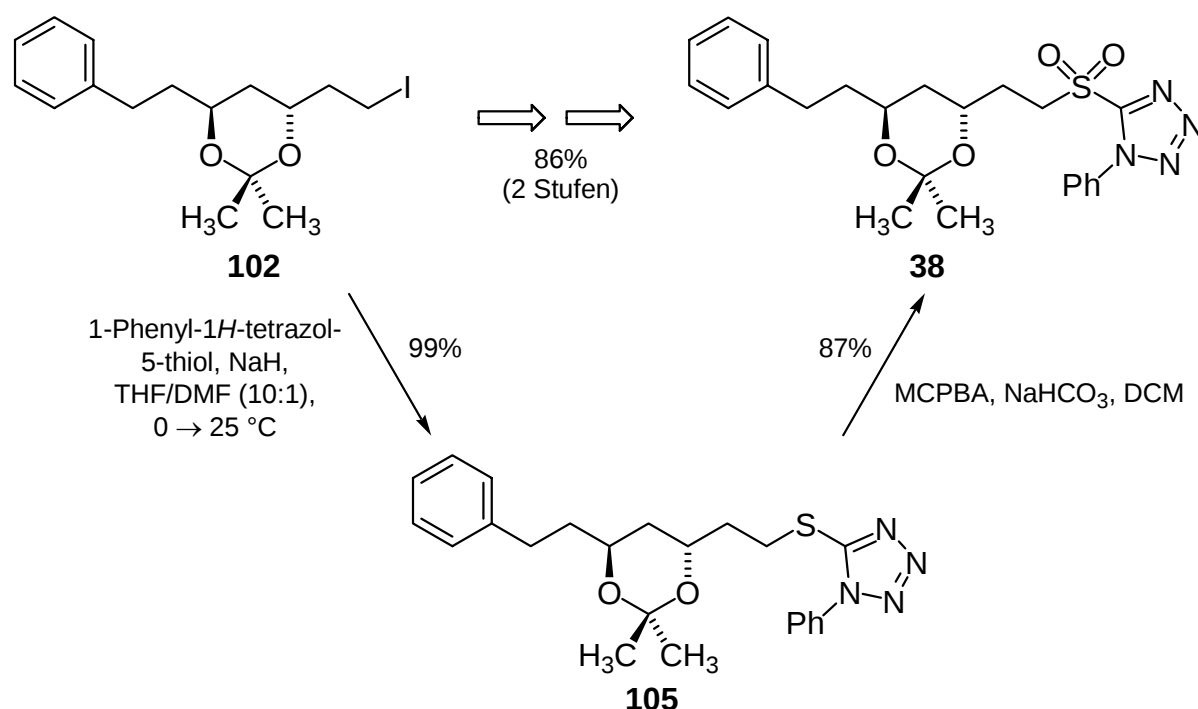


Abb. 32: Synthese des Sulfons **38** vom Iodid **102** ausgehend.

Synthese des Aldehyds **39**

Der literaturbekannte Aldehyd **39** wurde in Kooperation mit *Müller* synthetisiert (Abb. 33). Zunächst wurde dazu der β,δ -Diketoester **104** mit immobilisierter Bäckerhefe enantioselektiv zu **106** reduziert. Erwähnenswert war in diesem Zusammenhang nicht nur die hohe asymmetrische Induktion, mit der diese Reduktion verlief ($ee = 89\%$) sondern auch deren hohe Regioselektivität, da ausschließlich die Keto-Gruppe in δ -Position reduziert wurde. Die Reduktion der Keto-Gruppe in β -Position erfolgte anschließend mit NaBH_4 . Die fehlende Stereoselektivität bei dieser Reaktion war nicht von Bedeutung, weil die sich anschließende Umsetzung mit PTSA nicht nur zur Bildung des δ -Lactons führte sondern auch eine Eliminierung der unselektiv gebildeten Hydroxy-Funktion zur Folge hatte.

Das so von *Müller* erhaltene Chlorlacton **103** konnte dann in vier weiteren Schritten in den Alkohol **108** umgewandelt werden: Nach der Reduktion mit DIBAL-H wurde das erhaltene Lactol direkt in die säurekatalysierte Acetalisierung mit Isopropanol

eingesetzt. Das resultierende Acetal **107** fiel dabei als Epimerengemisch bzgl. des neu gebildeten Stereozentrums an ($de = 85\%$), wobei das als **107** abgebildete Stereoisomer aufgrund des anomeren Effektes überwog. Das Chloratom wurde daraufhin mit TBAA in NMP gegen eine Acetoxy-Gruppe substituiert und der resultierende Essigsäureester mit K_2CO_3 in MeOH verseift. Insgesamt wurde so der Alkohol **108** als Epimerengemisch bzgl. des Zentrums an C-2 (d.h. als Gemisch von **108** und **109**) in einer Ausbeute von 25% über 7 Stufen erhalten.

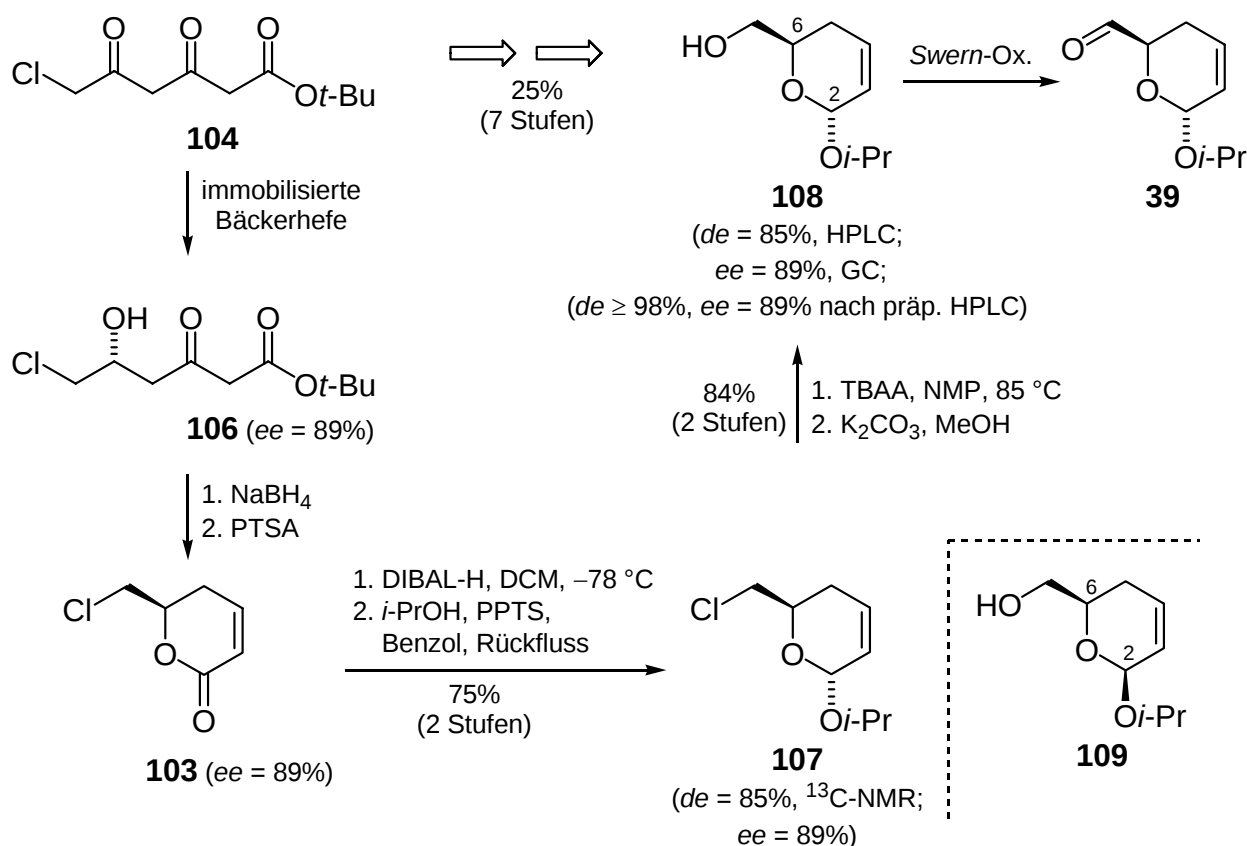


Abb. 33: Synthese des literaturbekannten Aldehyds **39**.

Obwohl das Unterschussdiastereomer **109** prinzipiell auch in die weitere Synthese hätte eingesetzt werden können (denn die Absolutkonfiguration des ausschlaggebenden Zentrums an C-6 war bei beiden Epimeren, **108** und **109**, identisch), wurde dieses per präparativer HPLC abgetrennt und nur das Überschussdiastereomer weiter eingesetzt. Dies geschah aus zwei Gründen: a) Da nach den Ergebnissen von Takayama *et al.*⁸ nicht von einer vollkommenen E/Z -Selektivität bei der Olefinierung ausgegangen werden konnte, mußte beim Einsatz

des (nicht enantiomerenreinen) Epimerengemisches von (maximal) acht verschiedenen Signalsätzen im ^{13}C -NMR-Spektrum ausgegangen werden. Durch die Verwendung nur des Überschussdiastereomeren reduzierte sich diese Zahl immerhin auf maximal vier; b) *Takayama et al.* hatten darüberhinaus festgestellt,⁸ dass die Olefinierung mit dem vom Unterschussdiastereomer **109** abgeleiteten Aldehyd zu wesentlich schlechteren *E/Z*-Selektivitäten führt als die mit dem vom Überschussdiastereomer abgeleiteten Aldehyd – d.h. **39**.

Um den für die Olefinierungsreaktionen benötigten Aldehyd **39** zu erhalten, wurde der Alkohol **108** immer kurz vorher einer *Swern*-Oxidation unterzogen und das erhaltene Rohprodukt einfach durch Abdrücken über eine kurze Kieselgel-Säule gereinigt.

Kupplungsreaktionen des Sulfons **38** mit dem Aldehyd **39**

Die eigentliche Kupplung des Sulfons **38** mit dem Aldehyd **39** sollte über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung durchgeführt werden (Abb. 34).

Nach ausgiebigen Untersuchungen von *Kocienski et al.* hatte sich DME eindeutig als Lösungsmittel der Wahl (im Vergleich zu THF oder Et_2O) herausgestellt. Es wurde daher standardmäßig in allen Olefinierungsreaktionen verwendet. In Bezug auf die von ihm getesteten Basen (u.a. KHMDS und NaHMDS) ließ sich jedoch keine eindeutige Tendenz feststellen: NaHMDS lieferte im Vergleich zu KHMDS höhere Ausbeuten aber schlechtere *E/Z*-Selektivitäten.^{38b} Diese Trends konnten bei den Kupplungsversuchen bestätigt werden (Abb. 34).

Mit KHMDS als Base konnte das Kupplungsprodukt **110** in einer Ausbeute von 61% isoliert werden, wobei das Verhältnis beider Doppelbindungsisomere *E/Z* = 8.5:1 betrug. Im Vergleich zu *Takayama et al.*⁸ stellt dies sowohl bzgl. der erzielten Ausbeute als auch bzgl. der *E/Z*-Selektivität eine deutliche Verbesserung dar. NaHMDS als Base führte zu einer etwas besseren Ausbeute von 77% aber einem deutlich schlechteren *E/Z*-Verhältnis von 3.3:1.

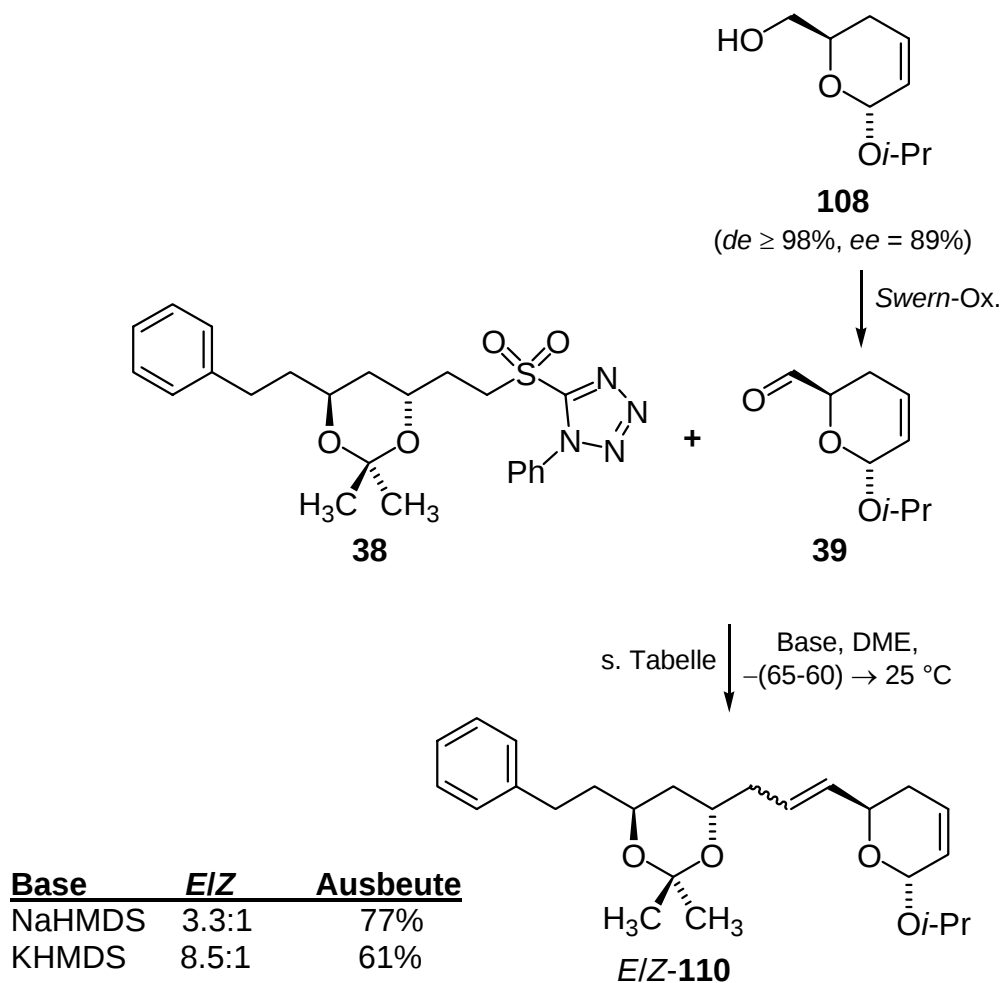


Abb. 34: Kupplungsreaktionen des Sulfons **38** mit dem Aldehyd **39**.

Abschluss der Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**)

Das für die weitere Synthese benötigte *E*-Isomer konnte durch präparative HPLC von seinem *Z*-Isomer getrennt werden. Es konnte jedoch keine Trennung bzgl. der beiden C-6-Epimere erzielt werden, so dass das *E*-Isomer nach HPLC mit einem Diastereomerenüberschuss von $de = 89\%$ erhalten wurde. Um die Synthese von (+)-Strictifolion (**30**) abzuschließen, wurden zunächst beide Acetal-Schutzgruppen mit PPTS in wässrigem Aceton gespalten (Abb. 35).

Das erhaltene Lactol konnte dann mit MnO_2 chemoselektiv in Gegenwart der beiden sekundären Alkoholfunktionen zum Lacton, d.h. zu (+)-Strictifolion (**30**), oxidiert werden.⁴⁰

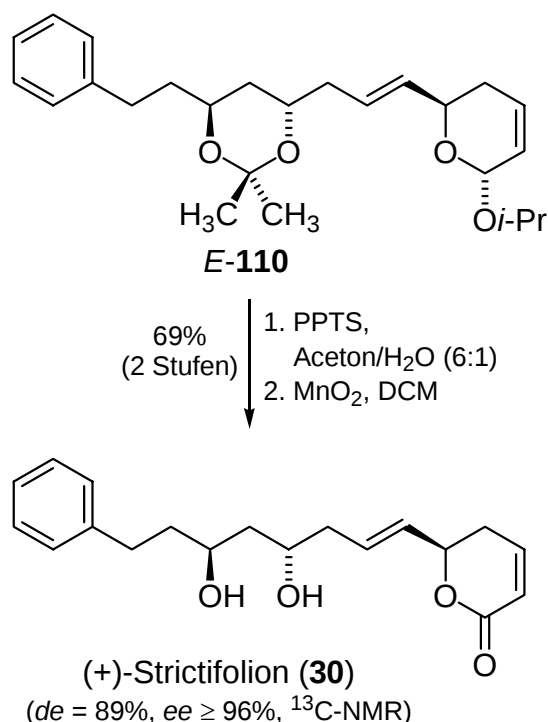


Abb. 35: Abschluss der Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**).

3.2.3 Zweiter Ansatz – Retrosynthetische Betrachtungen

Der oben beschriebene „Erste Ansatz“ führte zwar zum eigentlichen Synthesziel, doch war er mit zwei offenkundigen Nachteilen behaftet: a) Zum einen wurde der Lactonvorläufer **108** nur mit einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 89% erhalten, was schließlich dazu führte, dass der Naturstoff nicht diastereomerenrein anfiel (*de* = 89%, bzgl. der C-6-Epimeren); b) die eigentliche Kupplungsreaktion der beiden Bausteine **38** und **39** konnte zwar im Vergleich zu *Takayama et al.*⁸ deutlich verbessert werden, doch war immer noch keine vollständige *E*-Selektivität gegeben. Dies machte die Abtrennung des *Z*-Isomers durch präparative HPLC notwendig. Auf der Suche nach Möglichkeiten zur Verbesserung fiel eine von *Smith et al.* u.a. in der Synthese von (+)-Zampanolid durchgeführte Olefinierung auf (Abb. 36).⁴¹ Die beiden Bausteine **111** und **112** konnten dabei in hoher Ausbeute zu **113** gekuppelt werden, welches ausschließlich in Form des *E*-Isomers gebildet wurde. Auffallend ist, dass in diesem Fall keine *Barbier*-Bedingungen angewendet wurden (d.h. Zugabe der Base zu einem Gemisch aus Sulfon und Aldehyd), was oft –

bedingt durch die Neigung zur Selbstkondensation der metallierten Sulfone – notwendig ist.

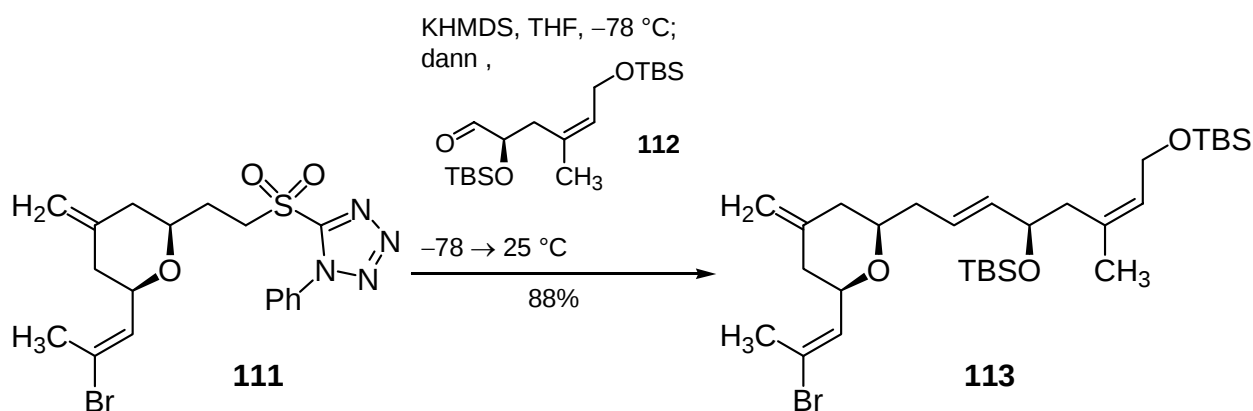


Abb. 36: Kupplung der beiden Bausteine **111** und **112** nach *Smith et al.*

Die strukturelle Ähnlichkeit von **111** mit dem schon beschriebenen Sulfon-Baustein **38** ist unverkennbar. In Anbetracht der acyclischen Struktur des verwendeten Aldehyds **112** wurde daraufhin eine alternative Retrosynthese entworfen (Abb. 37). (+)-Strictifolion (**30**) wurde dabei nach *BouzBouz* und *Cossy* zunächst einer Retro-RCM zu **114** unterzogen.¹⁰ Dieses ließ sich durch Esterverseifung und Schützung des erhaltenen sekundären Alkohols auf den TBS-Ether **115** zurückführen. Der entscheidende Schritt zu dessen Synthese sollte dann die Kupplung des Sulfons **38** mit dem Aldehyd **116** sein. Die Struktur dieses Aldehyds wurde dabei in Anlehnung an die Synthese von *Smith et al.* entworfen (s.o.). Synthetisch sollte der Aldehyd **116** aus Pent-4-enal (**117**) via Prolin-katalysierter α -Oxyaminierung zugänglich sein.^{42,43,44}

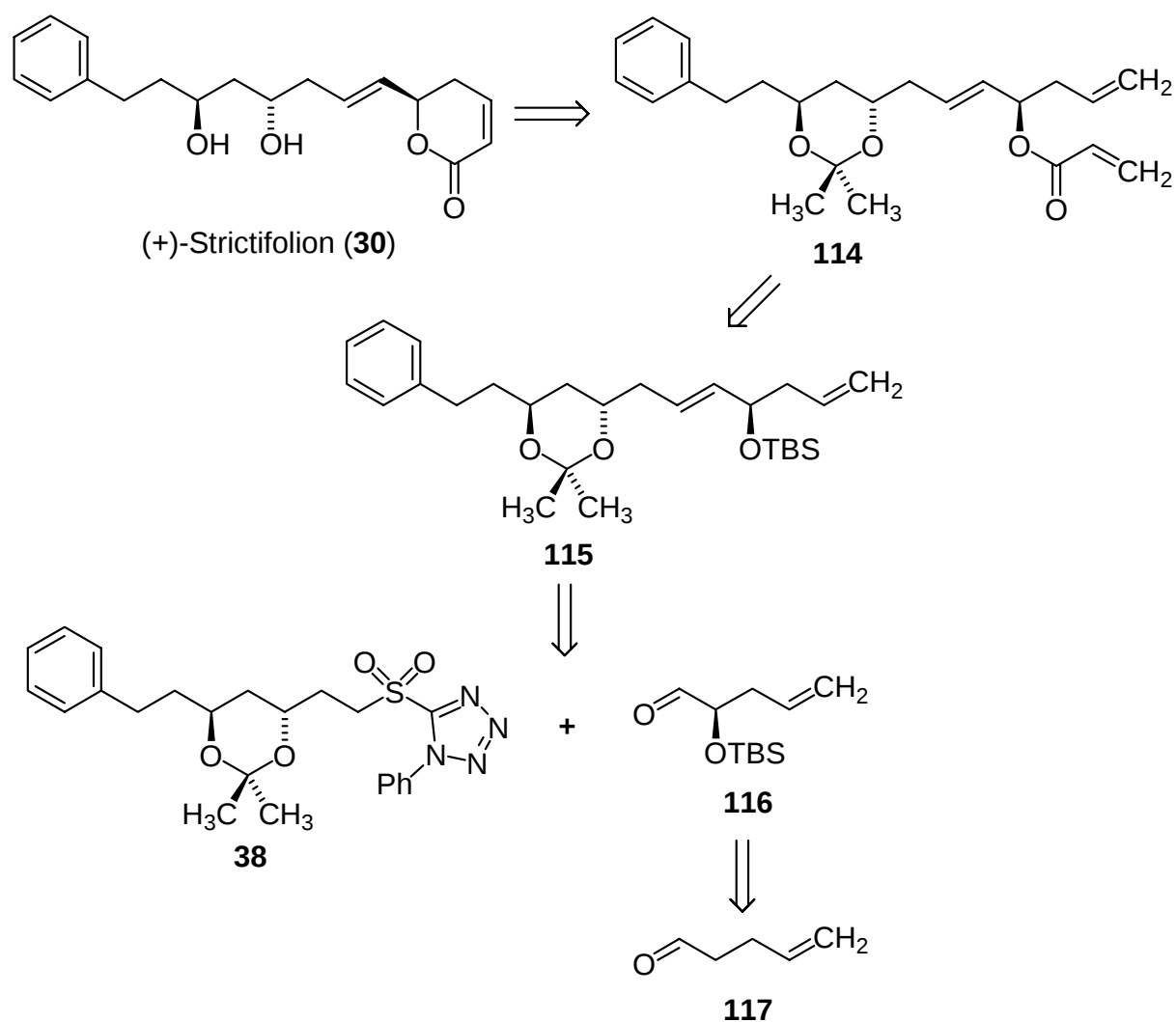


Abb. 37: Zweite Retrosynthese von (+)-Strictifolion (30).

3.2.4 Zweiter Ansatz – Formalsynthese von (+)-Strictifolion

Zur α -Hydroxylierung von Aldehyden und Ketonen wurde kürzlich von mehreren Arbeitsgruppen ein organokatalytisches Verfahren entwickelt. Dieses sollte nun zur Synthese des Aldehyds **116** angewendet werden, da davon ausgegangen werden konnte, den Aldehyd **116** so praktisch enantiomerenrein zu erhalten. Die Realisierung dieses Vorhabens ist in Abb. 38 veranschaulicht.

Zunächst wurde Pent-4-enal (**117**) unter Verwendung von (S)-Prolin als Katalysator mit Nitrosobenzol in α -Stellung oxyaminiert. Der daraus resultierende Aldehyd wurde anschließend direkt mit NaBH_4 zum α -Oxyaminierungsprodukt **118** reduziert

($ee \geq 98\%$, lt. analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase). Dieses Produkt war schon von *MacMillan et al.* beschrieben worden.^{42a}

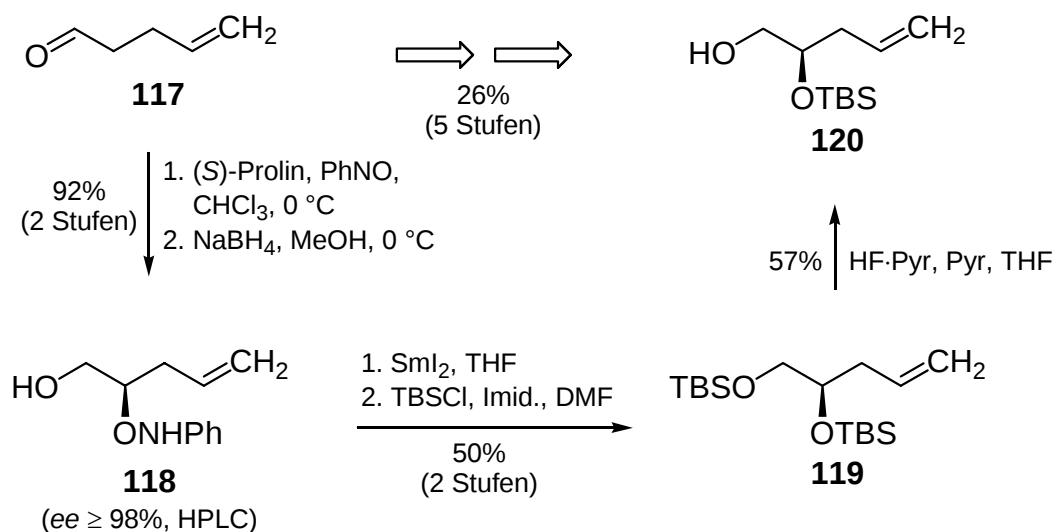


Abb. 38: Synthese des Alkohols **120**.

Laut Synthesepplan stand als nächstes die Spaltung der N–O-Bindung an, um Zugang zum entsprechenden Diol zu erhalten, welches dann als doppelter TBS-Ether **119** geschützt werden sollte. Anschließend war eine selektive Entschützung geplant, um zum primären Alkohol **120** zu gelangen.

Zu diesem Zweck wurden verschiedene gängige Methoden zur Spaltung von N–O-Bindungen genauer untersucht:

- CuSO₄·5H₂O, MeOH,^{42a}
- LAH, THF, 25 °C oder Rückfluss,⁴⁵
- Zn, AcOH/THF/H₂O (2:1:1), 70 °C,⁴⁶
- Sml₂, THF.⁴⁷

In all diesen Fällen erfolgte immer eine wässrige Aufarbeitung der Reaktion und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes. Die erzielten Ausbeuten waren in allen Fällen jedoch nur sehr gering. Zurückgeführt wurde dies auf die sehr hohe Polarität des Diols, welche eine Extraktion aus einer wäßrigen Phase heraus wahrscheinlich sehr erschwerte. Zur Umgehung dieses Problems wurde deshalb geplant, Spaltung und Schützung in einem „one pot“-Verfahren durchzuführen. Gerade die Sml₂-vermittelte Spaltung bot sich in diesem Zusammenhang an, da sie vollkommen ohne protische Lösungsmittel auskam und ein Überschuss an Sml₂ oder

an der gebildeten Sm^{III} -Spezies eine TBS-Schützung nicht unterbinden sollte. Diese Überlegungen konnten durch das Experiment bestätigt werden: Nach der eigentlichen Spaltung mit SmI_2 wurde das Lösungsmittel THF am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand direkt in die TBS-Schützung eingesetzt. Die dabei verwendeten Bedingungen (TBSCl, Imid., DMF) hatten sich bei der Schützung des reinen Diols als vollkommen ausreichend herausgestellt (91% Ausbeute). Diese Durchführung gestattete die Isolierung des Bis-TBS-Ethers **119** in 50% Ausbeute über zwei Stufen.

Die selektive Spaltung des die primäre OH-Funktion schützenden TBS-Ethers stellte sich ebenfalls als relativ schwierig heraus. Unter den getesteten Methoden (MeOH/CCl_4 (1:1), PPTS , EtOH)⁴⁸ stellte sich die Spaltung mit dem HF-Pyridin-Komplex⁴⁹ als die selektivste heraus.⁵⁰

Der erhaltene primäre Alkohol **120** wurde zur Kupplung mit dem Sulfon **38** immer kurz vorher einer Swern-Oxidation zum Aldehyd **116** unterzogen (Abb. 39).

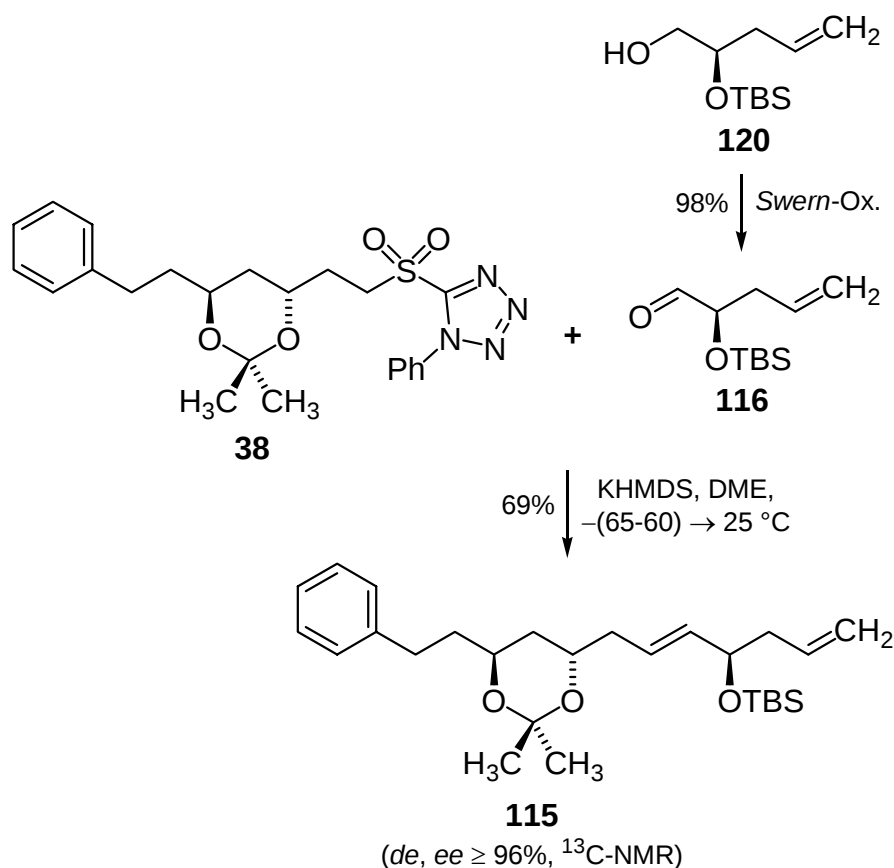


Abb. 39: Synthese des Bisolefins **115**.

Wichtig dabei war die Einhaltung von *Barbier*-Bedingungen, d.h. dass die Base KHMDS zu einem Gemisch des Aldehyds **116** und des Sulfons **38** gegeben werden musste.

Wurde in Analogie zu *Smith et al.* versucht, das zuvor metallierte Sulfon mit dem Aldehyd umzusetzen, so war eine erhebliche Verminderung der Ausbeute festzustellen (26%). In beiden Fällen wurde das Kupplungsprodukt **115** als alleiniges Diastereomer erhalten. Bis zur Synthese des schon von *BouzBouz* und *Cossy* beschriebenen Acrylates **114**,¹⁰ d.h. bis zum Abschluss der Formalsynthese von (+)-*Strictifolion* (**30**) bedurfte es nun nur noch der Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit TBAF und der Schützung des so erhaltenen sekundären Alkohols als Acrylsäureester (Abb. 40).

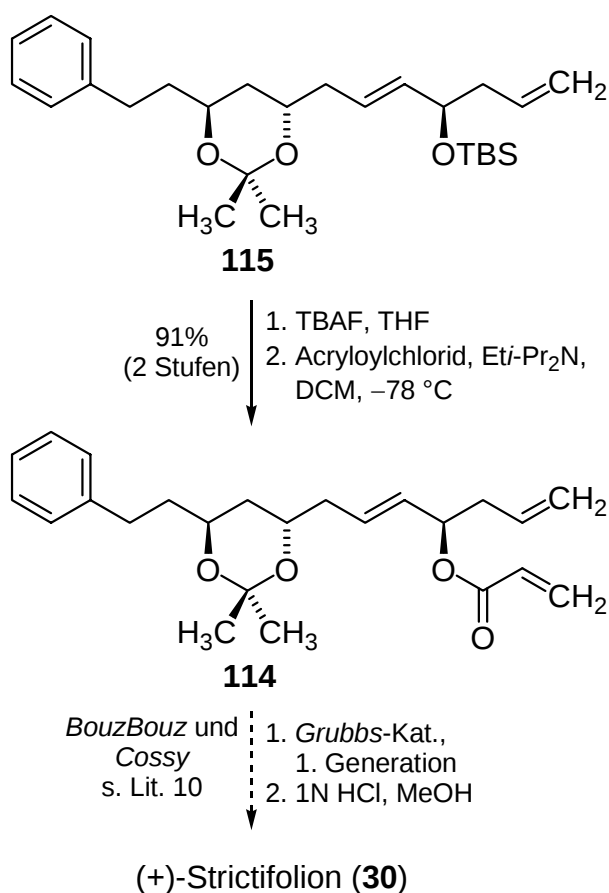


Abb. 40: Abschluss der Formalsynthese von (+)-*Strictifolion* (**30**).

Zusammenfassend ließe sich sagen, dass der somit realisierte „Zweite Ansatz“ dem ersten überlegen war, da nicht nur die *E*-Doppelbindung mit vollständiger

Stereokontrolle aufgebaut werden konnte sondern auch die verwendete Aldehyd-Komponente **116** enantiomerenrein zugänglich gemacht wurde. Das resultierende Kupplungsprodukt **115** fiel somit als alleiniges Stereoisomer an (*de*, *ee* $\geq$ 96%).

3.3 Asymmetrische Totalsynthese des 1-*epi*-Aglycons der Cripowel-line A und B

3.3.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Der in dieser Arbeit verfolgte retrosynthetische Ansatz ist in Abb. 41 gezeigt.

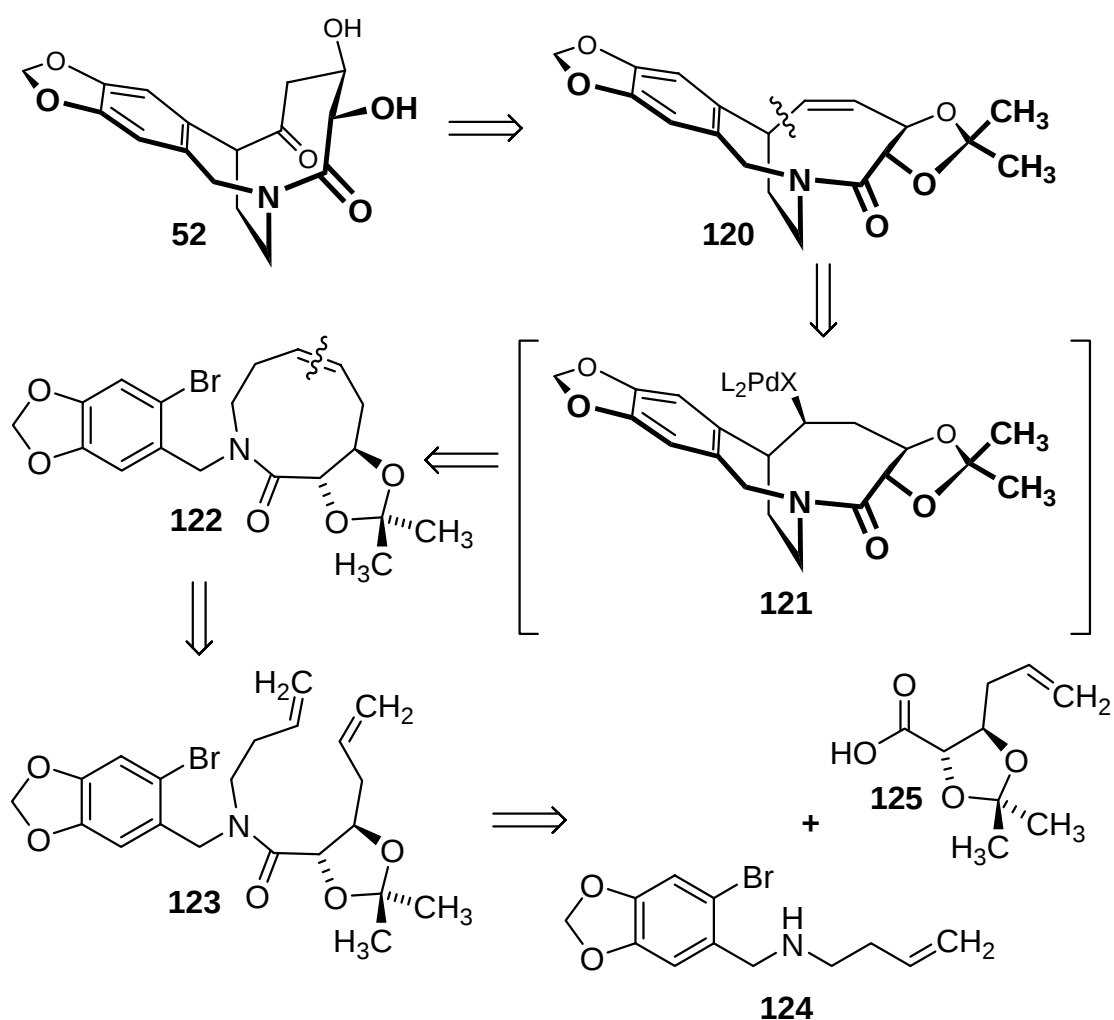


Abb. 41: Retrosynthese des Aglycons **52** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**).

Durch eine Schützung der beiden Hydroxygruppen als Acetonid und eine FGI – in diesem Falle Ketogruppe $\rightarrow$ Z-Olefin – ließ sich das Aglycon **52** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) auf den Bizyklus **120** zurückführen. Der entscheidende Schritt in der vorliegenden Retrosynthese bestand nun im Bruch der in **120** markierten Bindung, d.h. einer Retro-Heck-Reaktion, welche unter Verschiebung der Doppelbindung zum 9-Ring-Lactamderivat **122** führte.⁵¹

Der Sequenz **122** $\rightarrow$ **120** lag dabei die Annahme zu Grunde, dass die während der Heck-Reaktion durchlaufene Palladium-Spezies **121** unter Eliminierung von L_2PdHX in **120** übergeht. Die Eliminierung „hin zur aromatischen Einheit“ wurde als unwahrscheinlich angesehen, da auf diese Weise ein vermutlich sehr gespanntes anti-Bredt-Alken entstünde. Das 9-Ring-Lactamderivat **122** sollte durch Ringschlussmetathese aus dem Bisolefin **123** zugänglich sein.⁵² Sowohl der Dioxolan-Ring⁵³ als auch das tertiäre Amid⁵⁴ sollten dabei den RCM-Vorläufer **123** in einer Art und Weise konformativ einschränken, die die Bildung des 9-Ringes begünstigte (normalerweise sind mittlere Ringgrößen nur relativ schwer zugänglich).⁵⁵ Das Amid **123** sollte wiederum durch Kupplung des Amin-Fragments **124** mit dem Säure-Fragment **125** erhältlich sein.

3.3.2 Synthese des RCM-Vorläufers

Synthese des Amins **124**

Das Amin **124** wurde durch reduktive Aminierung von Brompiperonal (**126**) mit 3-Buten-1-amin in einer sehr guten Ausbeute von 94% über zwei Stufen erhalten (Abb. 42).

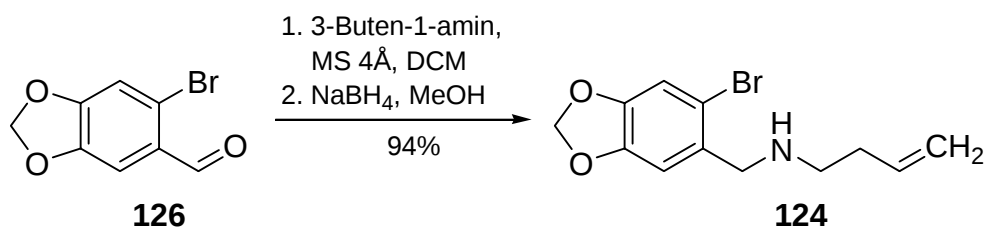


Abb. 42: Synthese des Amins **124**.

Synthese der Säure **125**

Die Säure **125** wurde vom benzylierten Allylalkohol **127** ausgehend synthetisiert (Abb. 43).

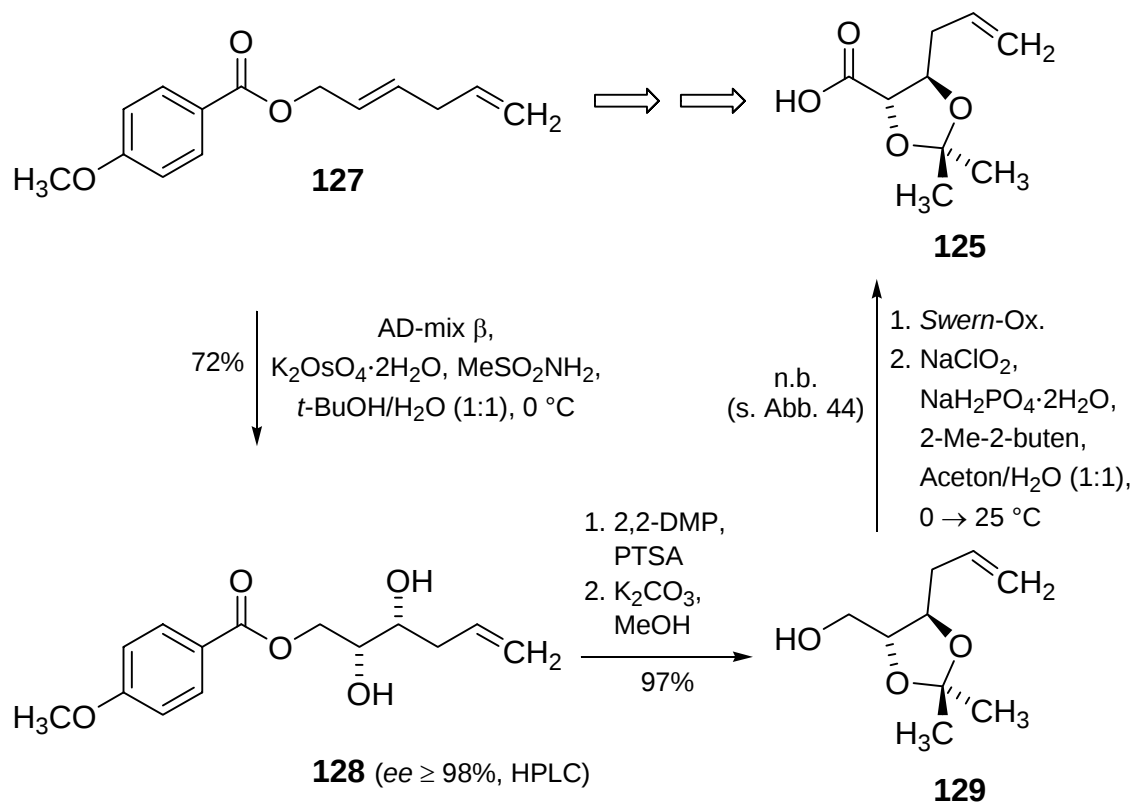


Abb. 43: Synthese der Säure **125**.

In diesem Falle wurde, auf Arbeiten von *Corey et al.* zurückgehend, der Allylalkohol in Form seines *p*-Methoxybenzoesäureesters **127** eingesetzt.⁵⁶ Diese Estergruppierung liefert sehr hohe Enantioselektivitäten bei der asymmetrischen Dihydroxylierung von Allylalkoholen (freie Allylalkohole hingegen führen meist nur zu mäßigen asymmetrischen Induktionen). Hinzu kommt, dass das schon bestehende Maß an Regioselektivität (die doppelt substituierte *E*-Doppelbindung ist elektronenreicher als die terminale und sollte deshalb schneller dihydroxyliert werden) durch diese Gruppierung noch erhöht wird. Ebenso wurde der Osmium-Gehalt bei der Reaktion auf insgesamt 1 mol-% heraufgesetzt. Dies hat einen wesentlich schnelleren Reaktionsumsatz bei gleichbleibender Enantioselektivität zur Folge, womit eine unter den basischen Bedingungen auftretende Wanderung der *p*-Methoxybenzoylgruppe weitgehend unterdrückt werden kann. Insgesamt wurde so das Diol **128** praktisch

enantiomerenrein ($ee \geq 98\%$, lt. HPLC an chiraler stationärer Phase) und in einer sehr guten Ausbeute von 72% isoliert.

Die sich anschließende Schützung des Diols **128** als Acetonid und Verseifung der Esterfunktion zum primären Alkohol **129** verliefen in fast quantitativer Ausbeute (97%). Über zwei weitere Stufen wurde dieser Alkohol **129** nun zur entsprechenden Säure **125** oxidiert und diese dann in die Kupplung mit dem Amin **124** eingesetzt (s.u.).

Kupplung des Amins **124** und der Säure **125** zum RCM-Vorläufer **123**

Bei der Kupplung der beiden Bausteine **124** und **125** wurde auf Erfahrungen von *M. Backes* zurückgegriffen, bei dessen Arbeiten sich FEP als ein hervorragendes Kupplungsreagenz herausgestellt hatte (Abb. 44).²¹

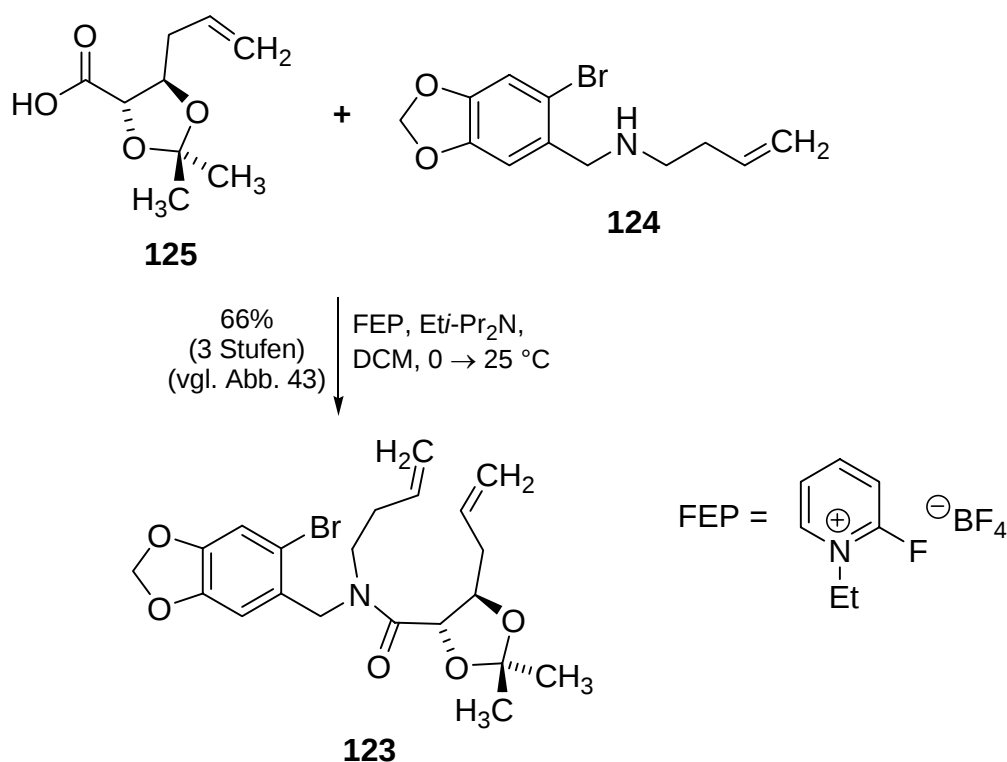


Abb. 44: Kupplung der Säure **125** und des Amins **124** zum RCM-Vorläufer **123**.

Sie lieferte das Amid **123** in einer sehr guten Ausbeute von 66% über 3 Stufen (ausgehend vom Alkohol **129**).

