

*Ein neuer enantioselektiver Zugang zu marinen
Diterpenoiden mit Amphilectan-Gerüst:
Formale Totalsynthese des Pseudopterosin-Aglykons*

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

UNIVERSITÄT ZU KÖLN

vorgelegt von

Susen Werle

aus

Ottweiler

Köln 2008

Berichtersteller: Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Prof. Dr. A. Berkessel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2008

Susen Werle

*Ein neuer enantioselektiver Zugang zu marinen
Diterpenoiden mit Amphilectan-Gerüst:
Formale Totalsynthese des Pseudopterosin-Aglykons*



*„Eine Erkenntnis von heute kann die Tochter eines Irrtums
von gestern sein.“*

(Marie von Ebner-Eschenbach)

KURZZUSAMMENFASSUNG

Ein neuartiger und effizienter enantioselektiver Zugang zu biologisch aktiven, natürlichen Diterpenoiden mit Amphilectan-Gerüst wird beschrieben. Dabei stellt das antiinfektive (1*S*,4*R*)-7,8-Dimethoxy-11,12-dehydrocalamenen ein Schlüsselintermediat dar, welches in neun Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Methylveratrol hergestellt wird. Das Calamenen-Derivat selbst kann dann in nur fünf Schritten in den Dimethylether des Pseudopterosin-Aglykons überführt werden. Die wesentlichen Transformationen der vorgestellten Strategie beinhalten: (1) eine Rh-katalysierte enantioselektive Hydroborierung eines funktionalisierten Styrols unter Verwendung eines neuartigen Phosphit-Phosphan-Liganden mit chiraler TADDOL-Einheit, (2) eine doppelte Homologisierung der resultierenden Organobor-Zwischenstufe mit anschließender Pd-katalysierter Suzuki-Kupplung, (3) eine bemerkenswert selektive Friedel-Crafts-artige Cyclisierung eines allylischen Acetates, (4) eine Al-vermittelte Alder-En-Reaktion unter Verwendung von *para*-Formaldehyd, (5) eine hoch diastereoselektive Ir-katalysierte Hydrierung unter Verwendung eines chiralen Phosphinit-Oxazolin-Katalysators und (6) eine zweite (kationische) Cyclisierungsreaktion. Die vorgestellte Methodik eröffnet einen effizienten, hoch stereoselektiven Weg zu Amphilectan-Diterpenoiden des Pseudopterosin-Typs, und zwar in lediglich 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10% bis zum Aglykondimethylether. Damit wurde zugleich auch eine formale Totalsynthese von Pseudopterosin A bewerkstelligt. Ferner wurde für den chirogenen Schritt der Synthese, die asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung, eine kleine Bibliothek neuer Phosphit-Phosphan-Liganden (14 Verbindungen) getestet, wobei neben dem eigentlichen Substrat auch unfunktionales Styrol verwendet wurde. Aus diesem Screening ging ein neuartiger chiraler, TADDOL-basierter Ligand hervor, der sich als noch effizienter als (*R*)-BINAP erwies (93% ee vs. 89% ee).

ABSTRACT

A novel and efficient enantioselective access to bioactive natural diterpenoids possessing an amphilectane skeleton is described. Therefore, the antiinfective (1*S*,4*R*)-7,8-dimethoxy-11,12-dehydrocalamenene represents a key intermediate which is prepared in nine steps starting from commercially available 3-methylveratrole. The calamenene derivative itself can then be transformed into the dimethylethers of the pseudopterosin aglycone in only five steps. Key transformations of the presented strategy include: (1) a Rh-catalyzed enantioselective hydroboration of a functionalized styrene using a novel TADDOL-derived chiral phosphite-phosphane ligand, (2) a double homologation of the resulting organoboron intermediate with subsequent Pd-catalyzed Suzuki coupling, (3) a remarkably selective Friedel-Crafts type cyclization of an allylic acetate, (4) an Al-mediated Alder-ene reaction using *para*-formaldehyde, (5) a highly diastereoselective Ir-catalyzed hydrogenation using a chiral phosphinite-oxazoline catalyst and (6) a second (cationic) cyclization reaction. Thus, the presented methodology establishes an efficient, highly stereoselective route to amphilectane diterpenoids of the pseudopterosin type in only 14 steps in an overall yield of 10% up to the aglycone dimethylether. Hence, a formal total synthesis of pseudopterosin A was successfully accomplished. Furthermore, for the chirogenic step of the synthesis, the asymmetric Rh-catalyzed hydroboration, a small library of new chiral phosphite-phosphane ligands (14 compounds) was screened, whereas also unfunctionalized styrene was tested beside the actual substrate. Thereby, a novel TADDOL-derived chiral ligand turned out to be even more efficient than (*R*)-BINAP (93% ee vs. 89% ee).

DANKSAGUNG

Die Experimente zu dieser Dissertation wurden im Zeitraum von November 2004 bis Januar 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln durchgeführt.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz für die mir gebotene Möglichkeit bedanken, unter ausgezeichneten Bedingungen an diesem interessanten Forschungsgebiet zu arbeiten. Trotz eines überladenen Terminplans war seine Tür nicht nur für fachliche Belange, sondern auch darüber hinaus, immer offen. Vielen Dank für die rückhaltlose Unterstützung – auch in mittelschweren Krisensituationen.

Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Für zahlreiche Messungen im Rahmen dieser Arbeit bin ich einigen Instituts-Mitarbeitern zu Dank verpflichtet: ein Großteil der NMR-Spektren wurde von Frau Kathrin König, Herrn Dr. Nils Schlörer und Herrn Gunter Arnold-Hässlich durchgeführt; massenspektroskopische Daten wurden von den Herren Michael Neihls und Dr. Matthias Schäfer bereitgestellt. Elementaranalysen wurden von Herrn Christoph Schmitz vorgenommen. Für die Durchführung der HPLC-Analytik danke ich Herrn Dipl.-Ing. Andreas Adler und Herrn Sawar Aziz und für die Anfertigung röntgenkristallographischer Messungen Herrn Dr. Jörg-Martin Neudörfl. Für die computergestützten Rechnungen von Frau Dr. Anja Pfletschinger und Frau Dr. Nadia El Fassi-Benasroune möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken. Herrn Dr. Ingo Weidner, Frau Dr. Janna Velder und Herrn Dipl.-Chem. Tobias Robert bin ich für die freundliche Bereitstellung der chiralen *P,P*-Liganden zu Dank verpflichtet.

Sehr dankbar bin ich außerdem Frau Dipl.-Chem. Christiane Knappke und den Herren Diplom-Chemikern Waldemar Czaplík, Stefan Neufeind und Norman Nikolaus für die Durchsicht des Manuskripts. Den Herren Dipl.-Chem. Stefan Neufeind und Tobias Robert danke ich ferner für eine außerordentlich angenehme und lustige Atmosphäre in Labor 307, die den Laboralltag mit sehr viel Spaß verbunden hat und die ich immer in Erinnerung behalten werde.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Kollegen und Mitarbeitern am Institut für das nette Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit bedanken; hervorheben möchte ich dabei Herrn Dipl.-Chem. Nils Bongartz für seine ständige Hilfsbereitschaft und aufmunternden Worte in den unvermeidbaren schwierigen Situationen einer Doktorarbeit sowie eine unvergessliche Zeit in unserer „Arbeits-WG“.

II

Desweiteren danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums und ihr Verständnis für die damit verbundenen Entbehrungen.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Dr. Philippe James, der mich während dieser drei Jahre sowohl fachlich als auch privat stets unterstützt hat und immer für mich da war.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

1) WISSENSCHAFTLICHE ZEITSCHRIFTEN:

- S. Werle, T. Fey, J. M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, "Enantioselective Synthesis of a *trans*-7,8-Dimethoxycalamenene" *Organic Letters* **2007**, *9*, 18, 3555-3558.
- S. Werle, T. Fey, J. M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, "Enantioselective Synthesis of a *trans*-7,8-Dimethoxycalamenene" *Organic Letters* **2007**, *9*, 20, 4085. (*Additions and Corrections*)

2) VORTRÄGE:

- "The Importance of Ligand Screening in the Context of Total Synthesis" (25.10.06, *LigBank* meeting, Bratislava, Slowakei)
- "Vielseitige metallkatalysierte Synthese bioaktiver mariner Diterpene" (09.12.05, Vortrag zum Förderpreis der Fachgruppe Chemie)

3) POSTERPRÄSENTATIONEN:

- 09.08.05, *Doktorandenkurs* BAYER, Leverkusen
- 09.09.06, *ORCHEM*, Bad Nauheim, Deutschland
- 25.10.06, *LigBank* meeting, Bratislava, Slowakei
- 22.06.07, *Heidelberg Forum of Catalysis*, Heidelberg, Deutschland
- 12.07.07, *ESOC*, Dublin, Irland
- 20.09.07, Symposium on Chemistry and Biology of Bioactive Natural Products, Kaiserslautern, Deutschland

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	<i>Biologisch aktive marine Diterpenoide des Pseudopterosin-Typs</i>	<i>1</i>
1.1.1	Biosynthese von marinen Diterpenoiden des Pseudopterosin-Typs	4
1.1.2	Existierende Synthesestrategien	6
1.2	<i>Die Asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung von Styrolen</i>	<i>14</i>
1.3	<i>Die Sequenz „Hydroborierung – Homologisierung – Suzuki-Kupplung“ und ihre Anwendung in der Organischen Synthese</i>	<i>16</i>
2.	AUFGABENSTELLUNG UND KONZEPTION.....	18
2.1	<i>Ligandenscreening für die asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung.....</i>	<i>18</i>
2.2	<i>Synthese biologisch aktiver Diterpenoide des Pseudopterosin-Typs</i>	<i>19</i>
3.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	23
3.1	<i>Ligandenscreening für die asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung</i>	<i>23</i>
3.1.1	Enantioselektive Hydroborierung von Styrol.....	23
3.1.2	Enantioselektive Hydroborierung des substituierten Styrol-Derivates 18	27
3.2	<i>Synthese biologisch aktiver Diterpenoide des Pseudopterosin-Typs</i>	<i>33</i>
3.2.1	Synthese des substituierten Styrol-Derivates 18	33
3.2.2	Hydroborierung, Homologisierung und Suzuki-Kupplung.....	35
3.2.3	Synthese des Cyclisierungsvorläufers 25	40
3.2.4	Cyclisierung des Acetats 25	41
3.2.5	Versuche zum Aufbau des dritten Chiralitätszentrums mittels Hydroborierung ...	55
3.2.6	Versuche zum Aufbau des dritten Chiralitätszentrums mittels Hydrierung	58
3.2.6.1	Variation des Suzuki-Kupplungs-Partners	60
	Synthese des Vinylbromids 84	61
	Synthese des Vinylbromids 83	62
	Synthese des Vinylbromids 85	63
	Suzuki-Kreuzkupplung der Vinylbromide 84 , 83 und 118	67
	Vom Kupplungsprodukt zum Bicyclus.....	69
3.2.6.2	Allylische Oxidation von <i>rac</i> - 21a	72
3.2.6.3	Funktionalisierung von <i>rac</i> - 21a durch die Carbonyl-Alder-En-Reaktion	74
3.2.7	Finale Syntheseschritte zur Synthese der Pseudopterosin-Aglykon- Dimethylether.....	80
4.	ZUSAMMENFASSUNG	86

5.	EXPERIMENTELLER TEIL	90
5.1	<i>Allgemeine Vorbemerkungen</i>	90
5.2	<i>Experimente</i>	94
5.2.1	Synthese des substituierten Styrol-Derivates 18	94
5.2.2	Darstellung des Liganden 33	99
5.2.3	Hydroborierung des Styrol-Derivates 18	104
5.2.4	Enantioselektive Hydroborierung von Styrol.....	110
5.2.5	Homologisierung der Borolane 20 und 51	112
5.2.6	Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplungen mit dem Borolan 26	116
5.2.7	Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 25	122
5.2.8	Cyclisierung des Acetats 25 unter katalytisch-protischen Bedingungen	125
5.2.9	Cyclisierung des Acetates 25 unter Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid.....	128
5.2.10	Vom Calamenen-Derivat 21a zum Pseudopterosin-Aglykon-Dimethylether 47	131
5.2.11	Synthese des Vinylbromids 27	141
5.2.12	Synthese des Vinylbromids 83	146
5.2.13	Darstellung des Vinylbromids 84	150
5.2.14	Synthese des Vinylbromids 118 ausgehend von Epichlorhydrin.....	157
5.2.15	Versuche zur Synthese des Vinylbromids 118 via BAylis-Hillman-Reaktion ...	169
5.2.16	Versuche zur Synthese des Vinylbromids 118 via Ozonolyse – Silyl-Umlagerung.....	174
5.2.17	Vom Kupplungsprodukt 121 zur Cyclisierungsvorstufe 130	181
5.2.18	Acetalspaltung des Kupplungsproduktes 119	184
5.2.19	Funktionalisierung des Calamenen-Derivates 21a durch allylische Oxidation ...	186
5.2.20	Experimente zur Konfigurationsbestimmung	188
6.	ANHANG	192
6.1	<i>Übersicht über die beschriebenen Verbindungen.....</i>	192
6.2	<i>¹H- und ¹³C-Spektren ausgewählter Verbindungen</i>	195
6.3	<i>Röntgenstruktur-Daten</i>	212
6.4	<i>Abkürzungen und Akronyme</i>	220
6.5	<i>Abbildungsnachweis.....</i>	222
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	223

1. EINLEITUNG

Bis heute stellen die Naturstoffe die wahrscheinlich wichtigste Inspiration der Pharmaforschung dar; ob Aspirin, Morphin, Penicillin oder Taxol – die Natur bietet eine wertvolle Schatztruhe für den immerwährenden Kampf gegen Krankheiten. Bei der Wirkstoffsuche konzentrierten sich die Forscher früher aus Gründen der leichten Erreichbarkeit fast ausschließlich auf terrestrische Organismen. Doch dies hat sich geändert: heutzutage ist die Möglichkeit durch ständig weiterentwickelte Technologien gegeben, immer tiefer in die weitgehend unerforschten Gebiete der Ozeane einzudringen und somit das riesige Reservoir medizinisch benötigter, wirksamer Substanzen zu entdecken. An dem Potential der „Apotheke Meer“ lässt sich kaum zweifeln; 70% der Erdoberfläche wird von den Weltmeeren bedeckt, die 26 von insgesamt 28 auf der Erde vorkommenden Tierstämmen beherbergen, wobei acht davon (z.B. die Schwämme) ausschließlich aquatisch verbreitet sind.^[1] Diese immense Biodiversität bildet sicherlich eine Ursache dafür, dass sowohl Hochschulen als auch Pharmaunternehmen in jüngster Zeit verstärkt marine Organismen untersuchen, um zu neuartigen Leitstrukturen zu gelangen.

1.1 BIOLOGISCH AKTIVE MARINE DITERPENOIDE DES PSEUDOPTEROSIN-TYPS

Bei den Pseudopterosinen^[2] handelt es sich um Diterpenglycoside (Abbildung 2), welche durch Fenicals Pionier-Arbeiten in den 80er Jahren aus der karibischen Weichkoralle *Pseudopteroergorgia elisabethae* isoliert und strukturell aufgeklärt wurden.^[2a,b,e,f]



Abbildung 1. Die Weichkoralle *Pseudopteroergorgia elisabethae*.

Sie unterscheiden sich einerseits in der Art und Position des Kohlenhydratrestes und zum anderen in der Stereochemie des diterpenoiden, tricyclischen Aglykons. Mittlerweile ist bekannt, dass sich diese Aglykone lediglich in der Konfiguration des Kohlenstoffs C1^[3] unterscheiden, mit Ausnahme der Pseudopterosine K und L, welche kurioserweise die Enantiomere der Aglykone der Pseudopterosine A-F darstellen. Rodríguez und Mitarbeiter konnten in den späten 90er Jahren dann eine gewaltige Anzahl an verwandten neuartigen Sekundärmetaboliten des marinen Organismus isolieren, deren Struktur sie aufklärten und über deren biologische Aktivitäten sie berichteten. Zu diesen Verbindungen zählen beispielsweise das Pseudopteroxazol, die Elisabethine, die Elisapterosine oder auch die Colombiasine (Abbildung 2).

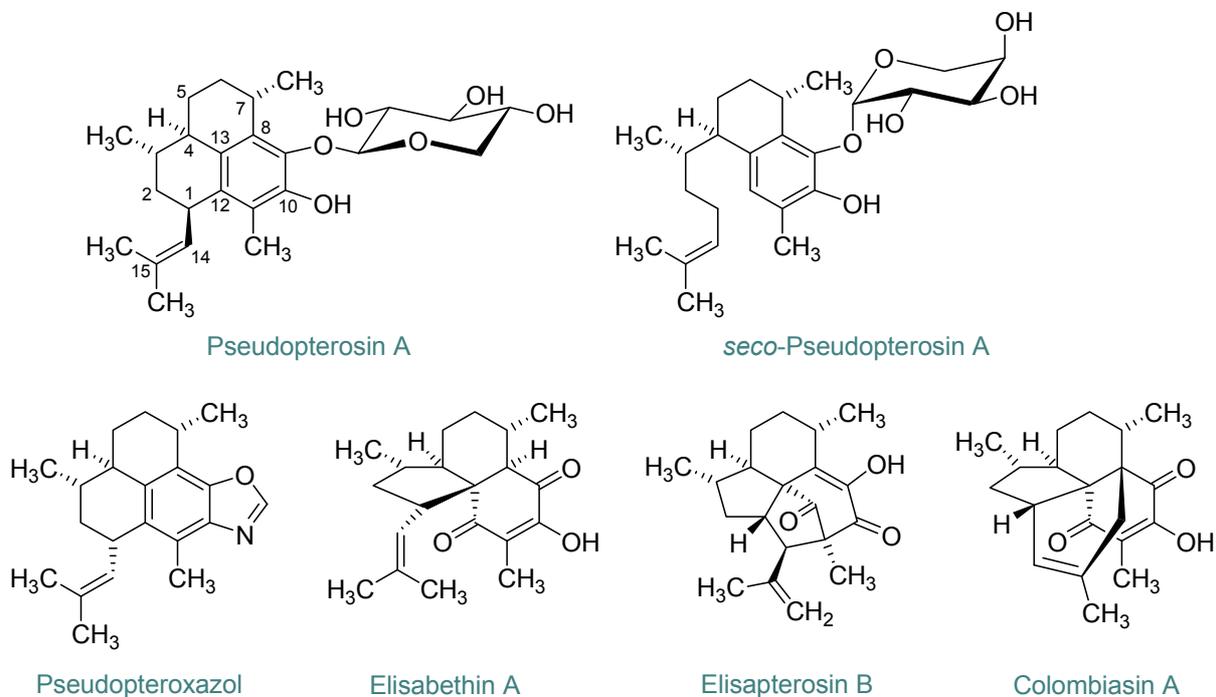


Abbildung 2. Ausgewählte Vertreter mariner Diterpenoide (bei den Pseudopterosinen: diterpenoider Aglykon-Anteil), isoliert aus *Pseudoptergorgia elisabethae*.

Die strukturelle Vielfalt der isolierten Diterpene ist beeindruckend: bisher konnten über 15 verschiedene Kohlenstoffgerüst-Klassen basierend auf dem Serrulatan-Gerüst identifiziert werden (siehe Abbildung 3). Auch die enorme Bandbreite der gezeigten biologischen Aktivitäten ist bemerkenswert: das Spektrum reicht von den stark entzündungshemmenden bzw. analgetischen Pseudopterosinen^{[2],[4]} über das hoch anti-tuberkulose-aktive Pseudopteroxazol und das anti-cancer-aktive Elisabethin B bis hin zu Elisapterosin A, welches eine hohe Wirksamkeit gegen Malaria zeigt. Die Pseudopterosine befinden sich zur Zeit in der präklinischen Entwicklung zur medizinischen Anwendung,^[5] und

Pseudopterosin C wird bereits als Inhaltsstoff in einer Gesichtsscreme der Firma Estée Lauder eingesetzt.^[6]

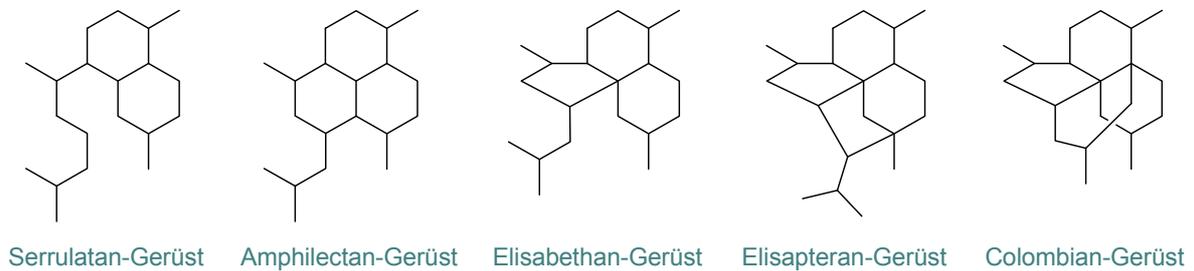


Abbildung 3. Wichtige Vertreter von Kohlenstoffgerüst-Klassen der aus *Pseudopterogorgia elisabethae* isolierten Verbindungen.

Strukturell eng mit den vorgestellten Diterpenoiden verwandt sind auch die aus einem anderen Meeresorganismus, der Blaukoralle *Heliopora coerulea* (Abbildung 4), isolierten Helioporine,^[7] die eine Benzodioxol-Einheit aufweisen (Abbildung 5). Diese sind ebenfalls aufgrund ihrer biologischen Aktivitäten von Interesse: sie sind entweder antiviral (Helioporine A und B) oder besitzen cytotoxische Eigenschaften (Helioporine C-G).



Abbildung 4. Die Blaukoralle *Heliopora coerulea*.

Fünf Jahre nach ihrer Entdeckung wurde ihre Stereochemie an C1^[8] zunächst durch die enantioselektive Totalsynthese von Helioparin D^[9] und anschließend von Helioparin E^[10] revidiert, wonach sie zur gleichen stereochemischen Reihe gehören wie die in Abbildung 2 gezeigten Diterpenoide des Pseudopterosin-Typs.

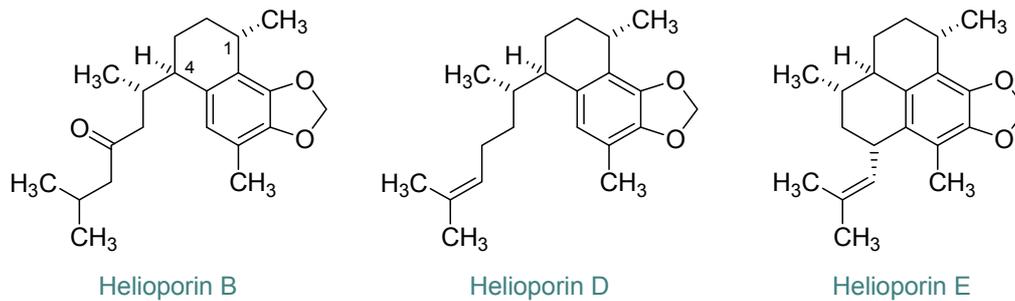


Abbildung 5. Strukturen ausgewählter Helioporine, isoliert aus *Heliopora coerulea*.

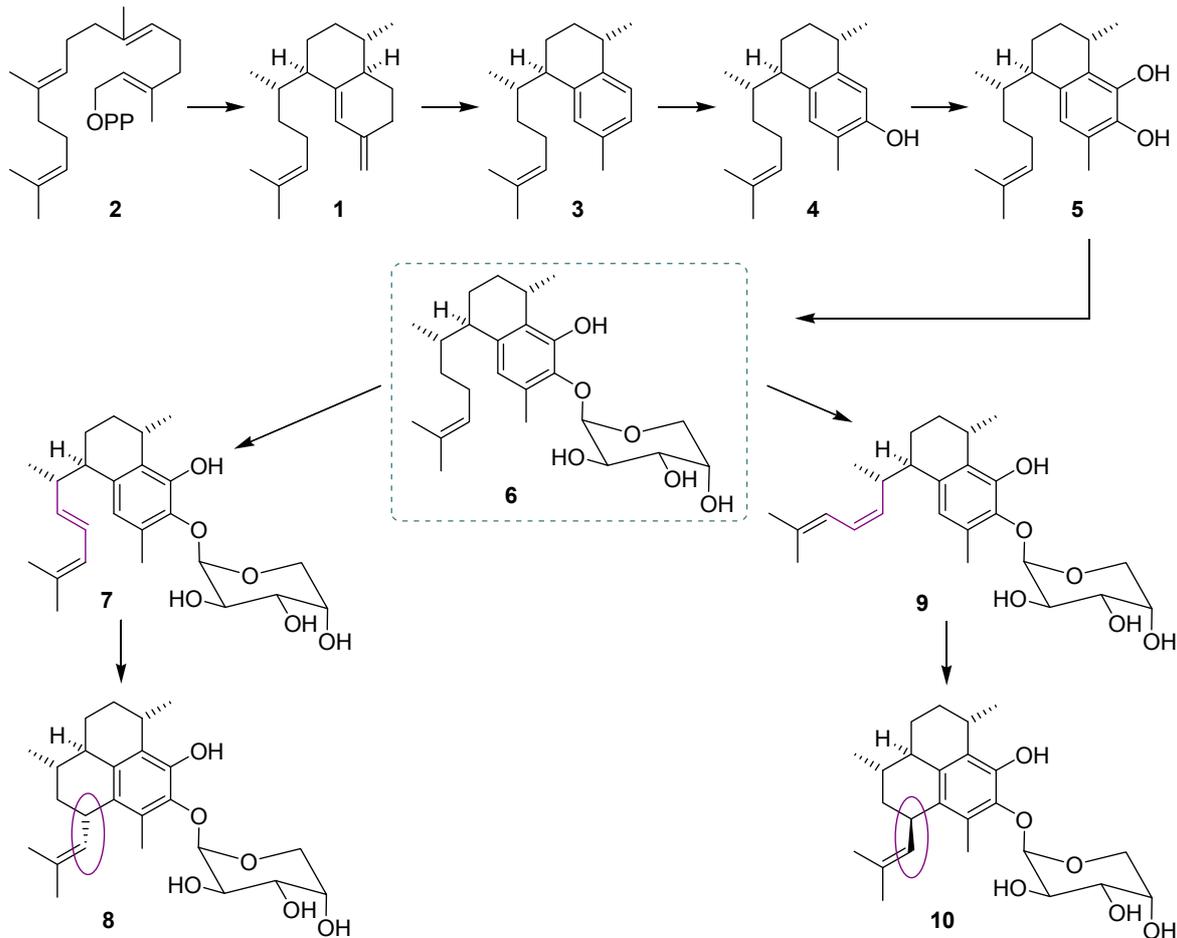
Bezüglich der Wirkmechanismen dieser Art von marinen Diterpenoiden besteht bis heute noch Aufklärungsbedarf. Die Pseudopterosine scheinen einem neuartigen Wirkmechanismus zu folgen, wobei die Aglykone höchstwahrscheinlich den aktiven Teil des Wirkstoffes darstellen. Hinweise deuten darauf, dass die Pseudopterosine die Eikosanoid-Biosynthese durch Hemmung der Phospholipase A₂ (PLA₂)^{[2a,d],[11],[12]} sowie der 5-Lipoxygenase^[12] inhibieren. Allerdings scheinen sie selektiv polymorphonukleare (PMN-) Leukozyten-PLA₂ zu hemmen, d.h. aus Granulozyten stammende PLA₂, und keine aus anderen Quellen. Dies lässt sich daran erkennen, dass sie die Degranulierung und die Leukotrien-Bildung in menschlichen Neutrophilen verhindern, aber im *in-vitro*-Test nicht in die Eikosanoid-Biosynthese von stimulierten Makrophagen der Maus eingreifen.^[12] Auch Mayer *et al.* stießen auf ihre *in-vitro*-Wirklosigkeit als PLA₂- und Cyclooxygenase-Hemmer im Versuch mit Mäusen.^[13] Faulkner vermutet, dass diese Zelltyp-Selektivität der Pseudopterosine durch ihre unterschiedlichen Glykosid-Einheiten gesteuert wird.^[11]

Genauere Details über den Wirkmechanismus dieser Substanzen blieben bis heute ungeklärt, aber sie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit pharmakologisch verschieden von anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

1.1.1 BIOSYNTHESE VON MARINEN DITERPENOIDEN DES PSEUDOPTEROSIN-TYPS

Oben genannte marine Diterpenoide aus *Pseudopteroorgia elisabethae* sind nicht nur strukturell, sondern auch biogenetisch eng verwandt. Während über den biosynthetischen Hintergrund der Helioporine noch nichts bekannt ist, wurden im letzten Jahrzehnt fast ausschließlich von Kerr eingehende Untersuchungen zur biosynthetischen Verwandtschaft der

Pseudopterosine vorgenommen. Er fand heraus, dass sich die Pseudopterosin-Biosynthese nicht in der Weichkoralle selbst, sondern in ihrem Dinoflagellat-Symbionten *Symbiodinium sp.* abspielt.^[14] Außerdem gelang es ihm, einige wichtige biogenetische Intermediate wie z.B. das Elisabethatrien (**1**),^[15] die Amphilectosine A und B^[16] oder auch hydroxylierte Derivate des Erogorgiaen^[17] zu isolieren und zu identifizieren. Seine Studien erlaubten die komplette Rekonstruktion der in Schema 1 gezeigten Biosynthese der Pseudopterosine.