3.3.3 Die Ringschlussmetathese

Erste Versuche zur Ringschlussmetathese wurden mit dem Bisolefin **130** durchgeführt. Alle Syntheseveruche konzentrierten sich zunächst auf dieses Bisolefin, da davon ausgegangen wurde, das Iodid böte – im Vergleich z.B. zum entsprechenden Bromid – Vorteile bei der nachfolgenden *Heck*-Reaktion. Später stellte sich jedoch heraus, dass dem nicht so war, weshalb im Anschluss an die folgende Diskussion hauptsächlich nur noch vom Bromid die Rede sein wird. Wie in Abb. 45 gezeigt konnte unter Verwendung des *Grubbs*-Katalysators der 1. Generation (**132**) das RCM-Produkt **131** in einer Ausbeute von 55% isoliert werden. Interessanterweise zeigte eine dünnschichtchromatographische Analyse des Rohproduktes neben dem eigentlichen Produkt und geringen Mengen an Startmaterial noch einen dritten Spot, welcher nach Isolation und NMR-spektroskopischer Untersuchung Oligomeren zuzuordnen war.

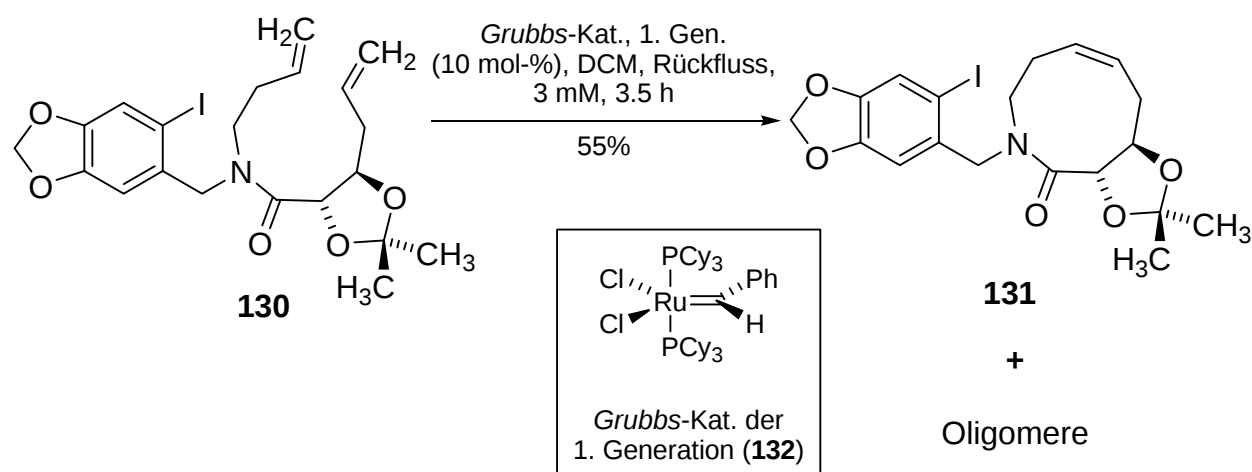


Abb. 45: Erste Versuche zur Synthese des 9-Ring-Lactamderivats **131**.

Eine wesentliche Verbesserung wurde durch den Übergang zum *Grubbs*-Katalysator der 2. Generation (**133**) und eine Erniedrigung der Eduktkonzentration auf 1 mM erzielt (Abb. 46; hier sind die Untersuchungen an der Brom-Verbindung **123** gezeigt; in Bezug auf die Diskussion wurde davon ausgegangen, dass sich das Iodid **130** und das Bromid **123** in Metathesereaktionen gleich verhalten). Die höhere Aktivität und Stabilität dieses Katalysators im Vergleich zu dem der 1. Generation schienen dabei die Verringerung der Eduktkonzentration (welche den Ringschluss gegenüber der

Oligomerisation begünstigen sollte) mehr als wettzumachen, da die erzielten Ausbeuten an **132** durchweg höher waren. Eine weitere Verbesserung konnte durch eine portionsweise Zugabe des Katalysators (als Lösung in DCM) erreicht werden. Die optimierte Reaktion führte schließlich in 77%iger Ausbeute zum RCM-Produkt **122** (Abb. 46) – der oben beschriebene dritte DC-Spot (→ Oligomere) war nun nicht mehr zu detektieren.

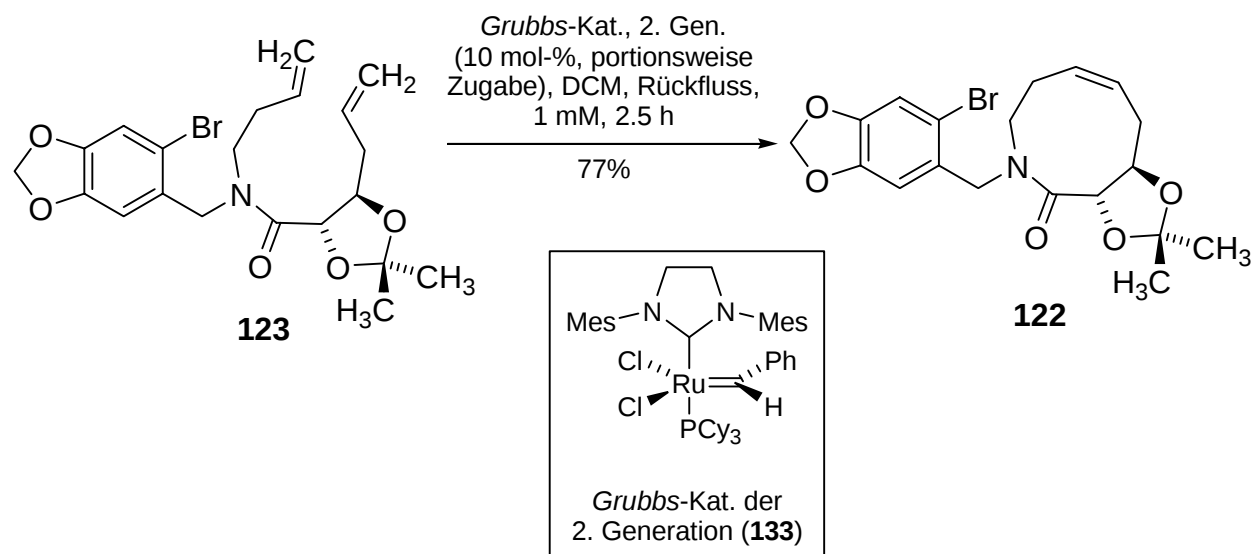


Abb. 46: Optimierte Synthese des 9-Ring-Lactamderivats **122**.

Die Reinheit des so erhaltenen Produktes **122** hing allerdings stark von der Untersuchungsmethode ab: Lag laut Gaschromatographie eine Reinheit von 98% vor, betrug diese nur noch 89%, falls sie mittels analytischer HPLC bestimmt wurde. Dies deutete auf immer noch vorhandene Oligomeren-Verunreinigungen hin, da nur bei diesen davon auszugehen war, nicht per GC detektierbar zu sein. Diese Verunreinigungen beeinflussten die sich anschließende *Heck*-Reaktion jedoch in keinsten Weise – das nach der *Heck*-Reaktion unter kationischen Bedingungen erhaltene Olefin-Gemisch (s.u.) wies diese Verunreinigungen nicht mehr auf.

3.3.4 Die *Heck*-Reaktionen

Erste Versuche

Da in der Literatur keine Beispiele für eine ähnlich komplexe *Heck*-Reaktion wie die im vorliegenden Fall geplante (Bildung eines 7- und eines 10-Ringes durch eine intramolekulare *Heck*-Reaktion an einem (Aza-)Cyclononen-Derivat) gefunden wurden, wurde sich zunächst an einfacheren von *Overman et al.* beschriebenen Bizyklussynthesen orientiert (Abb. 47).⁵⁷

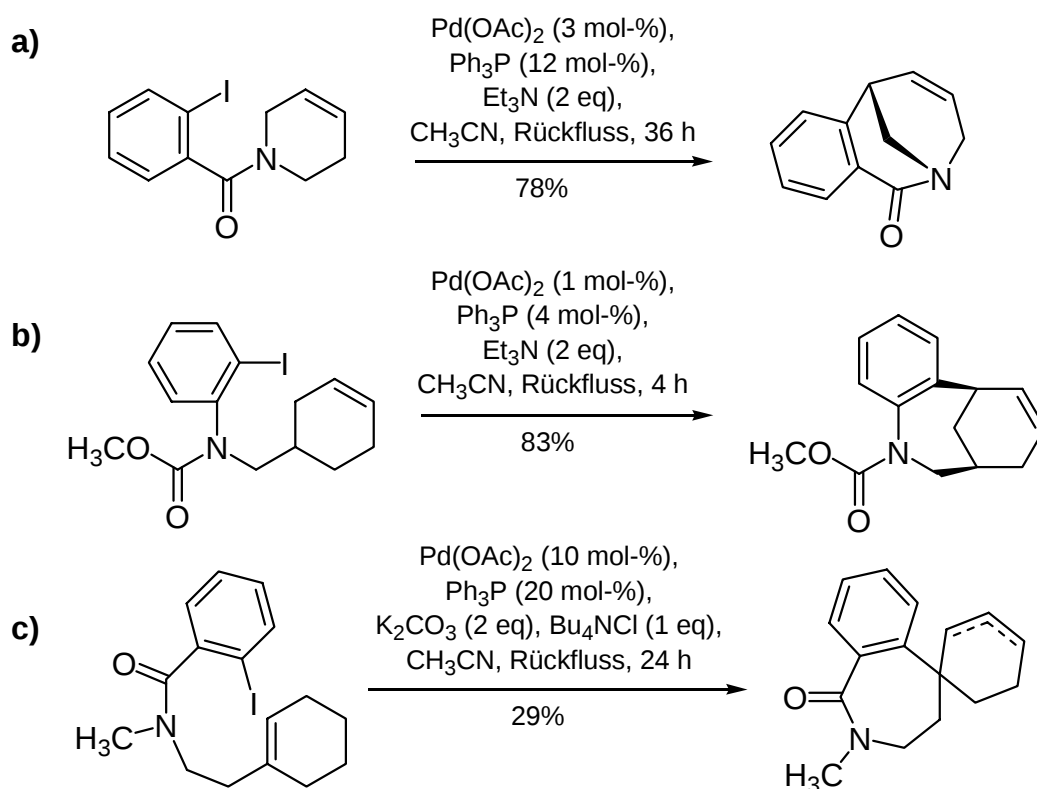


Abb. 47: Synthese von Bizyklen durch *Heck*-Arylierung von Olefinen nach *Overman et al.*

Die unter a) und b) gezeigten Einträge (Bildung eines 6- bzw. eines 7-Ringes) stehen dabei repräsentativ für eine ganze Reihe eindrucksvoller Beispiele, bei welchen die Synthese bizyklischer Systeme unter sehr einfachen Bedingungen – Pd(OAc)_2 als Katalysator-Vorläufer in Gegenwart von PPh_3 als Liganden, Et_3N als Base und Acetonitril als Lösungsmittel – demonstriert wurde. Der Eintrag c) zeigt aber ebenso, dass diese Bedingungen, obwohl in vielen Fällen anwendbar, nicht universell sind,

mussten doch sehr spezielle *Jeffrey*-Bedingungen⁵⁸ angewendet werden, um eine nur mäßige Ausbeute von 29% zu erzielen (allerdings wurde in diesem Beispiel auch ein Spirozyklisches Zentrum aufgebaut).

Der Versuch, die von *Overman et al.* angewendeten Bedingungen auf das vorliegende System zu übertragen, waren jedoch nicht erfolgreich (Abb. 48).

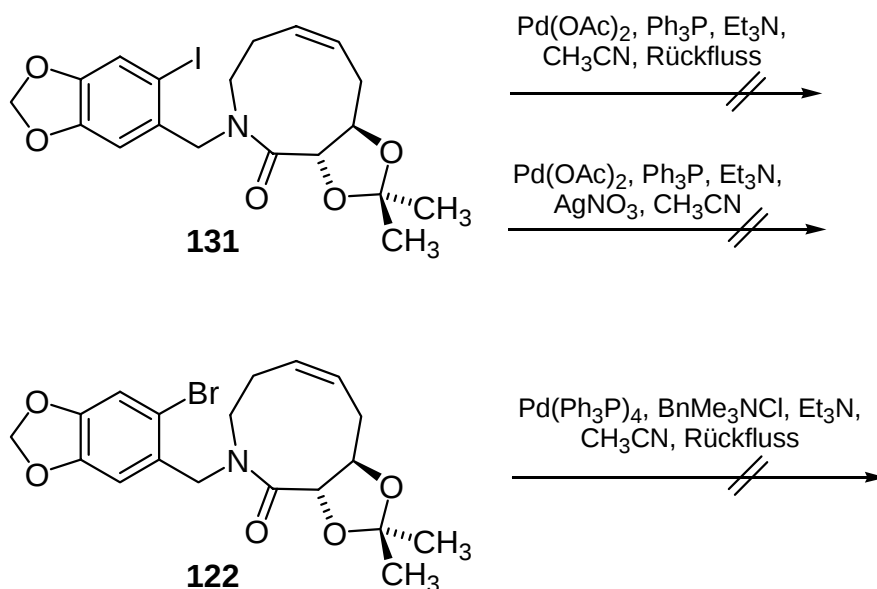


Abb. 48: Versuch der Übertragung der Bedingungen von *Overman et al.* auf das vorliegende System (131 bzw. 122).

Weder die „Standardbedingungen“, noch ein Zusatz an AgNO_3 (welches oft eine Durchführung schon bei Raumtemperatur gestattet) oder *Jeffrey*-Bedingungen führten zur Bildung eines neuen Produktes.

Erste erfolgreiche *Heck*-Arylierung – unter neutralen Bedingungen

Nach einigen weiteren Screening-Versuchen wurden schließlich Bedingungen gefunden, welche eine Bildung des Bizyklus gestatteten (Abb. 49).

Diese Bedingungen ähnelten hinsichtlich der Reagenzien den von *Overman et al.* verwendeten und unterschieden sich nur in punkto Lösungsmittel und Temperatur. Da es sich sowohl bei DMF als auch bei Acetonitril um polare aprotische Lösungsmittel handelt, lag der Schluß nahe, dass allein die höhere Reaktionstemperatur für die erfolgreiche *Heck*-Arylierung ausschlaggebend war. Um

dies in ausreichender Weise zu untermauern wären allerdings noch weitere Versuche bei tieferen Temperaturen notwendig.

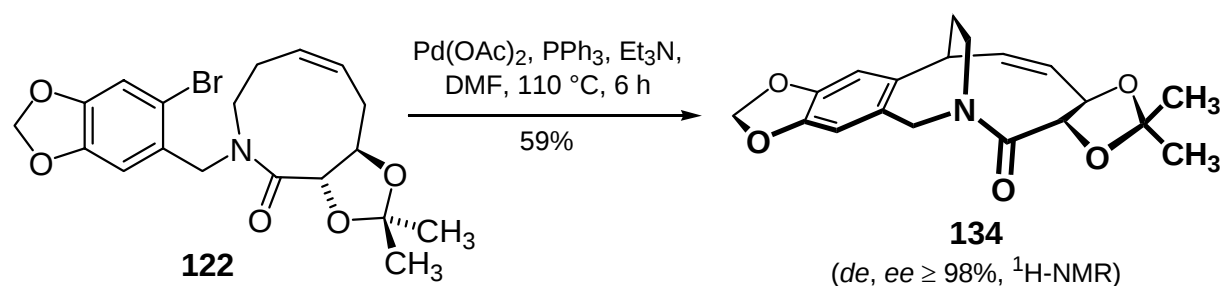


Abb. 49: Erste erfolgreiche *Heck*-Arylierung – unter neutralen Bedingungen.

Vollkommen überraschend wurde bei dieser Reaktion nur die Bildung eines einzigen Diastereomers beobachtet, wobei NOE-Messungen (Abb. 50) ergaben, dass es sich um das als **134** abgebildete handeln musste. Dieses war am Brückenkopf-C-Atom *R*-konfiguriert, würde also letztendlich zum 1-*epi*-Aglycon der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) führen.

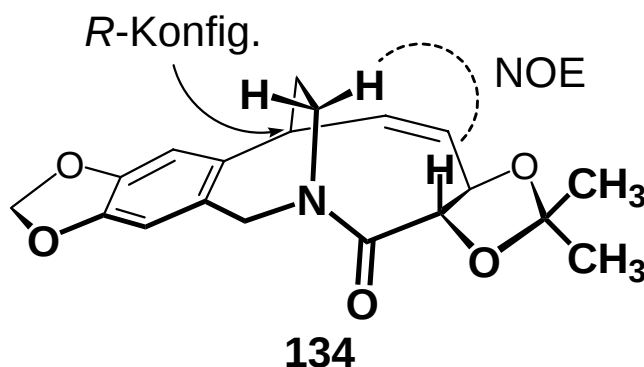


Abb. 50: An **134** beobachteter für die Zuordnung der relativen Konfiguration ausschlaggebender NOE.

Neben PPh_3 wurden in dieser Reaktion noch andere Phosphin-Liganden untersucht (dppe , dppp , $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$, PMePh_2), welche jedoch alle keine Verbesserung brachten.

Zweite erfolgreiche Heck-Arylierung – unter kationischen Bedingungen

Andere Reaktionsbedingungen, welche gemeinhin als kationisch eingestuft werden, ergaben ein vollkommen anderes Bild (Abb. 51).⁵⁹

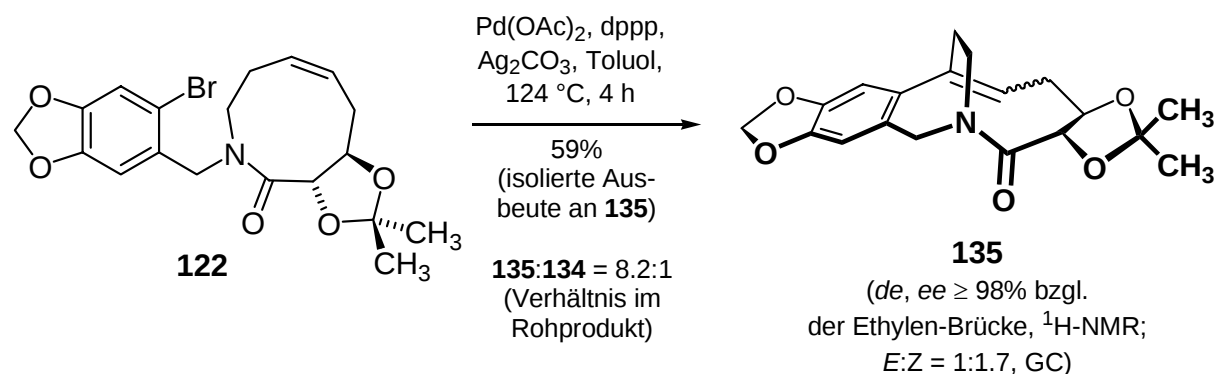


Abb. 51: Zweite erfolgreiche Heck-Arylierung – unter kationischen Bedingungen.

In diesem Falle konnte in einer Ausbeute von 59% ein Gemisch der *E/Z*-isomeren Olefine **135** isoliert werden. Das Auftreten dieses anti-*Bredt*-Alkens war insofern bemerkenswert, als die zusätzliche Ringspannung im Bicyclus nicht durch einen Energiegewinn, von einer Konjugation der Doppelbindung mit dem aromatischen System herrührend, wieder wettgemacht werden konnte (beide stehen fast orthogonal zueinander). Die Doppelbindung des anti-*Bredt*-Alkens war, erkennbar an dem sich mit zunehmender Reaktionszeit ändernden *E/Z*-Verhältnis, unter den Reaktionsbedingungen konfiguratив nicht stabil. Nach vier Stunden (vollständiger Umsatz) betrug das *E/Z*-Verhältnis *E/Z* = 1:1.7, nach 24 Stunden *E/Z* = 1:1 (bestimmt mittels GC). Das Olefin **134** wurde in untergeordnetem Maße ebenfalls gebildet (Verhältnis im Rohprodukt: **135:134** = 8.2:1, bestimmt mittels GC), konnte aber aufgrund seiner deutlich höheren Polarität leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt werden.

Auch in diesem Falle wurde bzgl. der Lage der Ethylen-Brücke wieder nur ein Diastereomer erhalten. NOE-Messungen bestätigten, dass es einmal mehr dasjenige war, welches zum 1-*epi*-Aglycon der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) führen sollte (s.u.). Die Konfiguration der dreifach substituierten Doppelbindung des Überschussdiastereomers wurde dabei zu *Z* bestimmt (Abb. 52; beide Diastereomere konnten durch präparative HPLC voneinander getrennt werden).

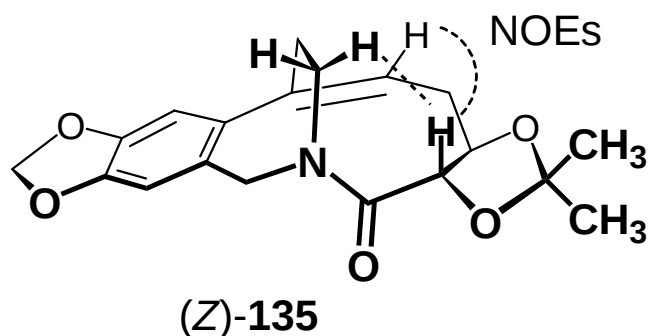


Abb. 52: An (Z)-135 beobachtete für die Zuordnung der relativen Konfiguration ausschlaggebende NOEs.

Diskussion der Ergebnisse der Heck-Reaktionen

Die wohl dringlichste Frage im Zusammenhang mit den oben beschriebenen *Heck*-Reaktionen war die nach der hohen Stereoselektivität (gerade im Hinblick auf die Tatsache, dass für eine Synthese des „natürlichen“ Aglycons **52** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) die entgegengesetzte Konfiguration am Brückenkopf-C-Atom benötigt wurde). Eine Modellierung der beiden diastereomorphen Übergangszustände mit Molekülmodellen ließ aber keine so gravierende Diskriminierung eines der beiden erkennen, welche eine derart hohe Stereoselektivität erklären könnte. Da unter solch verschiedenen Bedingungen (neutrale vs. kationische Reaktionsbedingungen, polares vs. apolares Lösungsmittel, homogen vorliegende (Amin-)Base vs. heterogen vorliegende Base) jedoch immer nur die Bildung eines der beiden möglichen Stereoisomeren (bzgl. der Ethylen-Brücke) erfolgte, musste davon ausgegangen werden, dass es sich um eine intrinsische Eigenschaft des Moleküls handelte. Es konnte folglich als nahezu unmöglich angesehen werden, alleine durch eine Variation der Reaktionsbedingungen die Bildung des „richtigen“ Diastereomers zu erreichen.

Das Auftreten der beiden Produkte unter den gegebenen Bedingungen konnte hingegen relativ leicht nachvollzogen werden (Abb. 53).

Zunächst vollzog sich eine *syn*-Addition der Ar–Pd-Bindung in **136** an die *Z*-Doppelbindung des 9-Ring-Lactam-Ringes unter Bildung des Intermediates **137** (da in beiden Fällen der *Heck*-Reaktion die Ethylen-Brücke im oberen Halbraum des Moleküls zu liegen kam, war die Absolutkonfiguration des das Pd tragenden C-Atoms durch die *syn*-Addition eindeutig festgelegt). Da die Eliminierung von Pd–H

ebenfalls *syn*-stereospezifisch verläuft, musste zunächst eine Rotation um die in **137** indizierten Bindungen erfolgen, damit sich das Pd *syn* zum Methin-H-Atom bzw. zu einem der beiden Methylen-H-Atome befand.

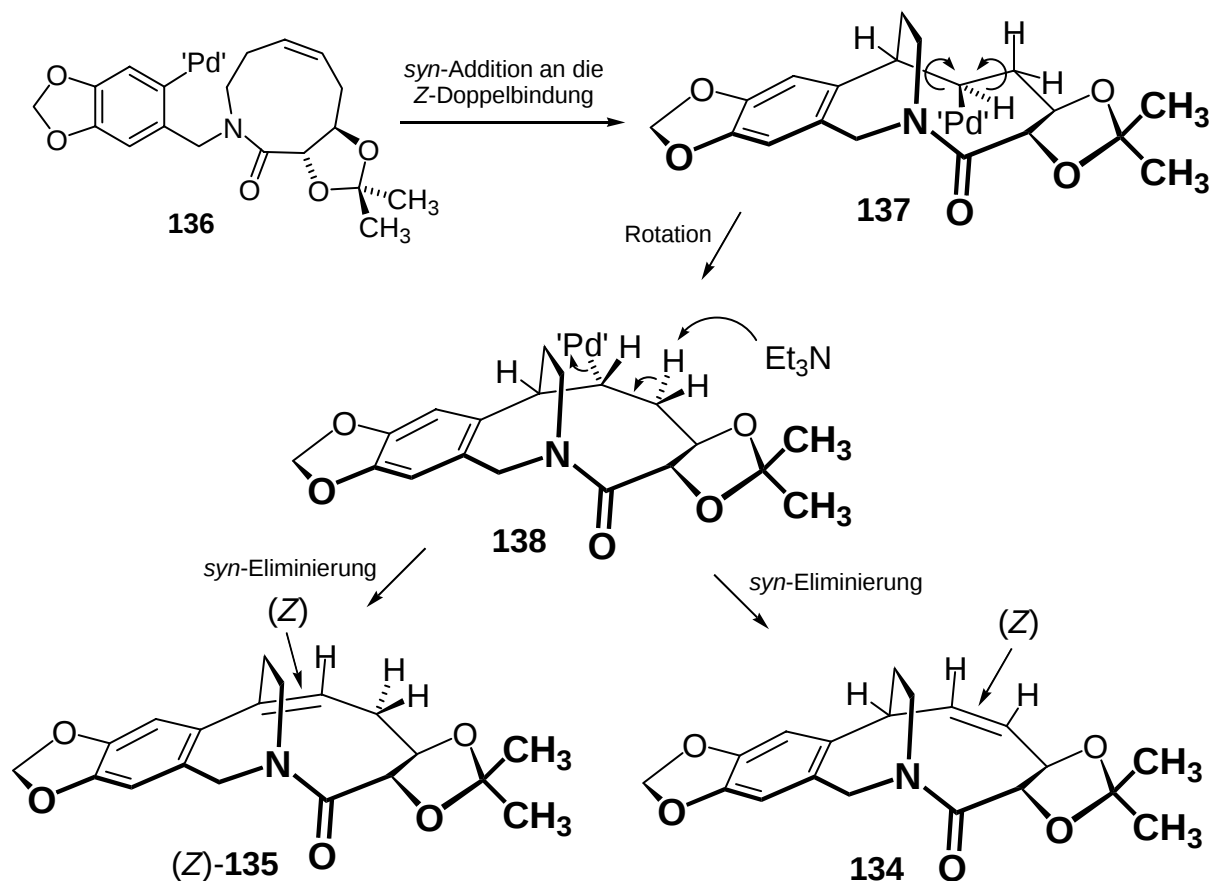


Abb. 53: Überlegungen zum Mechanismus der *Heck*-Reaktionen.

Eine eben solche *syn*-Eliminierung ergab nun entweder das disubstituierte Z-Olefin **134** oder das trisubstituierte Z-Olefin **(Z)-135**. Letzteres schien unter den Reaktionsbedingungen konfiguratv nicht stabil zu sein, da es zusammen mit seinem *E*-Isomer anfiel. Dies veranschaulicht also in einfacher Weise, weshalb bei beiden *Heck*-Reaktionen (überwiegend) die Z-Produkte entstanden. Warum jedoch im einen Fall das disubstituierte im anderen Fall hingegen das trisubstituierte Produkt gebildet wurde, war damit noch nicht erklärt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die verwendeten Basen sein. Im Falle der neutralen *Heck*-Reaktion stellte die Eliminierung von Pd–H evtl. einen bimolekularen Prozess dar: Die homogen vorliegende Base Triethylamin griff eines der beiden Methylen-H-Atome an, worauf

sich dann die Eliminierung vollzog. Das Methin-H-Atom war für einen solchen Angriff sterisch zu stark abgeschirmt.

Im Falle der kationischen *Heck*-Reaktion lag die Base jedoch in heterogener Form vor, d.h. dass es sich kaum um eine baseninduzierte Eliminierung gehandelt haben dürfte. Die Eliminierung von Pd–H aus **138** vollzog sich vielmehr spontan (eine kationische Pd-Zwischenstufe neigt vielleicht auch eher zur Eliminierung als eine neutrale) unter Bildung des trisubstituierten Olefins (*Z*)-**135**. Dies setzte allerdings voraus, dass das anti-*Bredt*-Alken (*Z*)-**135** stabiler war als das Olefin **134**, da es sonst wohl kaum in überwiegendem Maße gebildet werden sollte. In der Tat bestätigte sich beim Bau der entsprechenden Molekülmodelle der (qualitative) Eindruck, dass das Olefin **135** weniger gespannt sein dürfte als **134**.

3.3.5 Versuche zur Funktionalisierung der *Heck*-Produkte

Um die Reaktivität der *Heck*-Produkte **134** und **135** auszuloten, wurden verschiedene Funktionalisierungsversuche unternommen, welche im Folgenden kurz zusammengefasst werden sollen. Wie aus Tab. 1 ersichtlich stellte sich das doppelsubstituierte Olefin **134** als sehr reaktionsträge heraus. Weder Hydroborierungen (Einträge 1-4), Oxymercurierungen (Einträge 5-8), Bromhydrin-synthesen (Eintrag 9), Oxidationen mit molekularem Sauerstoff (Eintrag 10), Wacker-Oxidationen⁶⁰ (Einträge 11-12) noch die in den Einträgen 13-15 angegebenen seltener angewendeten Funktionalisierungsmethoden führten in irgendeiner Weise zum Erfolg.

Tab. 1: Versuche zur Funktionalisierung des *Heck*-Produktes **134**.

Nr.	Bedingungen	Beobachtungen
1	BH ₃ ·THF (1.1 eq), THF	kein verwertbares Ergebnis
2	9-BBN, THF, Rückfluss ⁶¹	keine Reaktion
3	CB, <i>N,N</i> -Dimethylacetamid, DCM ⁶²	keine Reaktion
4	CB, Sml ₃ , THF ⁶³	keine Reaktion
5	Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O ⁶⁴	keine Reaktion
6	Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O,))) ⁶⁵	keine Reaktion
7	Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O, HCl (aq)	keine Reaktion
8	Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O, PTSA	keine Reaktion
9	NBS, DMSO/H ₂ O ⁶⁶	keine Reaktion
10	Co(tfa) ₂ , O ₂ , <i>i</i> -PrOH, MS 4Å, Rückfluss ⁶⁷	Edukt + Zersetzung
11	PdCl ₂ , CuCl, O ₂ , DMF/H ₂ O, 60-70 °C ⁶⁸	keine Reaktion
12	PdCl ₂ , EtOH, Rückfluss ⁶⁹	Spaltung des Acetonids
13	CrO ₂ Cl ₂ , Aceton, -78 → 25 °C ⁷⁰	keine Reaktion
14	Ag ₂ CrO ₄ , I ₂ , Pyr, DCM, 0 → 25 °C ⁷¹	keine Reaktion
15	AgNO ₂ , I ₂ , Et ₂ O ⁷²	keine Reaktion

Einzig und allein Epoxidierungsversuche des Olefins waren von Erfolg gekrönt aber alles andere als praktikabel (Abb. 54 und Tab. 2). Abb. 54 zeigt ebenfalls, wie die relative Konfiguration des Epoxids **139** (d.h. des Überschussdiastereomers) durch NOE-Messungen aufgeklärt wurde.

Mit einem geringen Überschuss an MCPBA gelang es, das Epoxid **139** in einer Ausbeute von 16% zum ersten Mal zu isolieren (Eintrag 2). Die Verwendung aktiverer Epoxidierungsreagenzien (Eintrag 1) oder größerer Mengen an MCPBA (Einträge 3-4) führten hingegen zu einer vollständigen Zersetzung des Eduktes, es war (lt. DC-Analyse) nur die Bildung eines wesentlich polareren Zersetzungsproduktes zu beobachten, was wahrscheinlich auf die Epoxidierung des aromatischen Ringes zurückzuführen war.

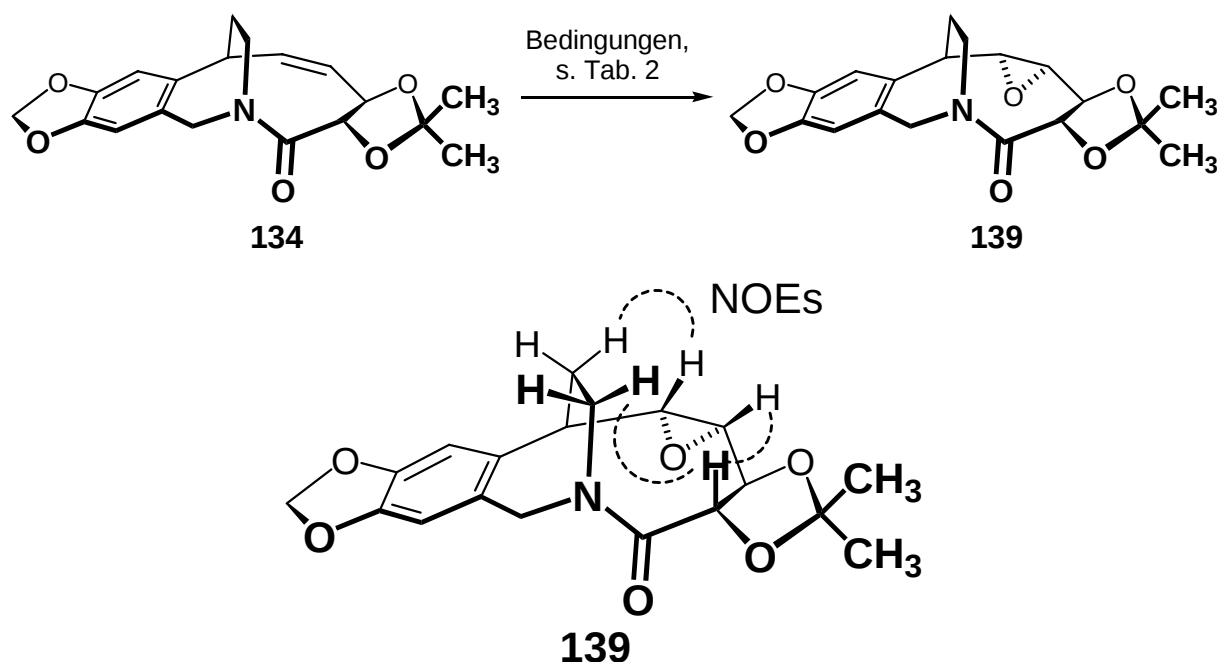


Abb. 54: Epoxidierung des *Heck*-Produktes **134**; an **139** beobachtete für die Zuordnung der relativen Konfiguration des Überschussdiastereomers ausschlaggebende NOEs.

Tab. 2: Versuche zur Funktionalisierung des *Heck*-Produktes **134**.

Nr.	Bedingungen	Beobachtungen
1	CF_3COCH_3 , Oxon, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ⁷³	Zersetzung
2	MCPBA (1.5 eq), DCM	16% Ausbeute
3	MCPBA (5 eq), DCM	Zersetzung
4	MCPBA (3 eq), NaHCO_3 (3eq), DCM	Zersetzung
5	DMDO ⁷⁴ (2.2 eq), Aceton, $-24\text{ }^\circ\text{C}$ (9 d)	55% Ausbeute, <i>de</i> = 85% (GC)
6	DMDO (Überschuss), Aceton, $-24 \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$	33%

Mit DMDO konnte die Epoxidierung zwar wesentlich selektiver gestaltet werden, doch musste insofern ein Kompromiss eingegangen werden als dass diese bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden musste (d.h. $-24\text{ }^\circ\text{C}$). Bei höheren Temperaturen nahm die oben schon erwähnte Zersetzungsreaktion wieder überhand

(vgl. Einträge 5 und 6). Andererseits war die Umsetzung bei $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ so langsam (nach 9 Tagen konnte das Produkt lediglich in einer Ausbeute von 55% isoliert werden), dass eine Synthese via des *Heck*-Produkts **134** als unpraktikabel angesehen und deshalb nicht weiter verfolgt wurde.

Nachdem sich das *Heck*-Produkt **134** bzgl. der weiteren Synthese mehr oder weniger als Sackgasse herausgestellt hatte, konzentrierten sich alle weiteren Versuche auf das *Heck*-Produkt mit der trisubstituierten Doppelbindung **135**.

Der Versuch der Hydroborierung mit einer äquimolaren Menge an $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ führte in diesem Fall auch zu keinem verwertbaren Ergebnis. Erst die Verwendung eines deutlichen Überschusses dieses Hydroborierungsreagenzes zeigte den Grund für die beobachteten Probleme auf (Abb. 55).

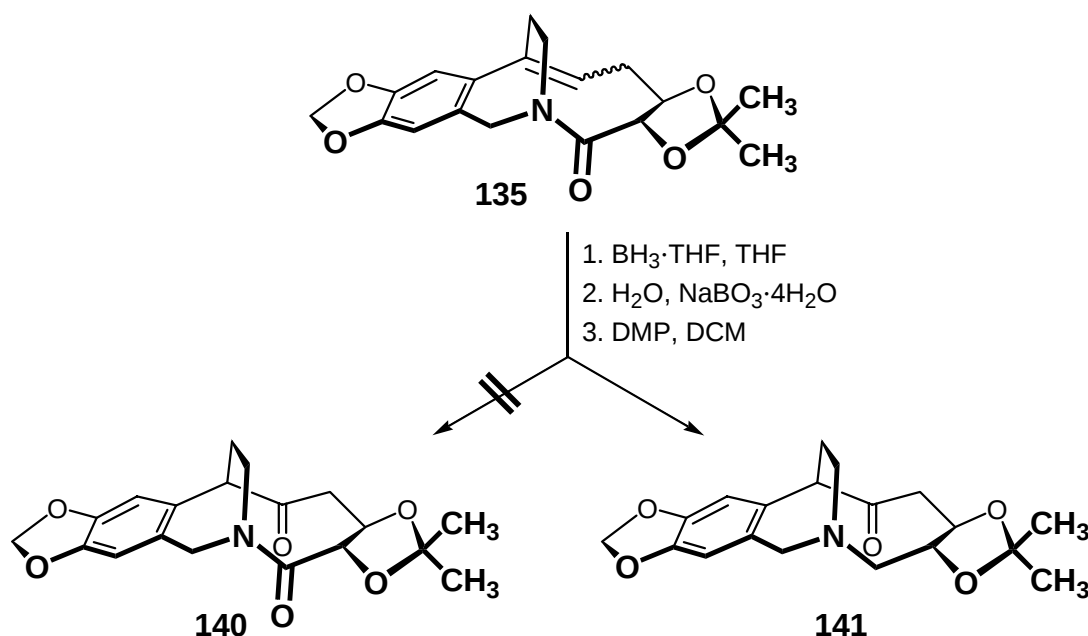


Abb. 55: Hydroborierungs-Oxidationssequenz zur Bildung von **141**.

Nach der Hydroborierung mit 5 Äquivalenten $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ wurde die nach der Hydrolyse resultierende Boronsäure zunächst mit Natriumperborat⁷⁵ zum sekundären Alkohol oxidiert. Dessen weitere Oxidation mit DMP zum entsprechenden Keton führten dann nicht zum acetonid-geschützten 1-*epi*-Aglycon **140** der Cripowelline sondern zum Amin **141**. Die Reduktion des Amids zum Amin stellte hier also eine unerwünschte Nebenreaktion dar.⁷⁶

Die Epoxidierung des Olefins **135** gestaltete sich wesentlich einfacher als im Falle des Olefins **134**. Die Umsetzung mit DMDO lieferte das Epoxid **142** in einer (nicht weiter optimierten) Ausbeute von 66% (Abb. 56).

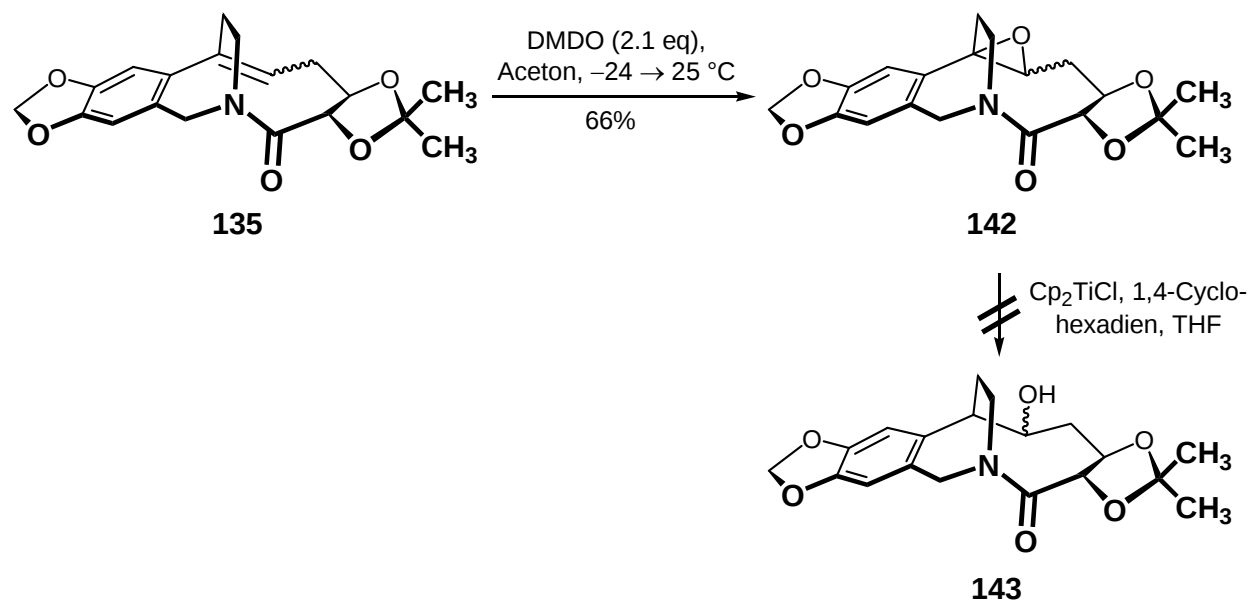


Abb. 56: Versuch der radikalischen Öffnung des Epoxids **142**.

Die sich anschließende radikalische Öffnung dieses Epoxids mit Cp_2TiCl ⁷⁷ verlief jedoch nicht wie erwartet, denn ein Gemisch der diastereomeren Alkohole **143** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde nur das Epoxid-Unterschussdiastereomer reisoliert.

3.3.6 Beendigung der Synthese des 1-*epi*-Aglycons der Cripowelline A und B

Vom Heck-Produkt **135** ausgehend konnte zunächst die Synthese des acetonidgeschützten 1-*epi*-Aglycons **140** wie in Abb. 57 gezeigt verwirklicht werden. Eine Sequenz aus Dihydroxylierung⁷⁸ und Swern-Oxidation lieferte das α -Hydroxyketon **144** in einer (nicht optimierten) Ausbeute von 55%. Dieses konnte anschließend mit Sml_2 in Gegenwart von *t*-BuOH glatt zu **140** deoxygeniert werden.⁷⁹ Die sehr hohe Ausbeute bei dieser Reaktion von 99% war beachtlich, sind doch α -Hydroxyketone normalerweise schlechte Substrate für Sml_2 -induzierte Defunktionalisierungen.⁸⁰ Ebenfalls erwähnenswert ist die Stabilität der acetonid-geschützten 1,2-Diol-Einheit.

Bei Carbonsäureestern erfolgt hier in der Regel eine reduktive Spaltung der α -C–O-Bindung.⁸¹

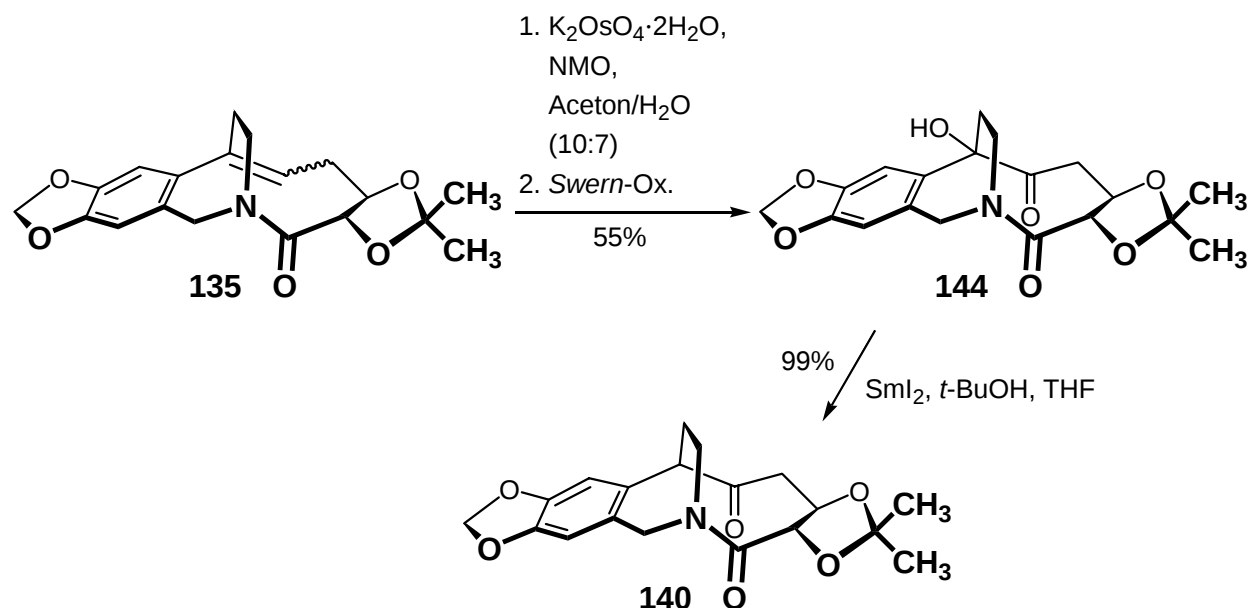


Abb. 57: Synthese des acetonid-geschützten 1-*epi*-Aglycons **140**.

Die Abspaltung der Diol-Schutzgruppe in **140** bereitete zunächst Probleme, nicht etwa wegen eines besonders hohen präparativen Anspruchs dieser Reaktion, sondern vielmehr aufgrund der Tatsache, dass das Carbonyl-C-Atom im ^{13}C -NMR-Spektrum (zunächst) nicht zu detektieren war, was zu Beginn der Untersuchungen zu falschen Schlussfolgerungen führte (zur Diskussion dieses Problems, s.u.). Somit wurde erst später realisiert, dass z.B. eine Spaltung mittels $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in refluxierendem $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) schon erfolgreich verlaufen war.⁸² Präparativ am einfachsten gestaltete sich die Schutzgruppenabspaltung schließlich mit Dowex-50 (Abb. 58),⁸³ da das Produkt dadurch in einer Reinheit erhalten wurde, die eine

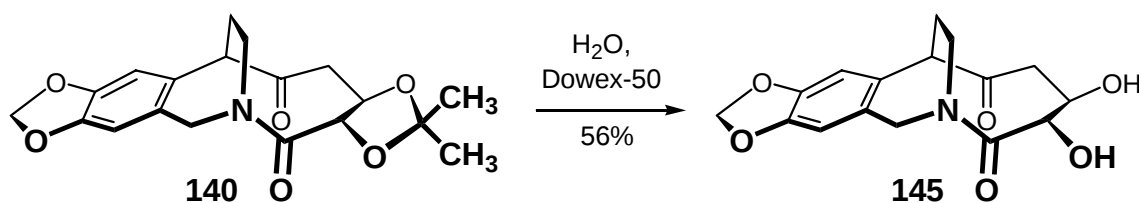


Abb. 58: Abschluss der Synthese des 1-*epi*-Aglycons **145**.

Weitere Aufreinigung unnötig machte.

Nach der Überführung des 1-*epi*-Aglycons **145** in sein Bisacetat **146**⁸⁴ konnten von diesem für eine Röntgen-Strukturanalyse geeignete Kristalle durch Umkristallisation aus EtOAc erhalten werden (Abb. 59).

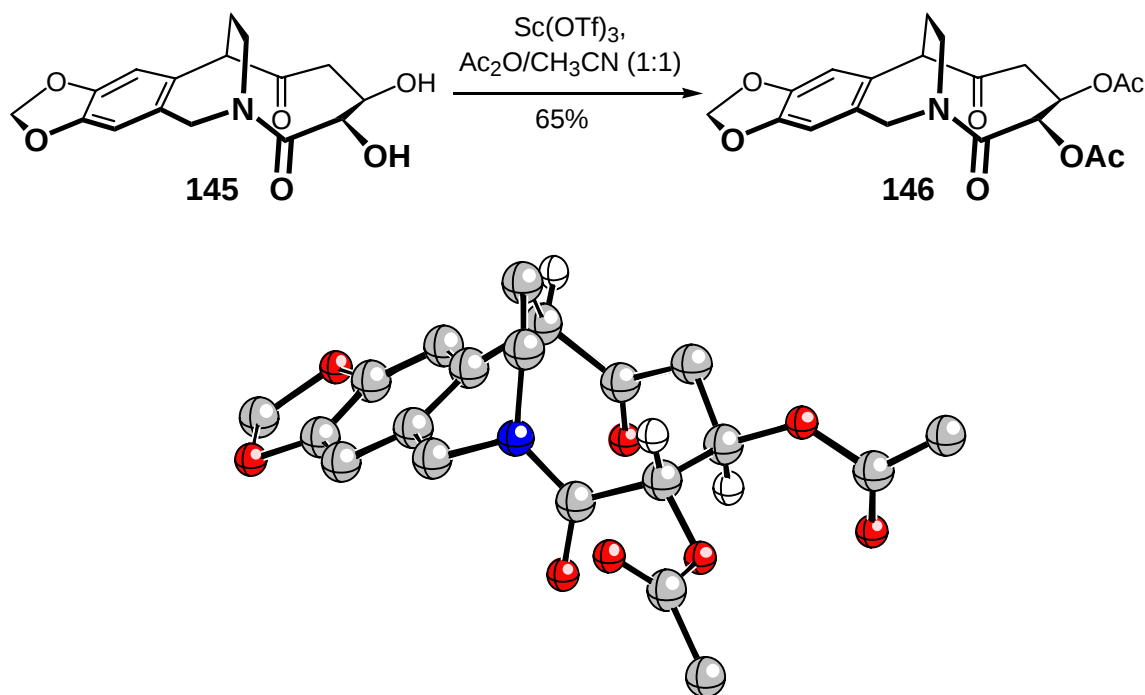


Abb. 59: Bisacetylierung des 1-*epi*-Aglycons **145** sowie Röntgen-Strukturanalyse des erhaltenen Produktes **146**.