Schema 1. Biosynthese der Pseudopterosine nach Kerr.^[17]

Die universelle Diterpen-Vorstufe **2**, das Geranylgeranyl-Pyrophosphat (GGPP), wird durch die Diterpen-Cyclase zum Elisabethatrien (**1**) cyclisiert, wobei mehrere für den Terpen-Metabolismus typische Carbokation-Umlagerungen ablaufen. Das Auftreten der resultierenden bicyclischen Verbindung **1** impliziert die biogenetische Verwandtschaft der Pseudopterosine mit den *seco*-Pseudopterosinen. Nach Aromatisierung zum Erogorgiaen (**3**) wurde der Aromat zunächst mono- und dann dihydroxyliert, was zum Catechol **5** führt, welches wiederum glykosyliert wird. Auf dieser Stufe entscheidet sich, welches C1-Epimer gebildet wird: nach Dehydrierung entsteht entweder das *trans*-konfigurierte Amphilectosin A

(7) oder das *cis*-konfigurierte Amphilectosin B (9). Selektiver Ringschluss von 7 führt schließlich zum Amphilectan 8, und die Cyclisierung von 9 führt selektiv zum Pseudopterosin 10.

Desweiteren existieren Vorschläge über die Biosynthesewege der anderen aus *Pseudopteroorgia elisabethae* isolierten Diterpene, die alle von den Serrulatanen als Ausgangspunkt ausgehen. Eine Übersicht über die biogenetische Verwandtschaft der verschiedenen Diterpen-Gerüstklassen sowie einige Biosynthesen einzelner Vertreter sind in einem Review von Mulzer zu finden.^[18]

1.1.2 EXISTIERENDE SYNTHESSTRATEGIEN

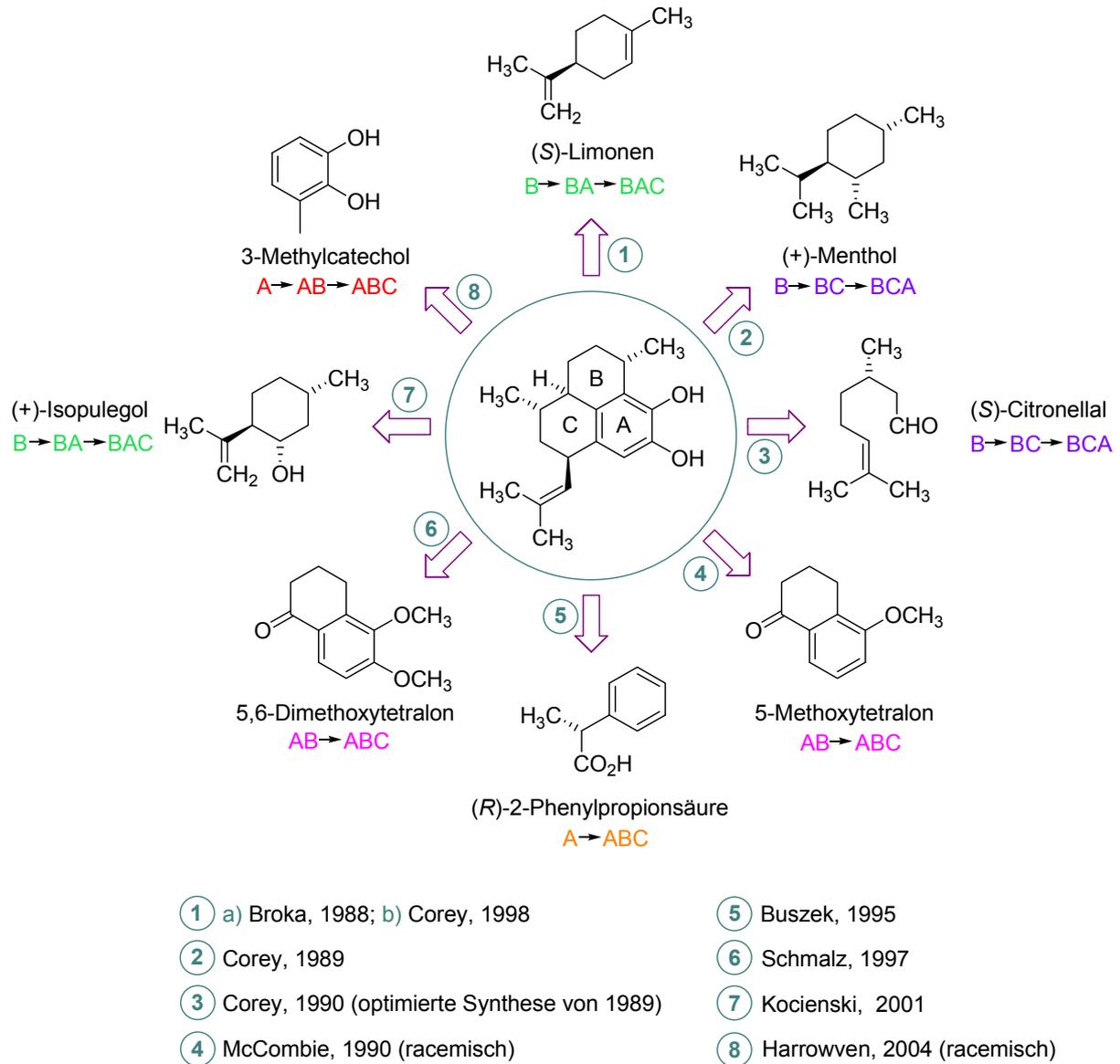
Schema 2 soll einen Überblick über die bereits existierenden Totalsynthesen des Pseudopterosin-Aglykons geben. Aus Übersichtsgründen wird auf die zahlreichen unvollendeten Zugänge^[19] sowie auf Synthesen von epimeren,^[20] enantiomeren^[21] oder diastereomeren^[22] Verbindungen hier nicht näher eingegangen. Die beiden bestehenden Totalsynthesen von Heliopodin D^[9b] und Heliopodin E^[10] gehen jeweils von dem *seco*-Pseudopterosin-Aglykon bzw. dem Pseudopterosin-Aglykon aus und bedienen sich somit der gleichen Synthesestrategien. Auch für das Pseudopteroxazol wurden bereits zwei totalsynthetische Zugänge publiziert,^[23] genauso wie jüngere Totalsynthesen zahlreicher Vertreter oben genannter Kohlenstoffgerüst-Klassen^[24] (aus Abbildung 3).

Die vorgestellten neun Totalsynthesen gehen in den meisten Fällen von chiralen Verbindungen des natürlichen *chiral pool's* aus (Schema 2), wodurch die meist herausfordernde, chirogene Reaktion hinfällig wird. Zwei der gezeigten Strategien (4 und 8) wurden racemisch durchgeführt.

Im folgenden werden die einzelnen Strategien chronologisch kurz zusammengefasst und auf ihre Effizienz hin untersucht. Ausbeuten und Stufenanzahlen beziehen sich jeweils auf die Synthese des Pseudopterosin-Aglykons, falls nicht anders angegeben.

- ① a) Die allererste enantioselektive Totalsynthese von Pseudopterosin A wurde 1988 von Broka^[25] realisiert, der (*S*)-Limonen über eine $B \rightarrow BA \rightarrow BAC$ -Annelierungsstrategie in das Pseudopterosin-Aglykon überführte (Schema 2). Die wichtigsten Reaktionen seiner Synthese sind: i) eine hoch diastereoselektive 1,4-Addition, ii) eine $TiCl_4$ -

vermittelte Cyclisierung eines Silylenolethers mit einem Dien zur Ausbildung des aromatischen Rings und iii) eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung mit SnCl_4 als Lewis-Säure.



Schema 2. Existierende Strategien zur Totalsynthese des Pseudopterocin-Aglykons und dazu eingesetzte Startmaterialien.

Wie bei den meisten erstveröffentlichten Totalsynthesen von Naturstoffen, bestand auch für diesen Zugang Optimierungsbedarf: eines der drei generierten Stereozentren wurde als 1:1-Gemisch zweier Diastereomere aufgebaut und ein zweites mit einer Diastereoselektivität von 2:3, also als Mindermengen-Diastereoisomer (siehe Abbildung 6). Desweiteren wurde der synthetische Aufbau des zweiten und dritten Chiralitätszentrums nach einer altbekannten

Methode von Brown^[26] vollzogen, wobei es während der Synthese allerdings auch zum Verlust der stereochemischen Information eben dieser beiden Stereozentren kommt.

Die Stufenzahl der längsten linearen Sequenz dieser Strategie (bis zum Monobenzylether des Pseudopterosin-Aglykons) beträgt 31, wofür eine Gesamtausbeute von < 1% (inkl. Diastereomerentrennung) erhalten wurde (Abbildung 6). Corey beschreibt in einer seiner Synthesen^[27] die Debenzylierung eines Monobenzylethers des Pseudopterosin-Aglykons mit BBr_3 in einer Ausbeute von 83%. Dies sollte also auch in diesem Fall möglich sein, woraus eine Gesamtstufenzahl von 32 resultierte, die dem direkten Vergleich mit anderen Strategien dienen kann.



Abbildung 6. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudopterosin-Aglykons nach Broka *et al.*

- ② Die zweite, ein Jahr später publizierte, enantioselektive Totalsynthese stammt von Corey^[28], der sich dem (+)-Menthol als chiralem Ausgangsmaterial bediente und den Tricyclus nach einer $\text{B} \rightarrow \text{BC} \rightarrow \text{BCA}$ -Annelierungsstrategie aufbaute (Schema 2). Die Schlüsselreaktionen dabei sind: i) eine Aldol-Cyclisierung zur Ausbildung des C-Rings, ii) eine neuartige, intramolekulare, aromatische Annelierung eines En-Inons sowie iii) die Epoxidierung eines Ketons mittels eines Schwefel-Ylids und die selektive Umlagerung des resultierenden Epoxids zum Aldehyd.

In Corey's Synthese sind die erhaltenen Selektivitäten bereits wesentlich höher (Abbildung 7): eines der Chiralitätszentren kann mittels LDA als Base ausgehend von einem 5:1-Gemisch komplett zum gewünschten Diastereoisomer epimerisiert werden, und das zweite von ihm aufgebaute Stereozentrum ist scheinbar¹ auch in 100%iger Selektivität zugänglich.

¹ Keine konkrete Angabe der erhaltenen Diastereoselektivität in der Publikation.

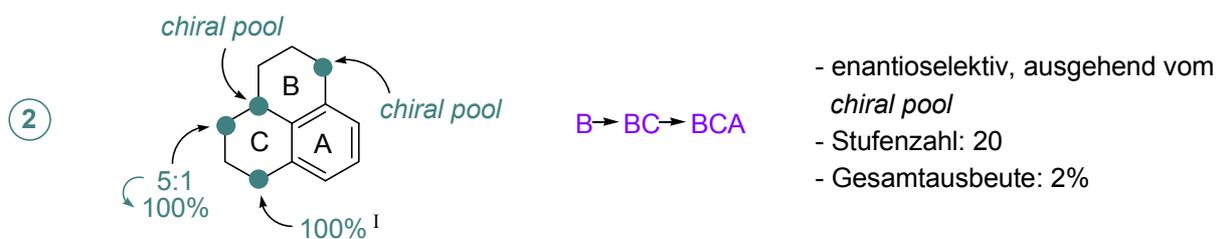


Abbildung 7. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudo-pterisin-Aglykons nach Corey *et al.*

Die längste lineare Sequenz seiner Strategie erstreckt sich über 20 Stufen mit einer Gesamtausbeute von ca. 2%^{II}.

- ③ Im darauffolgenden Jahr war Corey die Verbesserung seiner Synthese gelungen,^[29] wonach er statt von (+)-Menthol vom offenkettigen (*S*)-Citronellal ausgeht (Schema 2), aber die Annelierungsreihenfolge $B \rightarrow BC \rightarrow BCA$ beibehält. Die wichtigsten Transformationen hierbei sind i) die diastereoselektive, $FeCl_3$ -vermittelte Cyclisierung eines Diens und ii) eine $EtAlCl_2$ -vermittelte Cyclisierung zum Aufbau des Bicyclus. Diese Änderung der Strategie ermöglichte ihm eine um zwei Stufen verkürzte Synthese mit leicht erhöhter Gesamtausbeute (Abbildung 8).

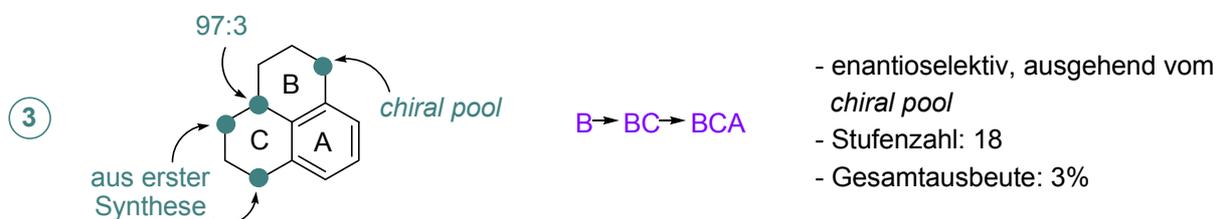


Abbildung 8. Zusammenfassung der optimierten Totalsynthese des Pseudo-pterisin-Aglykons nach Corey *et al.*

- ④ Ebenfalls im Jahre 1990 veröffentlichte McCombie^[30] einen racemischen Zugang zum Pseudo-pterisin-Aglykon ausgehend von bicyclischem 5-Methoxy-1-tetralon (Schema 2). Da bereits zwei der drei Ringe im Ausgangsmaterial enthalten sind, wurde nach der Strategie $AB \rightarrow ABC$ verfahren. Die wesentlichen Reaktionen seiner Synthese sind i) die stereoselektive, homogene Hydrierung eines Olefins, ii) ein intramolekularer Hydrid-

^{II} Die Ausbeute der ersten Stufe, einer Barton-McCombie-Reaktion, ist nicht angegeben und wurde somit hier nicht mit eingerechnet.

Transfer eines Silans und iii) die diastereoselektive Substitution eines Alkohols durch Cyanid als kleines Nukleophil.

Die drei erzeugten Chiralitätszentren werden in guten Selektivitäten von mindestens 95:5 generiert, und auch die Ausbeuten sind generell zufriedenstellend. Dadurch, dass es sich allerdings um eine racemische Synthese handelt, wird die Herausforderung einer chirogenen Reaktion natürlich umgangen.

Insgesamt gesehen beinhaltet die Strategie 25 lineare Stufen, welche in 2% Gesamtausbeute zum Zielmolekül führen.

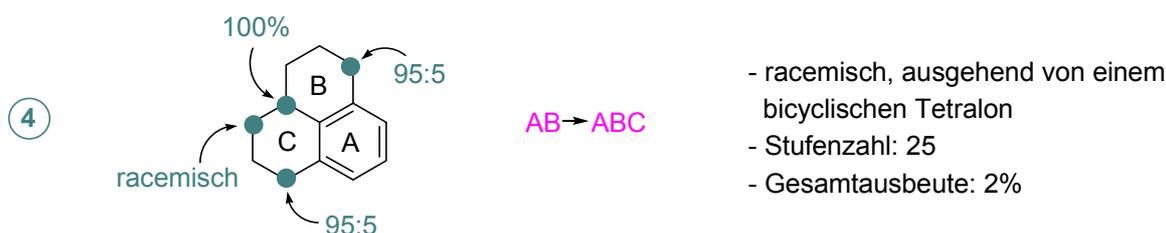


Abbildung 9. Zusammenfassung der racemischen Totalsynthese des Pseudo-pterostins-Aglykons nach McCombie *et al.*

- ⑤ Nach weiteren fünf Jahren realisierte auch Buszek^[31] einen enantioselektiven, totalsynthetischen Zugang zum Pseudo-pterostins-Aglykon. Er setzte dazu käufliche (*R*)-2-Phenylpropansäure ein (Schema 2) und entwickelte einen vollkommen neuen strategischen Ansatz: ausgehend vom A-Ring werden in einer intramolekularen Benzin-Diels-Alder-Reaktion zugleich die Ringe B und C ausgebildet, was einer **A→ABC**-Annelierungsstrategie entspricht. Zum Aufbau des vierten Chiralitätszentrums bedient er sich allerdings der Methode nach Corey^[28]. Buszek's Ansatz besticht durch seine Neuartigkeit und Direktheit; die Diastereoselektivität seiner Schlüsselreaktion beträgt aber lediglich 1.4:1 (Abbildung 10).

Alles in allem wurde die Totalsynthese des Pseudo-pterostins-Aglykons auf diese Weise in 18 Stufen (längste lineare Sequenz) mit einer geschätzten^{III} Gesamtausbeute von 3% erreicht (inkl. Diastereoisomerentrennung).

^{III} In der Publikation fehlt die Angabe einer Ausbeute für die in Anlehnung an Corey's Methode eingeführte zweistufige Einführung der *iso*-Butenyl-Gruppe; daher wurde mit Corey's Ausbeuten für das sehr ähnliche System gerechnet. Auch die letzte Stufe, die Demethylierung mittels TMSI wird ohne Ausbeute angegeben, weshalb sie in unserer Berechnung vernachlässigt werden musste.

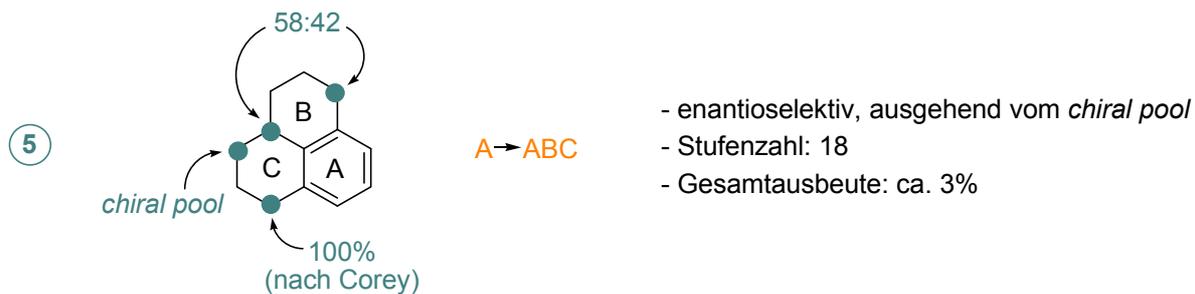


Abbildung 10. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudoopterosin-Aglykons nach Buszek *et al.*

Eine nochmals völlig neuartige Strategie zur Synthese der Pseudoopterosine wurde 1997

- ⑥ von Schmalz eingeführt:^[32] die Verwendung von Chrom-Aren-Komplexen erlaubte den hochstereoselektiven Aufbau aller vier Chiralitätszentren über eine **AB → ABC**-Annelierungsstrategie (Schema 2). Die Schlüsseltransformationen hierbei sind i) die enantioselektive Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion von 5,6-Dimethoxytetralon, ii) die diastereoselektive Komplexbildung des Aromaten, iii) eine regio- und diastereoselektive Deprotonierung/Methylierung, iv) die selektive Hydroborierung der *iso*-Propenyl-Seitenkette, v) die Reduktion einer Doppelbindung mittels SmI_2 sowie vi) die EtAlCl_2 -vermittelte Cyclisierung zur Ausbildung des Amphilectan-Gerüsts.

Nicht nur die ausgezeichneten Selektivitäten dieser Strategie überzeugen, sondern auch die konstant hohen Ausbeuten (Abbildung 11) machen diese Synthese zu einer der effizientesten. Sie besteht aus insgesamt 20 Stufen ausgehend von Veratrol, und ihre Gesamtausbeute beträgt 12%. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass sie die einzige asymmetrische Synthese darstellt, welche von achiralem Ausgangsmaterial ausgeht und somit die bisher einzige Strategie mit chirogenem Schritt.

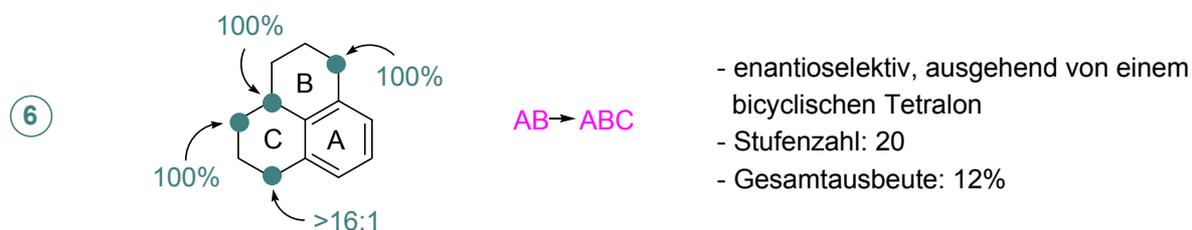


Abbildung 11. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudoopterosin-Aglykons nach Schmalz *et al.*

- ① b) 1998 widmete sich Corey ein drittes Mal der Synthese des Pseudoopterosin-Aglykons,^[27] wobei er sich dieses Mal – genau wie zuvor Broka – für (*S*)-Limonen als

chirales Ausgangsmaterial entschied (Schema 2) und ebenfalls eine $B \rightarrow BA \rightarrow BAC$ -Annelierungsstrategie anwendete. Auch er bediente sich der Methode von Brown,^[26] um das zweite und dritte Stereozentrum selektiv aufzubauen. Den Aufbau des dritten Chiralitätszentrums bewerkstelligt er mittels einer enzymatisch-kinetischen Diastereomerentrennung. Aldol-Cyclisierung und Aromatisierung mittels aktiviertem Braunstein führen zur Bildung des Bicyclus, und das Amphilectan-Gerüst wird schließlich mittels einer hochselektiven, kationischen Cyclisierung ausgebildet.



Abbildung 12. Zusammenfassung der dritten Totalsynthese des Pseudopterosin-Aglykons nach Corey *et al.*

Corey hat durch diese Strategie einen recht gut praktikablen Zugang zu den diterpenoiden Zielmolekülen in insgesamt 15 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 6% geschaffen (Abbildung 12).

- ⑦ Nach einigen Teilpublikationen konnte auch Kocienski^[33] im Jahre 2001 eine vollständige Totalsynthese des Pseudopterosin-Aglykons (und seines Enantiomers) unter erneuter Verwendung der $B \rightarrow BA \rightarrow BAC$ -Strategie ausgehend von chiralem Isopulegol veröffentlichen (Schema 2). Schlüsselreaktionen seiner Synthese sind i) eine diastereoselektive, konjugierte Reduktion einer Doppelbindung nach Pfaltz, ii) eine Benzannelierung eines cyclischen Ketons und iii) eine intramolekulare, elektrophile aromatische Substitution zur Ausbildung des Tricyclus.

Die Effizienz seiner Strategie zeigt sich in den guten Selektivitäten und einer linearen Stufenzahl von 16, allerdings verbunden mit einer Ausbeute von insgesamt nur ca. 1%^{IV} (Abbildung 13).

^{IV} Für die erste Stufe der Synthese fehlt in der Publikation die Angabe einer Ausbeute, weshalb sie auch in unserer Berechnung vernachlässigt werden musste.

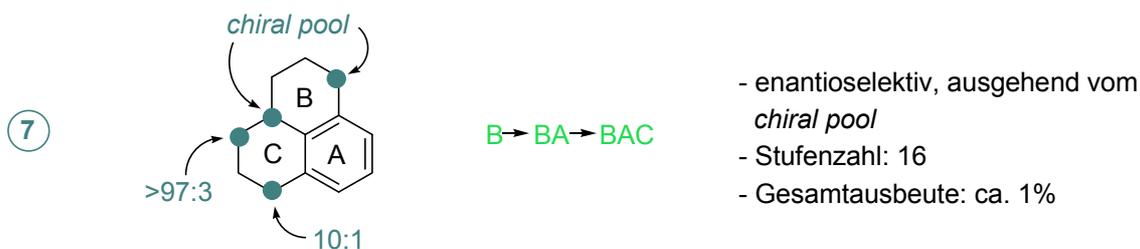


Abbildung 13. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudopterostin-Aglykons nach Kocienski *et al.*

- ⑧ Schließlich brachte Harrowven vor vier Jahren die bislang letzte Totalsynthese unserer Zielstrukturen heraus,^[34] die er allerdings racemisch durchführte. Das Amphilectan-Gerüst wird nach seiner Strategie in der Reihenfolge $A \rightarrow AB \rightarrow ABC$ konstruiert, wobei der A-Ring in Form von 3-Methylcatechol bereitgestellt wird (Schema 2). Die wichtigsten Schlüsselschritte der Synthese sind i) die (hier racemische) Hydrierung eines Olefins, ii) die Horner-Emmons-Olefinierung eines Aldehyds, iii) die hoch diastereoselektive Hydrierung eines α,β -ungesättigten Lactons und iv) eine Lewis-säurekatalysierte Cyclisierung zum Tricyclus.

Insgesamt wurden für diesen Zugang 14 Schritte benötigt, welche mit einer Gesamtausbeute von 0.2% (inkl. Diastereoisomerentrennung) und eher mäßigen Selektivitäten realisiert werden konnten (Abbildung 14). Allerdings beinhaltet die Synthese im letzten Schritt eine Bis-Demethylierung mittels BBr_3 , die mit einer äußerst geringen Ausbeute von 9% verläuft. Würde man die von Schmalz^[32] benutzte nukleophile Demethylierung mittels LiSEt darauf anwenden, käme man zu einer wesentlich höheren Gesamtausbeute von 2%.

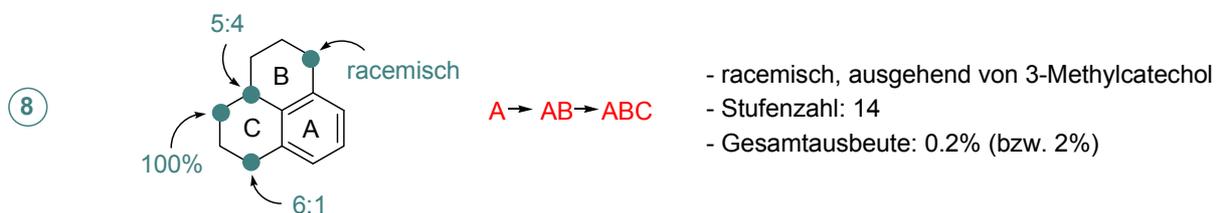
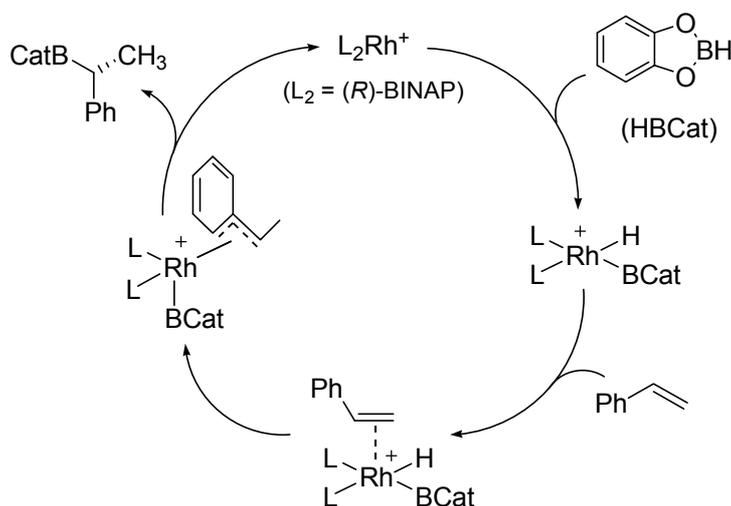


Abbildung 14. Zusammenfassung der Totalsynthese des Pseudopterostin-Aglykons nach Harrowven *et al.*

1.2 DIE ASYMMETRISCHE RH-KATALYSIERTE HYDROBORIERUNG VON STYOLEN

Die Hydroborierung von Alkenen wurde zum ersten Mal von Brown und Subba Rao im Jahre 1956^[35] berichtet. Männig und Nöths Entdeckung, dass sich selbige auch mit Catecholboran (HBCat, 1,3,2-Benzodioxaborol) in Gegenwart von Rhodium katalysieren lässt,^[36] erfolgte erst 29 Jahre später. Drei Jahre danach wurde von Burgess und Ohlmeyer die erste enantioselektive Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden publiziert.^[37] Hayashi konnte wenig später sehr effizient zeigen, dass die Methodik auf Styrole angewandt hoch regioselektiv zu den sekundären Borolanen, den Markovnikov-Produkten führte, und zwar mit Enantioselektivitäten von bis zu 96%. Sein dafür postulierter und inzwischen mehrfach durch Isolierung entsprechender π -Benzylkomplexe^[38] bestätigter Mechanismus ist in Schema 3 abgebildet.^[39]

Bis heute ist Rhodium das in der Hydroborierung am meisten verwendete Metall geblieben, obwohl darüber hinaus auch andere Metalle wie z.B. Iridium, Samarium oder auch frühe Übergangsmetalle wie Titan oder Zirkonium eingesetzt wurden. Eine asymmetrische Reaktionsführung ist allerdings lediglich mit Iridium^[40] in wenig überzeugenden Einzelfällen bekannt.