Durch die Röntgen-Strukturanalyse konnte die relative Konfiguration dieses Moleküls aufgeklärt werden, welche noch einmal eindeutig den Erhalt des 1-*epi*-Aglycons **145** bestätigte. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung sind in Kap. 7.1 angeführt.

Äußerst aufschlussreich ist nun ein Vergleich der so erhaltenen Kristallstruktur mit der des Cripowellin A-Bisacetats.^{13b} Sie zeigen nämlich die gleiche räumliche Anordnung der Keton- und der Lactamcarbonylgruppen. Beide sind *syn* zueinander ausgerichtet und befinden sich in sehr geringem räumlichen Abstand voneinander. Diese Unterstruktur hatten Bayer-Forscher nach ausgiebigen Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen als das wahrscheinliche Pharmakophor ausgemacht.¹⁴ Eine biologische Aktivität auch des 1-*epi*-Aglycons **145** ist somit

ebenfalls naheliegend, muss jedoch erst noch durch biologische Tests nachgewiesen werden.

Die abgebildete Kristallstruktur konnte darüberhinaus nach der Schutzgruppenabspaltung aufgekommene Zweifel ausräumen. Obwohl im IR-Spektrum des 1-*epi*-Aglycons **145** eindeutig zwei Carbonylbanden auszumachen waren (beim Bisacetat **146** waren es drei Carbonylbanden), schienen die Carbonyl-C-Atome sowohl des 1-*epi*-Aglycons **145** als auch seines Bisacetats **146** im ^{13}C -NMR-Spektrum plötzlich verschwunden zu sein. Des Rätsels Lösung ergab sich nach einer Hochtemperatur-NMR-Messung des Bisacetats **146**, welche das Carbonyl-C-Atom wieder zum Vorschein brachte. Es muss daraus gefolgert werden, dass das bityklische System nach der Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe zwischen (mindestens) zwei (konformativen) Energieminima hin und her wechselt, was eine deutliche Verbreiterung der betreffenden C-Atome (und insbesondere des Carbonyl-C-Atoms) zur Folge hat. Durch eine Temperaturerhöhung erfolgt dieser Wechsel wesentlich schneller, die Signale werden schärfer und damit wieder besser beobachtbar.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, für die Naturstoffe Attenol A (**5**), Attenol B (**6**)⁸⁵ und (+)-Strictifolion (**30**)⁸⁶ asymmetrische Totalsynthesen zu entwickeln. Ferner konnte zum ersten Mal überhaupt das [5.3.2]-bicyklische Gerüst der Cripowelline A (**50**) und B (**51**) in Form ihres 1-*epi*-Aglycons **145** hoch stereoselektiv synthetisiert werden.⁸⁷ Die einzelnen Projekte sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

4.1 Asymmetrische Totalsynthese der Attenole A und B

Die beiden Polyketide Attenol A (**5**) und Attenol B (**6**) wurden 1999 von *Suenaga et al.* aus der chinesischen Stechmuschel *Pinna attenuata* isoliert und strukturell charakterisiert. Beide zeigen eine interessante Cytotoxizität gegenüber P388-Zellen (Leukämie-Tumorzellen bei Mäusen) (Attenol A (**5**): $IC_{50} = 24 \mu g mL^{-1}$; Attenol B (**6**): $IC_{50} = 12 \mu g mL^{-1}$), was sie zu interessanten Synthesezielen macht.

Das Ziel einer konvergenten Totalsynthese beider Attenole, die darüberhinaus noch ausreichend Spielraum für die Synthese von Analoga erlaubte, konnte erfolgreich verwirklicht werden. Die über die Dithian-Methode miteinander zu kuppelnden Iodide **71** und **72** wurden dafür zunächst wie in den Abb. 60 bzw. 61 gezeigt synthetisiert.

Die Synthese des Elektrophils **71** ging vom 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazon (**74**) aus (Abb. 60). Nach der sukzessiven Alkylierung unter Standardbedingungen mit (2-Bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan und 5-Bromo-1-penten konnte das Hydrazon in einem Zweiphasensystem bestehend aus wässriger gesättigter Oxalsäure und Ether zum Dioxanon **73** hydrolysiert werden (81% Ausbeute über drei Stufen). Zur Generierung des entsprechenden Dioxans wurde die Ketogruppe nun zunächst mit $NaBH_4$ reduziert, worauf sich die Bildung des entsprechenden Methylxanthogenats anschloss. Dies konnte mittels einer *Barton-McCombie*-Reaktion in hoher Ausbeute defunktionalisiert werden. Allerdings war dabei die Verwendung eines hohen Überschusses an Bu_3SnH notwendig, um die auftretenden Nebenreaktionen in ausreichender Weise zurückzudrängen. Das so

erhaltene Dioxan konnte im Anschluss über zwei weitere Stufen in das Iodid **71** transformiert werden.

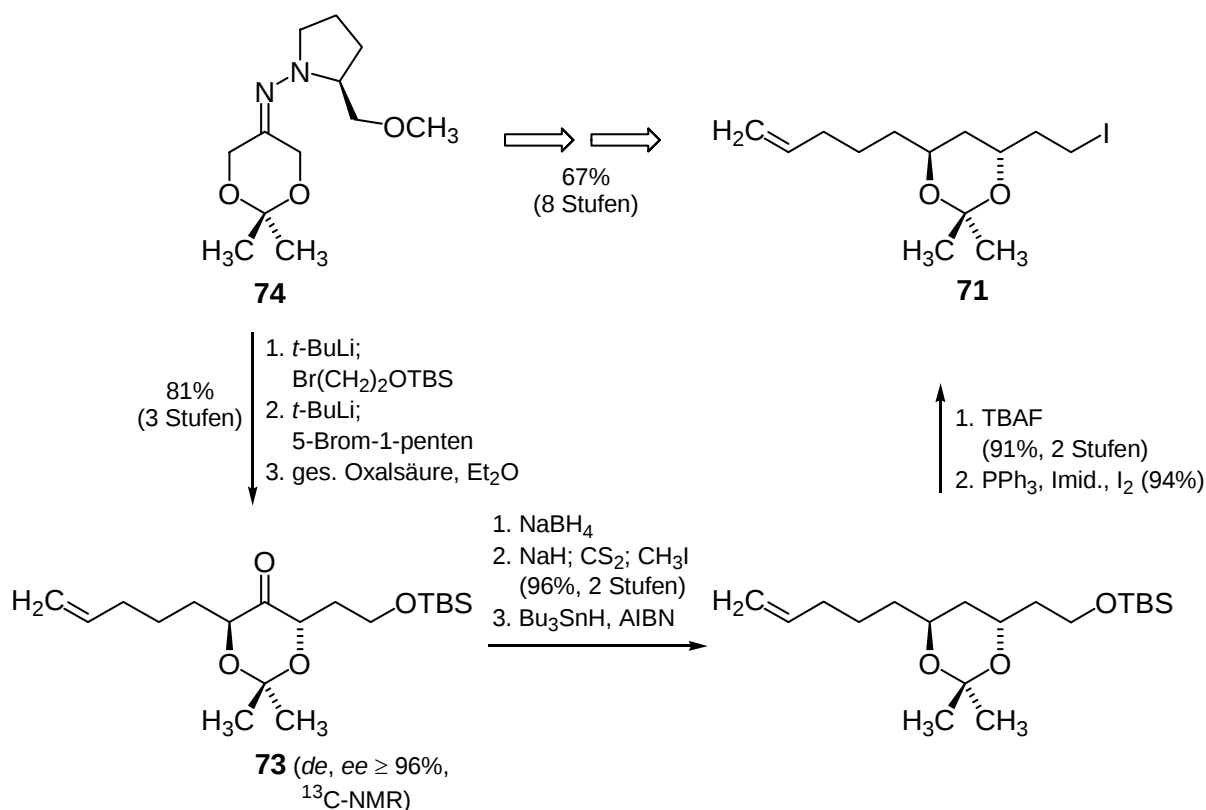


Abb. 60: Synthese des Iodids **71**.

Die Synthese des Iodids **72** begann mit der Methylierung des SAMP-Hydrazons **77** (Abb. 61). Diese Reaktion konnte schließlich soweit optimiert werden, dass das methylierte Hydrazon mit einem Diastereomerenüberschuss von *de* = 96% (HPLC) erhalten wurde. Nach der Überführung in den Ester **81** via ozonolytischer Spaltung des Hydrazons und *Wittig*-Reaktion zeigte sich jedoch, dass auf der Stufe der Ozonolyse partielle Racemisierung eingetreten sein musste, da der Enantiomerenüberschuss von **81** nun nur noch *ee* = 91% betrug. Einen Ausweg aus dieser Problematik konnte schließlich mit der *Sharpless*-Dihydroxylierung aufgezeigt werden. Das nach Dihydroxylierung und Acetonid-Schützung erhaltene Dioxolan **84** fiel nämlich mit einem Diastereomerenüberschuss von *de* = 91% an (welcher also gleich dem Enantiomerenüberschuss des Esters **81** war).

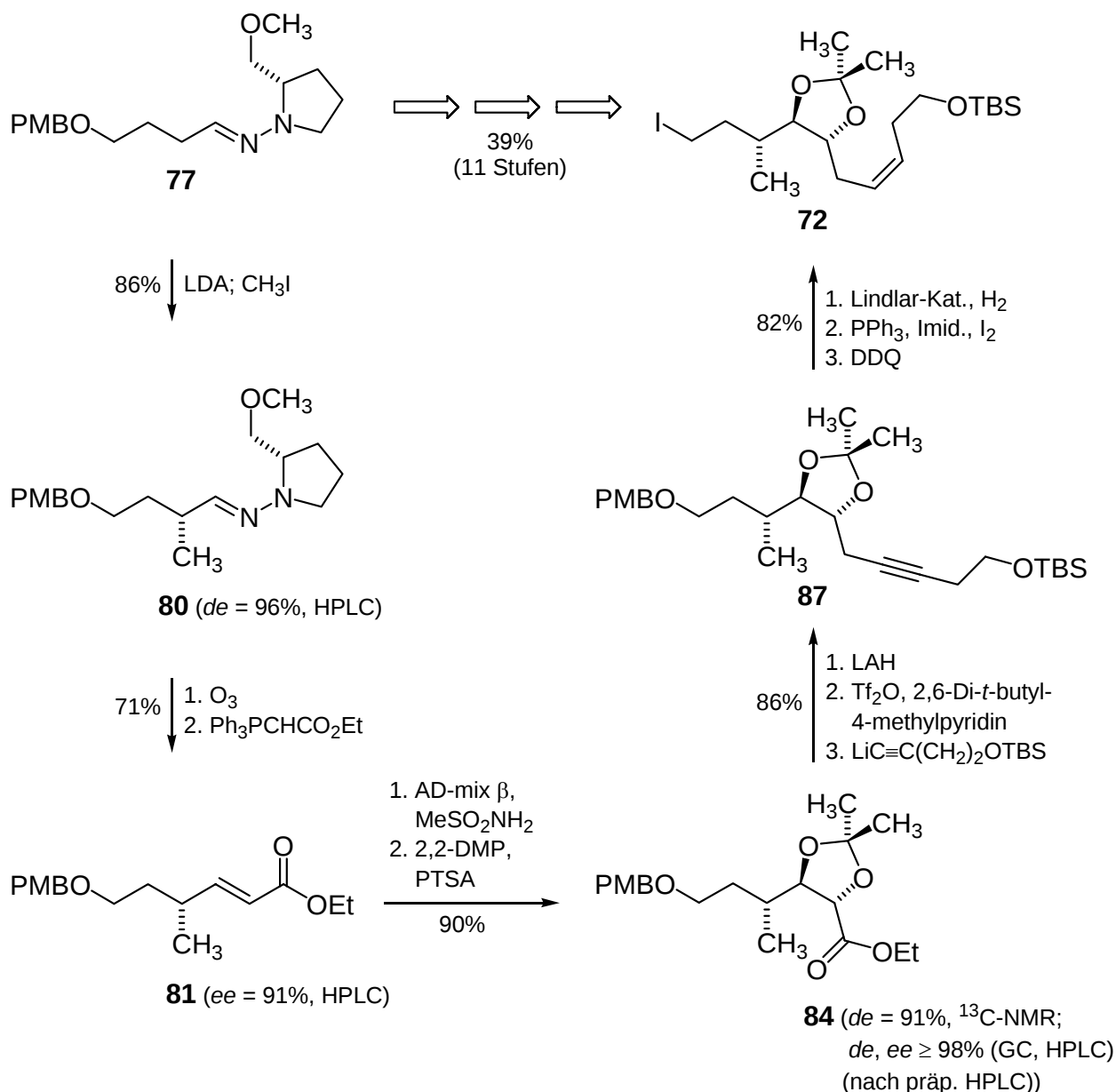


Abb. 61: Synthese des Iodids **72**.

Nach Abtrennung des Unterschussdiastereomers konnte dementsprechend das für die weitere Synthese benötigte Isomer **84** diastereo- und enantiomerenrein erhalten werden (*de*, *ee* ≥ 98%). Der Ester wurde mit LAH zum Alkohol reduziert, welcher anschließend – nach seiner Überführung in das entsprechende Triflat – gegen das lithiierte Alkin **17** substituiert wurde. Nach erfolgter *Lindlar*-Reduktion des Alkins **87** konnte dann die Synthese des Iodids **72** über zwei weitere Stufen abgeschlossen werden.

Mit den beiden so erhältlichen Elektrophilen **71** und **72** konnte die Totalsynthese nun wie in Abb. 62 gezeigt beendet werden.

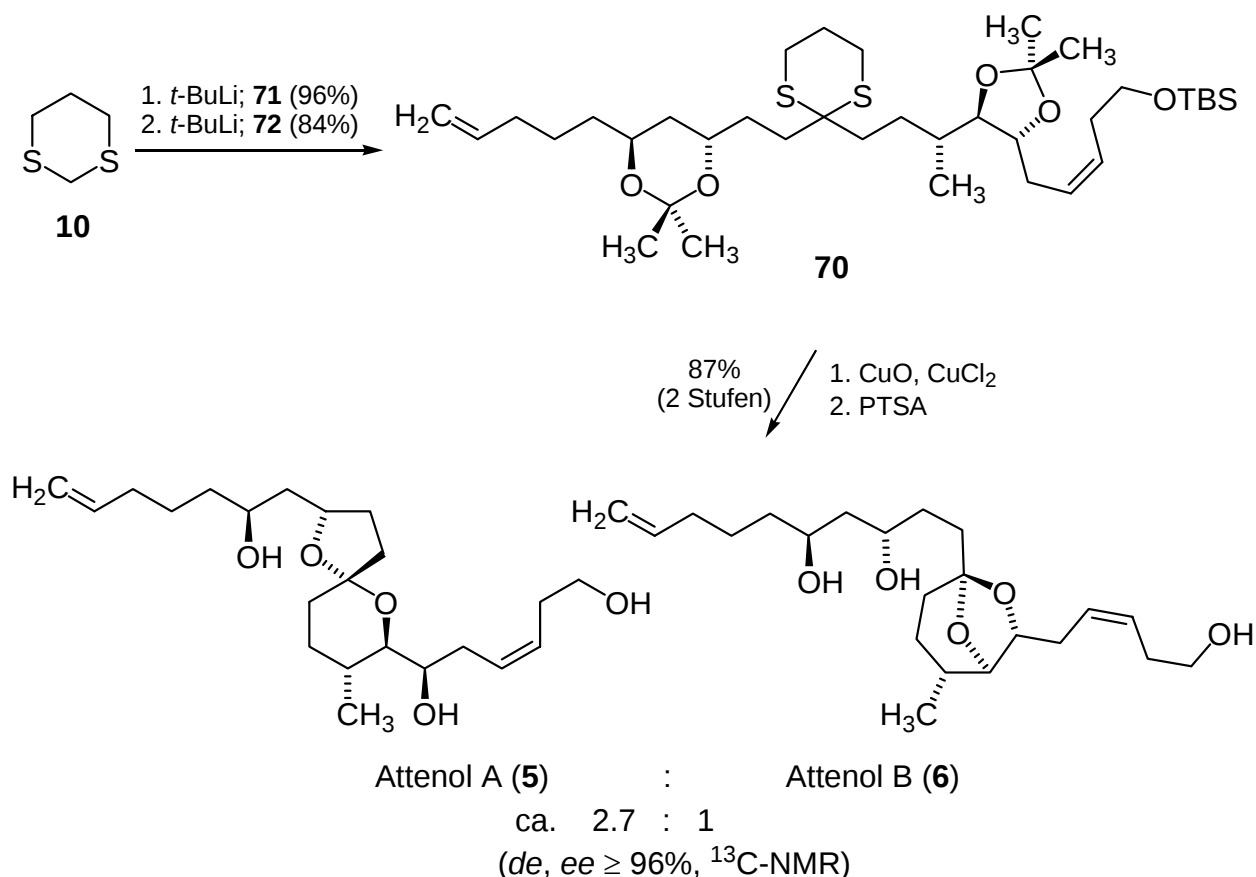


Abb. 62: Abschluss der Synthese der beiden Attenole A (**5**) und B (**6**).

1,3-Dithian (**10**) wurde dazu sukzessive mit diesen beiden Elektrophilen zum Dithian **70** umgesetzt. Während die Erstalkylierung mit nur einem geringen Überschuss des Nukleophils und in Gegenwart von DMPU durchgeführt werden konnte, benötigte die Zweitalkylierung höhere Nukleophil-Mengen und HMPA als Cosolvens. Die Dithian-Einheit von **70** wurde nun kupfervermittelt hydrolysiert und das erhaltene Rohprodukt säurekatalysiert direkt in die beiden Naturstoffe überführt. Ihre Trennung gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Benzol/Aceton-Laufmittelgemisches.

Die entwickelte Synthese ist mit einer Gesamtausbeute von 27% über 15 Stufen (längste lineare Sequenz, ausgehend vom für das Hydrazon **77** benötigten Aldehyd) äußerst effizient und kann im Vergleich zu den von *Suenaga et al.* bzw. *Eustache*,

Van de Weghe et al. entwickelten Synthesen als überlegen angesehen werden. Als rein asymmetrische Synthese sollte sie den Zugang zu verschiedenen Stereoisomeren und Analoga dieser interessanten Verbindungen erlauben.

4.2 Asymmetrische Synthesen von (+)-Strictifolion

Aimi et al. konnten 2000 aus der Rinde des Baumes *Cryptocarya strictifolia* (+)-Strictifolion (**30**) isolieren. Es wurde als Syntheseziel ausgewählt, um die u.a. im Rahmen der Synthese der Attenole A (**5**) und B (**6**) angewendete Methodik noch einmal zu demonstrieren. Beide im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten Synthesen von (+)-Strictifolion (**30**) bauten auf dem *Julia-Kocienski*-Sulfon **38** auf, dessen Synthese in Abb. 63 dargestellt ist.

Wieder ausgehend vom 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazon (**74**) konnte das Iodid **102** vollkommen analog zum Baustein **71** (vgl. Abb. 60) synthetisiert werden, wobei der einzige Unterschied in der Verwendung von (2-Iodoethyl)-benzol im zweiten Alkylierungsschritt bestand. Zwei weitere Stufen, eine *Williamson*-Veretherung gefolgt von einer Oxidation des resultierenden Sulfids, ergaben dann das Sulfon **38**. Im Zuge der entwickelten Totalsynthese wurde nun dieses Sulfon mit dem Aldehyd **39** durch eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung gekuppelt.

Unter optimierten Bedingungen (KHMDs als Base, DME als Lösungsmittel) gelang es, das Olefin in einer Ausbeute von 61% und einem *E/Z*-Verhältnis von 8.5:1 zu isolieren (Abb. 64). Nachdem das *Z*-Isomer mittels präparativer HPLC abgetrennt worden war, wurden beide Acetalschutzgruppen des *E*-Isomers säurekatalysiert hydrolysiert.

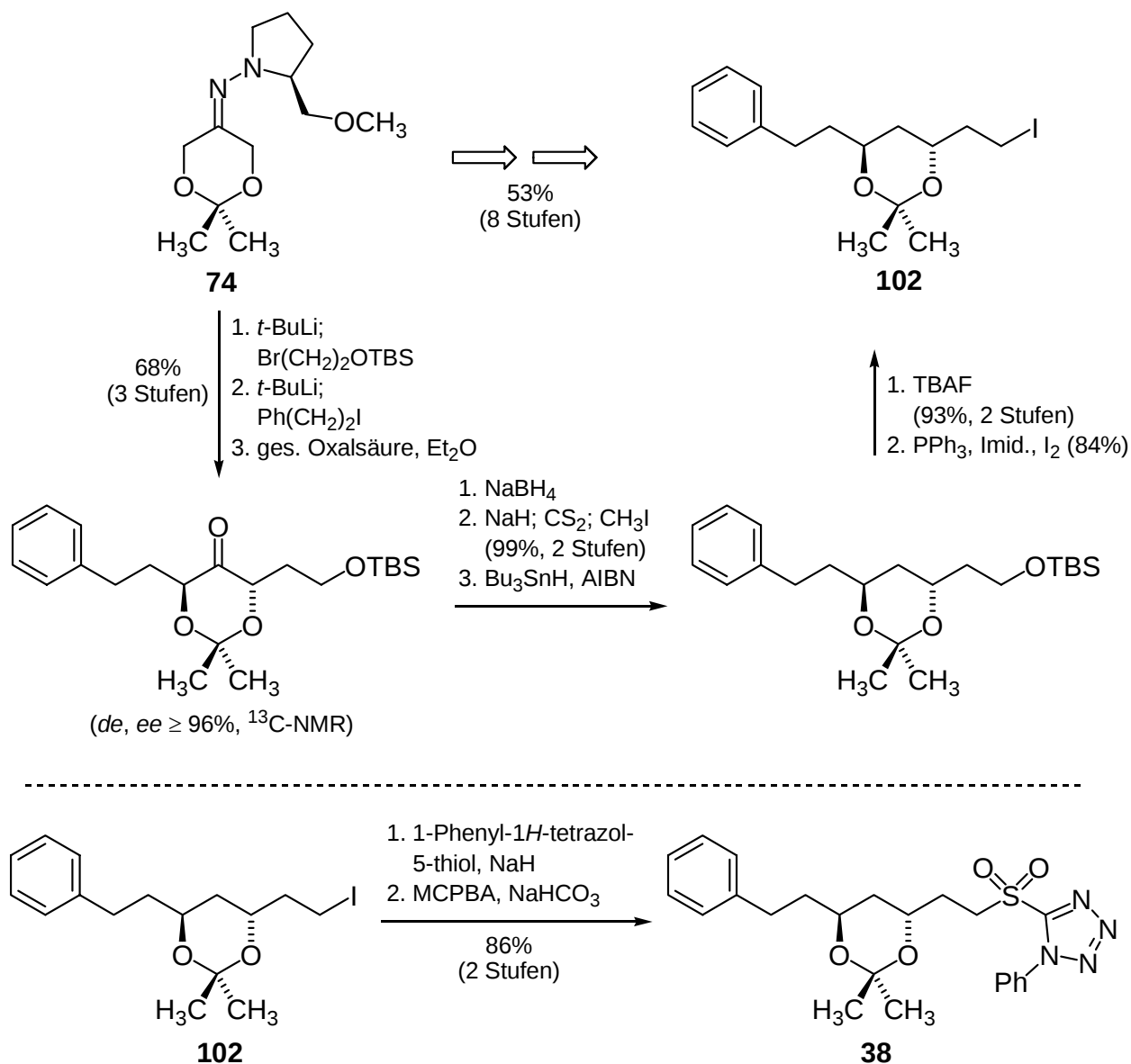


Abb. 63: Synthese des Sulfons **38**.

Die chemoselektive Oxidation des allylischen Lactols zum Lacton ergab dann (+)-Strictifolion (**30**) ($de = 89\%$, $ee = 96\%$). Der Aldehyd **39** war dabei in Zusammenarbeit mit Müller vom Forschungszentrum Jülich synthetisiert worden (die gesamte Synthesesequenz war vorher schon von Enders und Müller ausgearbeitet worden und ist daher nicht mehr explizit aufgeführt). Offenkundig besaß diese Totalsynthese jedoch zwei Schwachpunkte.

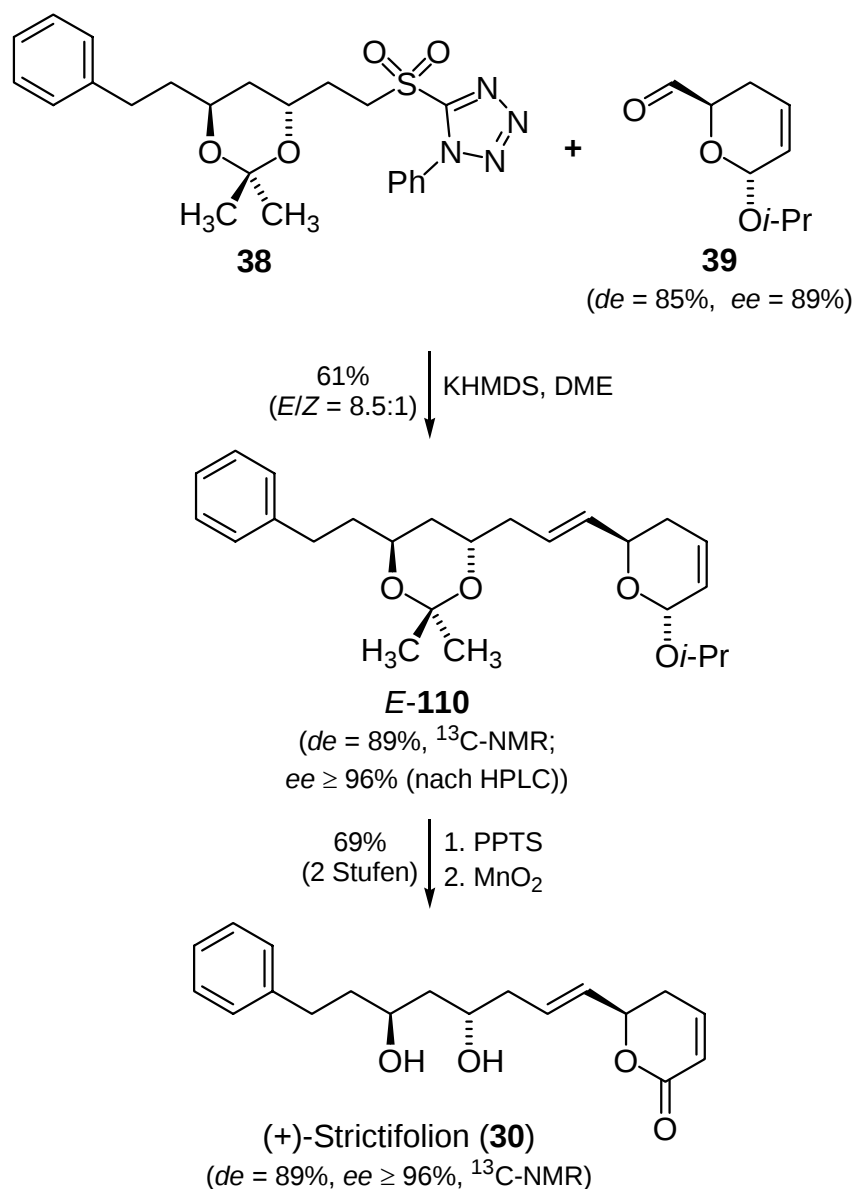


Abb. 64: Abschluss der Totalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**).

Zum einen lief die Olefinierung nicht mit vollkommener E/Z -Selektivität ab, was eine Abtrennung des Z -Isomers mittels präparativer HPLC erforderte. Die Tatsache, dass der Aldehyd **39** auch nicht vollkommen enantiomerenrein erhalten worden war (bedingt durch die fehlende Enantioselektivität der im Laufe der Synthese von **39** angewendeten Bäckerhefe-Reduktion), hatte zur Folge, dass (+)-Strictifolion (**30**) nicht vollkommen diastereomerenrein anfiel.

Durch Vergleich mit einem ähnlichen Fall in der Literatur wurde daher eine neue Kupplungsreaktion unter Verwendung des acyclischen Aldehyds **116** entworfen.

Dieser konnte ausgehend von Pent-4-enal (**117**) über 5 Stufen synthetisiert werden (Abb. 65).

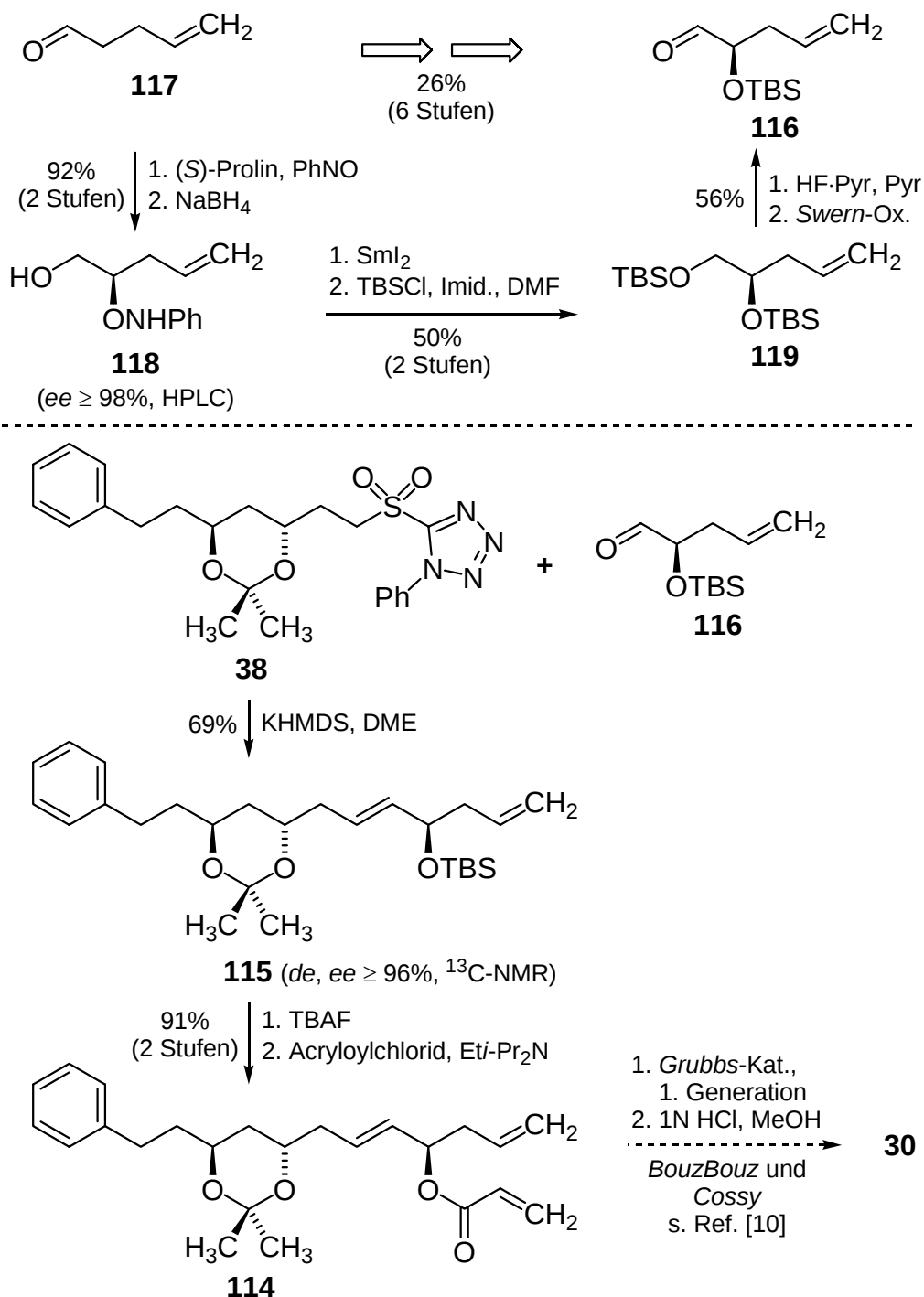


Abb. 65: Synthese des Aldehyds **116** und Abschluss der Formalsynthese von (+)-Strictifolion (**30**).

Das nach (S)-Prolin-katalysierter α -Oxyaminierung und NaBH₄-Reduktion erhaltene Produkt **118** wurde dazu in den Bis-TBS-Ether **119** überführt. Als geeignetste Methode zur N–O-Bindungsspaltung stellte sich dabei die Sml₂-Vermittelte heraus, da sie es gestatte, das unter Umgehung einer wässrigen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt direkt in die TBS-Schätzung einzusetzen. Der doppelte TBS-Ether **119** wurde daraufhin selektiv zum primären Alkohol entschützt und dieser unter *Swern*-Bedingungen zum Aldehyd **116** oxidiert. Dessen Kupplung mit dem Sulfon **38** verlief nun hoch stereoselektiv zum *E*-Olefin **115**. Des weiteren wurde bei dieser Reaktion keine Racemisierung des Aldehyds **116** beobachtet, so dass **115** als alleiniges Stereoisomer erhalten wurde (*de*, *ee* $\geq$ 96%).

Über zwei weitere Stufen konnte der Acrylsäurester **114** erhalten werden, welcher schon von *BouzBouz* und *Cossy* in ihrer Totalsynthese von (+)-*Strictifolion* (**30**) Verwendung gefunden hatte. Die Synthese von **114** stellte somit eine Formalsynthese des Zielmoleküls dar, welche der oben schon beschriebenen Totalsynthese weit überlegen schien.

4.3 Asymmetrische Totalsynthese des 1-*epi*-Aglycons der Cripowelline A und B

Mitarbeiter der Bayer AG berichteten 1997 über zwei neue *Amaryllidaceae*-Alkaloide, Cripowellin A (**50**) und B (**51**), welche sie aus Zwiebeln und Wurzeln von *Crinum powellii*, einer in Europa sehr beliebten Zierpflanze, isoliert hatten. Das ihnen gemeinsame Aglycon besteht aus einem [5.3.2]-bicyklischen Kern, einer unter den *Amaryllidaceae*-Alkaloiden vollkommen neuartigen Struktur. Darüberhinaus besitzen beide eine bemerkenswerte biologische Aktivität, denn die von ihnen ausgehende insektizide Wirkung ist in Breite und Stärke vergleichbar mit der natürlicher Pyrethroide. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass hauptsächlich das Aglycon für die Bioaktivität verantwortlich zu sein scheint, denn dieses alleine weist schon die gleiche Aktivität auf wie die beiden Glykoside an sich. Unser Ansatz führte jedoch unerwarteter Weise hoch stereoselektiv (*de*, *ee* $\geq$ 98%) zum 1-*epi*-Aglycon **145**. Begonnen wurde dessen Synthese mit der asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung des Bisolefins **127** (Abb. 66).

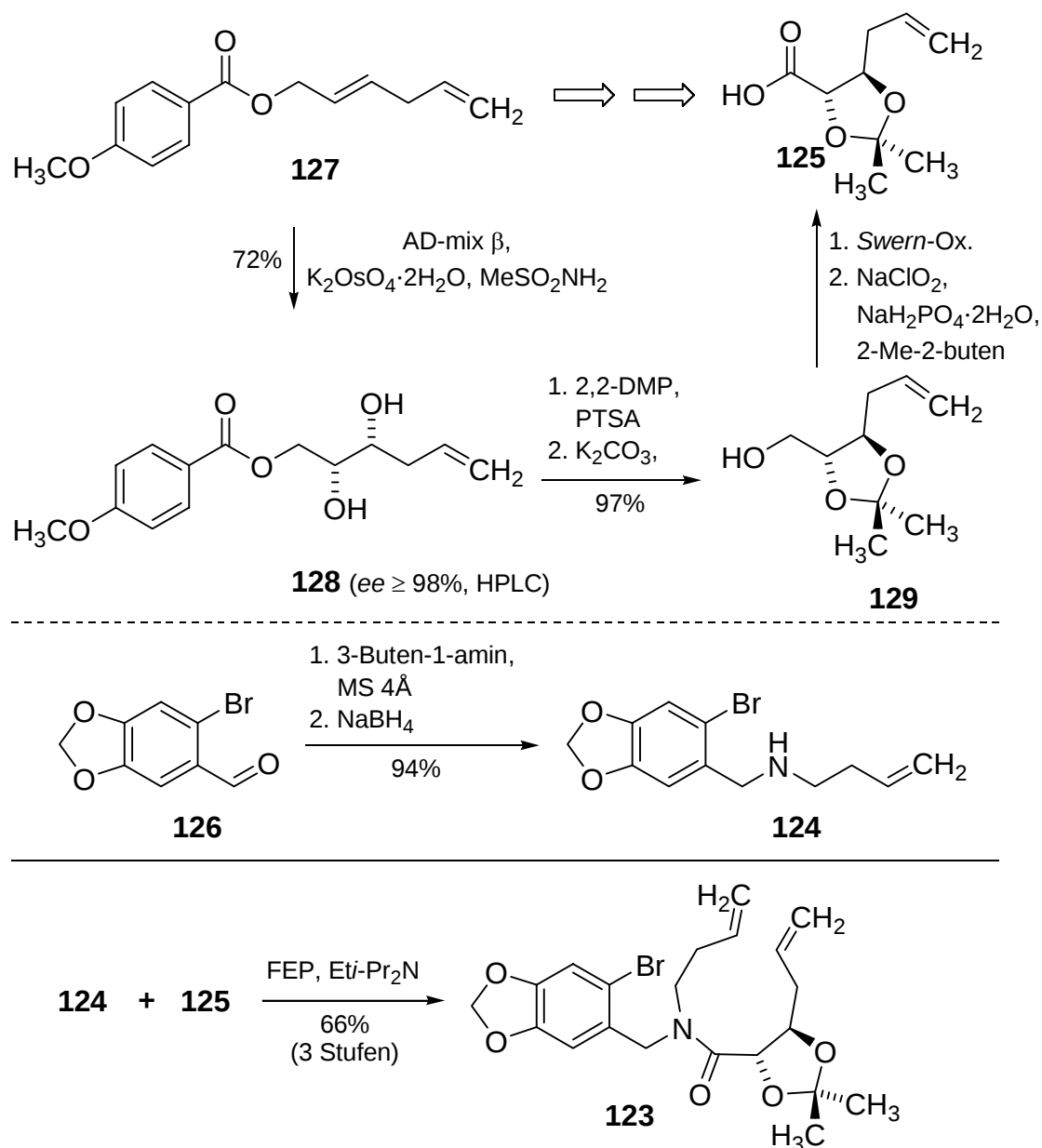


Abb. 66: Synthese des Amids **123**.

Nach der Acetonid-Schützung des so in praktisch enantiomerenreiner Form erhaltenen Diols **128** (ee = 98%) und Verseifung der Esterfunktion resultierte der primäre Alkohol **129**, welcher über zwei Stufen zur entsprechenden Säure **125** oxidiert wurde. Die Kupplung mit dem Amin **124**, erhalten durch reduktive Aminierung von Brompiperonal (**126**) mit 3-Buten-1-amin, lieferte das Amid **123**. Dessen Ringschlussmetathese zum 9-Ring-Lactamderivat **122** konnte unter Verwendung des *Grubbs*-Katalysators der 2. Generation erfolgreich verwirklicht werden (77% Ausbeute) (Abb. 67).

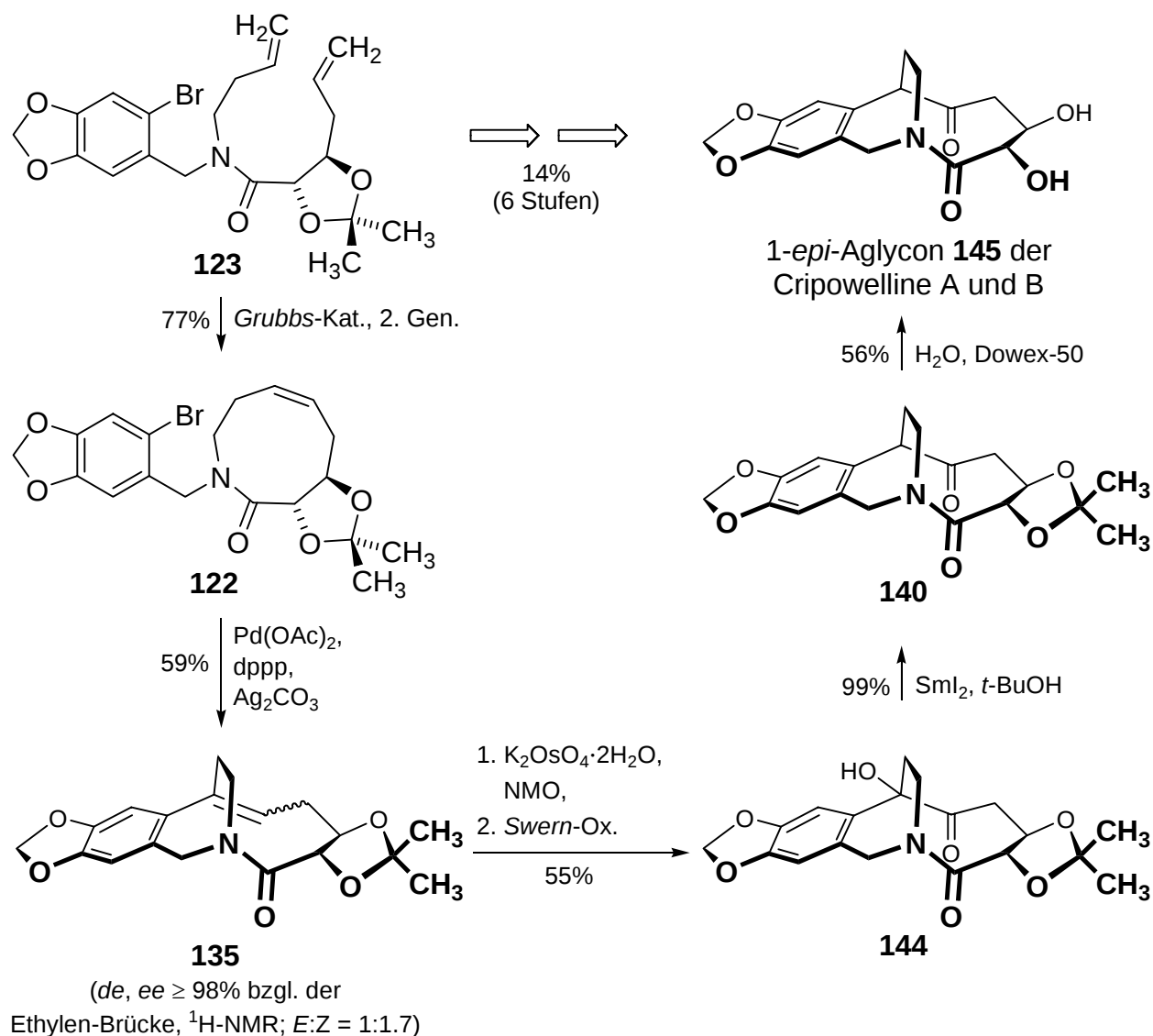


Abb. 67: Abschluss der Synthese des 1-*epi*-Aglycons **145** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**).

Der [5.3.2]-Bizyklus wurde daraufhin durch eine *Heck*-Addition unter Bildung des Gemisches der *E/Z*-isomeren Olefine **135** aufgebaut. Erstaunlicherweise verlief die *Heck*-Reaktion dabei in Bezug auf die Lage der Ethylenbrücke höchst diastereoselektiv, da nur die als **135** abgebildeten Stereoisomere isoliert werden konnten, bei denen sich diese Brücke im oberen Halbraum befand.

Durch eine Sequenz aus Dihydroxylierung und *Swern*-Oxidation konnte im Anschluss daran das α -Hydroxyketon **144** synthetisiert werden, dessen Deoxygenierung mit Sml_2 in Gegenwart von *t*-BuOH in sehr hoher Ausbeute durchgeführt werden konnte (99%). Die finale Entschützung wurde in Wasser in

Gegenwart des sauren Ionenaustauschers Dowex-50 durchgeführt und lieferte schließlich das 1-*epi*-Aglycon **145** der Cripowelline A (**50**) und B (**51**).

Vom bisacetylierten 1-*epi*-Aglycon **146** konnte erfolgreich eine Röntgen-Strukturanalyse angefertigt werden, welche die Struktur und ihre relative Konfiguration noch einmal bestätigte. Ein Vergleich dieser Kristallstruktur mit der des Cripowellin A-Bisacetats zeigte die gleiche räumliche Anordnung der Keton- und der Lactam-Carbonylgruppe. Beide waren *syn* zueinander ausgerichtet und befanden sich in sehr geringem räumlichen Abstand voneinander. Diese Unterstruktur hatten Bayer-Forscher nach ausgiebigen Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen als das wahrscheinliche Pharmakophor ausgemacht, weshalb eine biologische Aktivität auch des 1-*epi*-Aglycons **145** als naheliegend angesehen werden kann aber erst noch durch biologische Tests nachgewiesen werden muss.

5. Ausblick

Die Synthesen der Attenole A (**5**) und B (**6**) sowie die von (+)-Strictifolion (**30**) können als abgeschlossen angesehen werden.

Beim Cripowellin-Projekt stellt sich aber nach wie vor die Frage, wie das natürliche Aglycon zugänglich gemacht werden könnte. Die *Heck*-Reaktion zu Grunde legend, könnte untersucht werden, welchen Einfluss ein Wechsel der *anti*-1,2-Diol-Schutzgruppe auf den stereochemischen Verlauf der *Heck*-Reaktion hat. Denkbar wären z.B. der Übergang zum Pivaldehyd-Acetal **147** (Abb. 68).

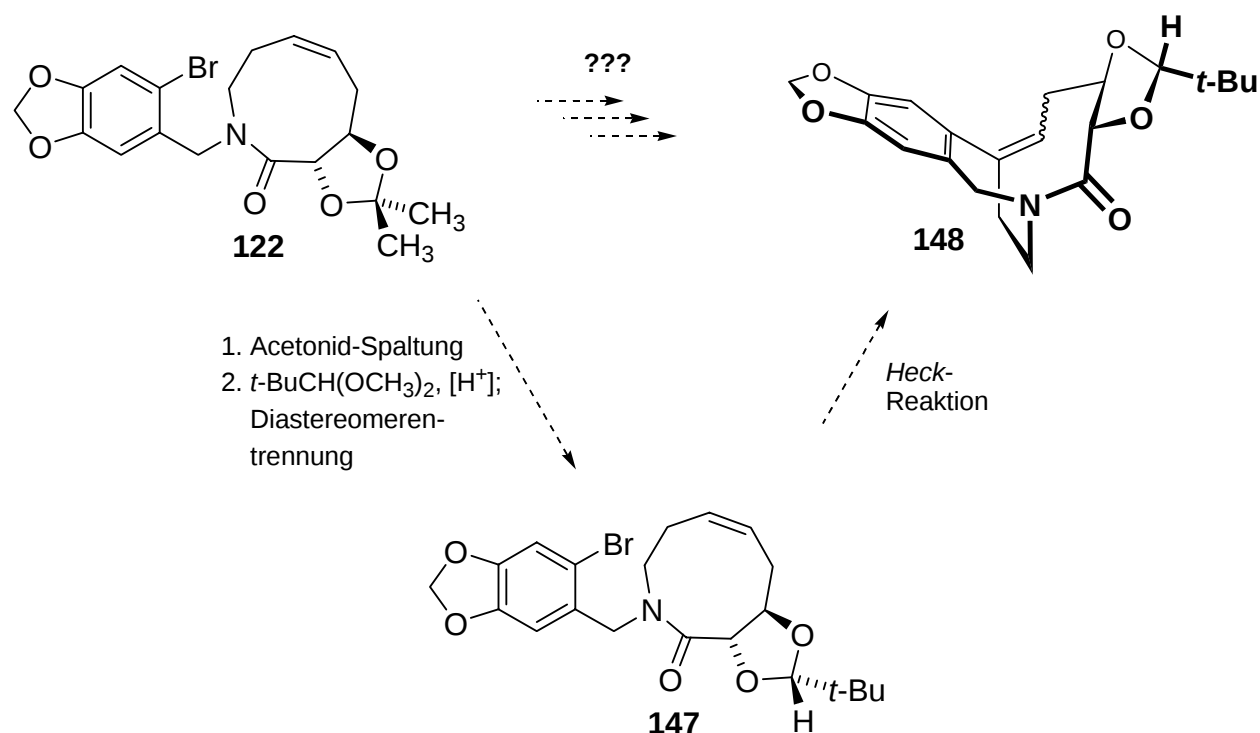


Abb. 68: Mögliche Umschützung der *anti*-1,2-Diol Einheit zu **147** und dessen nachfolgende *Heck*-Reaktion unter Bildung von **148**.

Diese könnte u.U. durch den hohen sterischen Anspruch einer *t*-Butylgruppe eine Seite des 9-Ring-Lactams hinreichend abschirmen, so dass (ausgehend vom richtigen Diastereomer nach einer evtl. notwendigen Diastereomerentrennung) die *Heck*-Reaktion zum natürlichen Aglycon führen sollte.

Ein anderer Ansatz führt vom Produkt der Ringschlussmetathese über dessen Epoxid **149** (Abb. 69). Gelänge eine intramolekulare Öffnung des Epoxids zum Alkohol **150** (z.B. nach einem Halogen-Mg-Austausch mit *i*-PrMgCl·LiCl nach Knoche⁸⁸ und unter Zusatz eines Cu(I)-Salzes), so sollte das Aglycon **52** über zwei weitere Stufen direkt zugänglich sein.

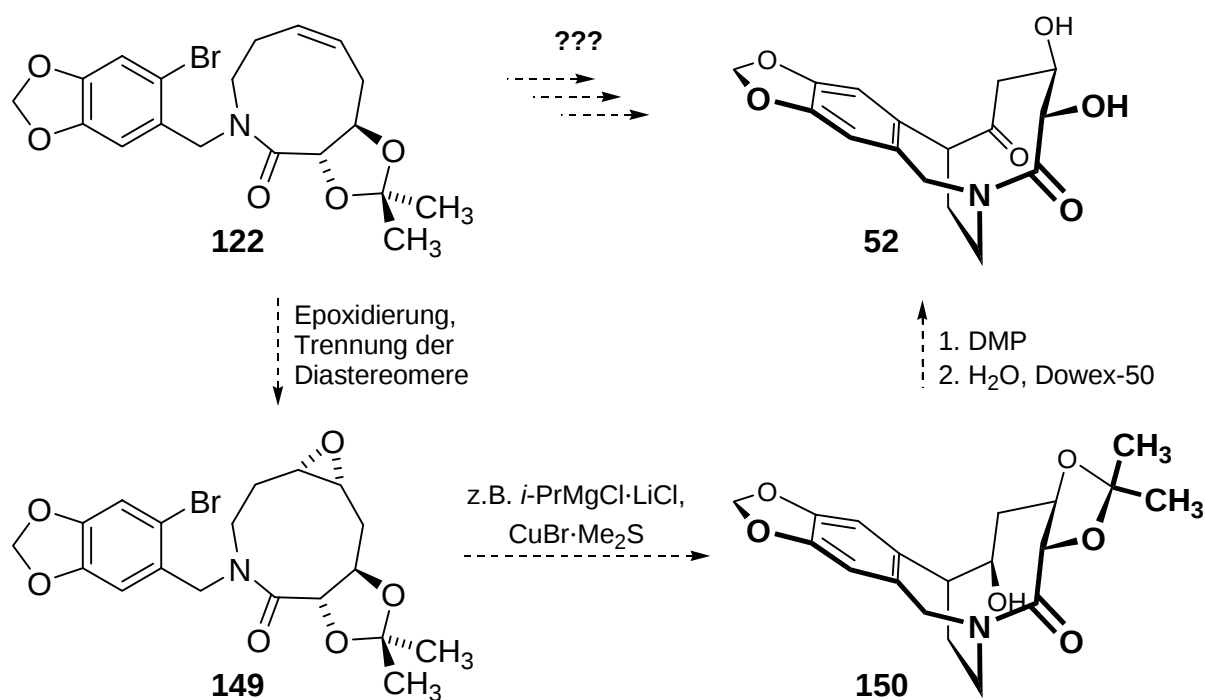


Abb. 69: Möglicher Weg zum natürlichen Aglycon **52** mit einer intramolekularen Epoxid-Öffnung als Schlüsselschritt.

6. Experimenteller Teil

6.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit

Allgemeines zur Reaktionsdurchführung

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden nach gängigen Schlenk-Techniken und unter Argon durchgeführt. Bei Reaktionen, die nicht unter Schutzgas durchgeführt zu werden brauchten, ist dies explizit angegeben („kein Ar“). Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben, ein PTFE-beschichteter Magnetrührstab verwendet.

Die verwendeten organischen Lösungsmittel wurden nach allgemein bekannten Methoden gereinigt und ggf. absolutiert. THF, DME, Et₂O und Toluol wurden über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon, DCM und Acetonitril jeweils über CaH₂ unter Argon destilliert.

Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Glas-Kieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck-Schuchardt (Kieselgel 60 F₂₅₄, d = 0.25 mm) verfolgt. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgte unter einer UV-Lampe (λ = 254 nm). Diese und nicht UV-aktive Substanzen ließen sich durch Eintauchen der DC-Platte in eine 5%ige ethanolische Molybdätsäure-Lösung und anschließendes Erhitzen im Heißluftstrom oder durch Entwickeln der DC-Platte in einer Iod-Kammer detektieren.

Allgemeine Vorschrift zur wässrigen Aufarbeitung von Reaktionen

Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze folgte – sofern nicht anders angegeben – immer dem gleichen Schema: Nach dem Abbruch der Reaktion mit einem wässrigen Medium (typischerweise pH 7-Pufferlsg., ges. NaHCO₃-Lsg. oder H₂O) wurde dieses im Scheidetrichter zunächst von der organischen Phase separiert. Die wässrige Phase wurde daraufhin mehrmals mit einem organischen Lösungsmittel (EtOAc, Et₂O oder DCM) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über einem Trockenmittel (typischerweise Na₂SO₄ oder MgSO₄) getrocknet. Nachdem die organische Phase über einem Glaswollepfropfen (in einem Trichter) abfiltriert worden war, wurden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck abgezogen. Anschließend wurde das erhaltene Rohprodukt entweder direkt in die nächste Stufe eingesetzt oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel (s.u.) gereinigt. Zusammengefasst wird diese Art der Aufarbeitung in der Form: *(zum Abbruch der Reaktion verwendete Lsg.; zur Extraktion verwendetes Lösungsmittel; verwendetes Trockenmittel)*.

Säulenchromatographie

Zur chromatographischen Reinigung kamen – in Abhängigkeit vom Reinigungsproblem – Glassäulen mit unterschiedlichem Durchmesser und entsprechender Länge mit und ohne Glasfrittenböden zum Einsatz. Zur Trennung wurde ein leichter Überdruck (max. 0.3 bar) angelegt. Als Säulenfüllmaterial wurde in allen Fällen Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck-Schuchardt verwendet. Soweit es der Dampfdruck erlaubte, wurden die Substanzen nach ihrer Isolierung und Reinigung im Hochvakuum getrocknet.

Destillationen

Destillationen wurden in Anhängigkeit von der Substanzmenge mit Kurzweg- oder Kugelrohrdestillationsapparaturen, ggf. unter Verwendung von Vigreux-Kolonnen und/oder reduziertem Druck, durchgeführt. Die angegebenen Siedetemperaturen wurden mit Quecksilberthermometern innerhalb der Apparatur gemessen und sind unkorrigiert.

Lagerung synthetisierter Substanzen

Samtliche synthetisierten Substanzen wurden unter Argon im Tiefkühlschrank bei $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Spezielle Apparaturen

Spritzenpumpe: Bioblock Scientific, Modell A-99
 Ozongenerator: Fischer, Meckenheim, Modell 502
 Kugelrohrdestille: Büchi, Modell GKR-50

Synthese literaturbekannter Substanzen

(2-Bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan⁸⁹
 Brompiperonal (**126**)⁹⁰
 (*E*)-2,5-Hexadien-1-ol⁹¹
 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazon (**74**)⁹²
 DMDO (als Lösung in Aceton)^{74b}
 FEP⁹³
tert-Butylbut-3-ynyloxydimethylsilan (**17**)⁹⁴
 4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyraldehyd⁹⁵
 RAMP, SAMP⁹⁶

Käufliche Reagenzien

n-BuLi und *t*-BuLi wurden von der Firma Merck-Schuchardt, die AD-mixe α und β von der Firma Aldrich bezogen. Alle anderen verwendeten Reagenzien waren entweder kommerziell erhältlich oder standen im Arbeitskreis zur Verfügung.

6.2 Anmerkungen zur Analytik**Ausbeuten**

Die Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten Produkte.

GaschromatographieAchiral

Gerät: Varian CP 3800
 Säule: CP-SIL 8 (fused silica, 30 m x 0.32 mm ID); Trägergas: Stickstoff (0.8 bar); Injektortemperatur: $280\text{ }^{\circ}\text{C}$; Detektortemperatur: $300\text{ }^{\circ}\text{C}$

Chiral

Gerät: Siemens Sichromat 3
 Säule: Lipodex G (25 m x 0.25 mm ID); Trägergas: Wasserstoff (0.8 bar); Injektortemperatur: $220\text{ }^{\circ}\text{C}$; Detektortemperatur: $280\text{ }^{\circ}\text{C}$

Es wird die Retentionszeit der unzersetzten Produkte angegeben. Im Anschluss daran erfolgt die Angabe der Messbedingungen in der Form: Verwendete Säule, Starttemperatur-Temperaturgradient-Endtemperatur (jeweils in °C).

HPLC

Analytisch

Gerät: Hewlett-Packard 1050 und 1100 mit DAD
Säulen (achiral): LiChrosorb Si 60 (7 µm) (250 mm x 4.6 mm)
Kromasil 100 Sil (5 µm) (250 mm x 4.6 mm)
Säulen (chiral): Chiralpak AS (10 µm) (250 mm x 4.6 mm)
Chiralcel OD (10 µm) (250 mm x 4.6 mm)
Chiralpak AD (10 µm) (250 mm x 4.6 mm)

Präparativ

Gerät: Gilson Abimed mit UV bzw. RI-Detektor
Säule (achiral): LiChrosorb Si 60 (7 µm) (250 mm x 25 mm)

Schmelzpunkte

Gerät: Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi 510
Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Quecksilberthermometers und in offenen Kapillaren bestimmt. Sie sind unkorrigiert.

Polarimetrie

Gerät: Perkin-Elmer P241
Die angegebenen Konzentrationen besitzen die Einheit [c] = g/dl.

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Gemini 300 (300 MHz), Mercury 300 (300 MHz), Varian Inova 400 (400 MHz), Varian Unity 500 (500 MHz)

¹³C-NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Gemini 300 (75 MHz), Mercury 300 (75 MHz), Varian Inova 400 (100 MHz), Varian Unity 500 (125 MHz)

Aufnahmetechnik: ¹H-Breitbandendkopplung; J-modulierte Spin-Echo-Aufnahmen (Waltz-16 Decoupler Programm)

Die Spektren wurden gegen Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett (Signal, welches nicht trivial aber symmetrisch zum Signalmittelpunkt ist). kB beschreibt einen komplexen Bereich. Die zum entsprechenden Signal vorgeschlagenen H- bzw. C-Atome sind durch kursive Schreibweise im Strukturausschnitt kenntlich gemacht; dabei sind immer alle an einem Atom gebundenen H-Atome angegeben. Man beachte die besondere Bedeutung der Kammerschreibweise: C(CH₂)₂ ist gleichbedeutend mit CH₂–C–CH₂ und nicht etwa C–CH₂–CH₂ (welches durch CCH₂CH₂ symbolisiert wird). Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Messung bei Raumtemperatur.

Massenspektroskopie

Geräte: MS: Varian MAT 212, Finnigan SSQ 7000
(Standardbedingungen: EI, 70 eV; CI, 100 eV)
HRMS: Finnigan MAT 95

Die Angabe der Massen der Fragmentionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak (100%) angegeben ist. Es werden nur Signale mit hoher Intensität ($\geq 10\%$) oder charakteristische Signale (meist M^{+}) angegeben.

IR-Spektroskopie

Gerät: Perkin-Elmer 1760 FT

Die Messung erfolgte entweder als Film, in CHCl_3 , in Form von KBr-Presslingen oder als Differenzspektrum gegen CHCl_3 . Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Bandenform und -intensität werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs = sehr stark (0-10% T), s = stark (11-40% T), m = mittel (41-70% T), w = schwach (71-90% T); Zusatz br. = breit.

Elementaranalyse

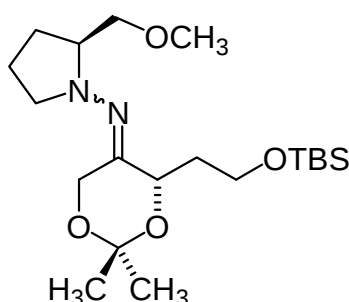
Gerät: Heraeus CHN-O-Rapid

Eine Substanzprobe wurde für $\Delta_{\text{C,H,N}} \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.

6.3 Einzelbeschreibung der Versuche

6.3.1 Synthese der Attenole A und B

6.3.1.1 [(S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl-2,2-dimethyl-1,3]dioxan-5-yliden]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin



Eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlte Lösung des 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazons (**74**) (2.423 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) in THF (30 mL) wurde tropfenweise mit *t*-BuLi (7.5 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 11.1 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach einer Metallierungszeit von 1 h wurde der Reaktionsansatz auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und langsam mit einer Lösung von (2-Bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (2.632 g, 11.0 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL) versetzt. Die Temperatur wurde für eine weitere Stunde konstant gehalten, worauf man sich den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Das nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et_2O ; MgSO_4) erhaltene Rohprodukt wurde am HV getrocknet und so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe des *E*-Isomers konnte nach Lagerung für 2 d bei $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Säulenchromatographie (P/E = 6/1, 2% TEA) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

GC:	$R_f = 10.6$ min	(CP-Sil-8, 140-10-300)
DC:	$R_f = 0.47$, <i>E</i> -Isomer	(P/E = 2/1)
	$R_f = 0.20$, <i>Z</i> -Isomer	(P/E = 2/1)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +98.3$	($c = 2.1$, Aceton; <i>E</i> -Isomer)
[Lit.: ^{29c}	$[\alpha]_D^{23} = +78.7$	($c = 2.0$, Aceton)]

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

$\delta = 0.05$ (s, 3 H, CH_3SiCH_3), 0.06 (s, 3 H, CH_3SiCH_3), 0.09 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.39 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.60 - 1.70 (m, 2 H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS}/\text{NCHCHHCH}_2$), 1.83 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.96 - 2.04 (m, 1 H, NCHCHHCH_2), 2.20 (m, 1 H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS}$), 2.40 (q, $J = 8.4$, 1 H, NCHH), 3.03 (m, 1 H, NCHH), 3.23 (dd, $J = 9.1, 7.4$, 1 H, CHHOCH_3), 3.28 - 3.34 (m, 1 H, NCH), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.43 (dd, $J = 9.1, 3.9$, 1 H, CHHOCH_3), 3.71 - 3.80 (m, 2 H, CH_2OTBS), 4.14 (dd, $J = 15.8, 1.8$, 1 H, OCHHC), 4.50 (d, $J = 15.7$, 1 H, OCHHC), 4.54 (m, 1 H, OCHC) ppm.

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

$\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.7 (NCH_2CH_2), 24.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 35.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 55.3 (NCH_2), 58.9 (CH_2OTBS), 59.1 (OCH_3), 59.7 (OCH_2C), 66.6 (NCH), 67.0 (OCH), 75.5 (CH_2OCH_3), 100.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 162.7 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

Z-Isomer: **^1H -NMR-Spektrum** (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.06$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 - 1.66 (kB, 2H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS}/\text{NCHCHHCH}_2$), 1.85 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.98 - 2.06 (kB, 1H, NCHCHHCH_2), 2.48 (q, $J = 8.3$, 1H, NCHH), 2.63 (m, 1H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS}$), 3.22 (dd, $J = 7.8, 8.9$, 1H, CHHOCH_3), 3.32 - 3.43 (kB, 2H, NCHH/NCH), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (dd, $J = 4.1, 9.0$, 1H, CHHOCH_3), 3.74 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.92 (d, $J = 12.6$, 1H, OCHHC), 4.43 (d, $J = 12.4$, 1H, OCHHC), 4.74 (d, $J = 9.6$, 1H, OCHC) ppm.

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

$\delta = -5.5$ (CH_3SiCH_3), -5.4 (CH_3SiCH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.9 (NCH_2CH_2), 24.3 (CH_3CCH_3), 26.9 (CH_3CCH_3), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 53.2 (NCH_2), 58.7 (CH_2OTBS), 59.2 (OCH_3), 63.8 (OCH_2C), 66.6 (NCH), 67.8 (OCHC), 76.0 (CH_2OCH_3), 99.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 158.5 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

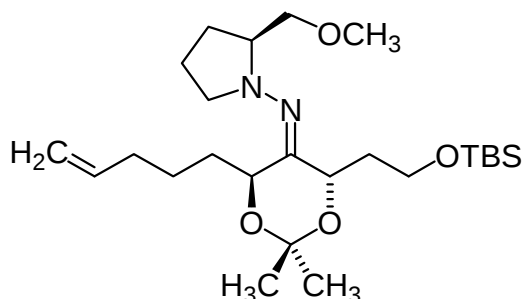
$\tilde{\nu} = 2955$ (vs), 2931 (vs), 2858 (vs), 2738 (w), 1649 (w), 1469 (s), 1379 (s), 1334 (w), 1255 (s), 1225 (vs), 1163 (m), 1109 (vs, br.), 1063 (vs), 1006 (m), 973 (w), 953 (m), 836 (vs), 777 (s), 732 (w), 680 (w), 663 (w), 526 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 400 (M^{++} , 5), 356 (16), 355 (65), 342 (16), 297 (34), 184 (58), 139 (44), 131 (22), 105 (20), 101 (25), 98 (100), 89 (16), 75 (17), 73 (27), 71 (12), 70 (60), 59 (12), 45 (12).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{29c}

6.3.1.2 {(S,S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-pent-4-enyl-[1,3]dioxan-5-yliden}-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin



Das aus der ersten Alkylierung erhaltene SAMP-Hydrazone (vgl. Kap. 6.3.1.1) wurde in THF (30 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Die Lösung wurde tropfenweise mit *t*-BuLi (7.5 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 11.1 mmol, 1.1 eq bzgl. des 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazons (**74**)) versetzt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde 5-Brom-1-penten (1.639 g, 11.0 mmol, 1.1 eq bzgl. des 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazons (**74**)), gelöst in THF (2 mL), bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam addiert. Nach Rühren für 1 h bei dieser Temperatur ließ man den Ansatz über Nacht Raumtemperatur erreichen. Das nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et₂O; MgSO₄) erhaltene Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe konnte durch Säulenchromatographie (P/E = 25/2, 2% TEA) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute:	N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.	
GC:	$R_f = 10.4\text{ min}$	(CP-Sil-8, 160-10-300)
DC:	$R_f = 0.48$	(P/E = 8/1)
de:	$\geq 96\%$	(¹³ C-NMR)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +43.9$	($c = 1.0$, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.06$ (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.40 - 1.64 (kB, 4H, CHHCH₂OTBS/NCHCHHCH₂/CH₂=CHCH₂CHH), 1.84 (m, 3H, CH₂=CHCH₂CH₂CHH/NCH₂CH₂), 1.97 - 2.15 (kB, 5H, CHHCH₂OTBS/CH₂=CHCH₂CH₂CHH/NCHCHHCH₂/CH₂=CHCH₂), 2.39 (q, $J = 8.3$, 1H, NCHH), 3.14 - 3.20 (kB, 2H, NCHH/CHHOCH₃), 3.30 (m, 1H, NCH), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (m, 1H, CHHOCH₃), 3.75 (m, 2H, CH₂OTBS), 4.46 - 4.51 (kB, 2H, OCHCCHO), 4.94 (dm, $J = 10.2$, 1H, CHH=CH), 5.00 (dm, $J = 17.0$, 1H, CHH=CH), 5.81 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.3$ (CH₃SiCH₃), -5.2 (CH₃SiCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 22.8 (NCH₂CH₂), 24.4 , 26.5 (C(CH₃)₂/CH₂=CHCH₂CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 27.0 (CH₂CH₂OTBS), 27.4 (CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 33.6 (NCHCH₂CH₂), 33.7 (CH₂=CHCH₂), 52.8 (NCH₂), 59.0

(OCH₃), 59.3 (CH₂OTBS), 66.6 (NCH), 66.8 (OCHCCHO), 70.7 (OCHCCHO), 76.0 (CH₂OCH₃), 99.8 (C(CH₃)₂), 114.2 (CH₂=CH), 138.7 (CH₂=CH), 161.5 (C=N) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 2930 (vs), 2859 (vs), 2737 (w), 1641 (m), 1462 (s), 1376 (s), 1330 (w), 1252 (s), 1220 (s), 1168 (s), 1106 (vs, br.), 1006 (m), 953 (m), 910 (m), 836 (vs), 813 (m), 777 (s), 662 (m), 529 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

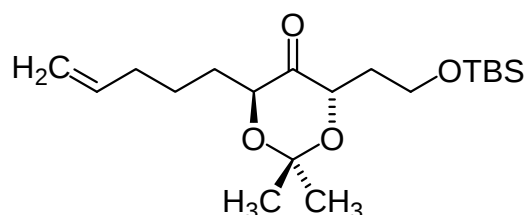
m/z [%] = 469 (M⁺, 14), 468 (40), 424 (20), 423 (59), 410 (22), 366 (19), 365 (66), 313 (10), 297 (11), 296 (33), 252 (13), 233 (10), 223 (13), 207 (50), 198 (36), 131 (37), 129 (11), 116 (16), 115 (14), 114 (25), 108 (22), 101 (19), 89 (34), 81 (15), 75 (16), 73 (45), 71 (11), 70 (100), 59 (71), 55 (15), 45 (18).

Elementaranalyse: C₂₅H₄₈N₂O₄Si (468.75)

ber.: C = 64.06 H = 10.32 N = 5.98

gef.: C = 63.98 H = 10.63 N = 6.02

6.3.1.3 (S,S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan-5-on (73)



Das aus der Zweitalkylierung erhaltene SAMP-Hydrazon (vgl. Kap. 6.3.1.2) wurde in Et₂O (100 mL) gelöst und mit gesättigter Oxalsäure (40 mL) versetzt (kein Ar). Es wurde für 4 h heftig gerührt und aufgearbeitet: Die etherische Phase wurde abgetrennt und die Wässrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit pH 7-Pufferlsg. gewaschen (Reextraktion der Pufferlsg. mit Et₂O) und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 30/1) lieferte das Produkt in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute:	2.887 g	(8.1 mmol, 81% über drei Stufen)
GC:	R _f = 7.9 min	(CP-Sil-8, 140-10-300)
DC:	R _f = 0.36	(P/E = 30/1)
de, ee:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)
Drehwert:	[α] _D ²³ = -166.2	(c = 1.3, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.45-1.59 (kB, 3H, CH₂=CHCH₂CH₂CHH), 1.67 (m, 1H, CHHCH₂OTBS), 1.85-1.92 (kB, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CHH), 2.04-2.13 (kB, 3H, CHHCH₂OTBS/CH₂=CHCH₂), 3.72 (m, 2H, CH₂OTBS), 4.20 (ddd, J = 1.2, J = 3.7, J = 8.2, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂CH), 4.41 (ddd, J = 1.2, J = 3.7, J = 8.9, 1H, CHCH₂CH₂OTBS), 4.95 (dm, J = 10.1, 1H, CHH=CH), 5.01 (dm, J = 17.1, 1H, CHH=CH), 5.80 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.0 (C(CH₃)₂), 24.6 (CH₂=CHCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 28.2 (CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 32.1 (CH₂CH₂OTBS), 33.5 (CH₂=CHCH₂), 58.4 (CH₂OTBS), 70.9 (CHCH₂CH₂OTBS), 74.1 (CH₂=CHCH₂CH₂CH₂CH), 101.0 (C(CH₃)₂), 114.7 (CH₂=CH), 138.4 (CH₂=CH), 211.7 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2987 (s), 2955 (vs), 2930 (vs), 2858 (s), 1746 (vs), 1641 (m), 1472 (s), 1463 (m), 1439 (w), 1381 (s), 1362 (m), 1323 (w), 1253 (s), 1231 (s), 1176 (s), 1104 (s, br.), 1007 (m), 993 (w), 955 (m), 912 (m), 893 (m), 837 (vs), 812 (m), 777 (s), 715 (w), 663 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 299 (37), 242 (12), 241 (76), 223 (10), 211 (27), 201 (20), 171 (10), 149 (15), 145 (13), 144 (13), 143 (24), 131 (55), 105 (12), 101 (22), 97 (100), 85 (12), 82 (11), 75 (28), 73 (19), 69 (24), 67 (20), 59 (31), 55 (14).

MS-Spektrum (CI, Isobutan):

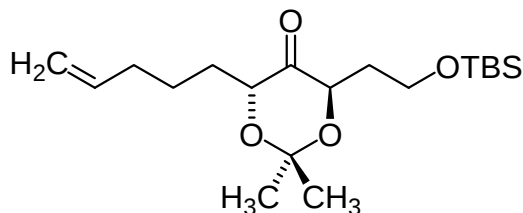
m/z [%] = 358 (25), 357 (100), 339 (10), 299 (16).

Elementaranalyse: C₁₉H₃₆O₄Si (356.57)

ber.: C = 64.00 H = 10.18

gef.: C = 63.62 H = 10.38

6.3.1.4 (R,R)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan-5-on (*ent*-73)



Das 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-RAMP-Hydrazon (*ent*-74) (0.722 g, 3.0 mmol) wurde einer dem entsprechenden SAMP-Hydrazon **74** analogen Reaktionssequenz unterzogen (vgl. Kap. 6.3.1.1-6.3.1.3).

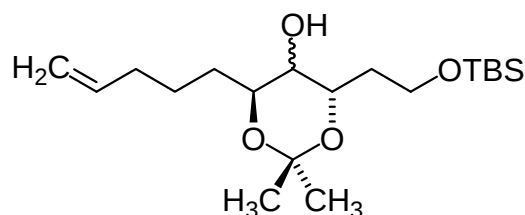
Ausbeute: 0.265 g (0.7 mmol, 25% über drei Stufen)

de, ee: $\geq 96\%$ (¹³C-NMR)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +172.5$ (c = 1.3, CHCl₃)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.5 (4S,6S,5R/S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan-5-ol



Eine Lösung des Dioxanons **73** (1.200 g, 3.4 mmol, 1.0 eq) in Methanol (10 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Natriumborhydrid (0.262 g, 6.9 mmol, 2.1 eq.) versetzt (kein Ar). Nach 2 h bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wässrig aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO₄). Das erhaltene Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe des Gemisches diastereomerer Alkohole konnte durch Säulenchromatographie (P/E = 5/1) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute:	N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.
GC:	R _t = 8.5 min, Überschussdiastereomer (CP-Sil-8, 140-10-300) R _t = 8.6 min, Unterschussdiastereomer (CP-Sil-8, 140-10-300)
DC:	R _f = 0.42, Überschussdiastereomer (P/E = 4/1) R _f = 0.31, Unterschussdiastereomer (P/E = 4/1)
de:	23% (GC, ¹³ C-NMR)

Überschussdiastereomer:

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.40-1.63 (kB, 4H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.82 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 2.10 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 2.59 (d, J = 6.1, 1H, OH), 3.52-3.66 (kB, 2H), 3.71-3.84 (kB, 3H) (OCHCHCHO/CH₂OTBS), 4.95 (dm, J = 10.2, 1H, CHH=CH), 5.01 (dm, J = 17.3, 1H, CHH=CH), 5.82 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.2 (CH₃CCH₃), 24.5 (CH₃CCH₃), 25.3 (CH₂=CHCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 28.3 (CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 33.8 (CH₂=CHCH₂), 37.0 (CH₂CH₂OTBS), 59.9 (CH₂OTBS), 70.6, 72.9, 74.7 (OCHCHCHO), 100.8 (C(CH₃)₂), 114.5 (CH₂=CH), 138.7 (CH₂=CH) ppm.

Unterschussdiastereomer:

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.08 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.09 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.42-1.78 (kB, 5H), 1.94-2.12 (kB, 3H) (CH₂CH₂OTBS/CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 3.17 (d, J = 3.6, 1H, OH), 3.44-3.54 (kB, 2H), 3.64 (dt, J = 2.3, 10.3, 1H), 3.79-3.91 (kB, 2H) (OCHCHCHO/CH₂OTBS), 4.94 (dm, J = 10.2, 1H, CHH=CH), 5.01 (dm, J = 17.3, 1H, CHH=CH), 5.82 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.6 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.0 (CH₃CCH₃), 24.6 (CH₃CCH₃), 25.2 (CH₂=CHCH₂CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 31.8, 33.3, 33.7 (CH₂CH₂OTBS/

$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.1 (CH_2OTBS), 70.5, 73.2, 74.3 (OCHCHCHO), 100.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3456 (m, br.), 3077 (m), 2987 (s), 2931 (vs), 2859 (vs), 2740 (w), 1641 (m), 1472 (s), 1463 (s), 1440 (m), 1380 (s), 1362 (m), 1255 (vs), 1229 (vs), 1172 (s), 1094 (vs, br.), 1017 (s, br.), 960 (s), 939 (m), 910 (s), 836 (vs), 812 (s), 777 (vs), 749 (w), 663 (m), 555 (w), 530 (w), 501 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 243 (11), 225 (34), 202 (12), 189 (43), 146 (12), 145 (100), 131 (67), 105 (20), 101 (15), 99 (10), 89 (19), 81 (11), 75 (49), 73 (22), 68 (10), 59 (48), 57 (11), 55 (11).

MS-Spektrum (CI, Isobutan):

m/z [%] = 361 (15), 360 (24), 359 (100), 301 (17).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ (358.59)

ber.: C = 63.64 H = 10.68

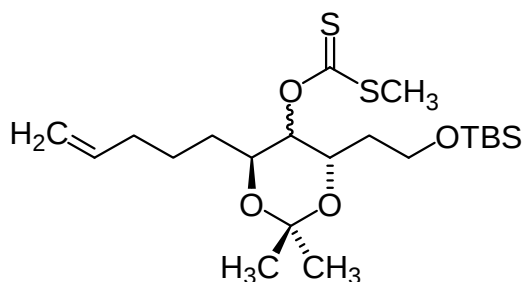
gef.: C = 64.98 H = 10.46

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}-\text{CH}_3$

ber.: 343.2305

gef.: 343.2305

6.3.1.6 (4S,6S,5R/S)-4-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan-5-yl-(methylsulfanyl)-methanthioat



Zu einer Lösung des Alkohols aus Kap. 6.3.1.5 in THF (20 mL) wurde NaH (60%ig in Paraffin, 0.420g, 10.5 mmol, 3.1 eq bzgl. des Dioxanons **73**) bei 0 °C portionsweise addiert. Nach 20 min wurden nun in jeweils halbstündigem Abstand zunächst CS_2 (0.71 mL, 11.8 mmol, 3.5 eq bzgl. des Dioxanons **73**) und schließlich MeI (0.63 mL, 10.1 mmol, 3 eq bzgl. des Dioxanons **73**) tropfenweise hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz gerührt (5 h). Nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et_2O ; MgSO_4) und Säulenchromatographie (P/E = 40/1) wurde das Produkt in Form eines gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 1.453 g (3.2 mmol, 96% über zwei Stufen)

GC: R_t = 12.5 min (CP-Sil-8, 140-10-300)

DC: $R_f = 0.36$ (P/E = 30/1)
de: 23% (^{13}C -NMR)

Überschussdiastereomer: **^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 0.03$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33-1.91 (kB, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.02-2.08 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.57 (s, 3H, SCH_3), 3.61-3.70 (kB, 2H, CH_2OTBS), 3.97 (m, 2H, OCHCHCHO), 4.92-5.02 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.73-5.82 (kB, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.88 (dd, $J = 3.7$, $J = 7.0$, 1H, OCHCHCHO) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.0 (SCH_3), 24.0 (CH_3CCH_3), 24.5 (CH_3CCH_3), 25.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.5 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 36.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 58.6 (CH_2OTBS), 67.4 (OCHCHCHO), 70.1 (OCHCHCHO), 84.5 (OCHCHCHO), 101.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 216.6 ($\text{C}=\text{S}$) ppm.

Überlagerung mit dem Unterschussdiastereomer.

Unterschussdiastereomer: **^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 0.03$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33-1.91 (kB, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.02-2.08 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.58 (s, 3H, SCH_3), 3.61-3.70 (kB, 2H, CH_2OTBS), 3.75 (m, 1H, OCHCHCHO), 4.25 (m, 1H, OCHCHCHO), 4.92-5.02 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.73-5.82 (kB, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.85 (dd, $J = 3.8$, $J = 6.9$, 1H, OCHCHCHO) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (SCH_3), 24.0 (CH_3CCH_3), 24.6 (CH_3CCH_3), 25.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 32.6 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.5 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 58.6 (CH_2OTBS), 66.5 (OCHCHCHO), 70.8 (OCHCHCHO), 85.0 (OCHCHCHO), 101.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 216.6 ($\text{C}=\text{S}$) ppm.

Überlagerung mit dem Überschussdiastereomer.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3076$ (w), 2987 (m), 2953 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1641 (w), 1472 (m), 1462 (m), 1425 (w), 1381 (s), 1361 (m), 1255 (s), 1208 (vs), 1172 (m), 1138 (m), 1094 (s), 1057 (vs), 1024 (w), 1006 (w), 962 (m), 912 (m), 892 (m), 836 (s), 811 (m), 776 (s), 726 (w), 663 (w), 523 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 333 (26), 226 (18), 225 (100), 183 (18), 165 (39), 157 (14), 131 (18), 129 (17), 105 (18), 101 (12), 91 (42), 89 (20), 81 (12), 75 (27), 73 (23), 59 (14).

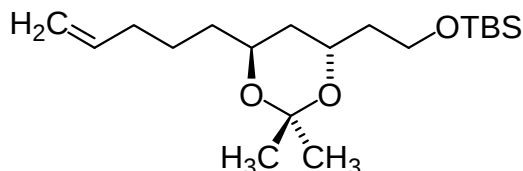
MS-Spektrum (CI, Isobutan):

m/z [%] = 451 (22), 450 (30), 449 (100), 392 (10), 391 (40), 344 (10), 343 (43), 342 (12), 341 (43), 285 (15), 283 (33).

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$ (448.76)

ber.: C = 56.21 H = 8.98
 gef.: C = 56.04 H = 9.12

6.3.1.7 (S,S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan



Zu einer refluxierenden Lösung von Bu_3SnH (15.0 mL, 56.6 mmol, 22 eq) in Toluol (100 mL) wurden gleichzeitig eine Lösung des Xanthogenats aus Kap. 6.3.1.6 (1.133 g, 2.5 mmol, 1.0 eq) in Toluol (5 mL) (Zugabegeschwindigkeit: 5 mL/h) und eine ges. Lösung von AIBN in Toluol (0.3 mL) (Zugabegeschwindigkeit: 0.2 mL/h) addiert. Nach der Beendigung der Zugabe der AIBN-Lsg. wurde für weitere 15 min refluxiert, woraufhin das Heizbad entfernt wurde. Nachdem der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel vorsichtig am HV entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ereinigt: Dazu wurde das überschüssige Bu_3SnH zunächst mit Pentan eluiert (der Fortschritt dessen konnte dank der hohen UV-Aktivität der Zinn-Verbindung(en) leicht verfolgt werden). Nach vollständiger Entfernung der Zinn-Verbindungen wurde die Säule daraufhin mit reichlich Et_2O gespült. Das nach dem Abziehen des Et_2O am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe konnte durch Säulenchromatographie (P/E = 30/1) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

GC: R_t = 7.0 min (CP-Sil-8, 140-10-300)

de, ee: $\geq 96\%$

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +13.1$ (c = 1.3, CHCl_3)

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

δ = 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36-1.71 (kB, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.59 (t, J = 7.8, 2H, OCHCH_2CHO), 2.06 (q, J = 7.0, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.66 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.77 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.98 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.94 (dm, J = 10.2, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.00 (dq, J = 17.3, 1.7, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.80 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

δ = -5.3 (CH_3SiCH_3), -5.4 (CH_3SiCH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7, 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.6 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 35.3, 38.8, 39.0 ($\text{OCHCH}_2\text{CHO}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 59.2 (CH_2OTBS), 63.3 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 66.4 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 100.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2987 (s), 2935 (vs), 2858 (vs), 1641 (m), 1623 (m), 1472 (s), 1463 (m), 1443 (m), 1379 (s), 1363 (m), 1255 (vs), 1225 (vs), 1173 (s), 1096 (s, br.), 1007 (m), 962 (s), 940 (w), 910 (s), 836 (vs), 813 (m), 776 (s), 732 (w), 689 (m), 662 (m), 646 (w), 528 (w), 491 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 327 (18), 227 (45), 135 (62), 132 (11), 131 (100), 129 (10), 107 (14), 105 (34), 101 (24), 93 (25), 89 (27), 81 (18), 79 (13), 75 (29), 73 (23), 67 (22), 59 (28), 55 (12).

MS-Spektrum (CI, Isobutan):

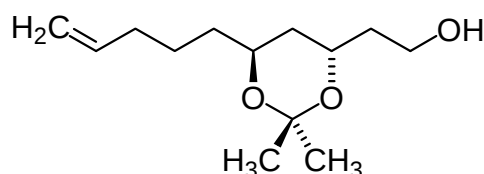
m/z [%] = 344 (23), 343 (98), 286 (22), 285 (100), 267 (13).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ (342.59)

ber.: C = 66.61 H = 11.18

gef.: C = 66.37 H = 11.48

6.3.1.8 (S,S)-4-(2-Hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan



Der aus der *Barton-McCombie*-Reaktion resultierende TBS-Ether (vgl. Kap. 6.3.1.7) wurde in THF (10 mL) gelöst und mit TBAF (5 mL einer 1M Lsg. in THF, 5 mmol, 2.0 eq) versetzt (kein Ar). Nach vollständigem Umsatz (2 h) wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO_4) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (P/E = 3/2) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Bemerkung: Das im Zuge der *Barton-McCombie*-Reaktion entstandene Zyklisierungsprodukt konnte auf der Stufe des erhaltenen Alkohols sehr leicht durch Säulenchromatographie abgetrennt werden, nicht jedoch das Isomerisierungsprodukt (ca. 2-3 mol-%; dieses ließ sich auch bis zum Ende der Synthese nicht abtrennen).

Ausbeute: 0.522 g (2.3 mmol, 91% über zwei Stufen)

GC: R_f = 7.3 min (CP-Sil-8, 100-10-300)

DC: R_f = 0.34 (P/E = 1/1)

de, ee: $\geq 96\%$

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +36.1$ (c = 1.2, CHCl_3)

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

δ = 1.35 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.36-1.77 (kB, 8 H, OCHCH_2CHO / $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ / $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.07 (q, J = 7.0, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.7 (s br., 1H, OH), 3.75 (m, 2H, CH_2OH), 3.80 (m, 1H, OCHCH_2CHO), 4.04 (m, 1H, OCHCH_2CHO), 4.95 (dm, J = 10.2, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.00 (dm, J = 17.0, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.80 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

δ = 24.7, 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 33.6 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 35.2, 37.6, 38.4 ($\text{OCHCH}_2\text{CHO}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.0 (CH_2OH), 66.4 (OCHCH_2CHO), 66.8 (OCHCH_2CHO), 100.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3409 (s, br.), 3076 (m), 2986 (s), 2937 (vs), 1641 (m), 1458 (m), 1443 (m), 1380 (s), 1226 (vs), 1168 (s), 1125 (s), 1057 (s), 1018 (s), 910 (s), 807 (w), 639 (w), 528 (w), 510 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 213 (60), 135 (18), 109 (14), 107 (17), 97 (10), 93 (30), 83 (13), 81 (44), 79 (21), 71 (13), 69 (14), 67 (37), 59 (100), 57 (18), 55 (44), 54 (23).

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

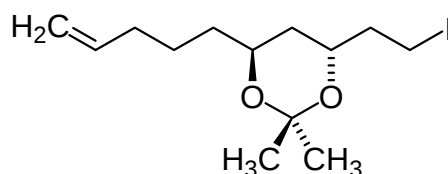
m/z [%] = 229 (64), 172 (10), 171 (100), 153 (25), 135 (11).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (228.33)

ber.: C = 68.38 H = 10.59

gef.: C = 68.00 H = 10.60

6.3.1.9 (S,S)-4-(2-Iodoethyl)-2,2-dimethyl-6-(4-pentenyl)-1,3-dioxan (71)



Eine Lösung des Alkohols aus Kap. 6.3.1.8 (0.427 g, 1.9 mmol, 1.0 eq), PPh_3 (0.991 g, 3.8 mmol, 2.0 eq) und Imidazol (0.553 g, 8.1 mmol, 4.3 eq) in Et_2O (6 mL)/ CH_3CN (4 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit I_2 versetzt, bis eine braune Farbe der Lösung bestehen blieb. Nach 4 h bei dieser Temperatur wurde der Ansatz mit pH 7-Puffer gequench und mit Et_2O verdünnt. Der I_2 -Überschuss wurde mit Na_2SO_3 reduziert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromato-graphische Reinigung (P/E = 30/1) des Rückstands erhielt man das Produkt in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute:	0.593 g	(1.8 mmol, 94%)
GC:	R_f = 9.4 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
DC:	R_f = 0.31	(P/E = 30/1)
de, ee:	$\geq 96\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +4.7$	(c = 1.2, CHCl_3)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.35-1.65 (kB, 4H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.60 (t, J = 7.8, 2H, OCHCH₂CHO), 1.92-1.98 (m, 2H, CH₂CH₂l), 2.05 (q, J = 7.0, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.26 (m, 2H, CH₂l), 3.77 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂CH), 3.91 (m, 1H, CHCH₂CH₂l), 4.95 (dm, J = 10.2, 1H, CHH=CH), 5.00 (dm, J = 17.3, 1H, CHH=CH), 5.80 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 2.6 (CH₂l), 24.5 (CH₃CCH₃), 25.0 (CH₃CCH₃), 24.7 (CH₂=CHCH₂CH₂), 33.6 (CH₂=CHCH₂), 35.2, 38.1 (OCHCH₂CHO/CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 39.2 (CH₂CH₂l), 66.3 (OCHCH₂CHO), 66.4 (OCHCH₂CHO), 100.3 (C(CH₃)₂), 114.4 (CH₂=CH), 138.5 (CH₂=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2985 (s), 2935 (vs), 1640 (m), 1457 (m), 1441 (m), 1380 (s), 1280 (w), 1225 (vs), 1175 (s), 1113 (m), 1066 (m), 1020 (m), 995 (m), 940 (w), 911 (s), 873 (w), 841 (w), 822 (w), 776 (w), 734 (w), 526 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 324 (13), 323 (100), 263 (11), 135 (21), 95 (13), 81 (30), 79 (10), 67 (24), 59 (38), 55 (52), 54 (12).

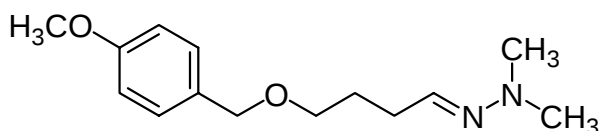
MS-Spektrum (CI, Isobutan):

m/z [%] = 340 (MH⁺, 14), 339 (100), 323 (10), 281 (10).

Elementaranalyse: C₁₃H₂₃IO₂ (338.22)

ber.: C = 46.16 H = 6.85

gef.: C = 46.27 H = 7.08

6.3.1.10 N'-[4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyriden]-N,N-dimethylhydrazin

N,N-Dimethylhydrazin (0.297 g, 4.9 mmol, 1.0 eq) wurde bei 0 °C vorgelegt und tropfenweise mit 4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyraldehyd (1.039 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) versetzt (kein Ar). Nach Entfernen des Eisbades wurde für 30 min nachgerührt, der Reaktionsansatz mit Et₂O verdünnt und über Natriumsulfat getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (P/E = 1.3/1, 2% TEA). Das Produkt fiel als farbloses Öl an.

Ausbeute:	0.869 g	(3.5 mmol, 70%)
GC:	R_f = 12.5 min	(CP-Sil 8, 100-10-300)
DC:	R_f = 0.30	(P/E = 1/2)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.80 (quint, J = 7.0, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$), 2.32 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$), 2.71 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.49 (t, J = 6.6, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{N}$), 3.78 (s, 3H, CH_3O), 4.43 (s, 2H, ArCH_2), 6.64 (t, J = 5.4, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 6.87 (d, J = 8.5, 2H), 7.26 (d, J = 8.5, 2H) (ArH) ppm.

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

δ = 27.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$), 29.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$), 43.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 55.2 (CH_3O), 69.4 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{N}$), 72.5 (ArCH_2), 113.7, 129.2 (C^{ArH}), 130.6 (C^{ArCH_2}), 138.4 ($\text{CH}=\text{N}$), 159.1 (C^{ArO}) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 250 (M^+ , 12), 129 (100), 121 (100), 114 (50), 99 (37), 86 (33), 85 (31), 77 (11), 59 (38).

IR-Spektrum (Film):

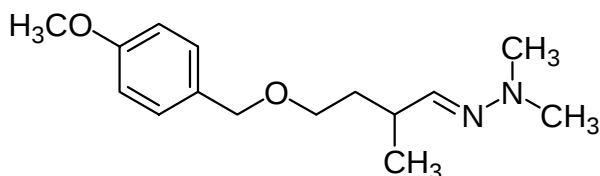
$\tilde{\nu}$ = 2993 (m), 2950 (s), 2853 (s), 2783 (m), 1612 (s), 1586 (m), 1513 (vs), 1467 (s), 1444 (m), 1361 (m), 1301 (m), 1248 (vs), 1175 (m), 1098 (s), 1036 (s), 908 (w), 820 (s), 755 (w), 734 (w), 582 (w), 515 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (250.34)

ber.: C = 67.17 H = 8.86 N = 11.19

gef.: C = 66.92 H = 9.07 N = 11.00

6.3.1.11 *N'*-[4-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylbutyliden]-*N,N*-dimethylhydrazin



Eine LDA-Lösung, hergestellt aus Diisopropylamin (0.4 mL, 2.8 mmol, 1.2 eq), *n*-BuLi (1.7 mL einer 15%igen Lsg. in Hexan, 2.7 mmol, 1.1 eq) und THF (10 mL) bei 0 °C, wurde langsam zu einer Lösung des Hydrazons aus Kap. 6.3.1.10 (0.601 g, 2.4 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) bei 0 °C getropft. Nach Metallierung für 4 h wurde Methyljodid (0.17 mL, 2.7 mmol, 1.1 eq) langsam addiert. Nach Rühren über Nacht wurde aufgearbeitet (pH 7-Puffer; Et_2O ; MgSO_4) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (P/E = 2/1, 2% TEA) gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.487 g	(1.8 mmol, 77%)
GC:	R_f = 10.6 min	(CP-Sil 8, 120-10-300)
DC:	R_f = 0.54	(P/E = 1/2)

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

δ = 1.06 (d, J = 6.9, 3H, CHCH_3), 1.62-1.81 (kB, 2H, CH_2CH), 2.49 (m, 1H, $\text{CHCH}=\text{N}$), 2.69 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.48 (t, J = 6.9, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 4.42 (s, 2H, ArCH_2), 6.50 (d, J = 6.3, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 6.86 (d, J = 8.8, 2H), 7.26 (d, J = 8.8, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 19.1 (CHCH₃), 34.2 (CHCH₃), 35.2 (CH₂CH), 43.3 (N(CH₃)₂), 55.2 (CH₃O), 68.0 (CH₂CH₂CH), 72.4 (ArCH₂), 113.5, 129.0 (C^{Ar}H), 130.5 (C^{Ar}CH₂), 143.3 (CH=N), 158.8 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 264 (M⁺⁺, 6), 233 (11), 160 (13), 159 (100), 143 (56), 128 (23), 121 (78), 117 (72), 115 (11), 113 (17), 105 (72), 100 (17), 99 (15), 92 (10), 91 (75), 81 (11), 77 (14), 75 (84), 73 (20), 59 (15), 58 (26), 55 (11).

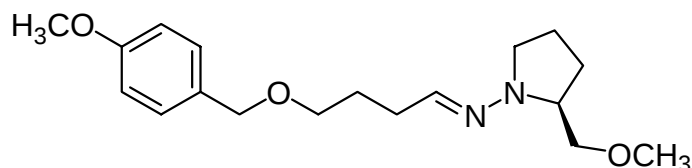
IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2955 (s), 2855 (s), 2783 (m), 1613 (s), 1586 (m), 1514 (vs), 1467 (s), 1444 (m), 1364 (m), 1302 (m), 1248 (vs), 1174 (m), 1139 (m), 1097 (s), 1035 (s), 1012 (s), 889 (w), 822 (s), 756 (w), 638 (w), 571 (w), 516 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₄N₂O₂ (264.36)

ber.: C = 68.15 H = 9.15 N = 10.60

gef.: C = 68.27 H = 9.29 N = 10.75

6.3.1.12 [4-(4-Methoxybenzyloxy)-butylden]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (77)


SAMP (3.353 g, 25.8 mmol, 1.0 eq) wurde bei 0 °C vorgelegt und tropfenweise mit 4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyraldehyd (5.364 g, 25.8 mmol, 1.0 eq) versetzt (kein Ar). Nach Entfernen des Eisbades wurde für zwei Stunden nachgerührt, der Ansatz aufgearbeitet (ges. NaCl-Lsg.; DCM; MgSO₄) und durch Säulenchromatographie gereinigt (P/E = 2.5/1, 2% TEA). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	7.839 g	(24.5 mmol, 95%)
GC:	R _t = 15.2 min	(CP-Sil 8, 120-10-300)
DC:	R _f = 0.34	(P/E = 1/1)
	R _f = 0.64	(P/E = 1/2)
ee:	≥ 98%	(Chiralcel OD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 9/1, 1 mL/min))
	R _t = 6.2 min (S)	
Drehwert:	[α] _D ²⁵ = -82.6	(c = 1.4, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.74-1.97 (kB, 6H, CH₂CH₂CH=N/ NCH₂CH₂CH₂), 2.30 (m, 2H, CH₂CH=N), 2.68 (m, 1H, NCHH), 3.31-3.44 (kB, 3H, NCHH, CHHOCH₃, NCH), 3.37 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.48 (t, J = 6.6, 2H, CH₂(CH₂)₂CH=N), 3.55 (dd, J = 9.1, 8.8, 1H, CHHOCH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), 4.43 (s, 2H, ArCH₂), 6.64 (t, J = 5.4, 1H, CH=N), 6.87 (m, 2H), 7.26 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.1 (NCH₂CH₂), 26.5 (N(CH₂)₂CH₂), 27.8 (CH₂CH₂CH=N), 29.8 (CH₂CH=N), 50.3 (NCH₂), 55.1 (CH₃OAr), 59.1 (CH₃OCH₂), 63.4 (NCH), 69.4 (CH₂(CH₂)₂CH=N), 72.4 (ArCH₂), 74.7 (CH₃OCH₂), 113.5, 129.0 (C^{Ar}H), 130.5 (C^{Ar}CH₂), 138.1 (CH=N), 158.8 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 320 (M⁺, 1), 275 (37), 121 (28), 91 (12), 58 (100).