Schema 3. Mechanismus der enantioselektiven Hydroborierung von Styrolen bei Einsatz eines Rhodium(I)-Katalysators und Catecholboran nach Hayashi.^[39]

Als besonders effizient erwiesen sich kationische Rhodium(I)-Katalysatoren, die oben genannte η^3 -Benzylrhodium-Komplexe stabilisieren und infolgedessen zu erhöhten Regioselektivitäten führen.

Natürlich wurde auch die Entwicklung neuer, performanterer Liganden auf das Gebiet der asymmetrischen Hydroborierung von Styrolen ausgeweitet.^[41] Neben Noyori's chiraalem Diphosphan-Ligand BINAP^[42] – der bis heute einen der leistungsfähigsten Liganden in dieser Domäne verkörpert – taten sich insbesondere der von Knochel eingeführte Ligand **11**^[43] sowie der chirale *P,N*-Ligand QUINAP^[44] als besonders geeignet hervor (Abbildung 15).

Kürzlich wurden von Schmalz *et al.* neuartige, mittels einer modularen Strategie zugängliche chirale *P,P*-, *P,S*-, *P,N*- und *P,Se*-Liganden in der Rh-katalysierten Hydroborierung von Styrol getestet.^[45] Dabei zeigte der vom TADDOL^[46] abgeleitete Phosphan-Phosphit-Ligand **12** (Abbildung 15) den höchsten Enantiomerenüberschuss von 88% bei sehr guter Regioselektivität und einer Ausbeute von 97%. Das entsprechende Derivat ohne OTBS-Gruppe wies sogar einen ee von 91% auf, war allerdings für eine synthetische Nutzung zu inaktiv (Ausbeute: 63%).

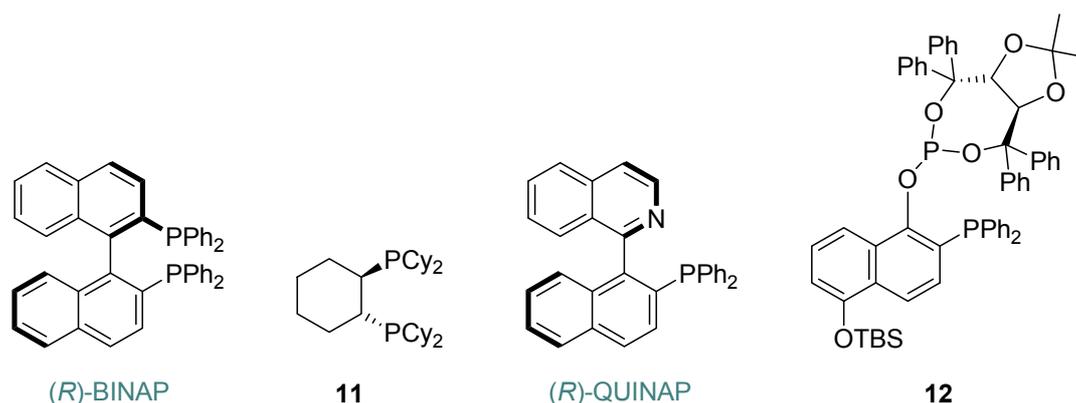
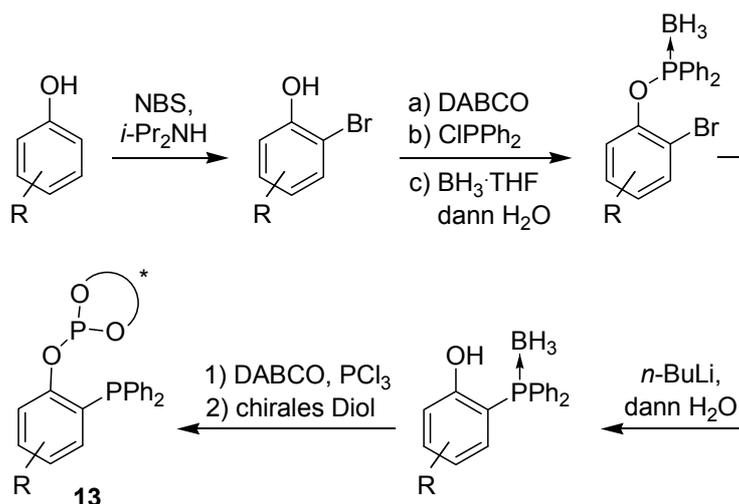


Abbildung 15. Vertreter leistungsfähiger, chiraler Liganden zur asymmetrischen Hydroborierung von Styrolen.

Von besonderer Bedeutung ist die direkte Synthese dieser Liganden: sie sind in nur vier Stufen aus einfachen Phenolen zugänglich (Schema 4), wobei die Modularität dieser neuen Strategie eine vergleichsweise einfache, strukturelle Feinabstimmung erlaubt.

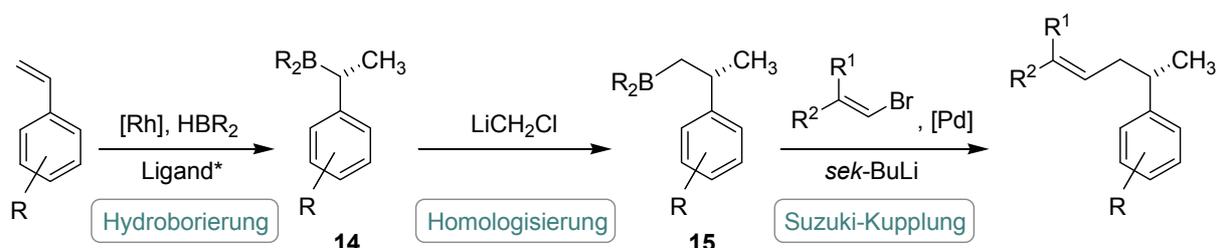
Oben genannte Liganden-Tests zur Hydroborierung von Styrol bewiesen ferner nocheinmal, dass auch nur die kleinsten Variationen der Ligandenstrukturen zu dramatischen, unvorhersehbaren Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit der *in-situ*-generierten Rhodium-Komplexe führen, und dass es bis heute immer noch nahezu unmöglich ist, durch rationales Design zu effizienten Liganden für ein individuelles Substrat zu gelangen.



Schema 4. Neue, modulare Synthesestrategie zur Darstellung von chiralen Phosphan-Phosphit-Liganden des Typs **13**.

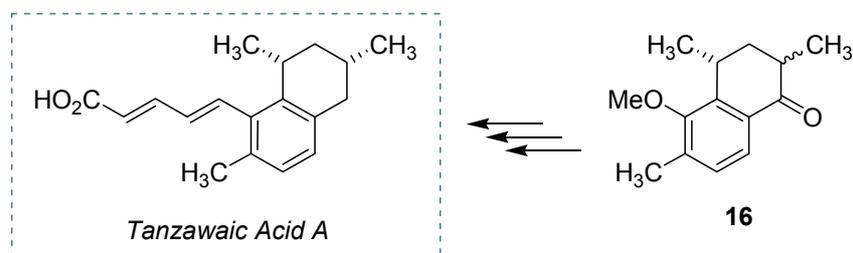
1.3 DIE SEQUENZ „HYDROBORIERUNG – HOMOLOGISIERUNG – SUZUKI-KUPPLUNG“ UND IHRE ANWENDUNG IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE

In der Arbeitsgruppe Schmalz^[47] wurden kürzlich C-C-verknüpfende Transformationen chiraler Benzylbor-Verbindungen untersucht, welche mittels Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol-Derivaten generiert wurden. Dabei stellte sich heraus, dass es für eine synthetische Nutzung dieser Substanzklasse von Vorteil ist, die reaktionsträgeren, sekundären (benzylischen) Bor-Verbindungen **14** (Schema 5) durch Methyleninsertion unter vollständigem Erhalt der Konfiguration in ihre entsprechenden primären Homologe **15** zu überführen. Die so erzeugten primären Alkylborane ermöglichen anschließend nach *in-situ*-Aktivierung mittels *sek*-BuLi die Kreuzkupplung mit Vinyl- oder Arylbromiden in hohen Ausbeuten.



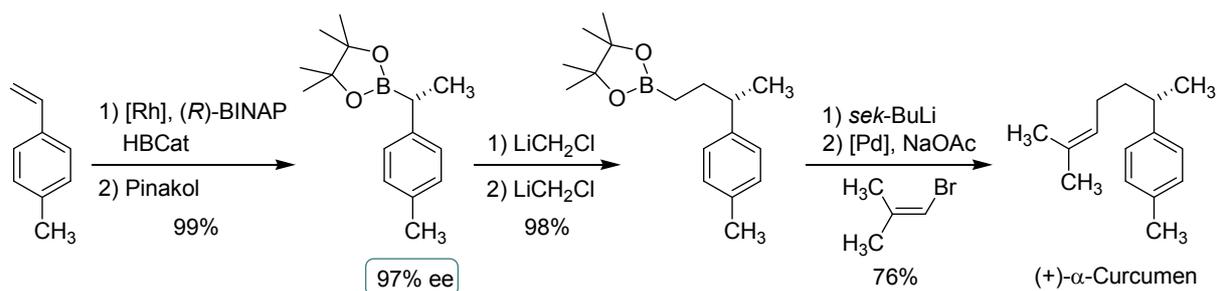
Schema 5. Sequenz „Hydroborierung – Homologisierung – Suzuki-Kupplung“ zur synthetischen Nutzung von chiralen Benzylbor-Verbindungen.

Die Anwendbarkeit dieser entwickelten Sequenz „Hydroborierung – Homologisierung – Suzuki-Kupplung“ wurde anschließend in der formalen racemischen Totalsynthese des Polyketids *Tanzawaic Acid A* (Schema 6) und in der dreistufigen, asymmetrischen Darstellung des Sesquiterpens (+)- α -Curcumen demonstriert (Schema 7).



Schema 6. *Tanzawaic Acid A* und das von T. Fey synthetisierte Schlüssel-Intermediat *rac*-16.

Somit war der Grundstein für eine anspruchsvollere, asymmetrische Mehrstufensynthese pharmakologisch interessanter Naturstoffe gelegt.



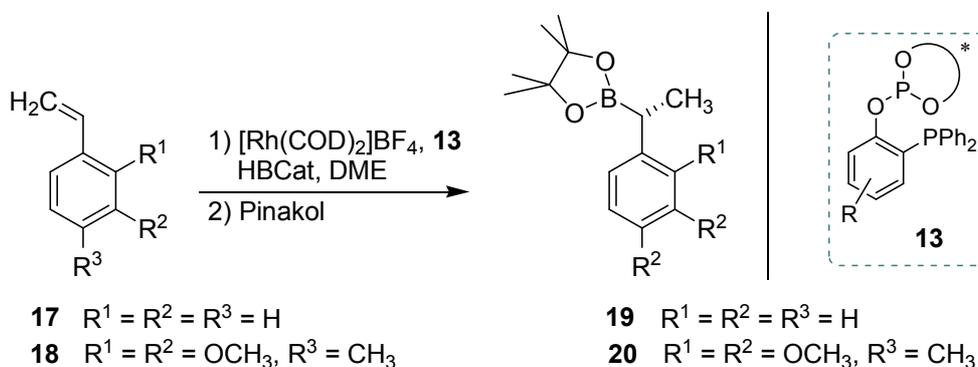
Schema 7. Synthese von (+)- α -Curcumen mittels in Schema 5 vorgestellter Sequenz.

2. AUFGABENSTELLUNG UND KONZEPTION

Die vorliegende Arbeit ist in zwei zusammenhängende Teilprojekte gegliedert: das erste Projekt beinhaltet das Screening einer Bibliothek von *P,P*-bidentaten chiralen Liganden des Typs **13** für die asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung käuflichen Styrols (**17**) und des substituierten Styrol-Derivates **18** (Schema 8). Das daraus resultierende effizienteste Katalysatorsystem soll anschließend im zweiten Teil der Arbeit in der Synthese von biologisch aktiven marinen Diterpenoiden des Pseudopterosin-Typs zur Anwendung gebracht werden.

2.1 LIGANDENSCHREIBUNG FÜR DIE ASYMMETRISCHE RH-KATALYSIERTE HYDROBORIERUNG

Unsere retrosynthetischen Überlegungen zur Darstellung von marinen Naturstoffen des Pseudopterosin-Typs (siehe Abschnitt 2.2) führten zu dem Styrol-Derivat **18** (Schema 8) als frühe Synthese-Zwischenstufe, welche, basierend auf der Arbeit von T. Fey,^[47] durch die Sequenz „enantioselektive Hydroborierung – doppelte Homologisierung – Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung“ funktionalisiert werden sollte. Die Einführung des ersten (benzylichen) Stereozentrums stellt einen der wichtigsten Schritte (den chirogenen Schritt) der gesamten Synthese dar und sollte deshalb im Vorfeld genauer untersucht und optimiert werden. Als Ausgangspunkt dafür diente eine Vorschrift von Hayashi,^[48] in der simples Styrol (**17**) in 1,2-Dimethoxyethan bei -78 °C mit Catecholboran (HBCat) und einem *in-situ* generierten Katalysatorsystem aus $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und (*R*)-BINAP umgesetzt wird.



Schema 8. Asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung der Styrole **17** und **18** unter Verwendung chiraler Liganden des Typs **13**.

Um ein isolierbares und somit synthetisch und analytisch besser handhabbares Bor-Derivat zu erhalten, sollte das Primärprodukt der Hydroborierung direkt mit Pinakol zur entsprechenden Bor-Verbindung **19** umgeestert werden (Schema 8).^[49] Hiermit wird auch die Angabe isolierter Ausbeuten ermöglicht, was in vielen Screenings aufgrund des höheren Zeitaufwandes vernachlässigt wird, aber oftmals grundlegend für die Reproduzierbarkeit der angegebenen Ausbeuten ist.

Wie schon in Kapitel 1.2 erwähnt, wurden in der Arbeitsgruppe Schmalz kürzlich diverse chirale Phosphit-Phosphan-Liganden des Typs **13** entwickelt^[45] und einige davon bereits in der enantioselektiven Hydroborierung von Styrol getestet. Aufgrund vielversprechender erster Ergebnisse galt es, eine Vielzahl dieser Liganden einem Screening zu unterwerfen (siehe Abbildung 17, Abschnitt 3.1.1) – zunächst für die Hydroborierung von simplem Styrol, aber auch des komplexeren Derivates **18** (Schema 8). Zusätzlich könnten, falls die erhaltenen Ergebnisse es notwendig machten, Reaktionsbedingungen wie z.B. die Temperatur im Zuge einer Optimierung variiert werden.