IR-Spektrum (Film):

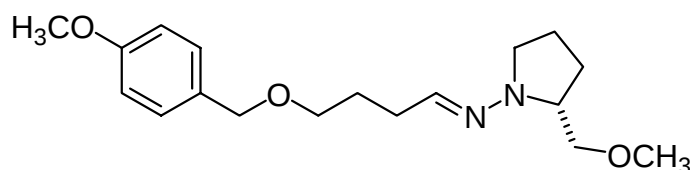
$\tilde{\nu}$ = 2932 (vs), 2872 (vs), 1612 (s), 1587 (m), 1513 (vs), 1461 (s), 1361 (m), 1301 (m), 1248 (vs), 1198 (m), 1175 (m), 1099 (vs, br.), 1036 (s), 972 (w), 904 (w), 821 (s), 756 (w), 580 (w), 518 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₈N₂O₃ (320.43)

ber.: C = 67.47 H = 8.81 N = 8.74

gef.: C = 67.41 H = 8.80 N = 8.99

6.3.1.13 [4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyriden]-((R)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (*ent*-77)

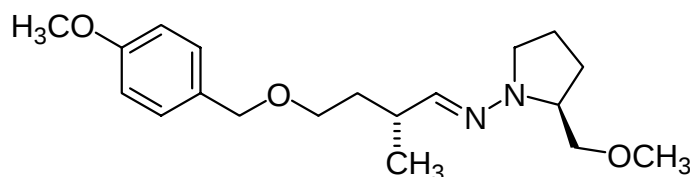


Das RAMP-Hydrazon *ent*-77 wurde analog zum Enantiomer 77 aus RAMP (0.244 g, 1.9 mmol, 1.3 eq) und 4-(4-Methoxybenzyloxy)-butyraldehyd (0.305 g, 1.5 mmol, 1.0 eq) hergestellt.

Ausbeute:	0.395 g	(1.2 mmol, 84%)
ee:	≥ 98%	(Chiralcel OD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 9/1, 1 mL/min))
	R_t = 9.7 min (<i>R</i>)	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +86.3$	(c = 1.2, CHCl ₃)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.14 [(R)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylbutyriden]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (80)



Eine LDA-Lösung, hergestellt aus Diisopropylamin (1.62 mL, 11.5 mmol, 1.2 eq), *n*-BuLi (7.2 mL einer 15%igen Lsg. in Hexan, 11.5 mmol, 1.2 eq) und THF (30 mL) bei

0 °C, wurde in einer Spritze aufgezogen und langsam zu einer Lösung des Hydrazons **77** (3.059 g, 9.6 mmol, 1.0 eq) in THF (10 mL) bei 0 °C getropft. Nach Metallierung für 4 h wurde der Reaktionsansatz auf –110 °C (Badtemperatur) heruntergekühlt (der Reaktionsansatz gefror dabei vollständig) und langsam mit einer Lsg. von Methyljodid (0.72 mL, 11.5 mmol, 1.2 eq) in THF (6 mL) versetzt. Nach Auftauen über Nacht wurde aufgearbeitet (pH 7-Puffer; DCM; MgSO₄) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (P/E = 5/1, 2% TEA) gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	2.740 g	(8.2 mmol, 86%)
GC:	$R_t = 15.1$ min	(CP-Sil 8, 120-10-300)
DC:	$R_f = 0.83$	(P/E = 1/2)
de:	96%	(Chiralpak AD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 99/1, $R_t = 16.9$ min
	$R_t = 16.9$ min	0.7 mL/min))
		($R_t = 18.8$ min für das (<i>S,S</i>)-Epimer)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -107.6$	($c = 1.0$, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.07$ (d, $J = 6.9$, 3H, CHCH₃), 1.62-1.70 (kB, 1H), 1.74-1.98 (kB, 5H) (CH₂CHCH=N, NCH₂CH₂CH₂), 2.48 (m, 1H, CHCH=N), 2.69 (m, 1H, NCHH), 3.29-3.52 (kB, 5H, NCHH, NCH, CHHOCH₃, CH₂CH₂CHCH=N), 3.37 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.57 (dd, $J = 9.1$, 3.9, 1H, CHHOCH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 4.43 (s, 2H, ArCH₂), 6.51 (d, $J = 6.1$, CH=N), 6.87 (m, 2H), 7.27 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 19.1$ (CHCH₃), 22.0 (NCH₂CH₂), 26.5 (N(CH₂)₂CH₂), 34.2 (CHCH₃), 35.2 (CH₂CHCH=N), 50.2 (NCH₂), 55.2 (CH₃OAr), 59.1 (CH₂OCH₃), 63.4 (NCH), 68.2 (CH₂CH₂CHCH=N), 72.5 (ArCH₂), 74.6 (CH₂OCH₃), 113.5, 129.0 (C^{Ar}H), 130.6 (C^{Ar}CH₂), 143.0 (CH=N), 158.8 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 334 (M⁺, 6), 290 (19), 289 (100), 121 (78), 70 (10).

IR-Spektrum (Film):

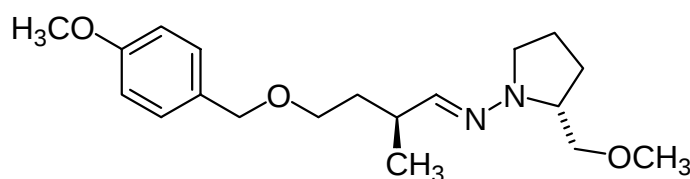
$\tilde{\nu} = 2929$ (vs), 1686 (m), 1612 (s), 1587 (m), 1514 (vs), 1460 (s), 1364 (s), 1301 (s), 1248 (vs), 1198 (m), 1175 (s), 1098 (vs, br.), 1035 (s), 973 (m), 903 (w), 822 (s), 756 (w), 587 (m), 517 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₉H₃₀N₂O₃ (334.45)

ber.: C = 68.23 H = 9.04 N = 8.38

gef.: C = 68.18 H = 9.13 N = 8.54

6.3.1.15 [(*S*)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylbutyliden]-((*R*)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (*ent*-80)

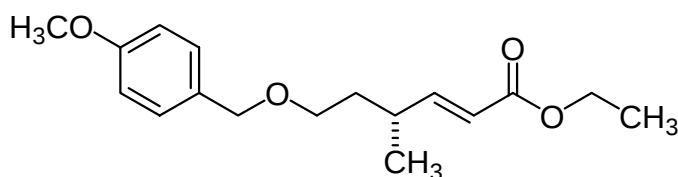


Die Darstellung erfolgte ausgehend vom RAMP-Hydrazon *ent*-**77** (1.417 g, 4.4 mmol) analog zu der des Enantiomers **80**.

Ausbeute: 1.140 g (3.4 mmol, 77%)
de: $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR)
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +114.5$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.16 (R)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylhex-2-ensäureethylester (**81**)



Das Hydrazon **80** (1.087 g, 3.3 mmol, 1.0 eq) wurde in DCM (40 mL) gelöst, mit einer Spatelspitze Sudan-Rot versetzt und unter Ar auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde solange Ozon durch die Lösung geleitet, bis die Farbe nach gelb umschlug. Es wurde für 10 Minuten Ar durch die Lsg. geleitet und diese anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (Wasserbad). Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (P/E = 4/1). Der resultierende Aldehyd (0.537 g, 2.4 mmol, 74% Ausbeute) wurde direkt in DCM aufgenommen (5 mL) und mit $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (1.700 g, 4.9 mmol, 1.9 eq bzgl. des Aldehyds) versetzt. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (P/E = 6/1).

Ausbeute: 0.671 g (2.3 mmol, 71% über zwei Stufen)
GC: $R_t = 12.3$ min (CP-Sil 8, 120-10-300)
DC: $R_f = 0.39$ (P/E = 4/1)
ee: 92% (Chiralpak AS (*n*-Heptan/*i*-PrOH = 8/2, 1.0 mL/min))
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -46.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 ; ee = 89% (HPLC))

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

$\delta = 1.05$ (d, $J = 6.9$, 3H, CHCH_3), 1.29 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_2CH_3), 1.66 (q, $J = 6.7$, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.52 (m, 1H, CHCH_3), 3.43 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 4.18 (q, $J = 7.1$, 2H, CH_2CH_3), 4.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.77 (dd, $J = 15.7$, 1.1 , 1H, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 6.82 - 6.89 (kB, 3H, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$, ArH), 7.24 (m, 2H, ArH) ppm.

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

$\delta = 14.3$ (CH_2CH_3), 19.4 (CHCH_3), 33.4 (CHCH_3), 35.8 (CH_2CH), 55.2 (CH_3OAr), 60.1 (CH_2CH_3), 67.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 72.5 (ArCH_2), 113.6 (C^{ArH}), 119.8 ($\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 129.1 (C^{ArH}), 130.3 (C^{ArCH_2}), 153.6 ($\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 158.9 (C^{ArO}), 166.6 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 292 (M^{+} , 5), 122 (10), 121 (100).

IR-Spektrum (Film):

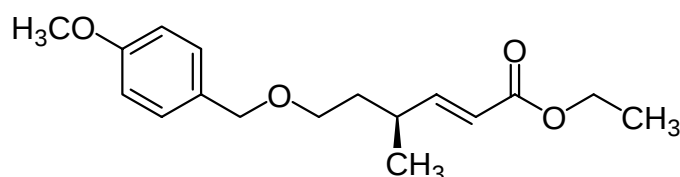
$\tilde{\nu}$ = 2960 (s), 2934 (s), 2865 (s), 1718 (vs), 1652 (s), 1613 (s), 1587 (m), 1514 (s), 1462 (s), 1367 (s), 1302 (s), 1249 (vs, br.), 1217 (s), 1179 (s), 1151 (s), 1098 (s), 1037 (s), 986 (m), 950 (w), 867 (m), 822 (s), 756 (w), 725 (w), 572 (w), 518 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (292.37)

ber.: C = 69.84 H = 8.27

gef.: C = 69.60 H = 8.20

6.3.1.17 (S)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylhex-2-ensäureethylester (ent-81)

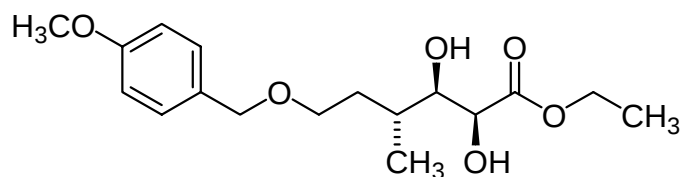


Die Darstellung erfolgte ausgehend vom RAMP-Hydraxon *ent*-**80** (1.140 g, 3.4 mmol) analog zu der des Enantiomers **81**.

Ausbeute:	0.624 g	(2.1 mmol, 63% über zwei Stufen)
ee:	89%	(Chiralpak AS (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 8/2, 1.0 mL/min))
	$R_t = 6.9$ min	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +52.3$	($c = 1.1$, CHCl_3 ; ee = 89% (HPLC))

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.18 (2S,3R,4R)-2,3-Dihydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhexan-säureethylester (83)



Zu einer auf 0 °C abgekühlten Mischung aus Wasser (20 mL) und *t*-BuOH (20 mL) wurden nacheinander das Olefin **81** (1.183 g, 4.1 mmol, 1.0 eq), MeSO_2NH_2 (0.385 g, 4.1 mmol, 1.0 eq) und AD-mix β (5.673 g, 1.4 g/mmol Olefin) gegeben (kein Ar). Die erhaltene Suspension wurde für 42 h heftig gerührt (mechanischer Rührer empfehlenswert!). Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Na_2SO_3 (6.069 g, 1.5 g/mmol Olefin) gequencht und aufgearbeitet (H_2O ; DCM; MgSO_4). Nach Säulenchromatographie (P/E = 1/2) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	1.263 g	(3.9 mmol, 96%)
GC:	$R_t = 12.4$ min	(CP-Sil 8, 140-10-300)

DC:	$R_f = 0.33$	(P/E = 1/2)
de:	91%	
ee:	$\geq 98\%$	(basierend auf dem Enantiomerenüberschuss des eingesetzten Olefins (ee = 91%) und der Tatsache, dass das Acetonid 84 nach präp. HPLC mit de, ee $\geq 98\%$ erhalten wurde)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +1.9$	(c = 0.9, CHCl ₃ ; de = 91%, ee $\geq 98\%$)

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich auf das Überschussdiastereomer.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.98 (d, J = 6.9, 3H, CHCH₃), 1.29 (t, J = 7.1, 3H, CH₂CH₃), 1.60-1.68 (kB, 1H, CHHCH), 1.84-2.02 (kB, 2H, CHHCH, CHCH₃), 3.2 (br. s, 2H, 2xOH), 3.48 (ddd, J = 9.3, 8.1, 4.5, 1H, CHHCH₂CH), 3.55-3.62 (kB, 2H, CHHCH₂CH, CHCHC=O), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 4.22-4.30 (kB, 3H, CH₂CH₃, CHC=O), 4.45 (m, 2H, ArCH₂), 6.87 (m, 2H), 7.24 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 14.2 (CH₂CH₃), 17.1 (CHCH₃), 33.5 (CH₂CH), 34.2 (CHCH₃), 55.3 (CH₃OAr), 61.8 (CH₂CH₃), 68.1 (CH₂CH₂CH), 71.6 (CHC=O), 72.8 (ArCH₂), 76.7 (CHCHC=O), 113.8 (C^{Ar}H), 129.4 (C^{Ar}H), 129.9 (C^{Ar}CH₂), 159.3 (C^{Ar}O), 174.0 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 326 (M⁺, 3), 137 (44), 122 (12), 121 (100).

IR-Spektrum (CHCl₃):

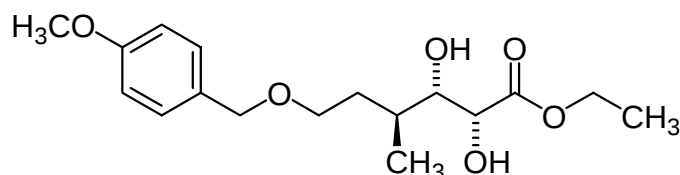
$\tilde{\nu}$ = 3492 (s, br.), 3402 (s, br.), 2962 (s), 2936 (s), 2871 (s), 1737 (vs), 1613 (s), 1587 (w), 1514 (s), 1465 (m), 1368 (m), 1301 (s), 1249 (vs), 1219 (s), 1177 (s), 1135 (s), 1093 (s), 1036 (s), 926 (w), 824 (m), 756 (vs), 667 (w), 637 (w), 587 (w), 519 (w), 493 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₇H₂₆O₆ (326.38)

ber.: C = 62.56 H = 8.03

gef.: C = 62.06 H = 8.00

6.3.1.19 (2R,3S,4S)-2,3-Dihydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhexan-säureethylester (*ent*-83)



Die Darstellung erfolgte ausgehend vom Olefin *ent*-**81** (0.629 g, 2.2 mmol) analog zu der des Enantiomers **83** allerdings unter Verwendung des AD-mix α .

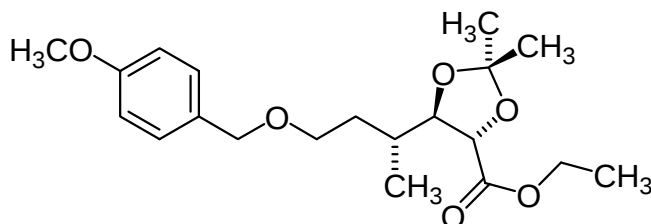
Ausbeute:	0.674 g	(2.1 mmol, 96%)
de:	89%	
ee:	$\geq 98\%$	

(basierend auf dem Enantiomerenüberschuss des eingesetzten Olefins ($ee = 89\%$) und der Tatsache, daß das Acetonid *ent*-**84** nach präp. HPLC mit de , $ee \geq 98\%$ erhalten wurde)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -1.3$ ($c = 0.9$, CHCl_3 ; $de = 89\%$, $ee \geq 98\%$)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.20 (4*S*,5*R*)-5-[(*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-1-methylpropyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbonsäureethylester (**84**)



Das Diol **83** (1.488 g, 4.6 mmol, 1.0 eq) wurde in 2,2-DMP (30 mL) gelöst und mit PTSA (30 mg) versetzt (kein Ar). Nach 8 h wurde eine zweite Portion PTSA (10 mg) addiert. Zwei weitere Stunden später wurde der Reaktionsansatz mit Et_3N versetzt (1 mL), alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie ($P/E = 4/1$) gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.576 g	(4.3 mmol, 94%)
GC:	$R_t = 8.3$ min	(CP-Sil 8, 180-10-300) ($R_t = 8.1$ min für das Unterschussdiastereomer)
DC:	$R_f = 0.37$	($P/E = 4/1$)
de:	$\geq 98\%$	(nach präp. HPLC: LiChrosorb Si 60, $P/E = 7/3$)
ee:	$\geq 98\%$	(Chiralcel OD (n -Heptan/ i -PrOH = 95/5, 0.5 mL/min)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{28} = +17.4$	($c = 1.0$, CHCl_3 ; de , $ee \geq 98\%$)

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich auf das Überschussdiastereomer.

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

$\delta = 0.97$ (d, $J = 6.9$, 3H, CHCH_3), 1.28 (t, $J = 7.1$, 3H, CH_2CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.42-1.50 (kB, 1H, CH_2CHHCH), 1.87-2.04 (kB, 2H, CH_2CHHCH), 3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 4.09 (dd, $J = 6.6$, 5.8, 1H, CHCHC=O), 4.18-4.26 (kB, 3H, CH_2CH_3 , CHC=O), 4.43 (m, 2H, ArCH_2), 6.87 (m, 2H), 7.26 (m, 2H) (ArH) ppm.

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

$\delta = 14.1$ (CH_2CH_3), 15.6 (CHCH_3), 25.7 (CH_3CCH_3), 27.0 (CH_3CCH_3), 32.0 (CH_2CH), 33.2 (CH_2CH), 55.3 (CH_3OAr), 61.3 (CH_2CH_3), 67.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 72.5 (ArCH_2), 77.1 (CHC=O), 83.4 (CHCHC=O), 110.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.8 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 129.2 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 130.7 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{CH}_2$), 159.1 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{O}$), 171.7 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 367 (M^{+} , 1), 172 (10), 122 (11), 121 (100).

IR-Spektrum (Film):

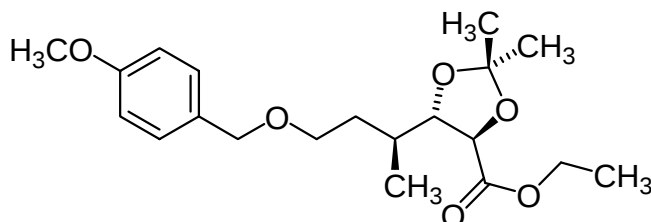
$\tilde{\nu}$ = 2986 (s), 2936 (s), 2863 (s), 1753 (vs), 1613 (s), 1586 (w), 1514 (s), 1462 (m), 1373 (s), 1300 (s), 1249 (vs), 1211 (s), 1174 (s), 1096 (vs), 1036 (s), 947 (w), 877 (m), 853 (m), 821 (s), 738 (m), 585 (w), 515 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (366.45)

ber.: C = 65.55 H = 8.25

gef.: C = 65.61 H = 7.93

6.3.1.21 (4*R*,5*S*)-5-[(*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-1-methylpropyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbonsäureethylester (*ent*-84)

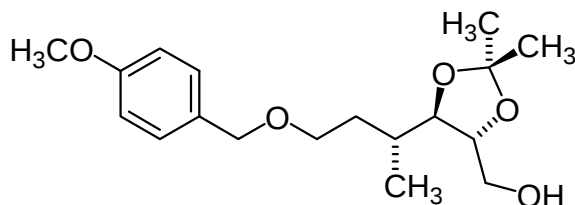


Die Darstellung erfolgte ausgehend vom Diol *ent*-**83** (0.674 g, 2.1 mmol) analog zu der des Enantiomers **84**.

Ausbeute:	0.674 g	(1.8 mmol, 89%)
de:	≥ 98%	(nach präp. HPLC: LiChrosorb Si 60, P/E = 7/3)
ee:	≥ 98%	(Chiralcel OD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 95/5, 0.5 mL/min)
	$R_t = 14.3$ min	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -18.3$	($c = 1.1$, CHCl_3 ; $de, ee \geq 98\%$)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.1.22 (4*R*,5*R*)-{5-[(*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-1-methylpropyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-methanol (85**)**



Eine Lösung des Esters **84** (0.849 g, 2.3 mmol, 1.0 eq) in Et_2O (7 mL) wurde langsam zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von LAH (0.274 g, 7.2 mmol, 3.1 eq) in Et_2O (30 mL) getropft. Nach 1.5 h bei dieser Temperatur wurde der Ansatz aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO_4) und das erhaltene Rohprodukt

säulenchromatographisch (P/E = 1/2) gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.714 g	(2.2 mmol, 95%)
GC:	$R_f = 11.4$ min	(CP-Sil 8, 140-10-300)
DC:	$R_f = 0.37$	(P/E = 1/1)
de, ee:	$\geq 98\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = +19.2$	(c = 0.5, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.93$ (d, $J = 6.7$, 3H, CHCH₃), 1.39 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.44 (m, 1H, CH₂CHHCH), 1.80-1.99 (kB, 2H, CH₂CHHCH), 2.10 (br. t, $J = 6.3$, 1H, OH), 3.46-3.62 (kB, 3H, CH₂CH₂CH, CHHOH), 3.71-3.81 (kB, 2H, CHHOH, CHCHCH₂OH), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.91 (m, 1H, CHCH₂OH), 4.43 (m, 2H, ArCH₂), 6.88 (m, 2H), 7.25 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.7$ (CHCH₃), 27.2 (CH₃CCH₃), 27.3 (CH₃CCH₃), 32.6 (CH₂CH₂CH), 33.4 (CH₂CH₂CH), 55.3 (CH₃OAr), 63.5 (CH₂OH), 68.1 (CH₂CH₂CH), 72.6 (ArCH₂), 79.5 (CHCH₂OH), 81.1 (CHCHCH₂OH), 108.5 (C(CH₃)₂), 113.8 (C^{Ar}H), 129.3 (C^{Ar}H), 130.6 (C^{Ar}CH₂), 159.2 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 324 (M⁺, 2), 137 (16), 122 (10), 121 (100), 59 (18).

IR-Spektrum (CHCl₃):

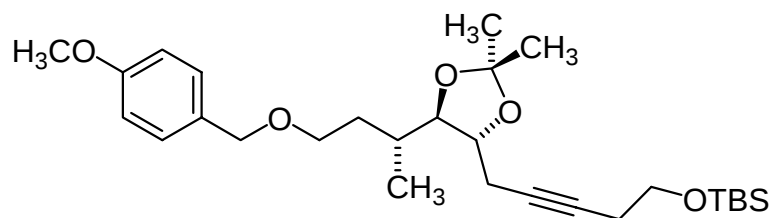
$\tilde{\nu} = 3453$ (s, br.), 2984 (s), 2934 (s), 2874 (s), 1613 (s), 1586 (m), 1514 (vs), 1462 (m), 1371 (s), 1302 (m), 1249 (vs), 1214 (s), 1173 (s), 1094 (s), 1037 (vs), 903 (w), 853 (m), 821 (s), 757 (w), 586 (w), 514 (m) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₈O₅ (324.41)

ber.: C = 66.64 H = 8.70

gef.: C = 66.56 H = 8.34

6.3.1.23 tert-Butyl-(5-((4R,5R)-5-[(R)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylpropyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pent-3-ynyloxy)-dimethylsilan (87)



Eine auf -40 °C gekühlte Lösung des Alkohols **85** (0.348 g, 1.1 mmol, 1.0 eq) und 2,4-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (0.964 g, 4.7 mmol, 4.4 eq) in DCM wurde tropfenweise mit Tf₂O (0.34 mL, 2.1 mmol, 1.9 eq) versetzt. Nach 40 min hatte das Kältebad eine Temperatur von -30 °C erreicht und eine DC-Kontrolle bestätigte vollständigen Umsatz (Triflat: $R_f = 0.81$ (P/E = 1/1)). Die Reaktion wurde daraufhin

aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO_4) und das erhaltene Rohprodukt, ein Gemisch aus dem Pyridin-Derivat und dem gewünschten Triflat, durch Säulenchromatographie (P/E = 3/1) gereinigt. *Das so erhaltene Triflat ist sehr empfindlich und sollte innerhalb kürzester Zeit in die nächste Stufe eingesetzt werden:* Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von *tert*-Butylbut-3-ynyloxydimethylsilan (**17**) (0.749 g, 4.1 mmol, 3.8 eq bzgl. des Alkohols **85**) in THF (10 mL) wurden sukzessive *t*-BuLi (2.7 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 4.0 mmol, 3.7 eq bzgl. des Alkohols **85**) und DMPU (1 mL) addiert. Nach 30 min wurde das oben beschriebene Triflat, gelöst in THF (5 mL), langsam hinzugefügt. Nachdem sich der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde dieser aufgearbeitet (pH 7-Puffer; DCM; MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 5/1) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.473 g (0.96 mmol, 90% über zwei Stufen)
GC: $R_f = 13.1$ min (CP-Sil 8, 180-10-300)
DC: $R_f = 0.52$ (P/E = 4/1)
de, ee: $\geq 98\%$
Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +15.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

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

$\delta = 0.06$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 6.9$, 3H, CHCH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (m, 1H, CH_2CHHCH), 1.84-1.98 (kB, 2H, CH_2CHHCH), 2.34-2.56 (kB, 4H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 3.45-3.58 (kB, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.67-3.72 (kB, 3H, CH_2OSi , CH_3CHCH), 3.80 (s, 3H, CH_3OAr), 3.88 (m, 1H, CH_3CHCHCH), 4.43 (m, 2H, ArCH_2), 6.87 (m, 2H), 7.26 (m, 2H) (ArH) ppm.

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

$\delta = -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.2 (CHCH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.2 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 24.3 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (CH_3CCH_3), 27.4 (CH_3CCH_3), 32.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 32.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.2 (CH_3OAr), 62.1 (CH_2OSi), 68.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 72.4 (ArCH_2), 76.9 (CH_3CHCHCH), 79.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.3 (CH_3CHCH), 108.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.6 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 129.0 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 130.5 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{CH}_2$), 159.1 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 476 (1), 121 (100).

IR-Spektrum (Film):

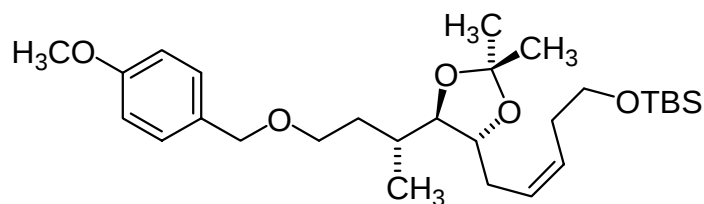
$\tilde{\nu} = 2931$ (vs), 2857 (vs), 2739 (w), 1613 (s), 1587 (m), 1514 (vs), 1465 (s), 1421 (w), 1371 (s), 1301 (m), 1249 (vs), 1173 (s), 1100 (vs, br.), 1040 (s), 1007 (m), 940 (w), 914 (m), 837 (vs), 779 (s), 714 (w), 663 (w), 573 (w), 512 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$ (490.75)

ber.: C = 68.53 H = 9.45

gef.: C = 68.50 H = 9.34

6.3.1.24 (Z)-tert-Butyl-(5-((4R,5R)-5-[(R)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-methylpropyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pent-3-enyloxy)-dimethylsilan (88**)**



In einem Zweihalskolben wurde eine Lösung des Alkins **87** (0.121 g, 0.25 mmol, 1.0 eq) in MeOH (6 mL) mit dem *Lindlar*-Katalysator (8 mg) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde evakuiert und mit Wasserstoff befüllt (insgesamt 3 mal; H₂-Ballon). Ab diesem Zeitpunkt war eine häufige DC-Kontrolle nötig (ca. alle 10 min), um genau den Punkt abzugreifen, an dem das Startmaterial vollständig umgesetzt worden war. Nach 40 min wurde der Ansatz mehrmals evakuiert und beargt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und über Celite abfiltriert. Säulenchromatographie (P/E = 4/1) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Bemerkung: Wurde der Zeitpunkt der Umsetzung nicht genau abgepasst, so enthielt das Produkt neben dem gewünschten Alken ebenfalls noch Mengen des entsprechenden Alkans. Diese konnten aber leicht durch präparative HPLC (LiChrosorb Si 60, P/E = 85/15) abgetrennt werden.

Ausbeute:	0.119 g	(0.24 mmol, 98%)
GC:	R _f = 12.8 min	(CP-Sil 8, 180-10-300)
DC:	R _f = 0.58	(P/E = 4/1)
de, ee:	≥ 98%	
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = +18.6	(c = 0.6, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (d, J = 6.9, 3H, CHCH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.43 (m, 1H, CH₂CHHCH), 1.82 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.94 (m, 1H, CH₂CHHCH), 2.25-2.40 (kB, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 3.47-3.57 (kB, 3H, CH₂CH₂CHCH), 3.61 (t, J = 7.0, 2H, CH₂OSi), 3.80 (s, 3H, CH₃OAr), 3.84 (m, 1H, CH₃CHCHCH), 4.43 (m, 2H, ArCH₂), 5.54 (m, 2H, CH=CH), 6.87 (m, 2H), 7.25 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.2 (Si(CH₃)₂), 16.3 (CHCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (CH₃CCH₃), 27.3 (CH₃CCH₃), 31.3 (CH₂CH=CHCH₂), 32.1 (CH₂CH=CHCH₂), 32.2 (CH₂CH₂CH), 32.9 (CH₂CH₂CH), 55.2 (CH₃OAr), 62.7 (CH₂OSi), 68.0 (CH₂CH₂CH), 72.4 (ArCH₂), 78.4 (CH₃CHCHCH), 84.8 (CH₃CHCHCH), 107.8 (C(CH₃)₂), 113.6 (C^{Ar}H), 126.5 (CH=CH), 127.9 (CH=CH), 129.0 (C^{Ar}H), 130.5 (C^{Ar}CH₂), 158.9 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 492 (M⁺, 0.2), 121 (100).

IR-Spektrum (Film):

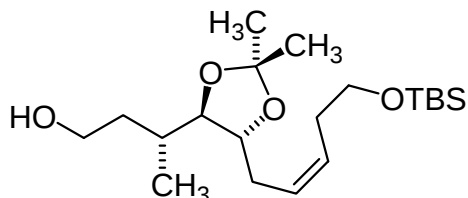
$\tilde{\nu}$ = 2955 (vs), 2932 (vs), 2858 (vs), 2737 (w), 1613 (m), 1587 (w), 1514 (s), 1465 (s), 1377 (s), 1302 (m), 1250 (vs), 1173 (m), 1097 (vs, br.), 1041 (s), 935 (w), 837 (s), 778 (s), 664 (w), 511 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₈H₄₈O₅Si (492.76)

ber.: C = 68.25 H = 9.82

gef.: C = 68.17 H = 9.84

6.3.1.25 (3*R*,*Z*)-3-[(4*R*,5*R*)-5-[5-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-pent-2-enyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-butan-1-ol (89)



Eine Lösung des PMB-Ethers **88** (0.227 g, 0.46 mmol, 1 eq) in DCM (10 mL)/H₂O (0.25 mL) wurde mit DDQ (0.157 g, 0.69 mmol, 1.5 eq) versetzt (kein Ar). Nach 1 h wurde die Reaktion aufgearbeitet (ges. NaHCO₃-Lsg.; DCM; MgSO₄) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (P/E = 3/1→1/1) gereinigt. Das Produkt fiel als farbloses Öl an.

Ausbeute:	0.167 g	(0.45 mmol, 97%)
GC:	R _f = 6.5 min	(CP-Sil 8, 180-10-300)
DC:	R _f = 0.49	(P/E = 1/1)
de, ee:	≥ 98%	
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = +12.6	(c = 0.9, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (d, *J* = 6.9, 3H, CH₃CH), 1.39 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.52-1.61 (kB, 1H, CHHCH₂OH), 1.72-1.85 (kB, 2H, CHHCH₂OH, CH₃CH), 2.25-2.45 (kB, 5H, CH₂CH=CHCH₂, OH), 3.52 (t, *J* = 7.1, 1H, CH₃CHCH), 3.62 (t, *J* = 6.9, 2H, CH₂OSi), 3.66 (m, 1H, CHHOH), 3.75 (m, 1H, CHHOH), 3.86 (dt, *J* = 3.8, 7.4, 1H, CH₃CHCHCH), 5.56 (m, 2H, CH=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.2 (Si(CH₃)₂), 17.0 (CH₃CH), 18.4 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.1 (CH₃CCH₃), 27.3 (CH₃CCH₃), 31.3 (CH₂CH=CHCH₂), 32.0 (CH₂CH=CHCH₂), 34.2 (CH₃CH), 37.1 (CH₂CH₂OH), 60.9 (CH₂OH), 62.7 (CH₂OSi), 79.2 (CH₃CHCHCH), 84.6 (CH₃CHCH), 108.0 (C(CH₃)₂), 126.4 (CH=CH), 128.1 (CH=CH) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 372 (M⁺, 6), 257 (24), 173 (21), 171 (57), 165 (54), 147 (20), 145 (11), 121 (24), 119 (11), 115 (100), 111 (15), 105 (40), 99 (13), 97 (32), 95 (20), 93 (19), 91 (15), 89 (37), 85 (45), 83 (12), 81 (27), 79 (20), 75 (72), 73 (53), 71 (14), 69 (30), 67 (20), 59 (55), 57 (13), 55 (21).

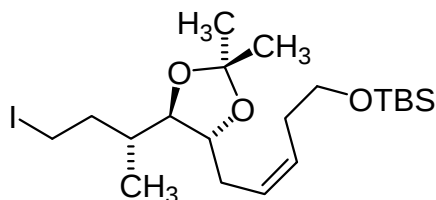
IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3407 (s, br.), 2931 (vs), 2886 (vs), 2858 (vs), 2738 (w), 1472 (s), 1463 (s), 1406 (m), 1379 (s), 1255 (vs), 1216 (s), 1168 (m), 1098 (vs), 1058 (vs), 1008 (m), 937 (m), 898 (w), 838 (vs), 813 (m), 777 (s), 758 (s), 665 (m), 510 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₀H₄₀O₄Si (372.61)

ber.: C = 64.47 H = 10.82

gef.: C = 64.66 H = 10.57

6.3.1.26 tert-Butyl-{5-[(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-3-iodo-1-methylpropyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-pent-3-enyloxy}-dimethylsilan (72)

Eine Lösung des Alkohols **89** (0.178 g, 0.48 mmol, 1 eq), PPh₃ (0.254 g, 0.97 mmol, 2.0 eq) und Imidazol (0.134 g, 2.0 mmol, 4.1 eq) in Et₂O (3 mL)/CH₃CN (2 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit I₂ versetzt, bis eine braune Farbe der Lösung bestehen blieb. Nach 1.5 h wurde der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt, der ein Gemisch aus pH 7-Pufferlsg. (10 mL) und ges. Na₂SO₃-Lsg. (2 mL) enthielt. Nach vollständiger Entfärbung beider Phasen wurde die Organische abgetrennt, die Wässrige mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen schließlich über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (P/E = 15/1).

Ausbeute:	0.198 g	(0.41 mmol, 86%)
GC:	R _f = 10.1 min	(CP-Sil 8, 160-10-300)
DC:	R _f = 0.42	(P/E = 15/1)
de, ee:	≥ 98%	
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = +29.4	(c = 0.9, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (d, J = 6.6, 3H, CHCH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.65-1.83 (kB, 2H, ICH₂CHHCH), 2.16 (m, 1H, ICH₂CHH), 2.26-2.42 (kB, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 3.18 (ap. q, J = 8.5, 1H, ICHH), 3.37 (ddd, J = 9.5, 8.2, 4.8, 1H, ICHH), 3.53 (t, J = 6.7, 1H, CH₃CHCH), 3.62 (t, J = 6.9, 2H, CH₂O), 3.85 (dt, J = 4.7, 7.1, 1H, CH₃CHCHCH), 5.55 (m, 2H, CH=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.2 (Si(CH₃)₂), 5.2 (ICH₂), 15.7 (CHCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.2 (CH₃CCH₃), 27.3 (CH₃CCH₃), 31.3 (CH₂CH=CHCH₂), 32.1 (CH₂CH=CHCH₂), 36.7 (ICH₂CH₂), 37.0 (CHCH₃), 62.6 (CH₂O), 78.7 (CH₃CHCHCH), 84.4 (CH₃CHCH), 108.1 (C(CH₃)₂), 126.2 (CH=CH), 128.1 (CH=CH) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 482 (M⁺⁺, 2), 467 (11), 368 (17), 367 (100), 283 (10), 225 (25), 171 (31), 105 (13), 89 (24), 81 (11), 79 (10), 75 (35), 73 (27), 69 (15), 67 (11), 59 (25), 55 (12).

IR-Spektrum (CHCl_3):

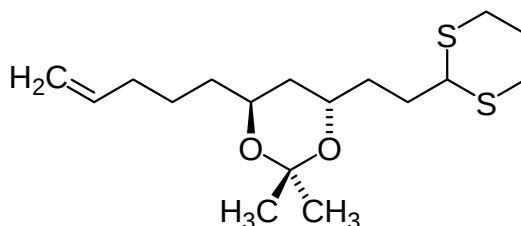
$\tilde{\nu}$ = 2932 (vs), 2860 (vs), 2735 (w), 1466 (s), 1376 (s), 1251 (vs), 1172 (s), 1097 (vs), 1009 (m), 934 (m), 839 (vs), 777 (s), 664 (w), 511 (w) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{IO}_3\text{Si}$ (482.51)

ber.: C = 49.78 H = 8.15

gef.: C = 49.96 H = 8.23

6.3.1.27 (4S,6S)-4-(2-[1,3]Dithian-2-yl-ethyl)-2,2-dimethyl-6-pent-4-enyl-[1,3]dioxan (90)



Eine Lösung von 1,3-Dithian (**10**) (0.252 g, 2.1 mmol, 1.3 eq) in THF (5 mL) wurde bei -78°C sukzessive mit *t*-BuLi (1.4 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 2.1 mmol, 1.3 eq) und DMPU (0.8 mL) versetzt. Nach 15 min bei dieser Temperatur wurde das Iodid **71** (0.538 g, 1.6 mmol, 1.0 eq), gelöst in THF (3 mL), langsam addiert. Nachdem sich der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde dieser aufgearbeitet (ges. NaHCO_3 -Lsg.; Et_2O ; MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 10/1) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.500 g	(1.5 mmol, 95%)
GC:	$R_f = 14.0$ min	(CP-Sil-8, 120-10-300)
DC:	$R_f = 0.49$	(P/E = 8/1)
de, ee:	$\geq 96\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +31.0$	($c = 1.0$, CHCl_3)

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

δ = 1.33 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36- 2.15 (kB, 12H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHS}_2/\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.57 (t, $J = 7.7$, 2H, OCHCH_2CHO), 2.80-2.91 (kB, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.76 (m, 2H, OCHCH_2CHO), 4.03 (t, $J = 6.7$, 1H, CHS_2), 4.94 (dm, $J = 10.2$, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.00 (dm, $J = 17.0$, 1H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.80 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

δ = 24.7, 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 26.0, 31.5, 32.8, 33.6, 35.3, 38.6 ($\text{OCHCH}_2\text{CHO}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHS}_2/\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}/\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 47.4 (CHS_2), 66.2 (OCHCH_2CHO), 66.4 (OCHCH_2CHO), 100.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 138.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2985 (s), 2935 (vs), 1692 (w), 1640 (m), 1445 (m), 1424 (m), 1379 (s), 1276 (m), 1225 (vs), 1190 (m), 1171 (m), 1121 (m), 1024 (s), 999 (s), 909 (s), 868 (w), 772 (w), 675 (w), 640 (w), 527 (w), 490 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

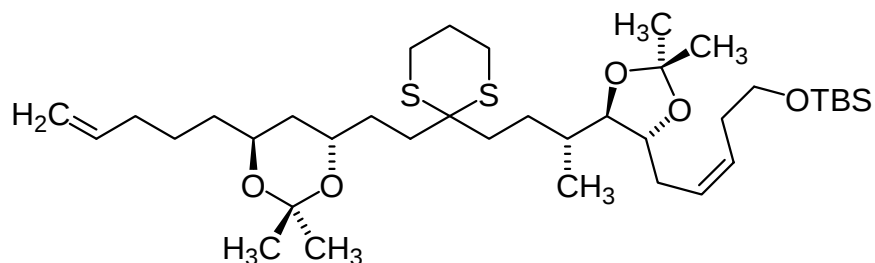
m/z [%] = 315 (11), 272 (12), 147 (18), 146 (100), 145 (78), 132 (54), 119 (28), 107 (10), 81 (11), 67 (12), 59 (12), 58 (68), 55 (11).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}_2$ (330.55)

ber.: C = 61.77 H = 9.15

gef.: C = 61.98 H = 8.91

6.3.1.28 *tert*-Butyl-{5-[(4*R*,5*R*)-5-[(1*R*)-3-{2-[2-[(4*S*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-pent-4-enyl-[1,3]dioxan-4-yl]-ethyl]-[1,3]dithian-2-yl]-1-methylpropyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-pent-3-enyloxy}-dimethylsilan (70)



Methode A (HMPA als Cosolvens, 2.1 Äquivalente des Nukleophils)

Eine Lösung des Dithians **90** (0.080 g, 0.24 mmol, 2.1 eq) in THF (3 mL) wurde bei -78°C sukzessive mit HMPA (0.42 mL) und *t*-BuLi (0.16 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 0.24 mmol, 2.1 eq) versetzt. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurde das Iodid **72** (0.056 g, 0.12 mmol, 1.0 eq), gelöst in THF (2 mL), langsam addiert. Nachdem sich der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde dieser aufgearbeitet (pH 7-Puffer-Lsg.; Et_2O ; MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 10/1) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.067 g (0.10 mmol, 84%)

Daneben wurden 0.025 g des Dithians **90** reisoliert (entspricht 60% der maximal möglichen Menge).

Methode A (DMPU als Cosolvens, 1.2 Äquivalente des Nukleophils)

Eine Lösung des Dithians **90** (0.163 g, 0.49 mmol, 1.2 eq) in THF (4 mL) wurde bei -78°C sukzessive mit DMPU (0.6 mL) und *t*-BuLi (0.33 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 0.49 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach 20 min bei dieser Temperatur wurde das Iodid **72** (0.197 g, 0.41 mmol, 1.0 eq), gelöst in THF (2 mL), langsam addiert. Nachdem sich der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde dieser aufgearbeitet (ges. NaHCO_3 -Lsg.; Et_2O ; MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 30/1 $\rightarrow$ 25/1 $\rightarrow$ 20/1 $\rightarrow$ 15/1 $\rightarrow$ 10/1) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.144 g (0.21 mmol, 52%)

DC: R_f = 33 (P/E = 8/1)

de, ee: $\geq 96\%$
Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +31.3$ (c = 0.8, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (d, J = 6.6, 3H, CHCH₃), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H) (C(CH₃)₂ des Dioxans und des Dioxolans), 1.38-1.85 (kB, 15H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂CHCH₂CHCH₂CH₂CCH₂CH₂CH), 1.92-2.02 (kB, 2H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.02-2.13 (kB, 2H, CH₂=CHCH₂), 2.25-2.42 (kB, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 2.74-2.87 (kB, 4H, SCH₂CH₂CH₂S), 3.53 (t, J = 6.9, 1H, CH₃CHCH), 3.62 (t, J = 7.0, 2H, CH₂O), 3.75 (m, 2H, OCHCH₂CHO), 3.84 (m, 1H, CH₃CHCHCH), 4.92-5.03 (kB, 2H, CH₂=CH), 5.55 (m, 2H, CH=CH), 5.80 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.2 (Si(CH₃)₂), 16.2 (CHCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 24.7^{#†}, 24.8[†], 25.5 (SCH₂CH₂CH₂S), 25.9 (C(CH₃)₃), 26.0[#] (SCH₂CH₂CH₂S), 26.7[†], 27.4[#] (C(CH₃)₂ des Dioxolans), 30.5[†], 31.3 (CH₂CH=CHCH₂), 32.3 (CH₂CH=CHCH₂), 33.6^{#†}, 35.3[†], 35.4[†], 36.3 (CHCH₃), 38.8[†], 53.0 (SCS), 62.7 (CH₂O), 66.4, 66.6 (OCHCH₂CHO), 78.8 (CH₃CHCHCH), 84.4 (CH₃CHCH), 100.0 (C(CH₃)₂ des Dioxans), 107.9 (C(CH₃)₂ des Dioxolans), 114.4 (CH₂=CH), 126.5, 128.0 (CH=CH), 138.5 (CH₂=CH) ppm.

[#] Unter diesen Signalen sind jeweils zwei C-Atome verborgen.

[†] Bei diesen Signalen handelt es sich um folgende (nicht eindeutig zuzuordnende) C-Atome: CH₂=CHCH₂CH₂CH₂CHCH₂CHCH₂CH₂CCH₂CH₂, C(CH₃)₂ des Dioxans.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 685 (M⁺, 51), 670 (69), 627 (19), 579 (87), 570 (54), 520 (37), 511 (51), 462 (47), 446 (35), 403 (37), 369 (30), 329 (25), 271 (23), 225 (21), 193 (25), 171 (31), 145 (43), 107 (65), 73 (100).

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2983 (s), 2934 (vs), 2860 (s), 2735 (w), 1641 (w), 1460 (s), 1377 (s), 1224 (vs), 1170 (s), 1098 (vs), 1056 (s), 910 (m), 838 (s), 776 (s), 758 (s), 665 (w), 512 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₃₇H₆₈O₅S₂Si (685.15)

ber.: C = 64.86 H = 10.00

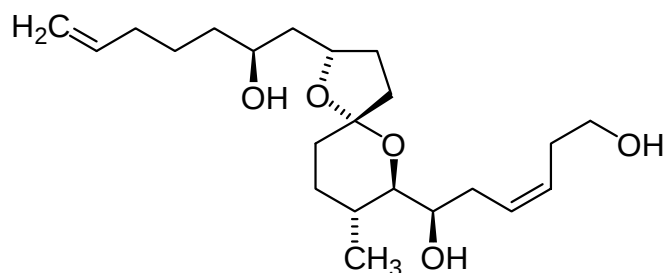
gef.: C = 64.99 H = 10.08

6.3.1.29 Die Attenole A und B

Eine Lösung des Dithians **70** (0.144 g, 0.21 mmol, 1 eq) in Aceton/H₂O (99/1, 5 mL) wurde mit CuCl₂ (0.060 g, 0.47 mmol, 2.1 eq) und CuO (0.067 g, 0.84 mmol, 4.0 eq) versetzt und für 3 h refluxiert (kein Ar). Nachdem sich die Lösung abgekühlt hatte, wurden alle flüchtigen Bestandteile zunächst am Rotationsverdampfer und dann am HV entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in MeOH (5 mL) gelöst und mit PTSA (0.011 g) versetzt. Nachdem der Ansatz für 19 h gerührt worden war, wurde er mit Et₃N (0.2 mL) versetzt und am

Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Gemisch der beiden Attenole konnte durch Säulenchromatographie aufgetrennt werden (Benzol/Aceton = 4/1 → 3/1).

Attenol A (5)



Ausbeute:	0.051 g	(0.13 mmol, 63%)
DC:	$R_f = 0.22$	(Benzol/Aceton = 3/1)
de, ee:	$\geq 96\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26} = -8.2$	($c = 0.4$, CHCl_3)
[Lit.: ⁵	$[\alpha]_D^{28} = -9.7$	($c = 0.35$, CHCl_3 ; synthetisches Material)
	$[\alpha]_D^{28} = -8.0$	($c = 0.38$, CHCl_3 ; natürliches Material)]

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.87$ (d, $J = 6.3$, 3H, CH_3), 1.40-2.80 (kB, 24H, 3xOH, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.31 (dd, $J = 10.2, 1.4$, 1H, CH_3CHCH), 3.60-3.73 (kB, 3H, CH_2OH , CH_3CHCHCH), 3.82 (m, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHO}$), 4.31 (m, 1H, $\text{HOCHCH}_2\text{CHO}$), 4.93-5.04 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.54 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.67 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.81 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17.3$ (CH_3), 25.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 29.0 (CH_3CHCH_2), 30.3 (CH_3CH), 30.8[#] ($-\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 32.9 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CHOH}$), 33.7 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 33.9 ($-\text{OCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}-$), 36.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 38.5 ($-\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}-$), 43.7 ($\text{OCHCH}_2\text{CHOH}$), 61.8 (CH_2OH), 69.5 ($\text{OCHCH}_2\text{CHOH}$), 70.0 (CH_3CHCHCH), 77.87, 77.90 (CH_3CHCH , $-\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}-$), 106.2 (OCO), 114.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 127.9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 129.3 ($\text{CH}=\text{CH}$), 138.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

[#] Unter diesem Signal sind zwei C-Atome verborgen.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

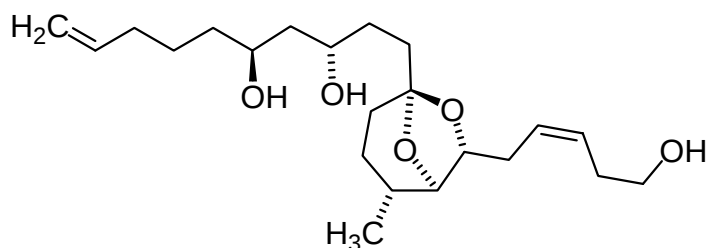
m/z [%] = 298 (19), 297 (100), 279 (11), 268 (13), 267 (66), 209 (13), 155 (23), 135 (10), 121 (22), 113 (14), 111 (21), 99 (11), 97 (22), 95 (15), 93 (13), 85 (17), 83 (21), 81 (31), 79 (12), 71 (14), 69 (18), 67 (14), 57 (17), 55 (65).

IR-Spektrum (CHCl_3):

$\tilde{\nu} = 3391$ (s, br.), 3076 (w), 2933 (vs), 2867 (s), 1641 (w), 1458 (m), 1378 (m), 1315 (w), 1248 (m), 1217 (m), 1187 (w), 1125 (m), 1046 (s), 1011 (s), 913 (m), 870 (m), 758 (vs), 667 (w) cm^{-1} .