Der Ligand, welcher sich in diesem Screening insbesondere im Hinblick auf Enantioselektivität als auch im Hinblick auf Ausbeute und Regioselektivität als besonders effizient erweisen sollte, sollte seine Anwendbarkeit im zweiten Teil dieser Arbeit in der Totalsynthese biologisch aktiver Diterpene unter Beweis stellen.

2.2 SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER DITERPENOIDE DES PSEUDOPTEROSIN-TYPS

Zweifelsfrei liegt die größte synthetische Herausforderung bei der Synthese von Verbindungen der Amphilectane, wie z.B. den Pseudopterosinen, dem Pseudopteroxazol oder auch den Helioporinen (Abbildung 16, siehe auch Kapitel 1.1) im stereoselektiven Aufbau des Hydrophenalen-Gerüsts mit insgesamt drei benzyllischen und einem homobenzyllischen Chiralitätszentrum sowie einem vollständig substituierten Aromaten. Desweiteren besteht aufgrund der bereits existierenden – wenn auch nur bedingt zufriedenstellenden – Totalsynthesen ein verhältnismäßig hoher Anspruch an die Gesamteffizienz der geplanten Synthese.

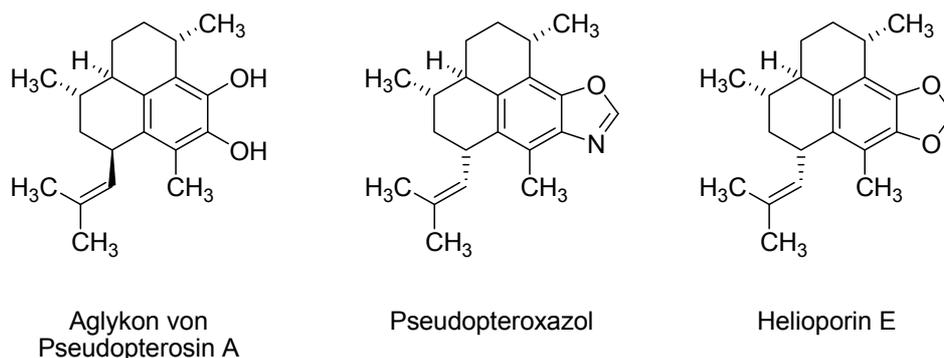
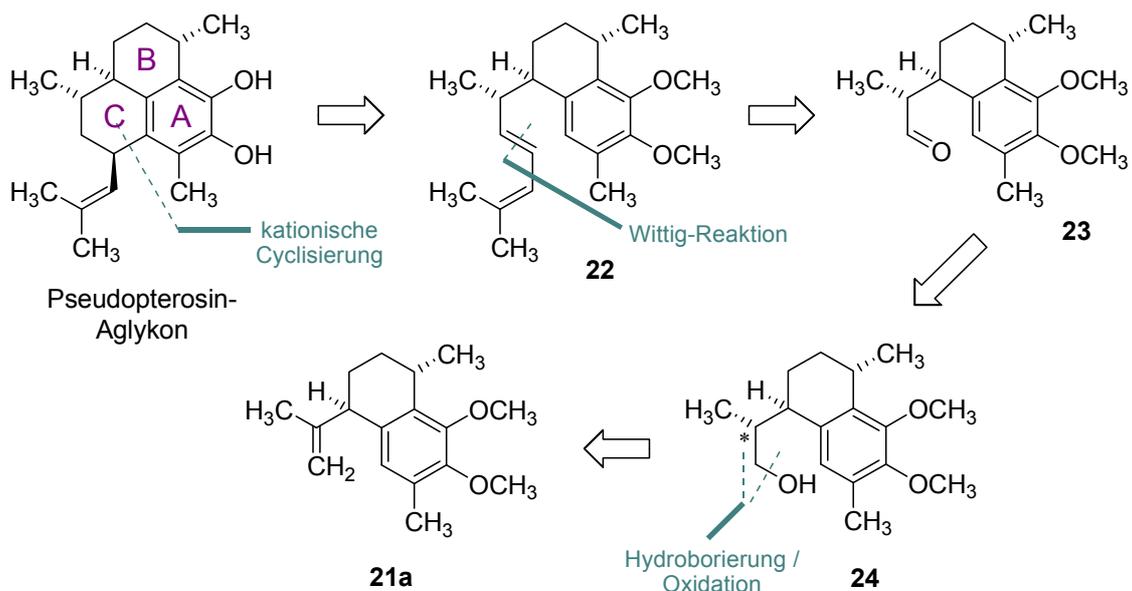


Abbildung 16. Beispielhafte Vertreter mariner Diterpenoide mit Amphilectan-Struktur.

Durch die in Kapitel 2.1 beschriebene Optimierung der chirogenen Hydroborierung sollte ein enantioselektiver Zugang zu dieser Art von Molekülen geschaffen werden, der sich gemäß der in Schema 9 und Schema 10 dargestellten Retrosynthese einer begrenzten Anzahl von Transformationen bedienen sollte. Der Bicyclus **21a** – das Dimethoxy-Derivat der antiinfektiven Calamenene – wurde dabei als Schlüssel-Intermediat angesehen, welches in nur fünf Schritten zum Zielmolekül führen sollte (Schema 9). Es war selbstverständlich, dass die Alkohol-Funktionen im Zielmolekül in geschützter Form eingeführt werden müssen; hierfür boten sich Methylether an, die aufgrund ihrer Stabilität für eine Mehrstufen-Synthese bestens geeignet sind. Ihre Spaltung erfolgte demnach im letzten Schritt der Synthese. Der vorausgehende Ringschluss zum Tricyclus sollte durch eine kationische Cyclisierung des Diens **22** erreicht werden, wobei sich hier die Frage aufwirft, ob dies mit einer bestimmten Diastereoselektivität erfolgen wird. Darauf lag allerdings nicht unser Hauptaugenmerk, da dies das einzige Chiralitätszentrum des Moleküls darstellt, von dem beide Diastereoisomere in der natürlichen Reihe oben genannter Amphilectane existieren. Die Geometrie des durch Wittig-Reaktion einzuführenden Diens sollte keinen Einfluss auf die Selektivität haben, da davon auszugehen ist, dass der Ringschluss über eine kationische Zwischenstufe verläuft. Auf den ersten Blick scheint das Stereozentrum in α -Position zur Carbonylgruppe des Aldehydes **23** bei der Olefinierung von einer möglichen Epimerisierung bedroht zu sein. Dass die Wittig-Reaktion dennoch mit guter Ausbeute gelingen kann, konnte Corey an einem sehr ähnlichen System beweisen.^[27]



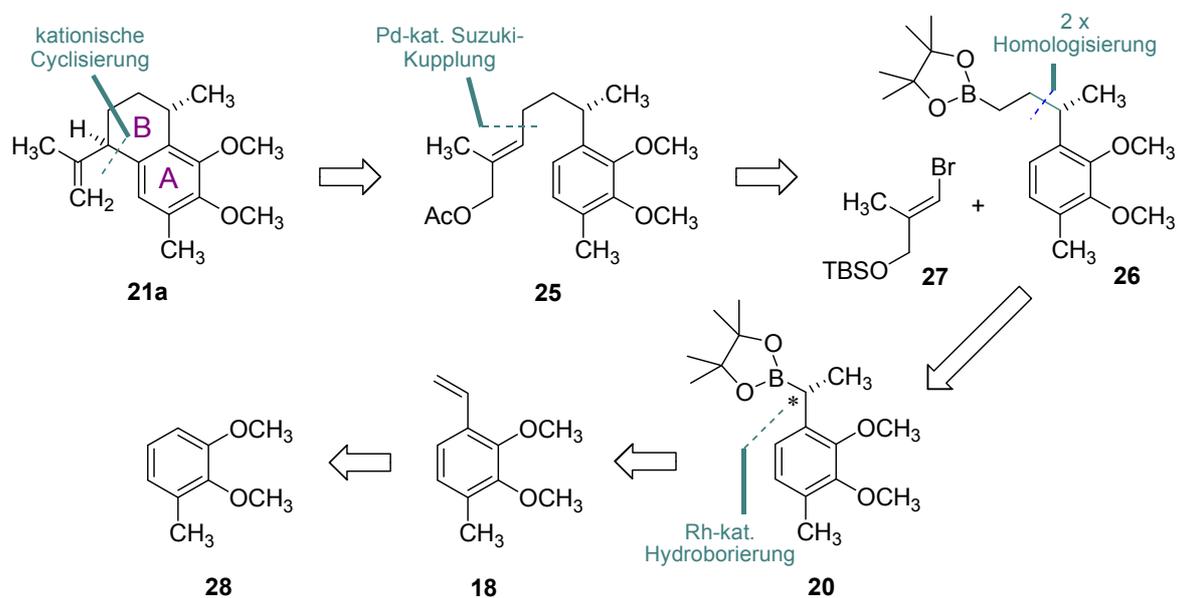
Schema 9. Die Retrosynthese des Pseudopterisin-Aglykons führt zum Calamenen **21a** als zentrale Zwischenstufe.

Zur Einführung der Carbonylgruppe wurde eine diastereoselektive Hydroborierung des Calamenen-Derivates **21a** angestrebt, gefolgt von einer *in-situ*-Oxidation zum Alkohol **24** und einer weiteren Oxidation zum Aldehyd **23**.

Für die Schlüsselverbindung **21a** wiederum wurde die in Schema 10 aufgeführte Retrosynthese entwickelt. Der B-Ring würde dabei mittels einer intramolekularen Friedel-Crafts-Cyclisierung einer Verbindung des Typs **25** aufgebaut, wofür eine Abgangsgruppe, wie z.B. ein Acetat, erforderlich ist. Da eine Voraussage der Diastereoselektivität nicht möglich erschien, stellte die Transformation ein „Risiko“ dar. Durch Suzuki-Kupplung des Borolans **26** mit dem Vinylbromid **27** könnte das Gerüst der Cyclisierungsvorstufe konstruiert werden, und gleichzeitig könnte die Anwendbarkeit der von T. Fey^[47] entwickelten Synthesesequenz „enantioselektive Hydroborierung – doppelte Homologisierung – Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung“ in einer komplexeren Synthese demonstriert werden.

Um die asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung mit einem effizienten Katalysatorsystem (siehe Kapitel 2.1) durchführen zu können, war die Herstellung des Styrol-Derivates **18** notwendig, das ausgehend von 3-Methylveratrol (**28**) über den entsprechenden aromatischen Aldehyd (*via ortho*-Lithiierung) und dessen anschließende Olefinierung zugänglich sein sollte.

Somit wurde eine eher ungewöhnliche Synthesestrategie zum Aufbau der tricyclischen Zielstrukturen angestrebt, die sich – im Gegensatz zu den meisten bestehenden Totalsynthesen dieser Art von Verbindungen – nicht dem *chiral Pool* bedient und dem formalen Ringaufbauschema A→AB→ABC folgt.



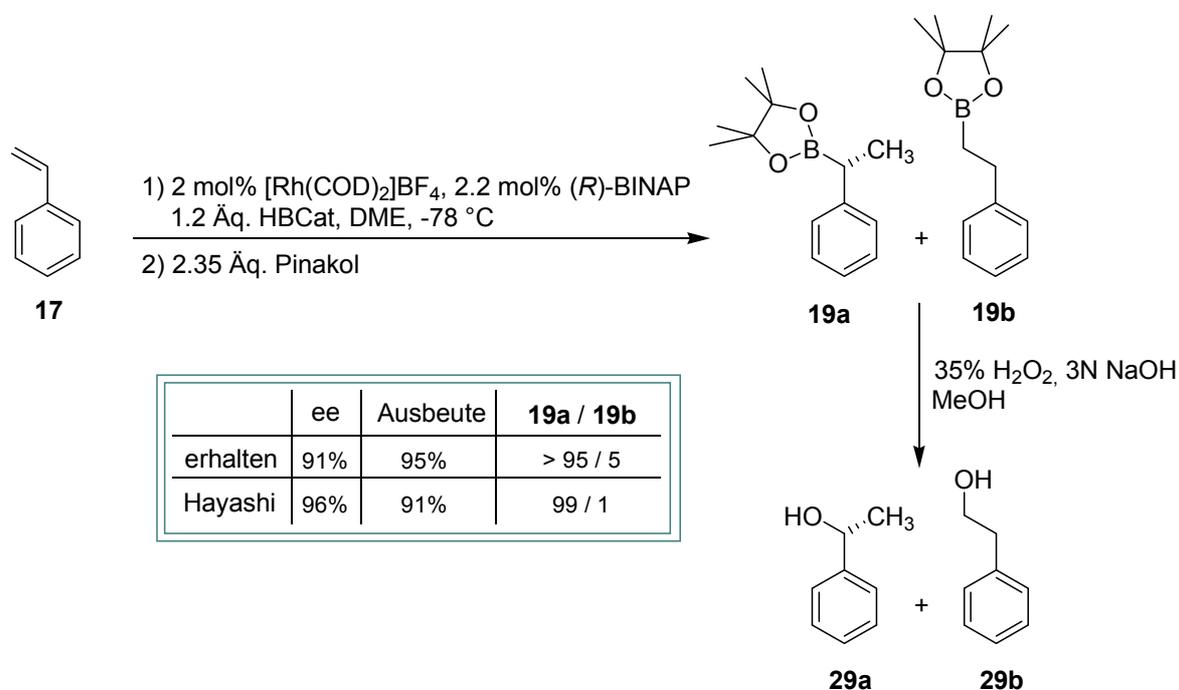
Schema 10. Retrosynthese der Schlüsselverbindung **21a**.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 LIGANDENSCHREIBUNG FÜR DIE ASYMMETRISCHE RH-KATALYSIERTE HYDROBORIERUNG

3.1.1 ENANTIOSELEKTIVE HYDROBORIERUNG VON STYROL

Der erste Schritt eines jeden Screenings sollte die Etablierung einer Kontrollreaktion sein, in der die Qualität der verwendeten Chemikalien und analytischen Geräte sowie der eigenen Arbeitstechnik durch Reproduzierung bekannter Ergebnisse getestet wird. Dazu bot sich in diesem Fall die Wiederholung der asymmetrischen Hydroborierung von Styrol mit kommerziell erhältlichem (*R*)-BINAP unter Hayashi's Bedingungen^[48] an (Schema 11) – jedoch unter Ermittlung isolierter Ausbeuten. Die Ergebnisse waren zufriedenstellend: die erhaltene Regioselektivität von **19a/19b** > 95/5 (maximale Genauigkeit bei Bestimmung mittels NMR) war vergleichbar mit der von Hayashi angegebenen, genauso wie die Ausbeute von 95%. Der Enantiomerenüberschuss betrug 91%, d.h. 5% weniger als erhofft (96% ee bei Hayashi), was aber dennoch in unserem Toleranzbereich lag.