Diese Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵

Attenol B (6)



Ausbeute:	0.019 g	(0.05 mmol, 24%)
DC:	$R_f = 0.17$	(Benzol/Aceton = 3/1)
de, ee:	$\geq 96\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26} = +37.0$	(c = 0.072, CHCl_3)
[Lit.: ⁵	$[\alpha]_D^{29} = +34$	(c = 0.073, CHCl_3 ; synthetisches Material)
	$[\alpha]_D^{28} = +31$	(c = 0.065, CHCl_3 ; natürliches Material)]

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.12$ (d, $J = 7.1$, 3H, CH_3), 1.30-2.43 (kB, 22H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 1xOH), 2.8 (br. s, 1H, OH), 3.5 (br. s, 1H, OH), 3.62 (m, 2H, CH_2OH), 3.92-3.99 (kB, 3H, CH_3CHCH , $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 4.09 (t, $J = 6.9$, 1H, CH_3CHCHCH), 4.92-5.04 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.54 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.81 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 16.9$ (CH_3), 23.1 (CH_3CHCH_2), 25.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 30.3[#] ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, CCH_2CH_2), 31.2 (CH_3CH), 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 33.7, 33.8 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, $\text{OCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 34.4 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 36.9 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 42.5 ($\text{HOCHCH}_2\text{CHOH}$), 61.9 (CH_2OH), 69.1 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 70.2 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 80.1 (CH_3CHCHCH), 83.1 (CH_3CHCH), 109.6 (OCO), 114.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 127.8 ($\text{CH}=\text{CH}$), 128.5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 138.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

[#] Unter diesem Signal sind zwei C-Atome verborgen.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 297 (37), 277 (13), 251 (12), 184 (25), 155 (100), 137 (12), 125 (12), 121 (13), 111 (11), 109 (10), 99 (16), 97 (12), 95 (12), 93 (14), 85 (18), 83 (17), 81 (21), 79 (15), 71 (15), 69 (22), 67 (19), 57 (15), 55 (50).

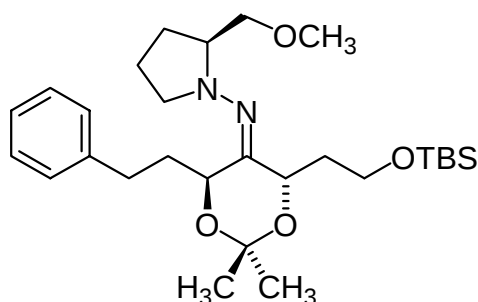
IR-Spektrum (CHCl_3):

$\tilde{\nu} = 3392$ (vs, br.), 3076 (m), 3008 (s), 2936 (vs), 1641 (m), 1456 (s), 1376 (w), 1351 (w), 1218 (m), 1176 (m), 1126 (m), 1045 (s), 997 (s), 912 (m), 859 (w), 758 (vs), 667 (m) cm^{-1} .

Diese Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵

6.3.2 Synthesen von (+)-Strictifolion

6.3.2.1 [(4S,6S)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-(5*E*)-yliden]-((S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin



Eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlte Lösung des 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP-Hydrazons (**74**) (1.504 g, 6.2 mmol, 1.0 eq) in THF (25 mL) wurde tropfenweise mit *t*-BuLi (4.6 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 6.8 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach einer Metallierungszeit von 2 h wurde der Reaktionsansatz auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und langsam mit einer Lösung von (2-Bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (1.633 g, 6.8 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL) versetzt. Die Temperatur wurde für weitere 2 h konstant gehalten, worauf man sich den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Das nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et_2O ; MgSO_4) erhaltene Rohprodukt (zu den analytischen Daten des auf diese Weise monoalkylierten Produktes s. Kap. 6.3.1.1) wurde am HV getrocknet und so in die nächste Stufe eingesetzt: Es wurde wieder in THF (25 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt. *t*-BuLi (4.6 mL einer 15%igen Lsg. in Pentan, 6.8 mmol, 1.1 eq) wurde tropfenweise addiert. Nach einer Metallierungszeit von 2 h wurde der Reaktionsansatz auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und langsam mit einer Lösung von (2-Iodoethyl)-benzol (1.584 g, 6.8 mmol, 1.1 eq) in THF (2 mL) versetzt. Die Temperatur wurde für zwei weitere Stunden konstant gehalten, worauf man sich den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Das nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et_2O ; MgSO_4) erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (P/E = 30/1, 2% TEA) gereinigt und als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	2.217 g	(4.4 mmol, 71% über zwei Stufen)
GC:	$R_t = 11.3\text{ min}$	(CP-Sil-8, 180-10-300)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = +43.9$	($c = 1.0$, CHCl_3)

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

$\delta = 0.06$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.51-1.63 (m, 2H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS/NCHCHH}$), 1.71 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.99 (m, 2H, $\text{CHHCH}_2\text{OTBS/CHHCH}_2\text{Ph}$), 2.10 (m, 1H, NCHCHH), 2.22 (ap q, $J = 8.3$, 1H, NCHH), 2.42 (m, 1H, CHHCH_2Ph), 2.67-2.72 (m, 2H, CH_2Ph), 2.77 (m, 1H, NCHH), 3.19 (dd, $J = 8.8$, 8.0, 1H, CHHOCH_3), 3.27 (m, 1H, NCH), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (dd, $J = 8.8$, 3.8, 1H, CHHOCH_3), 3.69-3.80 (m, 2H, CH_2OTBS), 4.36 (br d, $J = 7.4$, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.54 (ddd, $J = 8.0$, 4.5, 1.3, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 7.15-7.22 (m, 3H, PhH), 7.25-7.29 (m, 2H, PhH) ppm.

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

$\delta = -5.2$ (CH_3SiCH_3), -5.3 (CH_3SiCH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.6 (NCH_2CH_2), 24.5 (CH_3CCH_3), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 (CH_3CCH_3), 27.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 29.1 (PhCH_2CH_2), 31.1 (PhCH_2), 33.6 (NCHCH_2), 52.6 (NCH_2), 59.0 (OCH_3), 59.3 (CH_2OTBS), 66.6, 66.7 ($\text{NCH/CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 69.6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 76.0

(CH₂OCH₃), 100.0 (C(CH₃)₂), 125.6 (*p*PhC), 128.0, 128.5 (*o*PhC/*m*PhC), 141.8 (*i*PhC), 161.3 (CN) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3026 (m), 2931 (vs), 2860 (vs), 2736 (w), 1603 (w), 1497 (w), 1460 (s), 1376 (s), 1330 (w), 1251 (s), 1221 (s), 1163 (m), 1106 (vs), 1052 (s), 1008 (m), 954 (m), 837 (vs), 777 (s), 748 (m), 701 (m), 662 (w), 528 (w), 495 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

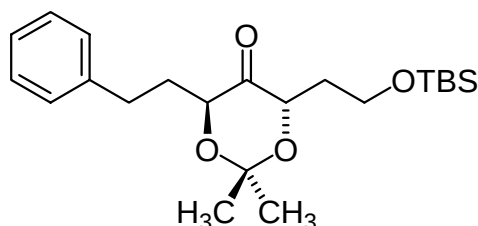
m/z [%] = 504 (M⁺, 20), 460 (34), 459 (100), 447 (26), 446 (76), 402 (23), 401 (72), 342 (11), 332 (21), 313 (10), 297 (18), 288 (32), 259 (11), 243 (30), 202 (18), 198 (35), 144 (13), 131 (21), 117 (21), 116 (13), 115 (13), 114 (20), 101 (14), 91 (52), 89 (22), 73 (31), 70 (55), 59 (25), 45 (16).

Elementaranalyse: C₂₈H₄₈N₂O₄Si (504.78)

ber.: C = 66.62 H = 9.58 N = 5.55

gef.: C = 66.76 H = 9.58 N = 6.00

6.3.2.2 (4*S*,6*S*)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-5-on



Das SAMP-Hydrazon aus Kap. 6.3.2.1 (2.217 g, 4.4 mmol) wurde in Et₂O (50 mL) gelöst und mit gesättigter Oxalsäure (20 mL) versetzt (kein Ar). Es wurde für 4 h heftig gerührt und aufgearbeitet: Die etherische Phase wurde abgetrennt und die Wässrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit pH 7-Pufferlsg. gewaschen (Reextraktion der Pufferlsg. mit Et₂O) und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (P/E = 45/1 → 40/1) lieferte das Produkt in Form eines farblosen Öls, welches nach längerer Zeit bei –24 °C erstarrte.

Ausbeute:	1.652 g	(4.2 mmol, 96%)
GC:	R _t = 7.6 min	(CP-Sil-8, 180-10-300)
de, ee:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)
Drehwert:	[α] _D ²⁸ = –154.8	(c = 1.1, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.65 (m, 1H, CHHCH₂OTBS), 1.86 (m, 1H, CHHCH₂Ph), 2.09 (m, 1H, CHHCH₂OTBS), 2.20 (m, 1H, CHHCH₂Ph), 2.68 (dt, *J* = 13.7, 8.2, 1H, PhCHH), 2.80 (ddd, *J* = 13.7, 8.8, 5.0, 1H, PhCHH), 3.65–3.74 (m, 2H, CH₂OTBS), 4.14 (ddd, *J* = 9.3, 3.4, 1.2, 1H, CHCH₂CH₂Ph), 4.42 (ddd, *J* = 7.7, 3.8, 1.1, 1H, CHCH₂CH₂OTBS), 7.16–7.21 (m, 3H, PhH), 7.25–7.30 (m, 2H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.0 (CH₃CCH₃), 24.2 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 30.3 (PhCH₂CH₂), 31.0 (PhCH₂), 32.0 (CH₂CH₂OTBS), 58.3 (CH₂CH₂OTBS), 70.8 (CHCH₂CH₂OTBS), 73.0 (CHCH₂CH₂Ph), 101.0 (C(CH₃)₂), 125.8 (*p*PhC), 128.2, 128.5 (*o*PhC/*m*PhC), 141.0 (*i*PhC), 211.6 (CO) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3028 (m), 2987 (s), 2931 (vs), 2859 (vs), 2741 (w), 1745 (vs), 1604 (w), 1497 (w), 1466 (m), 1379 (s), 1322 (w), 1253 (vs), 1230 (vs), 1176 (s), 1096 (vs, br.), 1048 (m), 1009 (w), 955 (m), 836 (vs), 778 (s), 747 (m), 700 (s), 662 (w), 555 (w), 524 (w), 494 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 335 (10), 278 (17), 277 (82), 259 (18), 247 (31), 207 (12), 201 (17), 185 (26), 157 (16), 147 (40), 146 (12), 145 (13), 144 (13), 143 (37), 134 (11), 133 (100), 131 (66), 129 (15), 118 (31), 117 (40), 115 (11), 105 (82), 101 (26), 91 (76), 85 (30), 75 (33), 73 (24), 59 (26), 57 (10), 55 (21).

MS-Spektrum (CI, Isobutan):

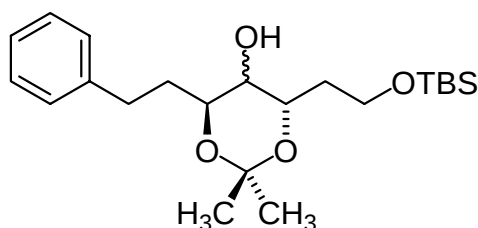
m/z [%] = 394 (MH⁺, 28), 393 (100), 376 (10), 375 (33), 335 (28).

Elementaranalyse: C₂₂H₃₆O₄Si (392.60)

ber.: C = 67.30 H = 9.24

gef.: C = 67.24 H = 9.25

6.3.2.3 (4*S*,6*S*)-4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-5-ol



Eine Lösung des Dioxanons aus Kap. 6.3.2.2 (1.652 g, 4.2 mmol, 1.0 eq) in Methanol (40 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Natriumborhydrid (0.318 g, 8.4 mmol, 2.0 eq.) versetzt (kein Ar). Nach 2 h bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wässrig aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO₄). Das erhaltene Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe des Gemisches diastereomerer Alkohole konnte durch Säulenchromatographie (P/E = 3/1) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

GC: *R*_t = 10.1, 10.0 min (CP-Sil-8, 160-10-300)

de: 6% (GC)

Unpolareres Diastereomer:

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.75-2.05 (m, 4H, PhCH₂CH₂/CH₂CH₂OTBS), 2.63 (d, J = 5.4, 1H, OH), 2.64-2.71 (m, 1H, PhCHH), 2.76-2.87 (m, 1H, PhCHH), 3.55 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 3H) (PhCH₂CH₂CH/CHOH/CHCH₂CH₂OTBS/CH₂OTBS), 7.16-7.31 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.2 (CH₃CCH₃), 24.6 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 30.4, 31.9, 37.0 (PhCH₂CH₂/PhCH₂/CH₂CH₂OTBS), 60.0 (CH₂CH₂OTBS), 69.9, 73.0, 74.7 (CHCH₂CH₂OTBS/CHCH₂CH₂Ph/CHOH), 100.9 (C(CH₃)₂), 125.8 (pPhC), 128.3, 128.5 (oPhC/mPhC), 142.1 (iPhC) ppm.

Polareres Diastereomer:**¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.70-1.91 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H) (PhCH₂CH₂/CH₂CH₂OTBS), 2.60-2.71 (m, 1H, CHHCH₂OTBS), 2.80-2.91 (m, 1H, CHHCH₂OTBS), 3.13 (d, J = 4.2, 1H, OH), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 1.9, 10.3, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.90 (m, 1H) (PhCH₂CH₂CH/CHOH/CHCH₂CH₂OTBS/CH₂OTBS), 7.15-7.30 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.6 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 24.1 (CH₃CCH₃), 24.6 (CH₃CCH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 31.8, 32.1, 35.6 (PhCH₂CH₂/PhCH₂/CH₂CH₂OTBS), 60.1 (CH₂CH₂OTBS), 70.6, 72.7, 74.3 (CHCH₂CH₂OTBS/CHCH₂CH₂Ph/CHOH), 100.7 (C(CH₃)₂), 125.7 (pPhC), 128.3, 128.5 (oPhC/mPhC), 142.2 (iPhC) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3464 (s, br.), 3063 (m), 3027 (m), 2987 (s), 2932 (vs), 2859 (vs), 2740 (w), 1604 (w), 1497 (m), 1464 (s), 1380 (s), 1252 (vs), 1228 (vs), 1167 (s), 1091 (vs, br.), 1036 (s), 959 (s), 837 (vs), 778 (s), 750 (s), 701 (s), 664 (w), 527 (w), 495 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

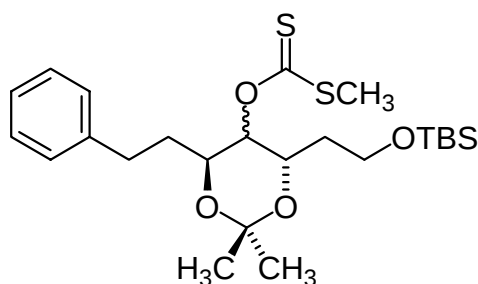
m/z [%] = 394 (M⁺, 1), 379 (8), 336 (15), 279 (18), 262 (26), 261 (61), 202 (20), 189 (45), 187 (20), 169 (22), 157 (10), 146 (12), 145 (100), 131 (63), 117 (33), 115 (21), 105 (27), 101 (11), 92 (25), 91 (30), 89 (16), 75 (31), 73 (14), 59 (31).

Elementaranalyse: C₂₂H₃₈O₄Si (394.62)

ber.: C = 66.96 H = 9.71

gef.: C = 66.85 H = 9.64

6.3.2.4 Dithiocarbonsäure-{(4S,6S)-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-5-yl}-estermethylester



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von NaH (60%ig in Paraffin, 0.337g, 8.4 mmol, 2.0 eq bzgl. des Dioxanons aus Kap. 6.3.2.2) in THF (30 mL) wurde der Alkohol aus Kap. 6.3.2.3, gelöst in THF (10 mL), langsam addiert. Nach 30 min wurden nun in jeweils halbstündigem Abstand zunächst CS₂ (0.89 mL, 14.7 mmol, 3.5 eq bzgl. des Dioxanons aus Kap. 6.3.2.2) und schließlich MeI (0.79 mL, 12.7 mmol, 3.0 eq bzgl. des Dioxanons aus Kap. 6.3.2.2) tropfenweise hinzugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz gerührt (2 h). Nach Aufarbeitung (pH 7-Pufferlsg.; Et₂O; MgSO₄) und Säulenchromatographie (P/E = 50/1 → 45/1 → 40/1) wurde das Produkt in Form eines gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 2.033 g (4.2 mmol, 99% über zwei Stufen)
GC: R_t = 14.2 min (Zers.) (CP-Sil-8, 140-10-300)
de: 6%

Diastereomer 1:

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.64-1.88 (m, 4H, PhCH₂CH₂/CH₂CH₂OTBS), 2.56 (s, 3H, SCH₃), 2.57-2.65 (m, 1H, PhCHH), 2.76-2.85 (m, 1H, PhHH), 3.65 (dd, J = 7.4, 4.7, 2H, CH₂OTBS), 3.91-4.01 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH/CHCH₂CH₂OTBS), 5.88 (dd, J = 7.2, 4.0, 1H, CHOCS), 7.16-7.30 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 19.0 (SCH₃), 24.1 (CH₃CCH₃), 24.7 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 30.4, 31.6, 36.2 (PhCH₂CH₂/PhCH₂/CH₂CH₂OTBS), 58.6 (CH₂OTBS), 67.4, 69.3 (CHCH₂CH₂OTBS/CHCH₂CH₂Ph), 84.5 (CHOCS), 101.2 (C(CH₃)₂), 125.9 (pPhC), 128.4, 128.6 (oPhC/mPhC), 141.5 (iPhC) ppm.
 (Für CS₂ war die Probe zu dünn).

Diastereomer 2:

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.61-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 1.89-1.99 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.54 (s, 3H, SCH₃), 2.59-2.68 (m, 1H, PhCHH), 2.77-2.87 (m, 1H, PhHH), 3.65 (m, 2H, CH₂OTBS), 3.75 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 4.27 (m, 1H, CHCH₂CH₂OTBS), 5.90 (dd, J = 6.9, 3.7, 1H, CHOCS), 7.16-7.29 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.2 (C(CH₃)₃), 19.1 (SCH₃), 24.1 (CH₃CCH₃), 24.6 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 31.4, 32.1, 34.7 (PhCH₂CH₂/PhCH₂/CH₂CH₂OTBS), 58.6 (CH₂OTBS), 66.5, 70.2 (CHCH₂CH₂OTBS/CHCH₂CH₂Ph), 84.8 (CHOCS), 101.2

(C(CH₃)₂), 125.9 (*p*PhC), 128.4, 128.5 (*o*PhC/*m*PhC), 141.6 (*i*PhC), 216.6 (CS₂) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3026 (w), 2987 (m), 2952 (s), 2931 (s), 2858 (s), 1496 (w), 1463 (m), 1427 (w), 1381 (m), 1252 (s), 1208 (vs), 1132 (m), 1091 (s), 1057 (vs), 1009 (m), 962 (m), 884 (m), 837 (s), 777 (m), 700 (w), 664 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 469 (0.5), 427 (1.5), 369 (18), 262 (20), 261 (100), 244 (20), 165 (14), 157 (14), 131 (13), 117 (17), 105 (18), 91 (44), 89 (12), 75 (18), 73 (17).

MS-Spektrum (CI, Isobutan):

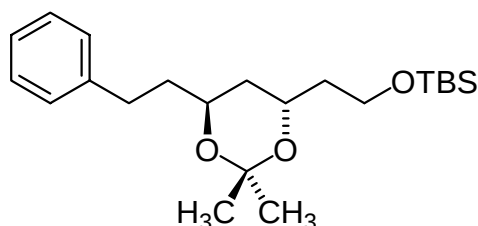
m/z [%] = 485 (MH⁺, 31), 429 (17), 428 (28), 427 (100), 395 (21), 379 (10), 377 (32), 320 (12), 319 (44).

Elementaranalyse: C₂₄H₄₀O₄S₂Si (484.79)

ber.: C = 59.46 H = 8.32

gef.: C = 59.59 H = 8.28

6.3.2.5 tert-Butyl-[2-((4*S*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethoxy]-dimethylsilan



Zu einer refluxierenden Lösung von Bu₃SnH (5.6 mL, 21.1 mmol, 5.0 eq) in Toluol (130 mL) wurden gleichzeitig eine Lösung des Xanthogenats aus Kap. 6.3.2.4 (2.033 g, 4.2 mmol, 1.0 eq) in Toluol (13 mL) und eine ges. Lösung von AIBN in Toluol (0.8 mL) über einen Zeitraum von 2 h addiert. Nach dem Ende der Zugabe wurde für eine weitere Stunde refluxiert. Nachdem der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel vorsichtig am HV entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt: Dazu wurde das überschüssige Bu₃SnH zunächst mit Pentan eluiert (der Fortschritt dessen konnte dank der hohen UV-Aktivität der Zinn-Verbindung(en) leicht verfolgt werden). Nach vollständiger Entfernung der Zinn-Verbindungen wurde daraufhin die Säule mit reichlich Et₂O gespült. Das nach dem Abziehen des Et₂O am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine analysenreine Probe konnte durch Säulenchromatographie (P/E = 25/1) in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: N. b. – das Rohprodukt wurde so in die nächste Stufe eingesetzt.

GC: R_t = 8.7 min (CP-Sil-8, 160-10-300)

de, ee: ≥ 96%

Drehwert: [α]_D²³ = +10.1 (c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.56-1.92 (m, 6H, CH₂CH₂OTBS/OCHCH₂CH/PhCH₂CH₂), 2.56-2.66 (m, 1H, PhCHH), 2.72-2.81 (m, 1H, PhCHH), 3.66 (m, 2H, CH₂OTBS), 3.77 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 3.99 (m, 1H, CHCH₂CH₂OTBS), 7.15-7.29 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 24.9 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 31.7, 37.5, 38.8, 39.0 (OCHCH₂CH/CH₂CH₂OTBS/PhCH₂CH₂/PhCH₂), 59.3 (CH₂OTBS), 63.4, 65.8 (CHCH₂CH₂OTBS/CHCH₂CH₂Ph), 100.3 (C(CH₃)₂), 125.8 (pPhC), 128.3, 128.5 (oPhC/mPhC), 142.1 (iPhC) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3027 (m), 2986 (s), 2934 (vs), 2859 (vs), 2739 (w), 1604 (w), 1496 (m), 1464 (s), 1380 (s), 1252 (vs), 1225 (vs), 1171 (s), 1096 (vs), 1035 (m), 1010 (m), 960 (s), 837 (vs), 777 (s), 753 (m), 700 (m), 662 (w), 526 (w), 496 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 363 (20), 264 (14), 263 (84), 171 (71), 143 (14), 131 (100), 129 (64), 117 (46), 115 (12), 105 (45), 101 (30), 91 (71), 89 (32), 75 (41), 73 (29), 59 (32), 57 (19), 45 (12).

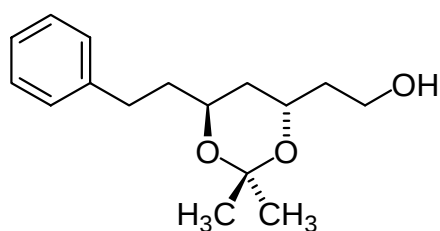
MS-Spektrum (CI, Isobutan):

m/z [%] = 380 (MH⁺, 29), 379 (100), 322 (13), 321 (56), 303 (13), 263 (11).

Elementaranalyse: C₂₂H₃₈O₃Si (378.62)

ber.: C = 69.79 H = 10.12

gef.: C = 69.64 H = 9.91

6.3.2.6 2-((4S,6S)-2,2-Dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethanol

Der aus der *Barton-McCombie*-Reaktion resultierende TBS-Ether aus Kap. 6.3.2.5 wurde in THF (20 mL) gelöst und mit TBAF (8 mL einer 1M Lsg. in THF, 8 mmol, 1.9 eq) versetzt (kein Ar). Nach vollständigem Umsatz (5 h) wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; Et₂O; MgSO₄) und der Rückstand durch Säulenchromatographie (P/E = 1/1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 1.035 g (3.9 mmol, 93% über zwei Stufen)

GC: R_t = 7.8 min (CP-Sil-8, 140-10-300)

de, ee: ≥ 96%

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +23.1$ (c = 0.7, CHCl₃)

[Lit.:⁸ $[\alpha]_D^{25} = +24.9$ ($c = 1.7$, CHCl_3)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.35$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.55 - 1.92 (m, 6H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{PhCH}_2\text{CH}_2$), 2.51 (br. s, 1H, OH), 2.57 - 2.67 (m, 1H, PhCHH), 2.73 - 2.82 (m, 1H, PhCHH), 3.74 - 3.84 (m, 3H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_2\text{OH}$), 4.07 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 7.16 - 7.31 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 24.8$ (CH_3CCH_3), 25.0 (CH_3CCH_3), 31.6 (PhCH_2), 37.5 , 37.6 , 38.4 ($\text{OCHCH}_2\text{CH}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}/\text{PhCH}_2\text{CH}_2$), 61.4 (CH_2OTBS), 65.8 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 67.1 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 100.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.8 ($p\text{PhC}$), 128.4 , 128.5 ($o\text{PhC}/m\text{PhC}$), 141.9 ($i\text{PhC}$) ppm.

IR-Spektrum (CHCl_3):

$\tilde{\nu} = 3416$ (s), 3061 (m), 3026 (m), 2986 (s), 2938 (vs), 2878 (s), 1603 (w), 1496 (m), 1454 (m), 1379 (s), 1226 (vs), 1166 (s), 1123 (s), 1059 (s), 1030 (s), 969 (m), 903 (w), 877 (w), 813 (w), 749 (s), 701 (s), 580 (w), 526 (w), 501 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

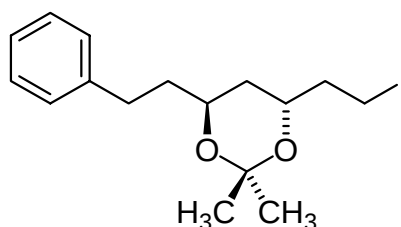
m/z [%] = 264 (M^+ , 2), 250 (11), 249 (73), 246 (8), 204 (11), 171 (30), 143 (18), 129 (42), 117 (35), 105 (13), 92 (21), 91 (100), 59 (41), 55 (11), 45 (14).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (264.36)

ber.: C = 72.69 H = 9.15

gef.: C = 72.28 H = 9.46

6.3.2.7 (4*R*,6*S*)-4-(2-Iodoethyl)-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan (102)



Eine Lösung des Alkohols aus Kap. 6.3.2.6 (0.969 g, 3.7 mmol, 1.0 eq), PPh_3 (2.884 g, 11.0 mmol, 3.0 eq) und Imidazol (1.497 g, 22.0 mmol, 6.0 eq) in Et_2O (9 mL)/ CH_3CN (6 mL) wurde auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit I_2 versetzt, bis eine braune Farbe der Lösung bestehen blieb. Nach 1 h bei dieser Temperatur wurde der Ansatz mit pH 7-Puffer gequench und mit Et_2O verdünnt. Der I_2 -Überschuss wurde mit Na_2SO_3 reduziert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (P/E = 30/1) des Rückstands erhielt man das Produkt in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 1.156 g (3.1 mmol, 84%)
GC: $R_t = 11.6$ min (CP-Sil-8, 120-10-300)
de, ee: $\geq 96\%$

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -8.3$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

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

$\delta = 1.33$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.61 (m, 2H, OCHCH_2CH), 1.65 - 1.89 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.93 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 2.57 - 2.66 (m, 1H, PhCHH), 2.72 - 2.82 (m, 1H, PhCHH), 3.19 - 3.27 (m, 2H, CH_2I), 3.76 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.92 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 7.15 - 7.30 (m, 5H, PhH) ppm.

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

$\delta = 2.5$ (CH_2I), 24.7 (CH_3CCH_3), 25.1 (CH_3CCH_3), 31.7 (PhCH_2), 37.4 , 38.0 , 39.2 ($\text{OCHCH}_2\text{CH}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}/\text{PhCH}_2\text{CH}_2$), 65.8 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 66.4 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 100.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.8 ($p\text{PhC}$), 128.3 , 128.5 ($o\text{PhC}/m\text{PhC}$), 141.9 ($i\text{PhC}$) ppm.

IR-Spektrum (CHCl_3):

$\tilde{\nu} = 3083$ (w), 3061 (m), 3026 (m), 2986 (s), 2935 (vs), 1603 (w), 1496 (m), 1453 (s), 1379 (vs), 1226 (vs), 1176 (s), 1116 (s), 1062 (m), 1022 (s), 943 (w), 894 (w), 842 (w), 748 (s), 701 (s), 603 (w), 579 (w), 529 (w), 509 (m), 484 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

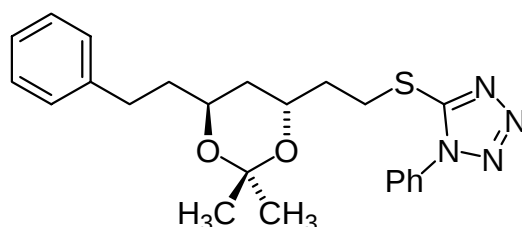
m/z [%] = 374 (M^+ , 11), 360 (17), 359 (100), 316 (40), 314 (13), 299 (20), 298 (23), 171 (32), 143 (11), 129 (15), 117 (30), 105 (12), 92 (18), 91 (87), 59 (31), 55 (20).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IO}_2$ (374.26)

ber.: C = 51.35 H = 6.19

gef.: C = 51.68 H = 6.39

6.3.2.8 5-[2-((4R,6S)-2,2-Dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethylsulfanyl]-1-phenyl-1H-tetrazol (105)



Zu einer auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Suspension von NaH (60%ig in Paraffin, 0.222 g, 5.6 mmol, 1.8 eq) in einem Gemisch aus THF (30 mL) und DMF (5 mL) wurde langsam eine Lösung von 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (1.101 g, 6.2 mmol, 2.0 eq) in THF (15 mL) addiert. Anschließend wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und das Iodid **102** (1.156 g, 3.1 mmol, 1.0 eq), gelöst in THF (5 mL), wurde hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde der Ansatz aufgearbeitet (ges. NaHCO_3 ; Et_2O ; MgSO_4) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{P/E} = 2/1$) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 1.299 g (3.1 mmol, 99%)

de, ee: $\geq 96\%$

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +5.9$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.62 (t, J = 7.7, 2H, OCHCH₂CH), 1.67-2.12 (m, 4H, CH₂CH₂S/PhCH₂CH₂), 2.56-2.66 (m, 1H, PhCHH), 2.71-2.81 (m, 1H, PhCHH), 3.36-3.55 (m, 2H, CH₂S), 3.77 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 3.96 (m, 1H, CHCH₂CH₂S), 7.14-7.30 (m, 5H, PhH), 7.51-7.59 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 24.7 (CH₃CCH₃), 24.9 (CH₃CCH₃), 29.6 (CH₂S), 31.6 (PhCH₂), 35.0, 37.4 (CH₂CH₂S/PhCH₂CH₂), 38.3 (OCHCH₂CH), 65.0 (CHCH₂CH₂S), 65.7 (PhCH₂CH₂CH), 100.5 (C(CH₃)₂), 123.8, 125.8, 128.3, 128.4, 129.8, 130.1, 133.7, 141.9, 154.3 (PhC, CN₂) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 2990 (m), 2938 (m), 2860 (w), 1599 (w), 1500 (s), 1456 (w), 1383 (s), 1284 (w), 1223 (s), 1158 (w), 1120 (w), 1023 (m), 954 (w), 913 (w), 757 (vs), 698 (m), 667 (w), 553 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 424 (M⁺, 2), 409 (20), 366 (21), 275 (17), 233 (16), 189 (24), 179 (35), 178 (12), 151 (18), 129 (12), 118 (14), 117 (43), 105 (13), 92 (13), 91 (100), 89 (12), 87 (12), 77 (16), 67 (10), 59 (19), 55 (12).

Elementaranalyse: C₂₃H₂₈N₄O₂S (424.56)

ber.: C = 65.07 H = 6.65 N = 13.20

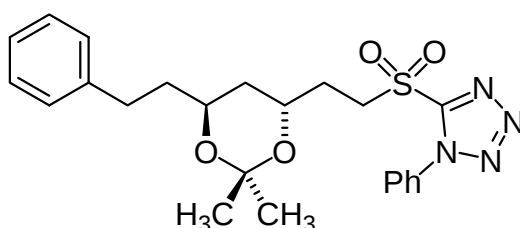
gef.: C = 65.54 H = 6.95 N = 13.20

HRMS: C₂₃H₂₈N₄O₂S-CH₃

ber.: 409.1698

gef.: 409.1698

6.3.2.9 5-[2-((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethylsulfonyl]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (38)



Zu einer Lösung des Sulfids **105** (0.219 g, 0.52 mmol, 1.0 eq) in DCM (11 mL) wurden nacheinander NaHCO₃ (0.426 g, 5.1 mmol, 9.8 eq) und eine Lösung von MCPBA (0.430 g, 2.5 mmol, 4.8 eq) in DCM (3 mL) addiert. Nach Rühren für 48 h wurde der Ansatz aufgearbeitet (ges. NaHCO₃; DCM; MgSO₄) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (P/E = 2/1) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines farblosen, äußerst zähen Öls erhalten. Für die Kupplungsreaktionen mit den Aldehyden **39** bzw. **116** wurde dies in DME gelöst und das Volumen der Lösung mit einer Spritze bestimmt, um die Molarität der Lösung zu ermitteln.

Ausbeute: 0.204 g (0.45 mmol, 87%)

de, ee: $\geq 96\%$
Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +9.7$ (c = 0.6, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.32 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.56-1.89 (m, 4H, PhCH₂CH₂/OCHCH₂CH), 1.97-2.07 (m, 1H, CHHCH₂S), 2.12-2.21 (m, 1H, CHHCH₂S), 2.57-2.64 (m, 1H, PhHH), 2.72-2.79 (m, 1H, PhHH), 3.91-3.99 (2 m, 4H, CH₂S, OCHCH₂CH), 7.15-7.29 (m, 5H, PhH), 7.55-7.69 (m, 5H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 24.6 (CH₃CCH₃), 24.8 (CH₃CCH₃), 28.1 (CH₂CH₂S), 31.5 (PhCH₂), 37.3, 38.0 (OCHCH₂CH/PhCH₂CH₂), 52.8 (CH₂S), 64.5, 65.5 (PhCH₂CH₂CH/CHCH₂CH₂S), 100.5 (C(CH₃)₂), 124.9, 125.6, 128.1, 128.2, 129.5, 131.2, 132.8, 141.5, 153.2 (PhC, CN₂) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3026 (m), 2988 (s), 2938 (s), 1598 (m), 1498 (s), 1456 (m), 1380 (s), 1345 (vs), 1292 (w), 1226 (vs), 1189 (m), 1154 (vs), 1119 (s), 1066 (w), 1025 (m), 955 (w), 901 (w), 760 (vs), 695 (s), 625 (m), 576 (w), 547 (m), 525 (m), 457 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 441 (19), 173 (26), 171 (14), 169 (29), 147 (13), 143 (11), 131 (12), 129 (24), 119 (14), 118 (27), 117 (76), 105 (13), 104 (12), 92 (15), 91 (100), 65 (12), 59 (20), 57 (13), 55 (21).

MS-Spektrum (CI, Methan):

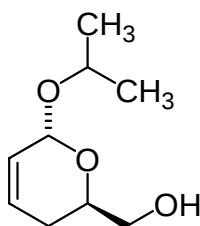
m/z [%] = 485 (9), 457 (MH⁺, 4), 400 (21), 399 (100), 381 (28), 265 (15), 157 (17), 119 (14).

HRMS: C₂₃H₂₈N₄O₄S-CH₃

ber.: 441.1679

gef.: 441.1677

6.3.2.10 ((2R,6R)-6-Isopropoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-methanol (108)

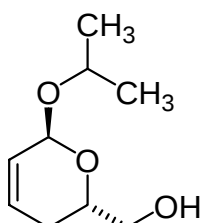


Der Alkohol (2R,6S/R)-**108** (0.429 g, 2.5 mmol) wurde ausgehend von *tert*-Butyl-6-chloro-3,5-dioxohexanoat (**104**) (2.373 g, 10.1 mmol) gemäß Literatur³⁷ hergestellt (25% über 7 Stufen) und mit *de* = 85%, *ee* = 89% erhalten. Das Unterschussdiastereomer wurde durch präparative HPLC (LiChrosorb Si 60, P/E = 1/4, RI-Detektor) abgetrennt.

Ausbeute: 0.336 g (2.0 mmol, 19% über 7 Stufen und präp. HPLC)

de:	≥ 98%	(nach präp. HPLC)
ee:	89%	(Lipodex G, 60-1-80-3-190)
	$R_t = 39.5$ min	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = +38.7$	($c = 0.7$, CHCl_3 ; $de \geq 98\%$, $ee = 89\%$)
[Lit.: ^{37e}]	$[\alpha]_D^{22} = +36.5$	($c = 0.26$, CHCl_3 ; $de = 83\%$, $ee = 94\%$)

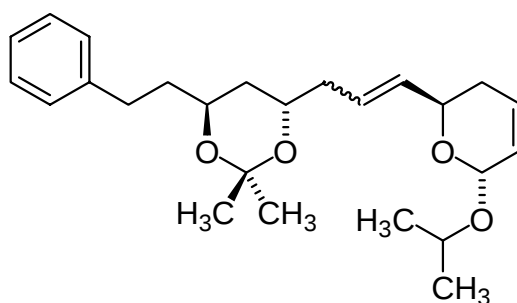
6.3.2.11 ((2S,6S)-6-Isopropoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-methanol (ent-108)



Der Alkohol (2S,6R/S)-**108** wurde ausgehend von *tert*-Butyl-6-chloro-3,5-dioxohexanoat (**104**) gemäß Literatur³⁷ hergestellt und mit $de = 85\%$, $ee \geq 99\%$ erhalten. Das Unterschussdiastereomer wurde durch präparative HPLC (LiChrosorb Si 60, P/E = 1/4, RI-Detektor) abgetrennt.

de:	≥ 98%	(nach präp. HPLC)
ee:	> 99%	(Lipodex G, 60-1-80-3-190)
	$R_t = 40.8$ min	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -45.9$	($c = 0.8$, CHCl_3 ; $de \geq 98\%$, $ee \geq 99\%$)
[Lit.: ³⁴]	$[\alpha]_D^{22} = -40.5$	($c = 0.75$, CHCl_3 ; $de \geq 99\%$, $ee \geq 99\%$)

6.3.2.12 (4S,6S)-4-[(E/Z)-3-((2R,6R)-6-Isopropoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-allyl]-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan (E/Z-110)



Alkohol **108** wurde zunächst einer Swern-Oxidation unterzogen: Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (0.10 mL, 1.2 mmol, 1.5 eq) in DCM (3 mL) wurde DMSO (0.18 mL, 2.5 mmol, 3.1 eq) auf einmal hinzugegeben. Nach 15 min wurde der Alkohol **108** (0.140 g, 0.8 mmol, 1.0 eq), gelöst in DCM (2 mL), langsam addiert. 30 min später wurde Et_3N (0.57 mL, 4.1 mmol, 5.0 eq) hinzugegeben. Nach weiteren 15 min wurde das Kältebad entfernt und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Der Reaktionsansatz wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt und die verbleibende Suspension direkt chromatographiert (P/E = 3/1). Der erhaltene Aldehyd wurde direkt in die nächste Stufe eingesetzt: Er wurde in DME (6.5 mL) gelöst und auf $-(65-60)^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nachdem das Sulfon **38** (8.5 mL einer 0.106M

Lsg. von **38** in DME, 0.90 mmol, 1.1 eq) addiert worden war, wurde erneut für eine ausreichend lange Zeit temperiert, woraufhin dem Reaktionsansatz NaHMDS (0.44 mL einer 2M Lsg. in THF, 0.88 mmol, 1.08 eq) hinzugesetzt wurde. Auftauen über Nacht, Aufarbeitung (ges. NaHCO₃; Et₂O; MgSO₄) und Säulenchromatographie (P/E = 7/1) ergaben das Produkt als ein *E/Z*-Gemisch (*E/Z* = 3.3/1) in Form eines farblosen Öls (0.249 g, 77% über zwei Stufen). Beide Diastereomere konnten durch präparative HPLC (LiChrosorb Si 60, P/E = 9/1) voneinander getrennt werden. Analog wurde, ausgehend vom Alkohol **108** (0.070 g, 0.41 mmol) unter Verwendung von KHMDS (0.5M in Toluol) als Base, das Olefin (*E/Z*)-**110** (0.100 g, 0.25 mmol, 61% über zwei Stufen, *E/Z* = 8.5/1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

E-Isomer ((E)-110)

Ausbeute: 0.170 g (0.42 mmol, 52% über zwei Stufen und präp.

HPLC)

GC: R_t = 16.4 min (CP-Sil-8, 120-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +49.4 (c = 0.7, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.17 (d, J = 6.3, 3H, CH₃CHCH₃), 1.23 (d, J = 6.3, 3H, CH₃CHCH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.59 (m, 2H, OCHCH₂CHO), 1.67-1.77 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.79-1.88 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.95-2.02 (m, 1H, *i*-ProCHOCHCHH), 2.04-2.13 (m, 1H, *i*-ProCHOCHCHH), 2.14-2.21 (m, 1H, PhCH₂CH₂CHCH₂CHCHH), 2.25-2.32 (m, 1H, PhCH₂CH₂CHCH₂CHCHH), 2.57-2.65 (m, 1H, PhCHH), 2.72-2.80 (m, 1H, PhCHH), 3.76 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 3.85 (m, 1H, PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 3.98 (sep, J = 6.2, 1H, CH₃CHCH₃), 4.39 (ddd, J = 10.3, 6.1, 4.3, 1H, *i*-ProCHOCH), 5.09 (br. s, 1H, *i*-ProCH), 5.56-5.62 (m, 1H, *i*-ProCHOCHCHCH), 5.67-5.75 (m, 2H, *i*-ProCHOCHCHH/*i*-ProCHCH), 5.99 (m, 1H, *i*-ProCHCHCH), 7.15-7.20 (m, 3H, PhH), 7.24-7.29 (m, 2H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.2 (CH₃CHCH₃), 23.8 (CH₃CHCH₃), 24.78 (CH₃CCH₃), 24.84 (CH₃CCH₃), 30.6 (OCHCHCHCH₂), 31.6 (PhCH₂), 37.4 (PhCH₂CH₂), 38.1 (OCHCH₂CHO), 38.6 (PhCH₂CH₂CHCH₂CHCH₂), 65.7 (PhCH₂CH₂CH), 66.3 (PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 66.6 (*i*-ProCHOCH), 69.7 (CH₃CHCH₃), 93.3 (*i*-ProCH), 100.2 (CH₃CCH₃), 125.6 (*p*PhC), 125.9 (*i*-ProCHCH), 128.0 (*i*-ProCHCHCH), 128.1, 128.25 (*o*PhC/*m*PhC), 128.33 (*i*-ProCHOCHCH), 132.2 (*i*-ProCHOCHCHCH), 141.8 (*i*PhC) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3027 (m), 2980 (s), 2933 (s), 1658 (w), 1603 (w), 1496 (w), 1455 (m), 1379 (s), 1316 (m), 1225 (s), 1183 (m), 1122 (s), 1102 (s), 1058 (s), 1027 (vs), 1001 (s), 971 (s), 750 (m), 719 (m), 701 (m), 527 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 400 (M⁺, 0.4), 385 (10), 283 (11), 220 (14), 219 (100), 161 (72), 133 (11), 117 (40), 112 (60), 105 (11), 91 (46), 70 (58), 59 (27).

Elementaranalyse: C₂₅H₃₆O₄ (400.55)

ber.: C = 74.96 H = 9.06

gef.: C = 74.73 H = 9.35

HRMS: $C_{25}H_{36}O_4-CH_3$

ber.: 385.2379

gef.: 385.2378

Z-Isomer ((Z)-110)**Ausbeute:** 0.027 g (0.07 mmol, 9% über zwei Stufen und präp. HPLC)**GC:** $R_t = 16.2$ min (CP-Sil-8, 120-10-300)**Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ ($c = 0.3$, $CHCl_3$) **1H -NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):**

$\delta = 1.16$ (d, $J = 6.0$, 3H, CH_3CHCH_3), 1.22 (d, $J = 6.0$, 3H, CH_3CHCH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.59 (t, $J = 7.8$, 2H, $OCHCH_2CHO$), 1.68 - 1.76 (m, 1H, $PhCH_2CHH$), 1.79 - 1.88 (m, 1H, $PhCH_2CHH$), 1.89 - 1.97 (m, 1H, *i*- $PrOCHOCHCHH$), 2.04 - 2.13 (m, 1H, *i*- $PrOCHOCHCHH$), 2.31 (m, 2H, $PhCH_2CH_2CHCH_2CHCH_2$), 2.57 - 2.64 (m, 1H, $PhCHH$), 2.73 - 2.80 (m, 1H, $PhCHH$), 3.75 (m, 1H, $PhCH_2CH_2CH$), 3.82 (m, 1H, $PhCH_2CH_2CHCH_2CH$), 4.00 (sep, $J = 6.2$, 1H, CH_3CHCH_3), 4.72 (ddd, $J = 11.1$, 7.7 , 3.4 , 1H, *i*- $PrOCHOCH$), 5.08 (br. s, 1H, *i*- $PrOCH$), 5.50 - 5.62 (m, 2H, *i*- $PrOCHOCHCH$ / *i*- $PrOCHOCHCHCH$), 5.71 (m, 1H, *i*- $PrOCHCH$), 6.00 (m, 1H, *i*- $PrOCHCHCH$), 7.15 - 7.20 (m, 3H, PhH), 7.25 - 7.30 (m, 2H, PhH) ppm.

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

$\delta = 21.9$ (CH_3CHCH_3), 23.9 (CH_3CHCH_3), 24.8 ($C(CH_3)_2$), 30.6 ($OCHCHCHCH_2$), 31.6 ($PhCH_2$), 34.0 ($PhCH_2CH_2CHCH_2CHCH_2$), 37.5 ($PhCH_2CH_2$), 38.0 ($OCHCH_2CHO$), 62.5 (*i*- $PrOCHOCH$), 65.7 , 66.2 ($PhCH_2CH_2CH/PhCH_2CH_2CHCH_2CH$), 69.2 (CH_3CHCH_3), 92.6 (*i*- $PrOCH$), 100.2 (CH_3CCH_3), 125.6 (*pPhC*), 125.9 (*i*- $PrOCHCH$), 128.06 (*i*- $PrOCHCHCH$), 128.11 , 128.25 (*oPhC/mPhC*), 128.29 (*i*- $PrOCHOCHCH$), 131.4 (*i*- $PrOCHOCHCHCH$), 141.8 (*iPhC*) ppm.

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

$\tilde{\nu} = 3026$ (m), 2977 (s), 2932 (vs), 1659 (w), 1603 (w), 1496 (m), 1455 (m), 1423 (w), 1378 (s), 1317 (m), 1225 (s), 1182 (s), 1124 (s), 1102 (s), 1057 (s), 1029 (vs), 1003 (vs), 949 (m), 893 (w), 861 (w), 794 (w), 745 (s), 701 (s), 634 (w), 528 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

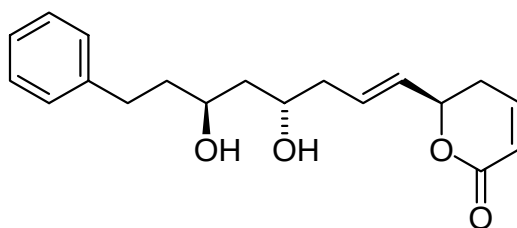
m/z [%] = 400 (M^+ , 0.3), 385 (3), 325 (14), 283 (12), 273 (10), 220 (14), 219 (100), 213 (14), 161 (84), 150 (10), 142 (10), 133 (16), 131 (11), 117 (54), 112 (82), 105 (18), 91 (74), 81 (28), 70 (90), 59 (37).

HRMS: $C_{25}H_{36}O_4-CH_3$

ber.: 385.2379

gef.: 385.2378

6.3.2.13 (+)-Strictifolion (30)



Das Olefin (*E*)-**110** (57.6 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) wurde in einem Gemisch aus Aceton (6 mL) und H₂O (1 mL) gelöst und mit PPTS (17.3 mg, 0.08 mmol, 0.5 eq) versetzt (kein Ar). Nach 5 h wurde der Reaktionsansatz mit ges. NaHCO₃-Lsg. (0.4 mL) versetzt, mit Et₂O verdünnt und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde über einen Glaswollepfropfen abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt direkt in die nächste Stufe eingesetzt: Dazu wurde es in DCM (7 mL) gelöst und mit MnO₂ (0.170 g, 2.0 mmol, 14.0 eq) versetzt (kein Ar). Nach 14 h wurde die Suspension über Celite abfiltriert, eingeeengt und chromatographiert (P/EtOAc = 1/4). Das Produkt wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute:	31.2 mg	(0.10 mmol, 69% über zwei Stufen)
de:	89%	(C ₆ -Epimer; bezogen auf den ee des Lactol-Bausteins)
ee:	≥ 96%	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +54.1$	(c = 0.3, CHCl ₃ ; de = 89% (C ₆ -Epimer), ee ≥ 96%)
	[Lit.: ⁷ $[\alpha]_D^{24} = +81.5$	(c = 0.52, CHCl ₃ ; natürliches Material)]

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.65 (t, *J* = 5.6, 2H, HOCHCH₂CHOH), 1.74-1.92 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.29 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂CH=CHCH), 2.42-2.46 (m, 2H, CH₂CH=CHC=O), 2.54 (d, *J* = 4.4, 1H, OH), 2.64-2.84 (m, 2H, PhCH₂), 2.71 (d, *J* = 4.4, 1H, OH), 3.98 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 4.03 (m, 1H, PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 4.90 (m, 1H, CH₂CH=CHCH), 5.69 (dd, *J* = 15.5, 6.5, 1H, CH₂CH=CHCH), 5.88 (ddt, *J* = 15.5, 1.0, 7.3, 1H, CH₂CH=CHCH), 6.05 (dt, *J* = 9.9, 1.8, 1H, CHC=O), 6.89 (ddd, *J* = 9.6, 4.9, 3.6, 1H, CH=CHC=O), 7.18-7.22 (m, 3H, PhH), 7.27-7.31 (m, 2H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

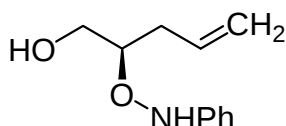
δ = 29.7 (COCHCH₂), 32.1 (PhCH₂), 38.9 (PhCH₂CH₂), 40.3 (HOCHCH₂CHCH), 42.1 (HOCHCH₂CHOH), 68.2, 68.7 (PhCH₂CH₂CH/PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 77.7 (COCH), 121.4 (OCCH), 125.7 (*p*PhC), 128.2, 128.3 (*o*PhC/*m*PhC), 129.7 (OCHCH), 131.0 (OCHCHCH), 141.7 (*i*PhC), 144.5 (OCCHCH), 163.8 (OC) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3348 (vs), 3066 (w), 3026 (w), 2931 (s), 2905 (s), 1722 (vs), 1636 (m), 1496 (w), 1453 (w), 1425 (m), 1383 (s), 1328 (m), 1240 (s), 1152 (m), 1110 (m), 1090 (m), 1051 (s), 998 (w), 965 (m), 915 (w), 875 (w), 818 (s), 752 (m), 702 (s), 666 (w), 543 (w), 478 (m) cm⁻¹.

Diese Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

6.3.2.14 (*R*)-2-(*N*-Phenylaminoxy)-pent-4-en-1-ol (**118**)



Eine auf 0 °C gekühlte Suspension von (S)-Prolin (0.057 g, 0.5 mmol, 0.1 eq) in CHCl_3 (2.5 mL) wurde mit Nitrosobenzol (0.535 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) und mit Pent-4-enal (**117**) (1.251 g, 14.9 mmol, 3.0 eq) versetzt (kein Ar). Die grüne Suspension wurde solange gerührt, bis sie sich in eine gelbe homogene Lsg. verwandelt hatte (ca. 25 min). Mit einer Pipette wurde diese Lösung dann langsam zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von NaBH_4 (0.596 g, 15.8 mmol, 3.2 eq) in MeOH (14 mL) gegeben. Nach 20 min wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) gequenchet und für weitere 40 min gerührt. Anschließend wurde mit DCM mehrmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration über einem Glaswollepfropfen wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand chromatographiert (P/E = 4/1). Das Produkt wurde in Form eines orangen Öls erhalten.

Ausbeute:	0.883 g	(4.6 mmol, 92% über zwei Stufen)
GC:	Zersetzung	(CP-Sil-8, 80-10-300)
ee:	$\geq 98\%$	(Chiralpak AD (<i>n</i> -Heptan/EtOH = 95/5, 1 mL/min; R_t = 21.3 min (S) und 24.6 min (R))
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +12.3$	($c = 0.8$, CHCl_3)
[Lit.: ^{42a}	$[\alpha]_D^{RT} = +8.0$	($c = 0.83$, CHCl_3)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 2.30-2.40 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCHH}$), 2.46-2.56 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCHH}$), 2.70 (br. s, 1H, OH), 3.76 (dd, $J = 12.1, 6.4$, 1H, CHHOH), 3.85 (dd, $J = 12.1, 3.0$, 1H, CHHOH), 4.02 (m, 1H, CHON), 5.09-5.19 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.95-7.01 (m, 3H, *oPhH/pPhH*), 7.12 (br. s, 1H, NH), 7.24-7.30 (m, 2H, *mPhH*) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ = 34.7 ($\text{CH}_2=\text{CHHCH}_2$), 64.6 (CH_2OH), 83.4 (CHON), 114.8 (*oPhC*), 117.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 122.5 (*pPhC*), 129.0 (*mPhC*), 134.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 148.4 (CN) ppm.

IR-Spektrum (Film):

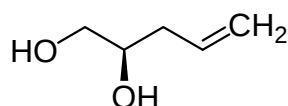
$\tilde{\nu}$ = 3383 (vs), 3280 (vs), 3077 (s), 2932 (vs), 1936 (w), 1853 (w), 1642 (m), 1602 (vs), 1494 (vs), 1417 (s), 1348 (s), 1308 (m), 1240 (s), 1155 (w), 1036 (vs), 996 (s), 917 (vs), 772 (vs), 741 (vs), 694 (vs), 592 (w), 490 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 193 (M^+ , 14), 109 (100), 93 (12), 92 (50), 65 (14).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{42a}

6.3.2.15 (R)-Pent-4-en-1,2-diol

Durch CuSO₄·5H₂O-vermittelte Spaltung

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung des α -Oxyaminierungsproduktes **118** (0.552 g, 2.9 mmol, 1.0 eq) in MeOH (9 mL) wurde mit CuSO₄·5H₂O (0.217 g, 0.87 mmol, 0.3 eq) versetzt (kein Ar). Die erhaltene Lösung wurde über Nacht gerührt, wobei man sie sich auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand direkt chromatographiert (P/E = 1/1 → E). Das Produkt fiel danach als rotes Öl an.

Ausbeute: 0.081 g (0.79 mmol, 28%)

Um eine analysenreine Probe des Diols zu erhalten, stellte es sich als einfacher heraus, vom Bis-TBS-Ether **119** auszugehen:

Durch Methanolyse des Bis-TBS-Ethers **119**

Eine Lösung des Bis-TBS-Ethers **119** (0.177 g, 0.54 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (5 mL) und DCM (3 mL) wurde mit 1M HCl (1 mL) versetzt (kein Ar). Nach 2.5 h wurde mit Et₂O verdünnt und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie (P/EtOAc = 1/1 → EtOAc) gereinigt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.046 g (0.45 mmol, 84%)

GC: Zersetzung (CP-Sil-8, 40-10-300)
ee: ≥ 98% (aus dem Oxoaminierungsprodukt und aus der

Kupplung mit dem Sulfon **38** folgend)
Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -9.0$ (c = 0.6, CHCl₃)
 $[\alpha]_D^{23} = +11.4$ (c = 0.6, MeOH)
 [Lit.:⁹⁷ $[\alpha]_D^{25} = +3.3$ (c = 0.25, CHCl₃)]

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.17-2.32 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 2.70 (br. s, 2H, CH(OH)CH₂OH), 3.48 (dd, J = 11.4, 7.2, 1H, CHHOH), 3.67 (dd, J = 11.4, 3.1, 1H, CHHOH), 3.77 (m, 1H, CH₂CHOH), 5.11-5.19 (m, 2H, CH₂=CH), 5.83 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

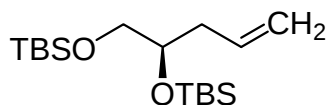
¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 37.9 (CH₂=CHCH₂), 66.2 (CH₂OH), 71.3 (CHOH), 118.2 (CH₂=CH), 134.0 (CH₂=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3382 (vs, br.), 3078 (m), 2930 (s), 1838 (w), 1714 (w), 1642 (m), 1435 (m, br.), 1346 (w), 1303 (w), 1206 (w, br.), 1074 (s, br.), 1038 (s), 918 (s), 846 (w), 654 (w, br.) cm⁻¹.

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁷

6.3.2.16 (R)-4,5-Bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-pent-1-en (119)

Eine Lösung des α -Oxyaminierungsproduktes **118** (0.202 g, 1.0 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) wurde tropfenweise mit Sml_2 (20 mL einer 0.1 M Lösung in THF, 2.0 mmol, 2.0 eq) versetzt. Nach 2.25 h wurde der Reaktionsansatz am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt und der verbleibende gelbe Rückstand wurde in DMF (4 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Imidazol (0.569 g, 8.4 mmol, 8.0 eq) und TBSCl (0.630 g, 4.2 mmol, 4.0 eq) wurde die Reaktion über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Et_2O verdünnt und mit H_2O und 1M HCl (gerade soviel, wie zum Auflösen des ausgefallenen Niederschlags erforderlich) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die Wässrige mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit pH 7-Pufferlsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abfiltration des Trockenmittels wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographiert (P/E = 100/1 $\rightarrow$ 50/1). Man erhielt das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.171 g (0.52 mmol, 50% über zwei Stufen)
GC: $R_t = 4.4$ min (CP-Sil-8, 140-10-300)
ee: $\geq 98\%$
Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +3.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

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

$\delta = 0.05$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.11-2.21 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCHH}$), 2.30-2.39 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCHH}$), 3.43 (dd, $J = 9.9, 6.4$, 1H, OCHH), 3.51 (dd, $J = 9.9, 5.4$, 1H, OCHH), 3.71 (ap. quint, $J = 5.8$, 1H, OCH), 5.00-5.09 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.84 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

$\delta = -5.4$ (SiCH_3), -5.3 (SiCH_3), -4.7 (SiCH_3), -4.4 (SiCH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.0 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 66.9 (OCH_2), 72.9 (OCH), 116.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 135.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3079$ (w), 2955 (vs), 2932 (vs), 2859 (vs), 1642 (w), 1470 (s), 1436 (w), 1388 (m), 1362 (m), 1255 (s), 1113 (vs), 1003 (s), 937 (m), 915 (m), 837 (vs), 777 (vs), 734 (w), 668 (m) cm^{-1} .

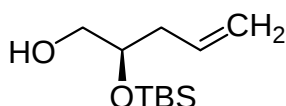
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 289 (7), 273 (21), 189 (13), 149 (10), 148 (16), 147 (100), 73 (27), 67 (15).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$ (330.65)

ber.: C = 61.75 H = 11.58

gef.: C = 61.64 H = 11.69

6.3.2.17 (R)-2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-pent-4-en-1-ol (120)

In einem Plastik-Gefäß wurde eine Lösung des Bis-TBS-Ethers **119** (0.365 g, 1.1 mmol) in THF (3.4 mL) mit HF·Pyridin (0.1 mL einer 65-70%igen Lösung von HF in Pyridin) versetzt. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz mit Et₂O verdünnt und mit 0.5M HCl (3 x 5 mL) und ges. CuSO₄·5H₂O-Lsg. (1 x 5 mL) gewaschen (die wässrigen Waschlösungen wurden jeweils einmal mit Et₂O reextrahiert). Die vereinigten etherischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographiert (P/E = 10/1), wonach man das Produkt als farblose Flüssigkeit erhielt.

Ausbeute:	0.136 g	(0.63 mmol, 57%)
GC:	R _t = 4.2 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
ee:	≥ 98%	
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = -15.3	(c = 1.0, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.88 (br. t, J = 6.2, 1H, OH), 2.28 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.44-3.50 (m, 1H, OCHH), 3.54-3.59 (m, 1H, OCHH), 3.79 (m, 1H, OCH), 5.03-5.11 (m, 2H, CH₂=CH), 5.78 (m, 1H, CH₂=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = -4.6 (CH₃SiCH₃), -4.4 (CH₃SiCH₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 38.7 (CH₂=CHCH₂), 65.9 (OCH₂), 72.3 (OCH), 117.3 (CH₂=CH), 134.1 (CH₂=CH) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3395 (s), 3352 (s), 3076 (m), 2932 (vs), 2889 (s), 2859 (vs), 1642 (m), 1469 (s), 1436 (m), 1388 (m), 1363 (m), 1255 (s), 1106 (vs, br.), 1046 (s), 1001 (m), 966 (w), 916 (s), 836 (vs), 777 (s), 671 (m), 521 (w), 463 (w) cm⁻¹.

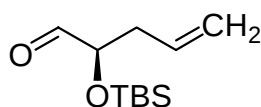
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 185 (14), 175 (13), 117 (47), 75 (100), 73 (42), 67 (21).

Elementaranalyse: C₁₁H₂₄O₂Si (216.39)

ber.: C = 61.05 H = 11.18

gef.: C = 60.82 H = 11.30

6.3.2.18 (R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-pent-4-enal (116)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (0.08 mL, 0.95 mmol, 1.5 eq) in DCM (3 mL) wurde DMSO (0.15 mL, 2.1 mmol, 3.3 eq) auf einmal

hinzugegeben. Nach 15 min wurde der Alkohol **120** (0.137 g, 0.63 mmol, 1.0 eq), gelöst in DCM (3 mL), langsam addiert. 30 min später wurde mit Et₃N (0.45 mL, 3.2 mmol, 5.1 eq) versetzt, wonach das Kältebad durch ein Eisbad (0 °C) ersetzt wurde. Nach 10 min bei dieser Temperatur wurde aufgearbeitet (H₂O; DCM; MgSO₄). Säulenchromatographie (P/E = 20/1) lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.133 g (0.62 mmol, 98%)
GC: R_t = 3.5 min (CP-Sil-8, 100-10-300)
ee: ≥ 98%
Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +33.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.08 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.09 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.31-2.50 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 4.02 (ddd, J = 6.9, 5.3, 1.5, 1H, CHCHO), 5.08-5.16 (m, 2H, CH₂=CH), 5.80 (m, 1H, CH₂=CH), 9.61 (d, J = 1.5, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -4.8 (CH₃SiCH₃), -4.7 (CH₃SiCH₃), 18.2 (C(CH₃)₃), 25.7 (C(CH₃)₃), 37.5 (CH₂=CHCH₂), 77.3 (OCH), 118.4 (CH₂=CH), 132.8 (CH₂=CH), 203.7 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 2933 (vs), 2893 (s), 2859 (vs), 2802 (m), 2713 (w), 1740 (vs), 1643 (m), 1470 (s), 1435 (w), 1413 (w), 1365 (m), 1327 (w), 1257 (vs), 1113 (vs), 1000 (m), 919 (s), 839 (vs), 780 (s), 675 (m), 577 (w), 509 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

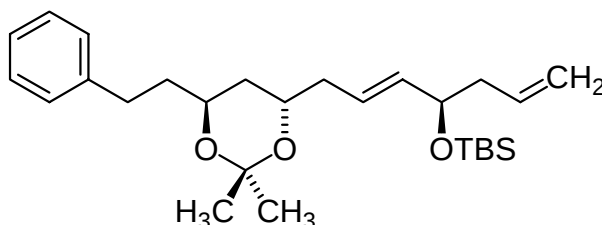
m/z [%] = 199 (2), 185 (32), 158 (12), 157 (100), 129 (11), 127 (64), 115 (10), 101 (23), 75 (57), 73 (61), 59 (11).

HRMS: C₁₁H₂₂O₂Si-CHO

ber.: 185.1362

gef.: 185.1362

6.3.2.19 [(E)-(R)-1-Allyl-4-((4S,6S)-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-but-2-enyloxy]-tert-butylidimethylsilan (115)



Eine auf -(65-60) °C gekühlte Lösung des Sulfons **38** (4.8 mL einer 0.041M Lsg. von **38** in DME, 0.20 mmol, 1.0 eq) und des Aldehyds **116** (0.057 g, 0.27 mmol, 1.3 eq) in DME (2.5 mL) wurde tropfenweise mit KHMDS (0.44 mL einer 0.5M Lsg. in Toluol, 0.22 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nachdem der Reaktionsansatz über Nacht Raumtemperatur erreicht hatte, wurde dieser aufgearbeitet (ges. NaHCO₃-Lsg.;

Et₂O; MgSO₄) und der Rückstand chromatographiert (P/E = 35/1). Dies lieferte das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.061 g (0.14 mmol, 69%)
GC: R_t = 12.0 min (CP-Sil-8, 160-10-300)
de, ee: ≥ 96% (¹³C-NMR)
Drehwert: [α]_D²³ = +19.9 (c = 0.6, CHCl₃)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.02 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.04 (s, 3H, CH₃SiCH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.59 (t, J = 7.8, 2H, OCHCH₂CHO), 1.63-1.90 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.10-2.31 (m, 4H, CH₂CH=CHCHCH₂), 2.56-2.66 (m, 1H, PhCHH), 2.71-2.81 (m, 1H, PhCHH), 3.75 (m, 1H), 3.83 (m, 1H) (PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 4.10 (ap q, J = 5.9, 1H, TBSOCH), 4.97-5.06 (m, 2H, CH₂=CH), 5.44-5.60 (m, 2H, CH=CH), 5.77 (m, 1H, CH₂=CH), 7.14-7.20 (m, 3H, oPhH/pPhH), 7.24-7.30 (m, 2H, mPhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = -4.7 (CH₃SiCH₃), -4.3 (CH₃SiCH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 24.87 (CH₃CCH₃), 24.91 (CH₃CCH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 31.7 (PhCH₂), 37.5, 38.2, 38.6, 43.1 (PhCH₂CH₂CHCH₂CHCH₂CH=CHCHCH₂), 65.8, 66.4 (PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 73.2 (TBSOCH), 100.3 (C(CH₃)₂), 116.6 (CH₂=CH), 125.76, 125.80 (pPhC/TBSOCHCH), 128.3, 128.5 (oPhC/mPhC), 135.2, 135.5 (CH₂=CH/TBSOCHCH=CH), 142.0 (iPhC) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 3027 (w), 2986 (s), 2932 (vs), 2857 (s), 1739 (w), 1641 (w), 1603 (w), 1497 (w), 1462 (m), 1378 (s), 1252 (s), 1225 (vs), 1165 (m), 1118 (s), 1069 (s), 1026 (w), 972 (m), 941 (w), 913 (s), 835 (vs), 776 (s), 746 (m), 699 (s), 576 (w), 530 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

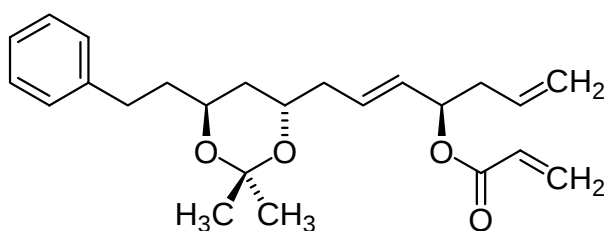
m/z [%] = 271 (15), 220 (11), 219 (80), 171 (13), 162 (12), 161 (100), 133 (14), 117 (56), 105 (12), 91 (54), 75 (27), 73 (26), 59 (69).

HRMS: C₂₇H₄₄O₃Si-C₃H₅

ber.: 403.2669

gef.: 403.2669

6.3.2.20 Acrylsäure-(E)-(R)-1-allyl-4-((4S,6S)-2,2-dimethyl-6-phenethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-but-2-enylester (114)



Eine Lösung des TBS-Ethers **115** (0.023 g, 0.05 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) wurde mit TBAF (0.3 mL einer 1M Lsg. in THF, 0.3 mmol, 5.8 eq) versetzt (kein Ar). Nach 2 h wurde aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; Et₂O; MgSO₄) und das erhaltene Rohprodukt direkt in die nächste Stufe eingesetzt: Es wurde in DCM (4 mL) gelöst und auf –78 °C heruntergekühlt. Nun wurden nacheinander Et₃P₂N (0.05 mL, 0.3 mmol, 5.9 eq) und Acryloylchlorid (0.030 g, 0.33 mmol, 6.4 eq) hinzugegeben. Nach einer Stunde bei –78 °C wurde die Reaktion aufgearbeitet (pH 7-Pufferlsg.; DCM; MgSO₄) und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (P/E = 10/1). Das Produkt fiel als farbloses Öl an.

Ausbeute:	0.018 g	(0.05 mmol, 91% über zwei Stufen)
GC:	R _t = 11.2 min	(CP-Sil-8, 160-10-300)
de, ee:	≥ 96%	
Drehwert:	[α] _D ²² = +37.6	(c = 0.5, CHCl ₃)
[Lit.: ¹⁰	[α] _D ²⁰ = +22.9	(c = 4.85, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.33 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.57 (m, 2H, OCHCH₂CHO), 1.67-1.76 (m, 1H, PhCH₂CHH), 1.79-1.88 (m, 1H, PhCH₂CHH), 2.21 (m, 2H, CH₂CH=CH), 2.41 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 2.57-2.64 (m, 1H, PhCHH), 2.72-2.79 (m, 1H, PhCHH), 3.74 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 3.83 (ap quint, J = 7.1, 1H, PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 5.03-5.12 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 5.34 (q, J = 6.7, 1H, CHOC=O), 5.52 (dd, J = 15.4, 7.1, 1H, CH₂CH=CH), 5.68-5.77 (m, 2H, CH₂CH=CH/CH₂CH=CH₂), 5.80 (dd, J = 10.3, 1.5, 1H, CH_EH=CHC=O), 6.10 (dd, J = 17.3, 10.4, 1H, CH₂=CHC=O), 6.39 (dd, J = 17.3, 1.4, 1H, CHH_Z=CHC=O), 7.15-7.20 (m, 3H, PhH), 7.25-7.30 (m, 2H, PhH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 24.9 (C(CH₃)₂), 31.7 (PhCH₂), 37.5, 38.1, 38.5, 39.0 (PhCH₂CH₂CHCH₂CHCH₂CH=CHCHCH₂), 65.8, 66.1 (PhCH₂CH₂CHCH₂CH), 73.9 (CHOC=O), 100.4 (C(CH₃)₂), 117.9 (CH₂=CHCH₂), 125.8 (*p*PhC), 128.3, 128.5 (*o*PhC/*m*PhC), 128.8, 130.1 (2C), 130.5 (CH₂=CHCO), 133.3 (CH=CH/CH₂=CHCH₂/CH₂=CHC=O), 142.0 (*i*PhC), 165.4 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (CHCl₃):

$\tilde{\nu}$ = 3064 (m), 3026 (m), 2986 (s), 2936 (s), 1725 (vs), 1638 (m), 1496 (m), 1454 (m), 1405 (s), 1378 (s), 1296 (w), 1267 (m), 1224 (s), 1191 (vs), 1117 (m), 1041 (m), 971 (s), 917 (m), 810 (m), 750 (m), 701 (m), 500 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

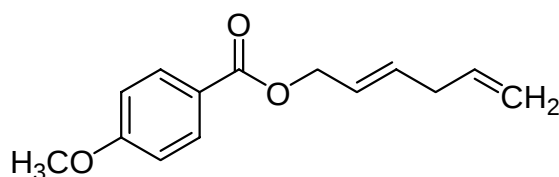
m/z [%] = 369 (29), 220 (16), 219 (100), 195 (10), 162 (11), 161 (92), 143 (17), 133 (27), 131 (14), 117 (74), 105 (25), 92 (12), 91 (98), 79 (18), 59 (56), 55 (82).

HRMS: C₂₄H₃₂O₄–CH₃

ber.: 369.2066

gef.: 369.2066

6.3.3 Synthese des 1-*epi*-Aglycons der Cripowelline A und B

6.3.3.1 (2E)-4-Methoxybenzoesäure-hexa-2,5-dienyl-ester (127)

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von (*E*)-2,5-Hexadien-1-ol (4.549 g, 46.4 mmol, 1.0 eq) in DCM (120 mL) wurde mit einer katalytischen Menge DMAP und mit Et₃N (20 mL, 142 mmol, 3.1 eq) versetzt (kein Ar). Nach der Zugabe des in DCM (20 mL) gelösten *p*-Anisoylchlorids (9.500 g, 55.7 mmol, 1.2 eq) ließ man sich den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Aufarbeitung (1M HCl; DCM; MgSO₄) und Reinigung durch Säulenchromatographie (P/E = 10/1) lieferten das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: 9.389 g (40.4 mmol, 87%)
GC: R_f = 11.1 min (CP-Sil 8, 100-10-300)
DC: R_f = 0.58 (P/E = 4/1)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.84 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 3.85 (s, 3H, CH₃OAr), 4.76 (m, 2H, CH₂O), 5.01-5.11 (kB, 2H, CH₂=CH), 5.66-5.92 (kB, 3H, CH₂=CH, CH=CH), 6.91 (m, 2H), 8.00 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 36.3 (CH₂=CHCH₂), 55.4 (CH₃OAr), 65.1 (CH₂O), 113.6 (C^{Ar}H), 115.9 (CH₂=CH), 122.8 (C^{Ar}C), 125.3 (CH=CH), 131.6 (C^{Ar}H), 133.3 (CH=CH), 135.9 (CH₂=CH), 163.3, 166.1 (C^{Ar}O, C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 232 (M⁺, 7), 135 (100), 80 (28), 79 (16).

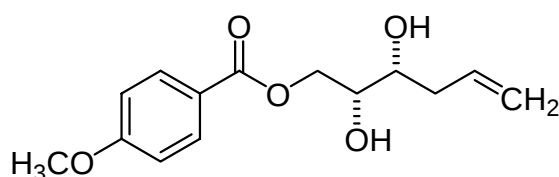
IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 3006 (w), 2938 (m), 2840 (w), 1713 (vs), 1607 (s), 1511 (s), 1460 (m), 1422 (m), 1378 (m), 1316 (s), 1260 (vs), 1169 (s), 1104 (s), 1031 (s), 976 (m), 944 (m), 919 (m), 849 (m), 771 (m), 697 (w), 614 (w), 512 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₄H₁₆O₃ (232.28)

ber.: C = 72.39 H = 6.94

gef.: C = 72.13 H = 6.87

6.3.3.2 (2R,3R)-4-Methoxybenzoesäure-2,3-dihydroxy-hex-5-enyl-ester (128)

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Mischung aus Wasser (150 mL) und *t*-BuOH (150 mL) wurden nacheinander das Olefin **127** (6.965 g, 30.0 mmol, 1.0 eq), MeSO₂NH₂ (2.854 g, 30.0 mmol, 1.0 eq), K₂OsO₄·2H₂O (66.3 mg, 0.18 mmol, 0.6 mol-%) und AD-mix β (42 g, 1.4 g/mmol Olefin) gegeben (kein Ar). Die erhaltene Suspension wurde für 2.25 h heftig gerührt (mechanischer Rührer empfehlenswert!). Danach wurde die Reaktion durch die Zugabe von Na₂SO₃ (45 g, 1.5 g/mmol Olefin) unterbrochen, für 5 min weitergerührt und aufgearbeitet (H₂O; EtOAc; MgSO₄). Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (P/EtOAc = 1/2) gereinigt. Das Produkt wurde als amorpher Feststoff erhalten.

Bemerkung: Diese Reaktionsführung stellt eine AD mit insgesamt 1 mol-% Os in Bezug auf das eingesetzte Olefin dar. Dies entspricht der Modifikation von *Corey et al.* – nur mit dem Unterschied der Verwendung des *Sharpless*-Liganden. Durch vorsichtige Säulenchromatographie ist es möglich, das Produkt, bei welchem sich die Benzoylgruppe an einer sekundären Hydroxygruppe befindet (entstanden durch Wanderung unter den basischen Bedingungen der *Sharpless*-AD), abzutrennen (es ist polarer als **128**).

Ausbeute:	5.737 g	(21.5 mmol, 72%)
GC:	R _f = 12.3 min	(CP-Sil 8, 120-10-300)
DC:	R _f = 0.80	(EtOAc)
ee:	≥ 98%	(Chiralpak AD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 8/2,
	R _f = 14.5 min	0.7 mL/min))
Drehwert:	[α] _D ²³ = +8.9	(c = 1.9, CHCl ₃)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.31-2.48 (kB, 3H, CH₂=CHCH₂, OH), 2.75 (br. s, 1H OH), 3.73 (m, 1H, OCH₂CHCH), 3.86 (m, 1H, OCH₂CH), 3.87 (s, 3H, CH₃OAr), 4.38 (dd, J = 11.6, 6.4, 1H, OCHH), 4.47 (dd, J = 11.6, 4.7, 1H, OCHH), 5.13-5.22 (kB, 2H, CH₂=CH), 5.87 (m, 1H, CH₂=CH), 6.93 (m, 2H), 8.00 (m, 2H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 38.1 (CH₂=CHCH₂), 55.5 (CH₃OAr), 66.2 (CH₂O), 70.4 (OCH₂CHCH), 71.8 (OCH₂CH), 113.7 (C^{Ar}H), 118.5 (CH₂=CH), 122.0 (C^{Ar}C), 131.8 (C^{Ar}H), 134.1 (CH₂=CH), 163.7, 166.8 (C^{Ar}O, C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 266 (M⁺, 2), 195 (11), 153 (28), 152 (25), 136 (10), 135 (100).

IR-Spektrum (KBr):

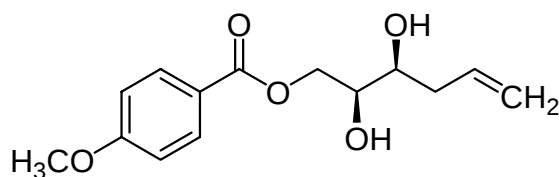
$\tilde{\nu}$ = 3297 (s, br.), 2976 (m), 2937 (m), 2844 (m), 1716 (vs), 1608 (s), 1513 (s), 1472 (m), 1423 (w), 1385 (m), 1318 (s), 1261 (vs), 1170 (s), 1127 (s), 1065 (w), 1031 (s), 995 (m), 918 (m), 848 (m), 769 (s), 696 (m), 615 (m), 542 (w), 509 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₄H₁₈O₅ (266.29)

ber.: C = 63.15 H = 6.81

gef.: C = 62.93 H = 7.10

6.3.3.3 (2S,3S)-4-Methoxybenzoesäure-2,3-dihydroxy-hex-5-enyl-ester (ent-128)

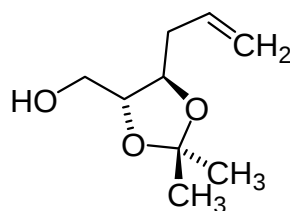


Die Darstellung erfolgte ausgehend vom Olefin **127** (0.232 g, 1.0 mmol) vollkommen analog zu der des Enantiomers **128** allerdings unter Verwendung des AD-mix α und ohne zusätzliches $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (also unter ganz normalen Sharpless-Bedingungen).

Ausbeute:	0.176 g	(0.66 mmol, 66%)
ee:	$\geq 98\%$	(Chiralpak AD (<i>n</i> -Heptan/ <i>i</i> -PrOH = 8/2, $R_t = 16.3$ min 0.7 mL/min))
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -8.2$	($c = 0.8$, CHCl_3)

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

6.3.3.4 (4R,5R)-(5-Allyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol (129)



Das Diol **128** (5.737 g, 21.5 mmol, 1.0 eq) wurde in 2,2-DMP (150 mL) gelöst und mit PTSA (0.205 g, 1.1 mmol, 0.05 eq) versetzt (kein Ar). Nach 1 h wurde die Reaktion aufgearbeitet (ges. NaHCO_3 -Lsg./ H_2O = 1/1; Et_2O ; MgSO_4) und das erhaltene Rohprodukt direkt in die nächste Stufe eingesetzt: Es wurde in MeOH (150 mL) aufgenommen und mit K_2CO_3 (4.466 g, 32.3 mmol, 1.5 eq bzgl. des eingesetzten Diols) versetzt (kein Ar). Nach 2 h wurde der Reaktionsansatz fast vollständig am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Rückstand einer wässrigen Aufarbeitung (H_2O ; DCM; MgSO_4) unterzogen. Der gewünschte Alkohol wurde durch Säulenchromatographie (P/E = 4/1 $\rightarrow$ 2/1) des Rückstandes (welcher ein Gemisch des gewünschten Alkohols und von *p*-Methoxybenzoesäuremethylester darstellt) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute:	3.594 g	(20.9 mmol, 97% über zwei Stufen)
GC:	$R_t = 4.0$ min	(CP-Sil 8, 80-10-300)
DC:	$R_f = 0.50$	(P/E = 1/1)
	$R_f = 0.10$	(P/E = 4/1)
de, ee:	$\geq 98\%$	(basierend auf dem Diol 128)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +25.2$	($c = 0.9$, CHCl_3)

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

δ = 1.42 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.05 (br. t, J = 5.9, 1H, OH), 2.40 (m, 2H $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.60 (m, 1H, CHHOH), 3.77-3.85 (kB, 2H, CHHOH , CHCH_2OH), 3.98 (dt, J = 8.2, 6.0, 1H, CHCHCH_2OH), 5.10-5.20 (kB, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.85 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

δ = 27.0 (CH_3CCH_3), 27.3 (CH_3CCH_3), 37.3 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 61.9 (CH_2OH), 75.8 (CHCHCH_2OH), 81.0 (CHCH_2OH), 108.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117.9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 133.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 157 (72), 141 (15), 131 (49), 83 (28), 79 (23), 69 (15), 67 (13), 59 (100), 55 (23), 54 (11).

IR-Spektrum (Film):

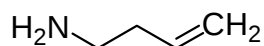
$\tilde{\nu}$ = 3432 (vs, br.), 3079 (m), 2986 (vs), 2932 (s), 2878 (s), 1643 (m), 1455 (m), 1435 (m), 1376 (vs), 1246 (vs), 1168 (s), 1062 (vs), 998 (s), 917 (s), 842 (s), 694 (w), 615 (w), 515 (m) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3-\text{CH}_3$

ber.: 157.0865

gef.: 157.0865

6.3.3.5 3-Buten-1-amin



Ausgehend von 4-Brom-1-buten (13.513 g, 100 mmol) wurde zunächst nach Literaturvorschrift 3-Buten-1-ammoniumchlorid hergestellt (Rohausbeute: 8.17 g).⁹⁸ Dieses wurde mit einer Lösung von NaOH (6.7 g) in H_2O (7 mL) versetzt und das in Freiheit gesetzte Amin über eine kurze Destillationsbrücke überdestilliert (kein Ar).

Ausbeute: 3.690 g (52 mmol, 52% über 4 Stufen)

Siedepunkt: 80 °C

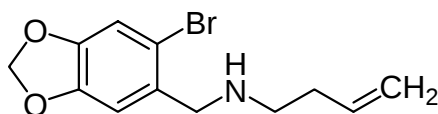
^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 1.20-1.25 (br. s, 2H, NH_2), 2.20 (dt, J = 0.7, 6.7, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.77 (t, J = 6.7, 2H, CH_2NH_2), 5.05-5.12 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.78 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

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

δ = 38.1 (CH_2NH_2), 41.3 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 116.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 136.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ppm.

6.3.3.6 (6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-but-3-enyl-amin (124)



Eine Lösung von Brompiperonal (**126**) (9.836 g, 43.0 mmol, 1.0 eq) in DCM (80 mL) wurde mit Molekularsieb 4Å (17 g) und mit 3-Buten-1-amin (3.690 g, 51.9 mmol, 1.2 eq) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde das Molekularsieb abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (130 mL) aufgenommen und portionsweise mit NaBH₄ (insgesamt 1.626 g, 43.0 mmol, 1.0 eq) versetzt (kein Ar). Nach dem Ende der Gasentwicklung wurde noch für 1 h nachgerührt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wässrig aufgearbeitet (H₂O; DCM; Na₂SO₄). Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie (P/E = 3/1 → 2/1 → 1/1 → E) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11.432 g (40.2 mmol, 94%)
GC: R_t = 11.8 min (CP-Sil 8, 100-10-300)
DC: R_f = 0.24 (P/E = 1/1)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.50 (br. s, 1H, NH), 2.28 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 2.68 (t, J = 6.8, 2H, CH₂=CHCH₂CH₂), 3.76 (s, 2H, ArCH₂), 5.01-5.13 (kB, 2H, CH₂=CH), 5.79 (m, 1H, CH₂=CH), 5.95 (s, 2H, OCH₂O), 6.89 (s, 1H), 6.99 (s, 1H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 34.3 (CH₂=CHCH₂), 48.0 (CH₂=CHCH₂CH₂), 53.5 (ArCH₂), 101.6 (OCH₂O), 110.1, 112.7 (C^{Ar}H), 114.0 (C^{Ar}CH₂), 116.4 (CH₂=CH), 132.7 (C^{Ar}Br), 136.4 (CH₂=CH), 147.3 (C^{Ar}O), 147.4 (C^{Ar}O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 285 (M⁺, 2), 283 (2), 244 (35), 242 (36), 215 (100), 213 (94).

IR-Spektrum (CHCl₃):

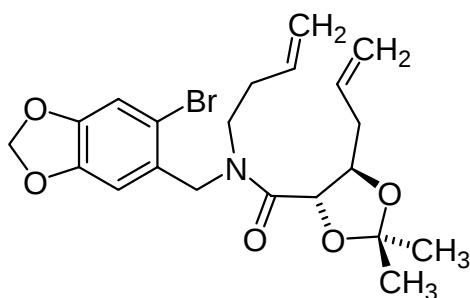
$\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2976 (m), 2899 (s), 2829 (m), 1640 (m), 1501 (s), 1477 (vs), 1411 (m), 1356 (w), 1238 (vs), 1115 (s), 1040 (s), 995 (w), 932 (s), 866 (m), 833 (m), 780 (w), 722 (w), 657 (w), 559 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₁₂H₁₄BrNO₂ (284.15)

ber.: C = 50.72 H = 4.97 N = 4.93

gef.: C = 50.29 H = 5.06 N = 5.25

6.3.3.7 (4S,5R)-5-Allyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbonsäure-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-but-3-enylamid (123**)**



Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (2.03 mL, 23.7 mmol, 1.1 eq) in DCM (100 mL) wurde DMSO (3.51 mL, 49.4 mmol, 2.3 eq), gelöst in DCM (15 mL), langsam hinzugegeben. Nach 15 min wurde der Alkohol **129** (3.701 g, 21.5 mmol, 1.0 eq), gelöst in DCM (15 mL), langsam addiert. Es wurde für 30 min gerührt und dann mit Et_3N (15.1 mL, 107 mmol, 5.0 eq) versetzt. Nach weiteren 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Kältebad entfernt, es wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend aufgearbeitet (H_2O ; DCM; MgSO_4). Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (P/E = 2/1) gereinigt. Der resultierende Aldehyd wurde direkt weiter in die nächste Stufe eingesetzt: Er wurde in einem Gemisch aus Aceton (60 mL) und H_2O (60 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt (kein Ar). Es wurden dann nacheinander 2-Methyl-2-buten (42.0 mL, 395 mmol, 18.4 eq bzgl. des eingesetzten Alkohols **129**), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.705 g, 43.0 mmol, 2 eq bzgl. des eingesetzten Alkohols **129**) und NaClO_2 (80%ig, 6.074 g, 53.7 mmol, 2.5 eq bzgl. des eingesetzten Alkohols **129**) hinzugefügt. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktion wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und alle flüchtigen Bestandteile zunächst am Rotationsverdampfer und dann am HV entfernt. Es verblieben 3.027 g (Rohausbeute!) der entsprechenden Säure, auf die sich die Äquivalentangaben der nun folgenden Stufe beziehen: Diese Säure wurde in DCM (60 mL) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurden dann das Amin **124** (5.108 g, 18.0 mmol, 1.1 eq) und FEP (4.233 g, 19.9 mmol, 1.2 eq) hinzugefügt und schließlich tropfenweise mit $\text{Et}_i\text{-Pr}_2\text{N}$ (8.6 mL, 52.0 mmol, 3.2 eq) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde fast vollständig am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (P/E = 4/1) gereinigt. Das Produkt wurde danach als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	6.398 g	(14.1 mmol, 66% über drei Stufen)
GC:	$R_f = 14.4\text{ min}$	(CP-Sil 8, 140-10-300)
DC:	$R_f = 0.94$	(P/E = 1/1)
	$R_f = 0.30$	(P/E = 4/1)
de, ee:	$\geq 98\%$	
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +18.0$	($c = 0.7$, CHCl_3)

Die NMR-Spektren zeigen deutlich die Signalsätze zweier Rotamere (Verhältnis ca. 1/1). Für die Angabe der Signalintensitäten im ^1H -NMR-Spektrum werden beide als zwei verschiedene Verbindungen betrachtet.

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

$\delta = 1.39$ (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), $2.28\text{-}2.51$ (kB, 8H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 3.22 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), $3.40\text{-}3.61$ (kB, 2H) ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 4.13 (d, $J = 7.4$, 1H), 4.27 (d, $J = 7.4$, 1H) ($\text{CHC}=\text{O}$), 4.51 (d, $J = 4.1$, 1H), 4.55 (d, $J = 2.2$, 1H) (ArCHH), $4.68\text{-}4.80$ (kB, 4H, $\text{CHCHC}=\text{O}$, ArCHH), $5.00\text{-}5.19$ (kB, 8H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}$), $5.70\text{-}5.93$ (kB, 4H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 5.95 (m, 2H), 5.98 (m, 2H) (OCH_2O), 6.66 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (s, 1H) (ArH) ppm.

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

δ = 26.1, 27.0 (C(CH₃)₂), 31.6, 33.2, 37.1 (CH₂=CHCH₂CH, CH₂=CHCH₂CH₂), 45.4, 46.3 (CH₂=CHCH₂CH₂), 48.0, 50.6 (ArCH₂), 76.8, 76.9, 77.0 (CHCHC=O), 101.6, 101.8 (OCH₂O), 107.9, 108.5 (C^{Ar}H), 110.0 (C(CH₃)₂), 112.4, 112.7 (C^{Ar}H), 113.0, 113.6 (C^{Ar}CH₂), 116.8, 117.5, 117.6 (CH₂=CHCH₂CH₂, CH₂=CHCH₂CH), 129.0, 129.3 (C^{Ar}Br), 133.35, 133.44, 134.1, 134.8 (CH₂=CHCH₂CH₂, CH₂=CHCH₂CH), 147.4, 147.6 (C^{Ar}O), 168.9, 169.0 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 453 (M⁺, 1), 451 (1), 373 (21), 372 (100), 215 (33), 213 (33), 141 (14), 83 (32), 55 (13).

IR-Spektrum (CHCl₃):

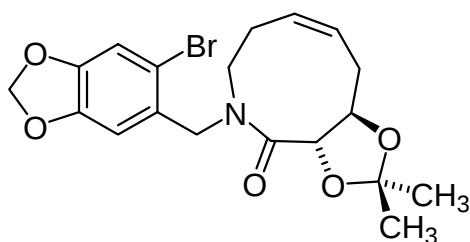
$\tilde{\nu}$ = 3077 (m), 2985 (s), 2934 (s), 1652 (vs), 1480 (vs), 1374 (s), 1239 (vs), 1163 (s), 1111 (m), 1040 (s), 996 (m), 925 (s), 855 (m), 803 (w), 756 (w), 672 (w), 516 (w) cm⁻¹.

Elementaranalyse: C₂₁H₂₆BrNO₅ (452.34)

ber.: C = 55.76 H = 5.79 N = 3.10

gef.: C = 55.79 H = 5.80 N = 3.35

6.3.3.8 5-(6-Bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,2-dimethyl-3a,5,6,7,10,10a-hexahydro-1,3-dioxo-5-aza-cyclopentacyclononen-4-on (122)



Der Metathesevorläufer **123** (0.868 g, 1.9 mmol, 1.0 eq) wurde in DCM (1.9 L) gelöst. Nachdem diese Lösung insgesamt viermal evakuiert und beargt worden war, wurde sie zum Rückfluss erhitzt. Eine Lösung des *Grubbs* II-Katalysators (**133**) (0.163 g, 0.2 mmol, 0.1 eq) in DCM (10 mL) wurde daraufhin portionsweise zugegeben (alle 30 min wurde ein Viertel der Katalysator-Lösung addiert). Nach der letzten Zugabe wurde für eine weitere Stunde refluxiert. Nachdem der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde DMSO (0.68 mL, 9.6 mmol, 50 eq bzgl. des Katalysators) hinzugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (P/E = 1/1) gereinigt.

Bemerkung: Das so erhaltene Produkt wies, in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode, eine abweichende Reinheit auf (GC: 98%, HPLC: 89%). Dies machte immer noch das Vorliegen von Oligomeren wahrscheinlich, welche allerdings keinen negativen Einfluss auf die folgende *Heck*-Reaktion hatten.

Ausbeute:	0.629 g	(1.5 mmol, 77%)
GC:	R_t = 17.3 min	(CP-Sil 8, 140-10-300)
HPLC:	R_t = 12.3 min	(LiChrosorb Si 60 (<i>n</i> -Pentan/Et ₂ O = 4/6,

		0.5 mL/min))
DC:	$R_f = 0.24$	(P/E = 1/1)
de, ee:	$\geq 98\%$	(basierend auf dem Diol 128)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +48.3$	($c = 0.4$, CHCl_3)

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

$\delta = 1.48$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.58 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.32-2.44 (kB, 1H, NCH_2CHH), 2.50-2.66 (kB, 3H, NCH_2CHH , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 3.33 (m, 1H, NCHHCH_2), 3.70 (m, 1H, NCHHCH_2), 4.03 (m, 1H, $\text{CHCHC}=\text{O}$), 4.08 (d, $J = 14.8$, 1H, ArCHH), 4.50 (d, $J = 8.4$, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 5.05 (d, $J = 14.8$, 1H, ArCHH), 5.56 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 5.79 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H) (ArH) ppm.

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

$\delta = 26.2$ (CH_3CCH_3), 26.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 27.2 (CH_3CCH_3), 28.5 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 44.5 (NCH_2CH_2), 50.4 (ArCH_2), 76.8 ($\text{CHC}=\text{O}$), 79.9 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 101.9 (OCH_2O), 110.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 110.2, 112.3 (C^{ArH}), 114.2 (C^{ArCH_2}), 128.1, 128.3 ($\text{CH}=\text{CH}$), 129.2 (C^{ArBr}), 147.9 (C^{ArO}), 170.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (CI, 100 eV):

m/z [%] = 345 (17), 344 (100), 215 (15), 213 (17).

IR-Spektrum (CHCl_3):

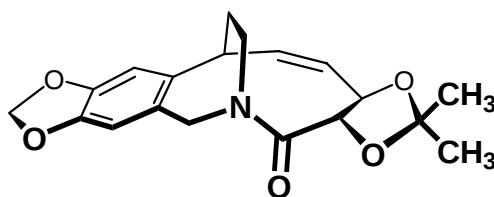
$\tilde{\nu} = 2990$ (s), 2938 (s), 1657 (vs), 1480 (vs), 1377 (s), 1238 (vs), 1167 (s), 1091 (s), 1039 (vs), 931 (s), 886 (m), 849 (s), 802 (w), 755 (vs), 665 (m), 515 (m) cm^{-1} .

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$ (424.29)

ber.: C = 53.79 H = 5.23 N = 3.30

gef.: C = 53.53 H = 5.14 N = 2.99

6.3.3.9 (1S,14S,16Z,18R)-16,16-dimethyl-5,7,15,17-tetraoxa-12-azapentacyclo[10.8.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}]docosa-2,4(8),9,19-tetraen-13-on (134)



In einem Schlenkrohr mit Schraubverschluss (und Teflondichtung) wurden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.064 g, 0.29 mmol, 0.2 eq) und PPh_3 (0.223 g, 0.85 mmol, 0.6 eq) unter Ar vorgelegt. Im Ar-Gegenstrom wurden nun eine Lösung des RCM-Produkts **122** (0.600 g, 1.4 mmol, 1.0 eq) in DMF (17 mL) und Et_3N (0.70 mL, 5.0 mmol, 3.5 eq) addiert. Nach dem Verschließen des Schlenkrohres wurde noch einmal evakuiert und beargt (insgesamt jeweils 3 mal) und das Schlenkrohr in ein auf 110 °C temperiertes Ölbad gehangen. Kurze Zeit später färbte sich der Reaktionsansatz tiefrot. Nach insgesamt 6 h bei 110 °C wurde das Ölbad entfernt. Nachdem der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde dieser wässrig aufgearbeitet (H_2O ; Et_2O ; MgSO_4). Der verbleibende Rückstand enthielt noch DMF, welches am HV entfernt wurde. Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{P/EtOAc} = 1/1 \rightarrow 1/2$) lieferte das

Produkt als beige-braunen Schaum (bei kleineren Ansätzen wurde das Produkt als fast farbloser Schaum erhalten; unabhängig von der Farbe des erhaltenen Produktes war dies lt. NMR in allen Fällen rein).

Ausbeute:	0.286 g	(0.83 mmol, 59%)
GC:	$R_f = 16.0$ min	(CP-Sil 8, 140-10-300)
DC:	$R_f = 0.29$	(P/EtOAc = 1/2)
de, ee:	$\geq 98\%$	(GC, $^1\text{H-NMR}$)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -55.3$	(c = 0.5, CHCl_3)

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

$\delta = 1.33$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.88 (dt, $J = 15.4, 4.5$, 1H, NCH_2CHH), 2.66 (m, 1H, NCH_2CHH), 3.46 (dd, $J = 13.7, 5.5$, 1H, NCHHCH_2), 3.75 (dd, $J = 8.4, 4.0$, 1H, CHCHC=O), 3.95 (dt, $J = 4.8, 13.1$, 1H, NCHHCH_2), 4.02 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.14 (d, $J = 15.1$, 1H, ArCHH), 4.80 (d, $J = 8.5$, 1H, CHC=O), 4.99 (d, $J = 15.1$, 1H, ArCHH), 5.90 (m, 4H, OCH_2O , CH=CH), 6.60 (s, 1H), 6.70 (s, 1H) (ArH) ppm.

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

$\delta = 25.6$ (CH_3CCH_3), 27.1 (CH_3CCH_3), 29.6 (NCH_2CH_2), 43.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.0 (NCH_2CH_2), 47.7 (ArCH_2), 76.5, 77.0 (CHCHC=O), 101.0 (OCH_2O), 110.4, 111.2 (C^{ArH}), 111.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 130.5 (C^{ArC}), 131.5 (CH=CH), 132.5 (C^{ArC}), 133.1 (CH=CH), 145.3, 146.6 (C^{ArO}), 169.8 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 344 (M^+ , 24), 343 (100), 286 (16), 285 (22), 257 (11), 256 (29), 229 (18), 228 (39), 215 (24), 199 (12), 187 (15), 185 (18), 174 (31), 173 (24), 172 (14), 161 (14), 135 (50), 115 (15).

IR-Spektrum (CHCl_3):

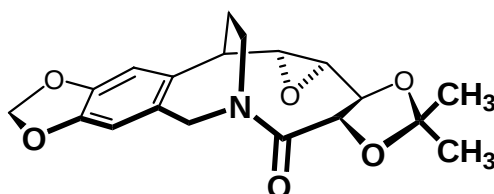
$\tilde{\nu} = 3009$ (m), 2938 (m), 2884 (m), 1659 (vs), 1486 (s), 1427 (m), 1377 (m), 1347 (w), 1240 (s), 1214 (s), 1163 (m), 1101 (s), 1041 (s), 998 (w), 936 (m), 870 (m), 825 (w), 756 (vs), 669 (m), 476 (w) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

ber.: 343.1420

gef.: 343.1420

6.3.3.10 (1R,14S,18R,19S,21S)-16,16-dimethyl-5,7,15,17,20-pentaoxa-12-azahexacyclo[10.9.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}.0^{19,21}]tricoso-2,4(8),9-trien-13-on (139)



Das *Heck*-Produkt **134** (0.173 g, 0.50 mmol, 1.0 eq) wurde in einer auf $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von DMDO in Aceton (13 mL einer 0.086 M Lsg., 1.1 mmol, 2.2 eq) gelöst und für 9 d bei $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ belassen (kein Ar). Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (P/EtOAc = 1/4).