Schema 11. Asymmetrische Hydroborierung von Styrol (**17**) mit (*R*)-BINAP als chiraalem Ligand und Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit denen von Hayashi.

Die zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler GC notwendige Oxidation zu den entsprechenden Alkoholen verlief nicht immer quantitativ, weshalb die Bestimmung der Ausbeute auf der Stufe der durch Säulenchromatographie aufgereinigten Borolane **19a** und **19b** erfolgte. Das Verhältnis der Regioisomere wurde aus dem Roh-NMR-Spektrum dieses Gemisches bestimmt.

Wie sich im Verlauf der folgenden Experimente herausstellte, war eine kleinere Änderung des Protokolls notwendig. In einigen Fällen kam es zu einer stark verlangsamten, unvollständigen Umesterung, die jedoch durch Zusatz von festem Pinakol – statt einer Lösung in THF, wie in Cruddens Vorschrift^[49] verwendet – vermieden werden konnte. Nun waren die Weichen für die Durchführung der angestrebten Screeningexperimente mit den Liganden aus Abbildung 17 gestellt.

Die Ergebnisse des Ligandenscreenings sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Sie beziehen sich auf die in Schema 11 angegebenen Bedingungen und eine Ansatzgröße von 2 mmol Styrol. Einige der aufgeführten Liganden wurden nicht im Zuge dieser Arbeit getestet, sondern nur zu Vergleichszwecken mit aufgelistet. Die zugehörige Quelle ist jeweils angegeben. Es sei darauf hingewiesen, dass in diesen Fällen keine Umesterung vorgenommen wurde, sondern eine direkte *in-situ*-Oxidation zum Alkohol **29**. Die Ansatzgröße betrug 1 mmol Styrol.

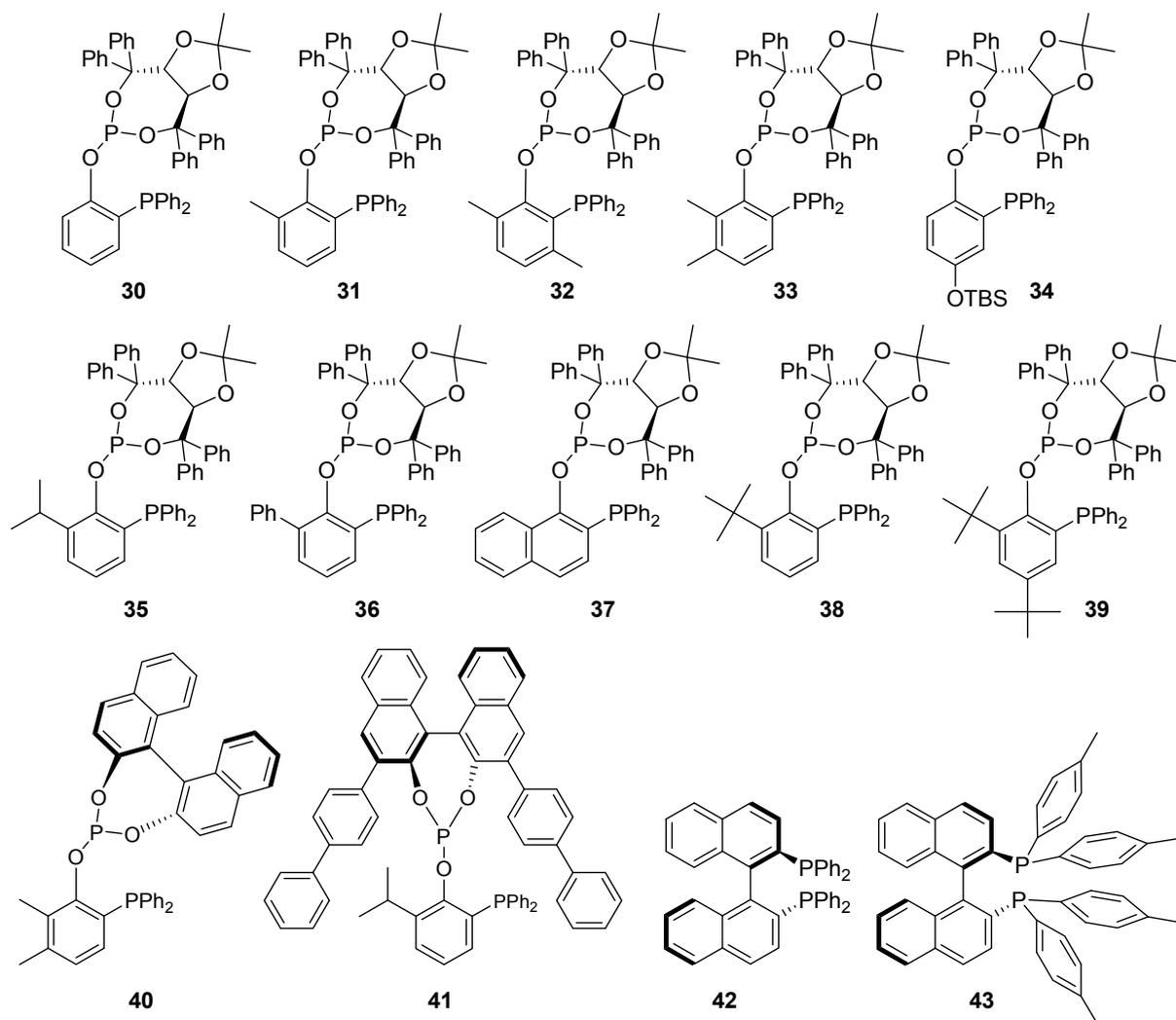


Abbildung 17. Getestete, chirale *P,P*-Liganden für die enantioselective Hydroborierung von Styrol.

Es lässt sich erkennen, dass neben kommerziell erhältlichem (*R*)-BINAP (**42**) lediglich der Naphthyl-Ligand **37** einen synthetisch nutzbaren Enantiomerenüberschuss von über 90% bewirken konnte, der allerdings mit einer moderaten Ausbeute von 63% verbunden war (siehe Tabelle 1); an dritter Stelle folgte das ebenfalls kommerzielle *p*-Toluol-Derivat des BINAP's **43** mit 80% ee und der OTBS-substituierte Ligand **34** mit 77% ee. Interessanterweise zeigen diese Liganden gleichzeitig auch die besten Regioselektivitäten in der gemessenen Serie. Alle anderen Verbindungen induzieren eine recht schwache bis hin zu einer invertierten Enantioselectivität im Falle sterisch anspruchsvoller Substituenten wie Phenyl- (**36**) oder *tert*-Butylgruppen (**38**, **39**).

Tabelle 1. Ergebnisse des Ligandenscreenings von Styrol: i) Ausbeute mittels GC unter Verwendung eines internen Standards bestimmt.

	Ligand	ee [%]	Ausbeute [%]	Konfiguration	19a/19b	Experiment
1	30	65	62	(<i>R</i>)	88/12	Dissertation F. Blume ^[45b]
2	31	25	53	(<i>R</i>)	50/50	diese Arbeit
3	32	30	98	(<i>R</i>)	80/20	diese Arbeit
4	33	24	81	(<i>R</i>)	64/36	diese Arbeit
5	34	77	81	(<i>R</i>)	95/5	Dissertation F. Blume ^[45b]
6	35	13	64	(<i>R</i>)	50/50	diese Arbeit
7	36	41	91	(<i>S</i>)	65/35	diese Arbeit
8	37	91	63 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	95/5	Dissertation F. Blume ^[45b]
9	38	27	98 ⁱ⁾	(<i>S</i>)	58/42	unveröffentlichte Ergebnisse ^[50]
10	39	41	84 ⁱ⁾	(<i>S</i>)	64/36	unveröffentlichte Ergebnisse ^[50]
11	41	5	57 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	88/12	unveröffentlichte Ergebnisse ^[50]
12	42	91	95	(<i>R</i>)	> 95/5	diese Arbeit
13	43	80	74	(<i>R</i>)	> 95/5	diese Arbeit

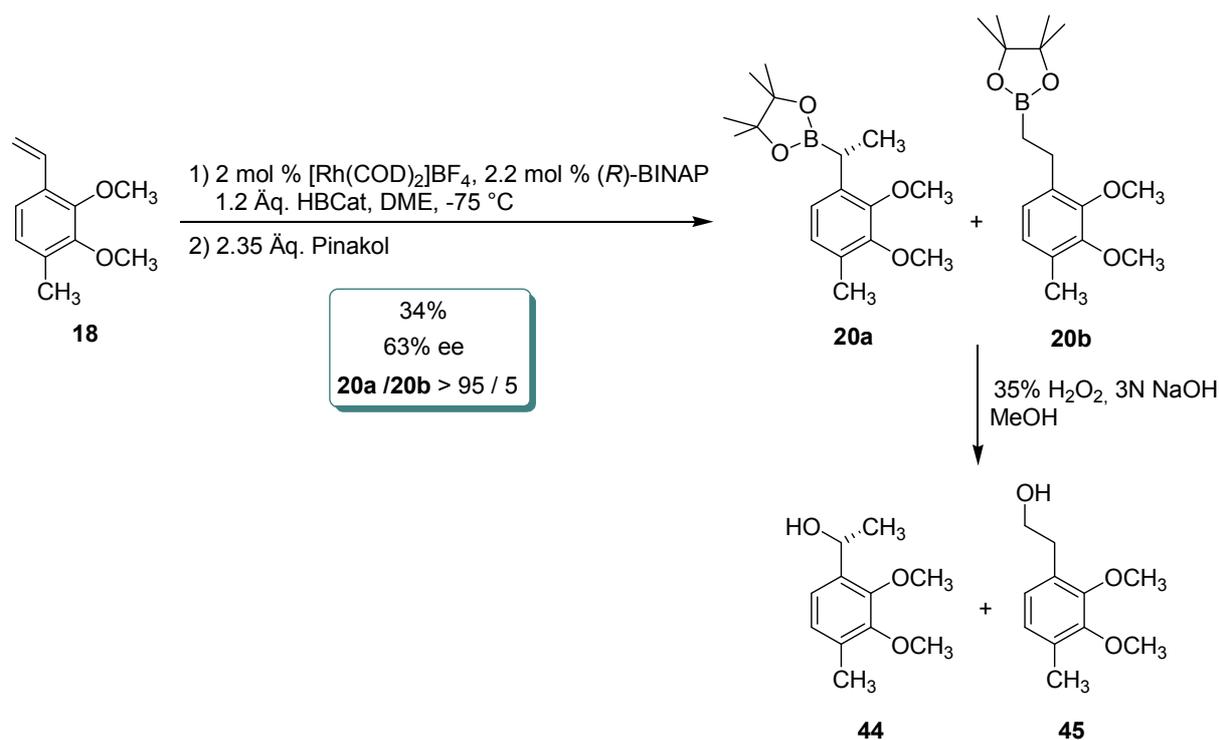
Somit lässt sich zusammenfassen, dass im Falle von Styrol keiner der neuen chiralen Phosphit-Phosphan-Liganden den Anforderungen an eine effiziente Katalyse gerecht werden konnte. Die höchste Enantioselektivität – verbunden mit der besten Ausbeute und hoher Regioselektivität – lieferte einfaches (*R*)-BINAP.

Es ist bis heute eine große Herausforderung geblieben, allgemeingültige Modelle zur Voraussage eines wirksamen Katalysatorsystems einzuführen, wodurch der Laboralltag der meisten Katalyse-Chemiker immer noch durch „*trial and error*“ bestimmt wird. So wurde auch für diese Arbeit eine weitere Screening-Serie mit dem für die Synthese oben genannter Diterpenoide avisierten komplexeren Styrol-Derivat **18** angestrebt.

3.1.2 ENANTIOSELEKTIVE HYDROBORIERUNG DES SUBSTITUIERTEN STYROL-DERIVATES **18**

Unser Vorhaben verlangte zunächst einmal die Synthese des Styrol-Derivates **18**, auf die an dieser Stelle jedoch nicht im Detail eingegangen werden soll. Ihre Beschreibung ist in Kapitel 3.2.1 zu finden.

Mit dem gewünschten Substrat in der Hand wurde schließlich eine erste Testreaktion durchgeführt, in der Verbindung **18** unter den gleichen Bedingungen wie zuvor Styrol (**17**) hydroboriert wurde. Als chiraler Ligand wurde (*R*)-BINAP zugesetzt, und zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden die Borolane **20a** und **20b** nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie zwecks (Ausbeutebestimmung) zu den entsprechenden Alkoholen **44** und **45** oxidiert (Schema 12).



Schema 12. Enantioselective Hydroborierung von Verbindung **18** mit (*R*)-BINAP (**42**) als chiraalem Ligand.

Das Ergebnis war ein moderater Enantiomerenüberschuss von 63% bei einem hohen Regioisomerenüberschuss, aber enttäuschender Ausbeute von nur 34%.

Um die Auswirkungen einer Temperaturveränderung auf die Ausbeute zu untersuchen, wurde die Hydroborierung auf gleiche Art und Weise wiederholt; jedoch wurde das Reaktionsgefäß

nach Zugabe von Catecholboran bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sofort in ein auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperiertes Kältebad getaucht, und das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur gehalten. Entgegen unserer Erwartungen stieg dadurch nicht nur die Ausbeute, sondern auch der ee auf 81%. Motiviert durch dieses Resultat wurden eine Reihe von Experimenten zur Bestimmung des Temperatureinflusses auf die Enantioselektivität der Reaktion durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Einfluss der Temperatur auf die Enantioselektivität bei der Hydroborierung von Verbindung **18** mit (*R*)-BINAP: i) Reaktion mit direkter *in-situ*-Weiteroxidation der Borolane **20** zu den Alkoholen **44** und **45** ohne Isolierung und Ausbeutebestimmung.