Ausbeute:	0.100 g	(0.28 mmol, 55%)
GC:	$R_t = 14.1\text{ min}$	(CP-Sil 8, 180-10-300)
	$(R_t = 12.6\text{ min}$ für das Unterschussdiastereomer)	
DC:	$R_f = 0.23$	(P/EtOAc = 1/3)
de:	85%	(GC, ^{13}C -NMR)
ee:	$\geq 98\%$	

Die folgenden NMR-Daten beziehen sich auf das Überschussdiastereomer.

^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.35$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.14 (dt, $J = 15.6, 4.4$, 1H, NCH_2CHH), 2.78 (m, 1H, NCH_2CHH), 2.94 (dd, $J = 8.5, 7.6$, 1H, $\text{CHCHC}=\text{O}$), 3.17 (dd, $J = 7.6, 4.3$, 1H, $\text{CHCHCHC}=\text{O}$), 3.23 (t, $J = 4.7$, 1H, $\text{CHCHCHCHC}=\text{O}$), 3.59 (dd, $J = 14.0, 6.1$, 1H, NCHHCH_2), 3.98 (m, 2H, NCHHCH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.11 (d, $J = 15.3$, 1H, ArCHH), 4.98 (d, $J = 15.6$, 1H, ArCHH), 5.02 (d, $J = 8.6$, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 5.91 (m, 2H, OCH_2O), 6.67 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) (ArH) ppm.

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

$\delta = 25.7$ (CH_3CCH_3), 26.1 (NCH_2CH_2), 27.3 (CH_3CCH_3), 40.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.6 (NCH_2CH_2), 47.8 (ArCH_2), 57.9 ($\text{CHCHCHC}=\text{O}$), 58.3 ($\text{CHCHCHCHC}=\text{O}$), 73.6 ($\text{CHC}=\text{O}$), 79.0 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 101.2 (OCH_2O), 110.4 (C^{ArH}), 113.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113.9 (C^{ArH}), 127.5 , 132.2 (C^{ArC}), 145.8 , 146.2 (C^{ArO}), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 360 (M^+ , 16), 359 (77), 344 (15), 302 (36), 301 (100), 244 (16), 227 (11), 215 (14), 199 (17), 176 (10), 175 (55), 174 (18), 173 (35), 172 (11), 161 (15), 131 (15), 115 (10), 103 (14).

IR-Spektrum (CHCl_3):

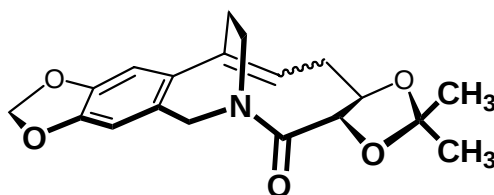
$\tilde{\nu} = 2992$ (s), 2937 (m), 2889 (m), 1661 (vs), 1486 (s), 1427 (m), 1378 (s), 1336 (w), 1290 (w), 1249 (s), 1214 (s), 1156 (m), 1104 (m), 1060 (m), 1037 (s), 932 (m), 888 (w), 854 (w), 832 (w), 794 (w), 755 (s), 696 (w), 667 (w), 634 (w), 603 (w), 508 (w), 480 (w) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

ber.: 359.1369

gef.: 359.1369

6.3.3.11 (14S,18R,20E/Z)-16,16-dimethyl-5,7,15,17-tetraoxa-12-azapentacyclo[10.8.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}]docosa-1(20),2,4(8),9-tetraen-13-on (135)



In einem Metallierungskolben, dessen seitlicher Ansatz mit einem Septum versehen war, wurden das RCM-Produkt **122** (0.560 g, 1.3 mmol, 1.0 eq), Pd(OAc)₂ (0.045 g, 0.20 mmol, 0.15 eq), Ag₂CO₃ (1.092 g, 4.0 mmol, 3.0 eq) und dppp (0.109 g, 0.26 mmol, 0.20 eq) vorgelegt. Nachdem der Kolben mit einem Rückflusskühler versehen worden war, wurde die gesamte Apparatur evakuiert und beargt (insgesamt jeweils 3 mal). Durch das Septum wurde nun Toluol (18 mL) hinzugegeben. Anschließend wurde der Kolben in ein Ölbad platziert, das auf 124 °C temperiert war (die Lsg. begann kurze Zeit später zu refluxieren). Nach 4 h bei dieser Temperatur ließ man auf Raumtemperatur abkühlen. Der gesamte Ansatz wurde über eine kurze Kieselgel-Säule abgedrückt (Elution mit EtOAc). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie (P/EtOAc = 2/1 → 1/1 → 1/2) gereinigt. Das Produkt fiel in Form eines farblosen Schaums an.

Ausbeute:	0.268 g	(0.78 mmol, 59%)
GC:	R _t = 15.8 min	(CP-Sil 8, 140-10-300)
	(R _t = 16.6 min für das Unterschussdiastereomer)	
HPLC:	R _t = 19.9 min	(LiChrosorb Si 60 (Et ₂ O/ <i>n</i> -Pentan = 8/2), 0.6 mL/min)
	(R _t = 15.7 min für das Unterschussdiastereomer)	
DC:	R _f = 0.50	(P/EtOAc = 1/2)
	R _f = 0.34	(P/E = 1/4)
de:	25%	(bzgl. der Doppelbindungsisomere)
ee:	≥ 98%	(¹ H-NMR, GC, HPLC)
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = -51.0	(c = 0.3, CHCl ₃ ; Z-Isomer)

Überschussdiastereomer (Z-Isomer):

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.44 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃CCH₃), 2.22 (ddd, J = 14.4, 7.8, 4.5, 1H, C=CHCHH), 2.43 (ddd, J = 12.8, 11.2, 6.8, 1H, NCH₂CHH), 2.71 (dd, J = 12.9, 7.1, 1H, NCH₂CHH), 3.04 (dt, J = 14.3, 10.0, 1H, C=CHCHH), 3.54 (dd, J = 13.3, 6.7, 1H, NCHHCH₂), 3.81 (m, 1H, NCHHCH₂), 3.92 (d, J = 15.9, 1H, ArCHH), 4.20 (ddd, J = 9.5, 8.5, 4.5, 1H, CHCHC=O), 4.78 (d, J = 8.2, 1H, CHC=O), 5.25 (d, J = 15.7, 1H, ArCHH), 5.87 (dd, J = 10.4, 8.0, 1H, C=CH), 5.94 (m, 2H, OCH₂O), 6.61 (s, 1H), 6.76 (s, 1H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 26.1 (CH₃CCH₃), 27.1 (C=CHCH₂), 27.4 (CH₃CCH₃), 34.5 (NCH₂CH₂), 51.8, 52.1 (ArCH₂, NCH₂CH₂), 73.2 (CHC=O), 84.5 (CHCHC=O), 101.1 (OCH₂O), 109.3 (C^{Ar}H, 2x), 110.8 (C(CH₃)₂), 126.1 (C=CH), 130.6, 131.0 (C^{Ar}C), 141.4 (C=CH), 146.1, 146.7 (C^{Ar}O), 173.1 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 344 (M^{+} , 24), 343 (100), 285 (11), 257 (38), 256 (11), 229 (15), 228 (25), 214 (13), 201 (12), 200 (29), 199 (12), 187 (27), 174 (12), 173 (18), 172 (11), 128 (11).

IR-Spektrum (CHCl_3):

$\tilde{\nu}$ = 2990 (s), 2941 (s), 1725 (w), 1649 (vs), 1503 (s), 1483 (vs), 1453 (m), 1416 (m), 1377 (s), 1316 (m), 1240 (vs), 1184 (w), 1158 (w), 1103 (m), 1078 (s), 1035 (vs), 936 (s), 862 (s), 822 (w), 757 (vs), 670 (m), 573 (w), 522 (w) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

ber.: 343.1420

gef.: 343.1419

Unterschussdiastereomer (*E*-Isomer):

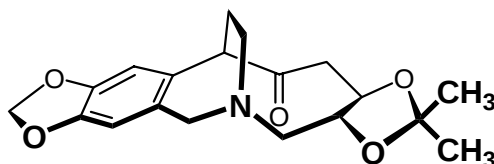
^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 1.49 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.53-2.70 (kB, 3H, NCH_2CHH , $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 3.11 (ddd, J = 12.8, 10.6, 7.6, 1H, NCH_2CHH), 3.47 (m, 1H, NCHH), 3.94 (d, J = 16.5, 1H, ArCHH), 3.94-4.04 (kB, 2H, NCHH , $\text{CHCHC}=\text{O}$), 4.35 (d, J = 8.2, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 5.46 (dd, J = 9.9, 6.3, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.79 (d, J = 16.8, 1H, ArCHH), 5.92 (m, 2H, OCH_2O), 6.45 (s, 1H), 6.52 (s, 1H) (ArH) ppm.

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

δ = 26.2 (CH_3CCH_3), 27.3 (CH_3CCH_3), 29.1 ($\text{C}=\text{CHCH}_2$), 32.6 (NCH_2CH_2), 43.7 (NCH_2), 52.6 (ArCH_2), 76.4 ($\text{CHC}=\text{O}$), 80.1 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 100.9 (OCH_2O), 106.4, 107.6 (C^{ArH}), 110.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.6 ($\text{C}=\text{CH}$), 134.3, 139.5 (C^{ArC} , $\text{C}=\text{CH}$), 145.9, 146.9 (C^{ArO}), 171.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

6.3.3.12 (1*R*,14*R*,18*R*)-16,16-dimethyl-5,7,15,17-tetraoxa-12-azapentacyclo[10.8.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}]docosa-2,4(8),9-trien-20-on (141)



Eine Lösung des Heck-Produkts **135** (0.100 g, 0.29 mmol, 1.0 eq) in THF (2.5 mL) wurde mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ versetzt (1.5 mL einer 1M Lösung in THF, 1.5 mmol, 5.0 eq). Nach 3 h wurde mit H_2O (1 mL) gequencht, mit $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.090 g, 0.59 mmol, 2.0 eq) versetzt und für 2 h heftig gerührt (kein Ar). Nach Aufarbeitung (Et_2O ; MgSO_4) und säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc = 2/1) des erhaltenen Rohproduktes wurde ein Gemisch diastereomerer Alkohole erhalten (0.054 g), welches so direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde. Es wurde in DCM (2 mL) gelöst und mit DMP (0.095 g, 0.22 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 2.25 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 g) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) gequencht und für 15 min heftig gerührt. Aufarbeitung (DCM; MgSO_4) und säulenchromatographische Reinigung (P/E = 1/2) des Rohprodukts lieferten das Produkt als farblosen Schaum.

Ausbeute: n.b.

GC:	$R_f = 15.0$ min	(CP-Sil 8, 140-10-300)
DC:	$R_f = 0.66$	(P/EtOAc = 1/2)
de, ee:	$\geq 98\%$	($^1\text{H-NMR}$, GC)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -99.7$	($c = 0.7$, CHCl_3)

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

$\delta = 1.42$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.95-2.02 (kB, 1H, NCH_2CHH), 2.38 (t, $J = 11.5$, 1H), 2.65 (dd, $J = 11.6$, 3.0, 1H), 2.70-2.77 (kB, 3H, NCH_2CHH), 3.06 (t, $J = 11.3$, 1H), 3.14 (s, 1H, CHC=O), 3.17 (dd, $J = 12.1$, 4.0), 3.66 (d, $J = 14.5$, 1H, ArCHH), 3.75 (m, 1H, OCHCHO), 3.79 (d, $J = 14.5$, 1H, ArCHH), 4.04 (ddd, $J = 10.8$, 8.7, 3.0, 1H, ArCHH), 5.89 (d, $J = 1.5$, 1H, OCHHO), 5.93 (d, $J = 1.5$, 1H, OCHHO), 6.50 (s, 1H, ArH), 6.55 (s, 1H, ArH) ppm.

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

$\delta = 27.0$ (CH_3CCH_3), 27.1 (CH_3CCH_3), 33.6, 39.8, 46.3, 55.8, 56.3, 62.0, 79.0 (OCHCHO), 80.7 (OCHCHO), 101.0 (OCH_2O), 107.9 (C^{ArH}), 108.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 110.8 (C^{ArH}), 128.2 (C^{ArC}), 130.8 (C^{ArC}), 146.3 (C^{ArO}), 146.5 (C^{ArO}), 197.0 (C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 345 (M^+ , 18), 330 (12), 300 (19), 287 (10), 242 (10), 203 (25), 202 (19), 196 (18), 175 (29), 174 (100), 161 (17), 131 (16), 103 (11).

IR-Spektrum (CHCl_3):

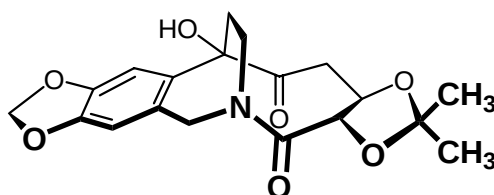
$\tilde{\nu} = 3012$ (s), 2946 (s), 2871 (s), 1668 (s), 1504(s), 1487 (s), 1460 (m), 1364 (s), 1326 (w), 1277 (m), 1233 (vs), 1164 (w), 1132 (m), 1073 (s), 1041 (s), 935 (m), 899 (w), 865 (m), 842 (m), 756 (vs), 668 (m), 585 (w), 563 (w), 511 (m), 460 (w) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

ber.: 345.1576

gef.: 345.1576

6.3.3.13 (1S,14S,18R)-1-Hydroxy-16,16-dimethyl-5,7,15,17-tetraoxa-12-azapentacyclo[10.8.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}]docosa-2,4(8),9-trien-13,20-dion (144)



Eine Lösung des Heck-Produkts **135** (0.239 g, 0.70 mmol, 1.0 eq) in einem Gemisch aus Aceton (5 mL) und H_2O (3.5 mL) wurde mit $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.013 g, 0.04 mmol, 0.05 eq) und NMO (97%ig, 0.260 g, 2.2 mmol, 3.1 eq) versetzt (kein Ar). Nach 3 h wurde mit Na_2SO_3 (0.200 g) versetzt, für 5 min gerührt und der Reaktionsansatz mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde über einen Glaswollepfropfen abfiltriert und alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde so in die nächste Stufe eingesetzt:

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (0.15 mL, 1.8 mmol, 2.5 eq bzgl. des Heck-Produktes **135**) in DCM (5 mL) wurde DMSO (0.26 mL, 3.7 mmol, 5.3 eq bzgl. des Heck-Produktes **135**) in einer Portion hinzugegeben. Nach 15 min wurde das oben beschriebene Rohprodukt, gelöst in DCM (4 mL), langsam addiert. Es wurde für 30 min gerührt und dann mit Et_3N (0.98 mL, 7.0 mmol, 10 eq bzgl. des Heck-Produktes **135**) versetzt. Nach weiteren 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Kältebad entfernt. Nachdem sich der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde aufgearbeitet (H_2O ; DCM; MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Elution nur mit Et_2O) lieferte das Produkt in Form eines farblosen Feststoffs.

Ausbeute:	0.144 g	(0.38 mmol, 55% über zwei Stufen)
HPLC:	$R_f = 10.1\text{ min}$	(LiChrosorb Si 60 ($\text{EtOAc}/n\text{-Pentan} = 7/3$), 0.7 mL/min)
DC:	$R_f = 0.52$ $R_f = 0.31$	(EtOAc) (E)
de, ee:	$\geq 98\%$	($^1\text{H-NMR}$, HPLC)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -8.9$	($c = 0.4$, CH_3OH)
Schmelzpunkt:	$> 190\text{ }^{\circ}\text{C}$	

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, d^6 -Aceton):

$\delta = 1.45$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.17 (br. dd, $J = 14.1, 7.8$, 1H, NCH_2CHH), 2.69 (dd, $J = 12.0, 4.8$, 1H, $\text{CHHC}=\text{O}$), 2.94 (s, 1H, OH), 3.16-3.35 (kB, 2H, NCH_2CHH , NCHHCH_2), 3.54 (t, $J = 11.7$, 1H, $\text{CHHC}=\text{O}$), 3.99-4.11 (kB, 3H, NCHHCH_2 , ArCHH , $\text{CHCHC}=\text{O}$), 4.72-4.77 (kB, 2H, ArCHH , $\text{CHC}=\text{O}$), 5.98 (d, $J = 1.1$, 1H, OCHHO), 6.01 (d, $J = 1.1$, 1H, OCHHO), 6.75 (s, 1H), 7.24 (s, 1H) (ArH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100 MHz, d^6 -Aceton):

$\delta = 26.7$ (CH_3CCH_3), 27.5 (CH_3CCH_3), 37.7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 41.3, 41.4 (NCH_2CH_2), 53.7 (ArCH_2), 77.6 ($\text{CHC}=\text{O}$), 80.3 (COH), 82.1 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 102.0 (OCH_2O), 107.0, 108.5 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 111.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 128.0, 133.4 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{C}$), 147.3, 147.5 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{O}$), 169.8 ($\text{CHC}=\text{O}$), 199.7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 376 (M^{+} , 11), 375 (55), 347 (27), 289 (40), 288 (28), 272 (49), 263 (71), 260 (11), 243 (17), 242 (12), 233 (29), 232 (100), 204 (48), 190 (19), 189 (48), 188 (40), 177 (18), 176 (21), 175 (29), 163 (69), 136 (21), 135 (23), 85 (34), 59 (16).

IR-Spektrum (KBr):

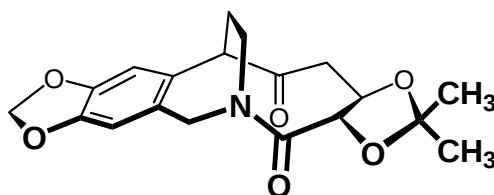
$\tilde{\nu} = 3286$ (s, br.), 3061 (w), 2987 (s), 2929 (s), 1711 (s), 1654 (vs), 1487 (vs), 1452 (s), 1376 (s), 1327 (w), 1231 (vs), 1178 (m), 1101 (s), 1039 (s), 930 (m), 884 (s), 837 (m), 785 (m), 728 (s), 650 (w), 629 (m), 568 (m), 533 (m) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$

ber.: 375.1318

gef.: 375.1318

6.3.3.14 (1*R*,14*S*,18*R*)-16,16-dimethyl-5,7,15,17-tetraoxa-12-azapentacyclo-[10.8.2.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{14,18}]docosa-2,4(8),9-trien-13,20-dion (140)



Eine Lösung von SmI_2 in THF wurde zunächst frisch hergestellt: Sm-Pulver (1.405 g, 9.3 mmol, 1.05 eq) wurde in THF (9 mL) vorgelegt und mit einer Lösung von 1,2-Diodethan (2.508 g, 8.9 mmol, 1.0 eq) in THF (9 mL) versetzt. Nach kurzer Zeit trat eine heftige Gasentwicklung ein. Die Reaktion wurde für 1 h heftig gerührt (die entstandene Lsg. ist ca. 0.5M) und so für die Deoxygenierungsreaktion verwendet.

Das α -Hydroxyketon **144** (0.144 g, 0.38 mmol, 1.0 eq) wurde in THF (4 mL) gelöst und mit *t*-BuOH (0.11 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq) versetzt. Von der oben beschriebenen SmI_2 -Lsg. wurde nun solange addiert, bis eine grünliche Farbe der Lösung für mindestens 1 min bestehen blieb (insgesamt 5.5 mL der bereiteten SmI_2 -Lsg., d.h. ca. 2.8 mmol, ca. 7.2 eq).

Bemerkung: Zu Beginn der Zugabe verfärbte sich die Lsg. sehr schnell von blau nach gelb; mit zunehmendem Reaktionsumsatz verlangsamte sich der Farbumschlag zusehends, bis schließlich eine grünliche Farbe für einige Minuten erhalten blieb. Zwar schlug auch diese Farbe nach einiger Zeit wieder nach gelb um, doch wurde die SmI_2 -Zugabe an dieser Stelle beendet.

Nach Rühren über Nacht wurde mit Et_2O verdünnt und mit H_2O gequenchet. Nach Abtrennung der etherischen Phase wurde die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert (sollte dabei keine Phasentrennung mehr eintreten, so konnte durch vorsichtige Zugabe von 1M HCl Abhilfe geschaffen werden). Die vereinigten organischen Phasen wurden über $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MgSO}_4$ getrocknet und über einen Glaswollepfropfen abfiltriert. Die organischen Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elution nur mit Et_2O).

Ausbeute:	0.137 g	(0.38 mmol, 99%)
HPLC:	$R_t = 10.7$ min	(LiChrosorb Si 60 ($\text{EtOAc}/n\text{-Pentan} = 7/3$), 0.7 mL/min)
DC:	$R_f = 0.52$	(EtOAc)
de, ee:	$\geq 98\%$	($^1\text{H-NMR}$, HPLC)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = +11.9$	($c = 0.5$, CHCl_3)

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

$\delta = 1.51$ (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3CCH_3), 2.40 (m, 1H, NCH_2CHH), 2.80 (dd, $J = 11.4, 4.8$, 1H, $\text{CHHC}=\text{O}$), 2.97 (m, 1H, NCH_2CHH), 3.26 (t, $J = 11.4$, 1H, $\text{CHHC}=\text{O}$), 3.28 (m, 1H, NCHHCH_2), 3.41 (dd, $J = 5.5, 1.9$, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.85 (dd, $J = 15.5, 9.2$, 1H, NCHHCH_2), 4.02 (d, $J = 16.5$, 1H, ArCHH), 4.21 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 4.9$, 1H, $\text{CHCHC}=\text{O}$), 4.45 (d, $J = 8.8$, 1H, $\text{CHCHC}=\text{O}$), 5.01 (d, $J = 16.8$, 1H, ArCHH), 5.91 (d, $J = 1.4$, 1H, OCHHO), 5.96 (d, $J = 1.4$, 1H, OCHHO), 6.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H) (ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 26.3 (CH₃CCH₃), 27.2 (CH₃CCH₃), 32.7 (NCH₂CH₂), 39.2 (CH₂C=O), 42.4 (NCH₂CH₂), 52.9 (ArCH₂), 57.2 (NCH₂CH₂CH), 76.7 (CHCHC=O), 80.7 (CHCHC=O), 101.2 (OCH₂O), 108.4 (C^{Ar}H), 111.2 (C(CH₃)₂), 111.4 (C^{Ar}H), 127.0, 127.5 (C^{Ar}C), 146.5, 147.1 (C^{Ar}O), 169.3 (CHCHC=O), 203.7 (CH₂C=O) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 359 (M⁺, 3), 88 (11), 86 (66), 84 (100), 58 (62), 49 (12), 47 (16).

IR-Spektrum (CHCl₃):

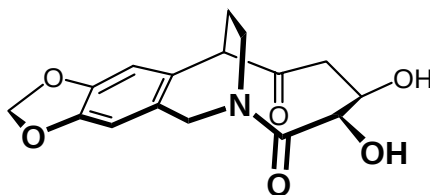
$\tilde{\nu}$ = 2992 (m), 2938 (m), 2904 (m), 1698 (s), 1670 (vs), 1505 (s), 1488 (s), 1446 (s), 1378 (m), 1359 (m), 1275 (s), 1231 (s), 1179 (s), 1119 (m), 1088 (s), 1042 (s), 991 (w), 934 (m), 904 (w), 865 (m), 821 (w), 757 (vs), 667 (m), 582 (w), 543 (w), 521 (w) cm⁻¹.

HRMS: C₁₉H₂₁NO₆

ber.: 359.1369

gef.: 359.1370

6.3.3.15 (1*R*,14*S*,15*R*)-14,15-dihydroxy-5,7-dioxa-12-azatetracyclo-[10.5.2.0^{2,10}.0^{4,8}]nonadeca-2,4(8),9-trien-13,17-dion (145)



Das Deoxygenierungsprodukt **140** (0.104 g, 0.29 mmol) wurde in H₂O (14 mL) aufgenommen und mit Dowex (0.183 g) versetzt (kein Ar). Die erhaltene Suspension wurde für 4.25 h heftig gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel an der Gefriertrocknungsanlage entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und das Ionenaustauscherharz über Glaswolle abfiltriert. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt worden waren, verblieb das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute:	0.052 g	(0.16 mmol, 56%)
HPLC:	R _f = 3.7 min	(Kromasil 100 Sil (THF), 0.7 mL/min)
DC:	R _f = 0.40	(Aceton)
de, ee:	≥ 98%	(¹ H-NMR)
Drehwert:	[α] _D ²³ = +25.4	(c = 0.4, CHCl ₃)
Schmelzpunkt:	> 190 °C (Zers.)	

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CHCl₃):

δ = 2.44 (m 1H, NCH₂CHH), 2.66 (dd, J = 13.4, 4.9, 1H, CHHC=O), 2.95 (m, 1H, NCH₂CHH), 3.02 (br. m, 1H, CHHC=O), 3.25 (br. s, 1H, OH), 3.41 (m, 2H, NCHH, OH), 3.46 (t, J = 3.8, 1H, NCH₂CH₂CH), 3.92 (m, 1H, CHCHC=O), 3.97 (d, J = 16.8, 1H, ArCHH), 4.07 (m, 1H, NCHH), 4.36 (t, J = 9.0, 1H, CHCHC=O), 5.36 (dd, J =

16.6, 1.4, 1H, ArCHH), 5.93 (d, $J = 1.5$, 1H, OCHHO), 5.97 (d, $J = 1.5$, 1H, OCHHO), 6.48 (s, 1H, ArH), 6.67 (s, 1H, ArH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, CHCl_3):

$\delta = 32.0$ (NCH_2CH_2), 40.7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 43.7 (NCH_2), 51.5 (ArCH_2), 56.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 72.3 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 76.1 ($\text{CHCHC}=\text{O}$), 101.4 (OCH_2O), 108.4, 111.7 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$), 126.8, 128.9 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{C}$), 146.8, 147.4 ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{O}$), 172.0 ($\text{CHCHC}=\text{O}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 319 (M^+ , 41), 274 (14), 246 (12), 190 (16), 175 (23), 174 (100), 173 (17), 162 (13), 161 (25), 149 (11), 131 (30), 103 (24), 77 (10).

IR-Spektrum (CHCl_3):

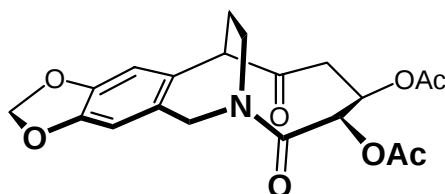
$\tilde{\nu} = 3392$ (m, br.), 3017 (m), 2899 (w), 1696 (m), 1644 (s), 1504 (m), 1488 (m), 1447 (w), 1357 (w), 1218 (s), 1042 (s), 991 (w), 937 (m), 870 (w), 759 (vs), 668 (m), 524 (w) cm^{-1} .

HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$

ber.: 319.1056

gef.: 319.1056

6.3.3.16 (1*R*,14*S*,15*R*)-14-(Acetyloxy)-13,17-dioxo-5,7-dioxa-12-azatetracyclo-[10.5.2.0^{2,10}.0^{4,8}]nonadeca-2,4(8),9-trien-15-yl-acetat (146)



Das Diol **145** (0.023 g, 0.07 mmol, 1.0 eq) wurde in einem Gemisch aus Ac_2O (1 mL) und CH_3CN (1 mL) gelöst (kein Ar). Nach der Zugabe von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.011 g, 0.02 mmol, 0.3 eq) wurde für 2.5 h gerührt und anschließend aufgearbeitet (ges. NaHCO_3 -Lsg.; DCM; MgSO_4). Das im erhaltenen Rohprodukt noch enthaltene Ac_2O wurde am HV entfernt. Säulenchromatographie (E/DCM = 1/1) ergab das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	0.019 g	(0.05 mmol, 65%)
HPLC:	$R_f = 10.3$ min	(LiChrosorb Si 60 (EtOAc/ <i>n</i> -Pentan = 7/3), 0.7 mL/min)
DC:	$R_f = 0.52$	(E/DCM = 1/1)
de, ee:	$\geq 98\%$	(^1H -NMR)
Drehwert:	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.7$	($c = 0.2$, CHCl_3)
Schmelzpunkt:	> 190 °C	

^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$):

$\delta = 2.02$ (s, 3H), 2.11 (s, 3H) (2 x CH_3CO_2), 2.35 (m, 1H, NCH_2CHH), 2.93 (dd, $J = 13.1$, 5.5, 1H, $\text{CHHC}=\text{O}$), 3.14 (br. s, 1H, NCH_2CHH), 3.41 (m, 2H, NCHH ,

CHHC=O), 3.69 (t, $J = 3.7$, 1H, NCH₂CH₂CH), 3.98 (d, $J = 16.5$, 1H, ArCHH), 4.51 (m, 1H, NCHH), 5.57 (d, $J = 16.2$, 1H, ArCHH), 5.81 (d, $J = 10.1$, 1H, CHCHC=O), 5.93 (d, $J = 1.1$, 1H, OCHHO), 6.01 (d, $J = 1.1$, 1H, OCHHO), 6.10 (br. s, 1H, CHCHC=O), 6.66 (s, 1H, ArH), 6.67 (s, 1H, ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, C₅D₅N):

$\delta = 20.0$, 20.6 (2 x CH₃CO₂), 32.8 (NCH₂CH₂), 39.3 (CH₂C=O), 43.1 (NCH₂), 51.4 (ArCH₂), 56.6 (NCH₂CH₂CH), 71.8, 71.9 (CHCHC=O), 101.5 (OCH₂O), 108.5, 111.6 (C^{Ar}H), 128.1, 129.4 (C^{Ar}C), 146.7, 147.2 (C^{Ar}O), 167.4, 169.4, 170.5 (2 x CH₃CO₂, CHCHC=O) ppm.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, C₅D₅N, 70 °C):

$\delta = 1.99$ (s, 3H), 2.07 (s, 3H) (2 x CH₃CO₂), 2.32 (m, 1H, NCH₂CHH), 2.84 (dd, $J = 13.3$, 5.3, 1H, CHHC=O), 3.05 (m, 1H, NCH₂CHH), 3.26 (dd, $J = 13.1$, 9.8, 1H, CHHC=O), 3.36 (ddd, $J = 15.3$, 8.9, 6.4, 1H, NCHH), 3.61 (t, $J = 3.8$, 1H, NCH₂CH₂CH), 3.93 (d, $J = 16.5$, 1H, ArCHH), 4.40 (m, 1H, NCHH), 5.50 (d, $J = 15.9$, 1H, ArCHH), 5.73 (d, $J = 10.1$, 1H, CHCHC=O), 5.87 (d, $J = 1.2$, 1H, OCHHO), 5.92 (m, 1H, CHCHC=O), 5.93 (d, $J = 1.2$, 1H, OCHHO), 6.59 (s, 1H, ArH), 6.64 (s, 1H, ArH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (125 MHz, C₅D₅N, 70 °C):

$\delta = 19.9$, 20.4 (2 x CH₃CO₂), 32.8 (NCH₂CH₂), 39.3 (CH₂C=O), 43.3 (NCH₂), 51.2 (ArCH₂), 56.7 (NCH₂CH₂CH), 71.6, 72.3 (CHCHC=O), 101.4 (OCH₂O), 108.5, 111.6 (C^{Ar}H), 128.3, 129.5 (C^{Ar}C), 146.8, 147.3 (C^{Ar}O), 167.1, 169.2, 170.3 (2 x CH₃CO₂, CHCHC=O), 204.1 (CH₂C=O) ppm.

¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.12$ (2s, 6H, 2 x CH₃CO₂), 2.44 (m, 1H, NCH₂CHH), 2.66-2.78 (kB, 2H, CH₂C=O), 2.96 (m, 1H, NCH₂CHH), 3.43 (ddd, $J = 14.7$, 8.4, 4.7, 1H, NCHH), 3.53 (br. s, 1H, NCH₂CH₂CH), 3.96 (d, $J = 16.2$, 1H, ArCHH), 4.16 (ddd, $J = 15.0$, 7.5, 7.5), 5.24 (d, $J = 16.2$, 1H, ArCHH), 5.33 (br. s, 2H, CHCHC=O), 5.95 (d, $J = 1.4$, 1H, OCHHO), 5.98 (d, $J = 1.4$, 1H, OCHHO), 6.47 (s, 1H, ArH), 6.72 (s, 1H, ArH) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 403 (M⁺, 21), 175 (14), 174 (100), 161 (14), 131 (11).

IR-Spektrum (Diff.-Messung, CHCl₃):

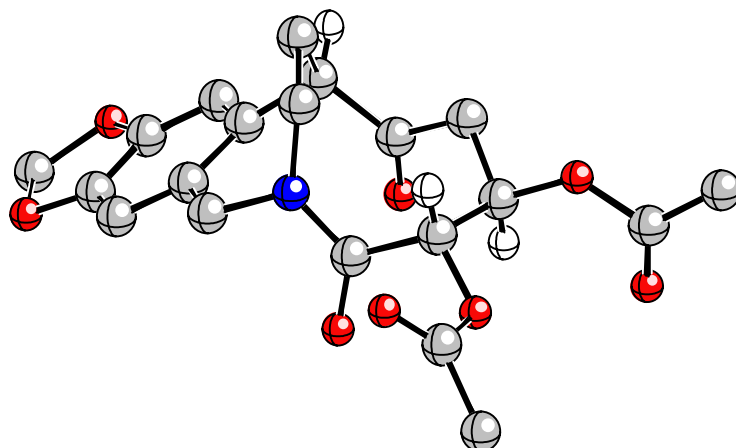
$\tilde{\nu} = 3019$ (s), 2976 (m), 2896 (w), 2400 (w), 1741 (s), 1705 (m), 1662 (m), 1507 (m), 1488 (m), 1376 (w), 1218 (vs), 1125 (w), 1043 (s), 935 (w), 879 (w), 780 (vs), 736 (vs), 670 (s) cm⁻¹.

HRMS: C₂₀H₂₁NO₈

ber.: 403.1267

gef.: 403.1267

7. Einzelheiten zur Röntgenstrukturanalyse



Kristalle der Verbindung **146** von lediglich ausreichender Qualität wurden durch Umkristallisation aus EtOAc gewonnen. Die Verbindung ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_8$, $M_r = 403.39$) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ (4) mit den Zellkonstanten $a = 9.37(2)$, $b = 6.782(3)$, $c = 15.72(3)$ Å und dem monoklinen Winkel $\beta = 106.44(9)^\circ$. Bei $Z = 2$ und einem Zellvolumen von $V = 958(3)$ Å³ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{\text{cal}} = 1.398$ gcm⁻³. 4165 Reflexe wurden bei $T = 150$ K auf einem Enraf-Nonius CAD4 Diffraktometer unter Verwendung von CuK_α -Strahlung ($\lambda = 1.54179$ Å, Graphitmonochromator) im Bereich $-11 \leq h \leq 11$, $-8 \leq k \leq 8$ und $-19 \leq l \leq 19$ gesammelt ($\theta_{\text{max}} = 72.34^\circ$). Die Rohdaten wurden einer Lorentz- und einer Polarisationskorrektur unterzogen, während auf eine Absorptionskorrektur ($\mu = 0.922$ mm⁻¹) verzichtet wurde.

Die Struktur wurde mit direkten Methoden (CRISP) unter Verwendung des Programmpakets Xtal3.7⁹⁹ gelöst. 3013 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$ wurden in einer *least-squares full-matrix* – Verfeinerung von 262 Parametern verwendet, die bei $R(R_w) = 0.081(0.97)$, $w = 1/[11.5\sigma^2(F)]$, $S = 1.003$, einem *shift/error* von $<1.0 \cdot 10^{-4}$, und einer Restelektronendichte von $-0.58/+1.13$ e·Å⁻³ konvergierte. Alle Wasserstoffatome wurden in idealisierten Positionen berechnet. Ihr U_{iso} wurden vor der abschließenden Verfeinerung bei dem 1.5-fachen Wert des entsprechenden Schweratoms fixiert und wie auch alle anderen Wasserstoff-Parameter nicht verfeinert. Auf Grund der schlechten Kristallqualität war es nicht möglich, die Chiralität des Moleküls mit der Flackschen Methode¹⁰⁰ zu bestimmen. Die oben wiedergegebene absolute Konfiguration wurde unter Verwendung der bekannten Chiralität des Diols **128** ermittelt.

Ergänzendes Material zu dieser Kristallstrukturanalyse wurde als *supplementary publication* Nr. CCDC 263133 im Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos auf Anfrage bei CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk, oder <http://www.ccdc.cam.ac.uk>) erhalten werden.

8. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
Ar	Aromat
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
br.	breit
Bu	Butyl
CB	Catecholboran
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CI	Chemical Ionisation
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> -propylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,3-Bis(diphenylphosphanyl)ethan
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan
E	Ether (nur bei DC-Analyse)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Electron Ionisation
<i>ent</i> -	Enantiomer
FEP	2-Fluoro-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborat
FGI	Functional group interconversion
GC	Gaschromatographie
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
IC ₅₀	Konzentration, die 50% Inhibierung verursacht
Imid.	Imidazol
IR	Infrarotspektroskopie
kB	komplexer Bereich
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid

m	Multiplett
Me	Methyl
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
MS	Massenspektroskopie
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	1-Methylpyrrolidin-2-on
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
P	Pentan
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
PTFE	Polytetrafluorethen
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Pyr	Pyridin
R	Rest
R_f	Verhältnis der Fronten
R_t	Retentionszeit
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
RCM	Ringschlussmetathese
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TBAA	Tetrabutylammoniumacetat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>t</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
Tf	Trifluormethansulfonyl
tfa	1,1,1-Trifluoracetylacetonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl bzw. Tetramethylsilan (NMR)
Tol	Tolyl
TPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
Ts	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
X	Cl, Br oder I

9. Literaturverzeichnis

- ¹ F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253-256.
- ² Einen Überblick geben folgende Bücher: a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, VCH, Weinheim, **2003**.
- ³ Zu diesem Thema ist erst kürzlich ein Übersichtsartikel erschienen: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1036-1069; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 1012-1044.
- ⁴ N. Takada, K. Suenaga, K. Yamada, S.-z. Zheng, H.-s. Chen, D. Uemura, *Chem. Lett.* **1999**, 1025-1026.
- ⁵ a) K. Suenaga, K. Araki, T. Sengoku, D. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, 3, 527-529; b) K. Araki, K. Suenaga, T. Sengoku, D. Uemura, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1983-1995.
- ⁶ P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4105-4108.
- ⁷ L. D. Juliawaty, M. Kitajima, H. Takayama, S. A. Achmad, N. Aimi, *Phytochemistry* **2000**, 54, 989-993.
- ⁸ L. D. Juliawaty, Y. Watanabe, M. Kitajima, S. A. Achmad, H. Takayama, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8657-8660.
- ⁹ Übersichten über natürlich vorkommende 6-substituierte 5,6-Dihydro- α -pyrone: a) M. T. Davies-Coleman, D. E. A. Rivett in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe* (Hrsg.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm), Springer-Verlag: Wien, New York **1989**, 55, 1-35; b) L. A. Collett, M. T. Davies-Coleman, D. E. A. Rivett in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Springer-Verlag: Wien, New York **1998**, 75, 181-209.
- ¹⁰ S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1995-1997.
- ¹¹ S.-y. Tosaki, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 495-498.
- ¹² Repräsentative Übersichtsartikel über die *Amaryllidaceae*-Alkaloide: a) O. Hoshino in *The Alkaloids*, (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York,

- 1998**, 51, 324-424; b) S. F. Martin in *The Alkaloids*, (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, 30, 251-376; c) C. Fuganti in *The Alkaloids*, (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, London, **1975**, 15, 83-164.
- 13 a) M. Gehling, A. Göhr, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, H.-F. Moeschler, R. Velten, D. Wendisch, W. Andersch, C. Erdelen, A. Harder, N. Mencke, A. Turberg, U. Wachendorff-Neumann (Bayer AG), DE 196 10 279 A1, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 278406]; b) R. Velten, C. Erdelen, M. Gehling, A. Göhr, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, U. Wachendorff, D. Wendisch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1737-1740.
- 14 Persönliche Mitteilung der Bayer AG.
- 15 T. Lindel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 775-779.
- 16 B. Moon, S. Han, Y. Yoon, H. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1031-1034.
- 17 K. Catlin, RWTH Aachen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 18 C. Janeck, Dissertation RWTH Aachen **2000**.
- 19 a) I. H. Sánchez, F. J. López, J. J. Soria, M. I. Larraza, H. J. Flores, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7640-7643 ; b) I. H. Sánchez, J. J. Soria, F. J. López, M. I. Larraza, H. J. Flores, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 157-163.
- 20 E. Díez, A. M. López, C. Pareja, E. Martín, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7955-7958.
- 21 M. Backes, Dissertation RWTH Aachen **2004**.
- 22 a) M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11108-11109; b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12382-12382; c) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234-245.
- 23 I. Kuwajima, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6831-6833.
- 24 C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3529-3536.
- 25 A. Lenzen, Diplomarbeit RWTH Aachen **2002**.
- 26 Die Vereinigung zweier Elektrophile unter Zuhilfenahme der 1,3-Dithianmethode wird vielfach in der Synthese von Spiroketalen angewendet. Für einen Überblick über Spiroketale, s.: F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617-1661.

- ²⁷ Übersichten über 1,3-Dithiane: a) D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17-36; b) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357-402; c) P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7643-7677.
- ²⁸ Übersichten über die 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP/RAMP-Hydrazone: a) D. Enders, B. Bockstiegel, W. Gatzweiler, U. Jegelka, B. Dücker, L. Wortmann, *Chimica Oggi* **1997**, 15, 20-23; b) D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1330-1351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 1304-1325.
- ²⁹ Zur Synthese von *anti*-1,3-Diolen, ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP/RAMP-Hydrazone, s.: a) D. Enders, T. Hundertmark, C. Lampe, U. Jegelka, I. Scharfbillig, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2839-2849; b) D. Enders, T. Hundertmark, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4169-4172; c) D. Enders, T. Hundertmark, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 751-756.
- ³⁰ Übersicht: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- ³¹ Übersichten: a) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329; b) D. Enders in *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press: Orlando **1984**, 275-339.
- ³² a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585 ; b) W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-2645 ; c) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London **1992**.
- ³³ Überblick über die Spaltung von *N,N*-Dialkylhydrazonen: D. Enders, R. Peters, L. Wortmann, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157-169.
- ³⁴ A. Job, Dissertation RWTH Aachen **2001**.
- ³⁵ a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446-450; b) E. N. Marvell, T. Li, *Synthesis* **1973**, 457-468.
- ³⁶ Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888.
- ³⁷ a) M. Wolberg, W. Hummel, C. Wandrey, M. Müller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4476-4478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4306-4308; b) M. Wolberg, W. Hummel, M. Müller, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4562-4571; c) A. Job, M. Wolberg, M. Müller, D. Enders, *Synlett* **2001**, 1796-1798; d) J. L. Vicario,

- A. Job, M. Wolberg, M. Müller, D. Enders, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1023-1026; e) D. Enders, J. L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. Müller, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4272-4284.
- ³⁸ a) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563-2585; b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.
- ³⁹ A. B. Smith III, B. M. Brandt, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1685-1688.
- ⁴⁰ Übersichten über die Verwendung von MnO₂: a) A. F. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65-104; b) A. F. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 133-167.
- ⁴¹ A. B. Smith III, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11102-11113.
- ⁴² α -Oxyaminierung von Aldehyden: a) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808-10809; b) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4379-4382; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 4247-4250.
- ⁴³ α -Oxyaminierung von Ketonen: a) A. Bøgevig, H. Sundén, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1129-1132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 1109-1112; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1132-1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 1112-1115; c) Für ein nicht Prolin-katalysiertes Beispiel, s.: N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6038-6039.
- ⁴⁴ Untersuchung zum Mechanismus der α -Oxyaminierung: S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3379-3383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 3317-3321.
- ⁴⁵ A. R. Minter, A. A. Fuller, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6846-6847.
- ⁴⁶ T. Tejero, A. Dondoni, I. Rojo, F. L. Merchán, P. Merino, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3301-3318.
- ⁴⁷ G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11755-11772.
- ⁴⁸ M.-Y. Chen, K.-C. Lu, A. S.-Y. Lee, C.-C. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2777-2780.
- ⁴⁹ M. Nazaré, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3363-3376.

- ⁵⁰ Übersicht über die selektive Spaltung von Silyl-Ethern: T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- ⁵¹ Repräsentative Übersichtsartikel über die Heck-Reaktion: a) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Edition* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 217-315; b) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231-269; c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963; c) J. T. Link in *Organic Reactions, Vol. 60* (Hrsg.: L. E. Overman et al.), John Wiley & Sons, **2002**, S. 157-534; d) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411.
- ⁵² Repräsentative Übersichtsartikel über die RCM: a) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740-4782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012-3043; d) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153-2157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2073-2077; e) S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1393-1399; f) A. Fürstner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 37-72; g) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; h) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124-2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036-2055; i) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981-1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833-1836; j) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.
- ⁵³ Zum metathetischen Aufbau von 9-Ringen mit ähnlichen konformativen Restriktionen wie dem Dioxolan-Ring, vgl: a) P. W. R. Harris, M. A. Brimble, P. D. Gluckman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1847-1850; b) J. S. Clark, F. Marlin, B. Nay, C. Wilson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 89-92; c) K. P. Kaliappan, N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 379-381; d) M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science* **2001**, *294*, 1904-1907; e) J. S. Clark, O. Hamelin, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 380-382; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 372-374; f) S. J. Bamford, K. Goubitz, H. L. van Lingen, T. Luker, H. Schenk, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*

- 2000**, 345-351; g) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hirama, *Chem. Comm.* **1998**, 1041-1042; h) M. Delgado, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6299-6300.
- 54 Zur Verwendung sekundärer und tertiärer Amide, vgl.: a) A. J. Brouwer, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3662-3668; b) L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7655-7658.
- 55 Ringschlussmetathesen zum Aufbau von 9-Ringen ohne konformative Restriktionen gibt es nur sehr wenige. Sie sind fast ausschließlich auf die Klasse solcher neungliedriger cyclischer Ether beschränkt, bei denen sich der gauche-Effekt ausnutzen läßt: a) M. T. Crimmins, M. T. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7592-7595; b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1817-1834; c) Y. Baba, G. Saha, S. Nakao, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, H. Ohishi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 81-88; d) M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7548-7549.
- 56 E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805-10816.
- 57 M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130-4133.
- 58 a) T. Jeffrey, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 1287-1289; b) T. Jeffrey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.
- 59 Die angewendeten Bedingungen wurden von Trost's Galanthamin-Synthese übernommen (in welcher durch die Heck-Reaktion allerdings ein 5-Ring geschlossen wird): B. M. Trost, W. Tang, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2919-2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2795-2797.
- 60 Übersichtsartikel: J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369-384.
- 61 H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7765-7770.
- 62 C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3224-3225.
- 63 D. A. Evans, A. R. Muci, R. Stürmer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5307-5309.
- 64 H. C. Brown, P. J. Geoghegan Jr., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1844-1850
- 65 J. Einhorn, C. Einhorn, J. L. Luche, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4479-4481.
- 66 C. O. Guss, R. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2549-2549.

- 67 K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 179-186.
- 68 a) J. Tsuji, H. Nagashima, K. Hori, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2679-2682; b) S.-K. Kang, K.-Y. Jung, J.-U. Chung, E.-Y. Namkoong, T.-H. Kim, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4678-4679.
- 69 W. G. Lloyd, B. J. Luberoff, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3949-3952.
- 70 a) F. Freeman, P. J. Cameron, R. H. DuBois, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3970-3972; b) K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 185-186.
- 71 G. Cardillo, M. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4268-4270.
- 72 A. Hassner, J. E. Kropp, G. J. Kent, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2628-2632.
- 73 D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3887-3889.
- 74 a) R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847-2853; b) W. Adam, L. Hadjirapoglou, *Topics in Current Chemistry* **1993**, 164, 45-62.
- 75 G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1483-1486.
- 76 H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 912-916.
- 77 T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 986-997.
- 78 a) Übersichtsartikel: M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187-213; b) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. F. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976; c) ein Beispiel für die Verwendung von $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ /NMO: A. S. Davis, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3139-3143.
- 79 J. D. White, T. C. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9912-9920.
- 80 G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135-1138.
- 81 G. A. Molander in *Organic Reactions*, Vol. 46 (Hrsg.: L. A. Paquette et al.), John Wiley & Sons, **1994**, S. 211-367.
- 82 a) B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 705-708 ; b) C. Schmeck, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9927-9934.
- 83 P.-T. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1623-1626.
- 84 K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4560-4567.
- 85 D. Enders, A. Lenzen, *Synlett* **2003**, 2185-2187.

- 86 D. Enders, A. Lenzen, M. Müller, *Synthesis* **2004**, 1486-1496.
- 87 D. Enders, A. Lenzen, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, im Druck.
- 88 A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399; *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 3333-3336.
- 89 J. Vader, H. Sengers, A. De Groot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2131-2142.
- 90 A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452.
- 91 J. Appa Rao, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2751-2753.
- 92 D. Enders, M. Voith, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 1775-1779.
- 93 P. Li, J. C. Xu, *J. Peptide Res.* **2001**, *58*, 129-139.
- 94 G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, C. H. He, J. Clardy, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2919-2929.
- 95 T. Ishikawa, S. Ikeda, M. Ibe, S. Saito, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5869-5882.
- 96 D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182.
- 97 Y. Díaz, F. Bravo, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6508-6511.
- 98 A. Koziara, K. Osowska-Pacewicka, S. Zawadzki, A. Zwierzak, *Synthesis* **1985**, 202-204.
- 99 Xtal3.7 System (Hrsg.: S. R. Hall, D. J. du Boulay, R. Olthof-Hazekamp), University of Western Australia, **2000**.
- 100 H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876-881.

Lebenslauf

Name	Achim Lenzen
Geburtsdatum	26. Januar 1977
Geburtsort	Geilenkirchen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schul Ausbildung

1983 - 1987	Katholische Grundschule Würm
1987 - 1996	Bischöfliches Gymnasium St. Ursula Geilenkirchen
05/1996	Abitur

Hochschulausbildung

10/1996 - 03/2002	Chemiestudium an der RWTH Aachen
09/1998	Vordiplomprüfungen
06 - 07/2001	Diplomprüfungen
10/2001 - 03/2002	Diplomarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen: „Untersuchungen zur asymmetrischen Totalsynthese von Attenol A“
04/2002 – 05/2005	Promotion unter der Anleitung von Prof. Dr. Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen: „Asymmetrische Synthesen von Attenol A und B, (+)-Strictifolion und des 1- <i>epi</i> -Aglycons der Cripowelline A und B“