	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	ee [%]	Ausbeute [%]
1	-5	59	i)
2	-20	77	i)
3	-30	63	74
4	-40	82	i)
5	-45	89	83
6	-50	81	81
7	-75	63	34

Bei Erhöhung der Temperatur von $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ war ein steter Anstieg des erhaltenen Enantiomerenüberschusses um 26% zu verzeichnen, wohingegen bei weiterer Temperaturzunahme auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Enantioselektivität im großen und ganzen wieder um 30% absank (Ausnahme: Ausreißer bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Somit scheint für diese Reaktion ein Temperaturfenster zu existieren, in dem interessanterweise sowohl die beste Ausbeute erhalten wird als auch die Übertragung der chiralen Information am günstigsten zu sein scheint. Eine zu erwartende stetige Erhöhung des Enantiomerenüberschusses bei Temperaturenniedrigung war hier nicht zu beobachten.

In den darauffolgenden Versuchen wurde dies ausgenutzt und die Reaktionstemperatur möglichst genau auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingestellt. An dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass sowohl die Ausbeute als auch der ee von 89% für die asymmetrische Hydroborierung von **18** mit (*R*)-BINAP als chiraalem Ligand bei dieser Temperatur insgesamt viermal reproduziert werden konnten, und zwar auch bei einer Ansatzgröße von 3 g des Styrol-Derivates **18**.

Unter diesen optimierten Bedingungen sollte nun auch das Leistungspotential der bereits in Abschnitt 3.1.1 (Abbildung 17) vorgestellten chiralen *P,P*-Liganden für dieses höher substituierte System bestimmt werden. Tabelle 3 zeigt die dazu erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 3. Ergebnisse des Ligandenscreenings für das Styrol-Derivat **18** gemäß Schema 12 bei -45 °C: i) isolierte Ausbeute, ii) Reaktion ohne Aufreinigung der Borolane **20** und somit ohne Ausbeutebestimmung.

	Ligand	ee [%]	Ausbeute [%]	Konfiguration	19a/19b
1	30	67	ii)	(<i>R</i>)	85/15
2	31	85	72 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	84/16
3	32	10	ii)	(<i>R</i>)	62/38
4	33	93	80 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	87/13
5	34	58	ii)	(<i>R</i>)	75/25
6	35	53	ii)	(<i>R</i>)	80/20
7	36	4	ii)	(<i>S</i>)	74/26
8	37	75	70 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	78/22
9	38	43	ii)	(<i>S</i>)	81/19
10	39	35	ii)	(<i>S</i>)	78/22
11	40	28	ii)	(<i>R</i>)	59/41
12	41	1	63 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	67/33
13	42	89	83 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	> 95/5
14	43	76	52 ⁱ⁾	(<i>R</i>)	88/12

Zu unserer Überraschung wurden mit dem substituierten Styrol-Derivat **18** nicht nur mit (*R*)-BINAP (Zeile 13) gute Enantioselektivitäten erreicht; auch die Liganden **31** und **33** lagen mit 85% ee bzw. 93% ee in einem ähnlich hohen Bereich, bei sehr zufriedenstellenden Ausbeuten und Regioselektivitäten für ein *ortho*-substituiertes, also sterisch gehindertes Substrat. Tatsächlich scheint der *ortho*-dimethylsubstituierte TADDOL-Ligand **33** ein sehr gut passender Chiralitätsüberträger für speziell dieses System darzustellen, denn er überstieg hier sogar BINAP in seiner Wirkung, wohingegen er bei der Hydroborierung von Styrol lediglich einen schwachen Enantiomerenüberschuss von 24% mit einem mäßigen Regioisomerenverhältnis von 64/36 bewirkte. Auch hier konnte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch vielfache Wiederholung der Reaktion (mit Ansatzgrößen bis zu 1.6 g des Styrol-Derivates **18**) bewiesen werden. Die resultierenden Chromatogramme nach

racemischer (Verwendung von *rac*-BINAP) sowie asymmetrischer Hydroborierung (Verwendung des chiralen Liganden **33**) bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ sind in Abbildung 18 dargestellt.

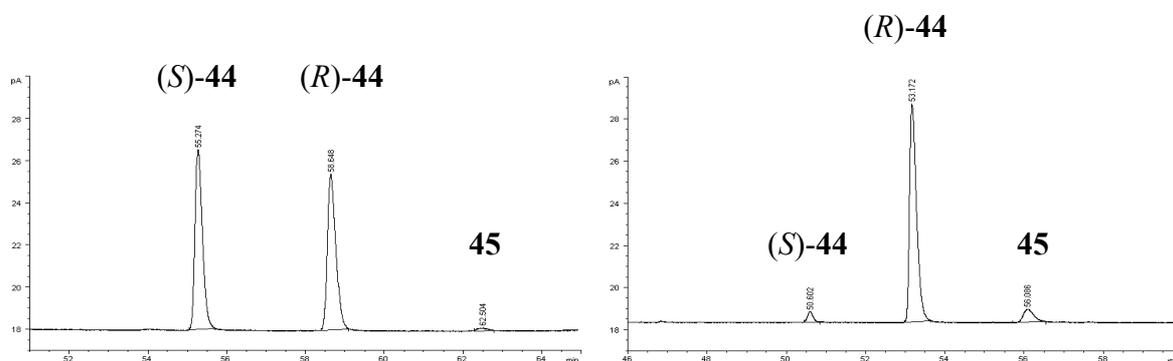


Abbildung 18. Chromatogramme der Produktgemische der Hydroborierung von **18** mit *rac*-BINAP (links) und der enantioselectiven Hydroborierung von **18** mit dem chiralen Liganden **33** bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Desweiteren kann zusammengefasst werden, dass die Position *ortho* zur Diphenylphosphin-Gruppe offensichtlich besser unsubstituiert bleiben sollte, wie der starke Abfall der Selektivität auf 10% bei Verwendung des Liganden **32** (Zeile 3) zeigt. Auch der sterische Anspruch des Substituenten *ortho* zur Phosphit-Gruppe scheint einen grundlegenden Einfluss zu haben: je räumlich anspruchsvoller er ist, desto mehr geht der Enantiomerenüberschuss zurück. Außerdem ist bezüglich der erhaltenen Konfigurationen eine Kohärenz zu beobachten zwischen dem Screening mit einfachem Styrol und seinem substituierten Derivat: in beiden Fällen sind es die selben Liganden **36**, **38** und **39**, welche eine (*S*)-Konfiguration im Produkt induzieren (Zeile 7, 9 und 10).

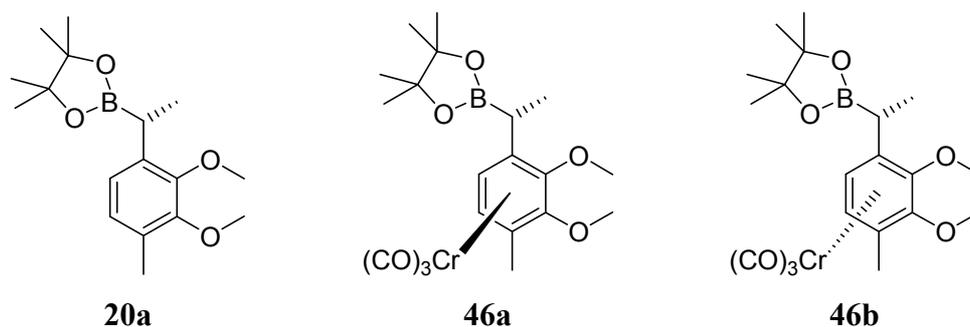
Eine kleinere sterische Abschirmung scheint nichtsdestotrotz von Vorteil zu sein, wie ein Vergleich der komplett unsubstituierten Verbindung **30** und den Methyl-Derivaten **31** und **33** zeigt (Zeile 1, 2 und 4).

Zum Vergleich sollte mit dem chiralen Liganden **33** ebenfalls die Abhängigkeit der Enantioselectivität von der Temperatur bestimmt werden. Auch mit diesem Ligand wurde eine maximale Enantioselectivität bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht (Tabelle 4).

Tabelle 4. Einfluss der Temperatur auf die Enantioselektivität bei der Hydroborierung von Verbindung **18** mit dem chiralen Liganden **33**.

	Temperatur [°C]	ee [%]
1	-5	79
2	-20	91
3	-30	78
4	-40	88
5	-45	93
6	-50	88

Bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration des Produktes **20a** konnte nicht wie bei Styrol auf den Vergleich mit einem Alkohol bekannter Konfiguration zurückgegriffen werden; deshalb wurde entschieden, durch Umsetzung des aromatischen Borolans mit $\text{Cr}(\text{CO})_6$ (Schema 13) einen kristallinen $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Komplex (**46**) zu erzeugen. Das Hauptdiastereomer konnte durch Röntgenkristallographie strukturell analysiert werden. Mit Hilfe des Chromatoms als Schweratom wurde die vermutete (*R*)-Konfiguration bestätigt. Die resultierende Röntgenstruktur ist in Abbildung 19 gezeigt.



Schema 13. Herstellung des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierten Aromaten **46** zur Bestimmung der Konfiguration des benzylichen Stereozentrums mittels Röntgenstrukturanalyse; Reagenzien und Bedingungen: a) 1.2 Äq. $\text{Cr}(\text{CO})_6$, $\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF}$, 19 h, Rückfluss.

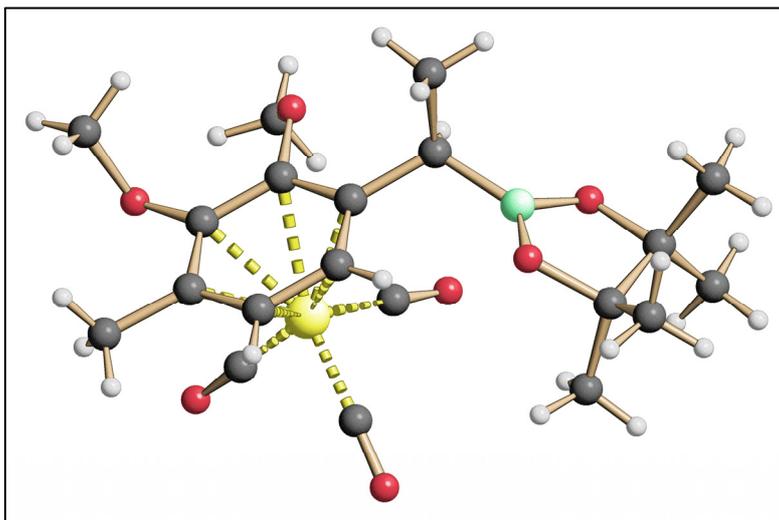


Abbildung 19. Struktur von Verbindung **46a** im Kristall.

3.2 SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER DITERPENOIDE DES PSEUDOPTEROSIN-TYPS

Im folgenden wird die Synthese der beiden Pseudopterosin-Aglykon-Dimethylether **47a** und **47b** vorgestellt, die gleichzeitig auch als formale Totalsynthese von Pseudopterosin A (**48**) aufgefasst werden kann (Abbildung 20).

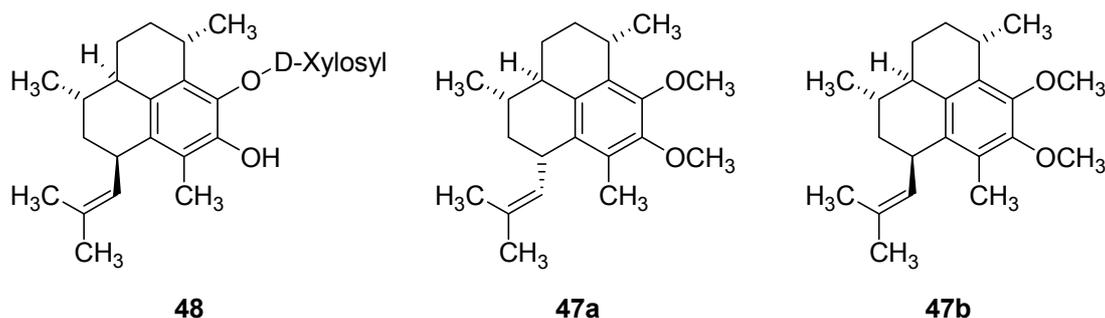
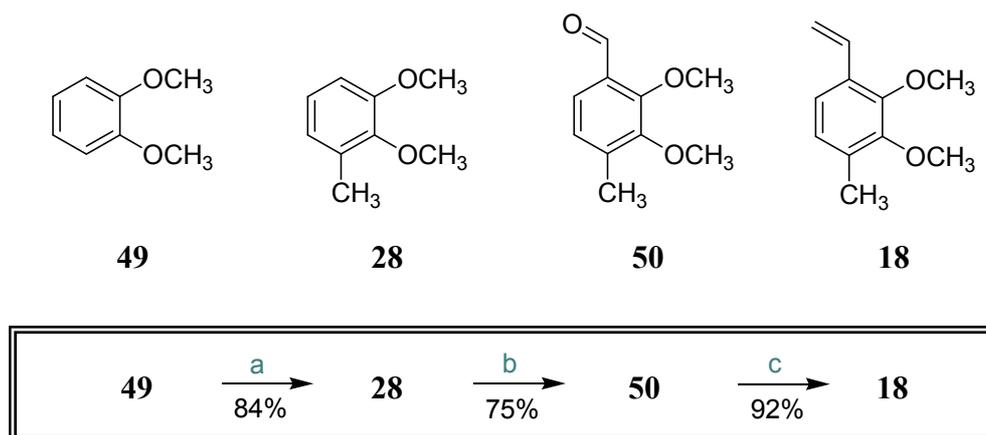


Abbildung 20. Pseudopterosin A (**48**) und die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Dimethylether **47a** und **47b** des Pseudopterosin-Aglykons.

3.2.1 SYNTHESE DES SUBSTITUIERTEN STYROL-DERIVATES 18

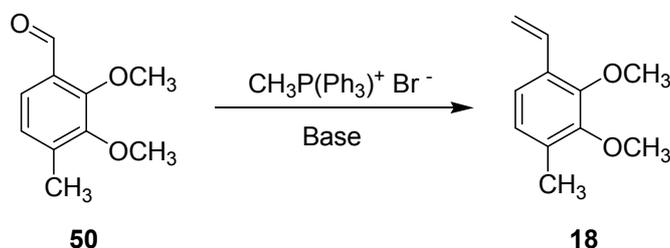
Um den vierfach substituierten Aromaten **18** herzustellen, war es sinnvoll, sich der etablierten *ortho*-Metallierungs-Chemie zu bedienen und vom kommerziell erhältlichen 3-Methylveratrol (**28**) auszugehen. Da dieses im Laufe der Versuche im Multigramm-Maßstab benötigt wurde, sollte es ausgehend von preisgünstigem Veratrol (**49**) selbst hergestellt werden, was auch problemlos und in ausreichenden Mengen gelang. So wurde **49** durch eine erste *ortho*-Lithierung mit *n*-BuLi und Alkylierung mit Methyljodid sowie einer sich anschließenden zweiten *ortho*-Lithierung mit *t*-BuLi und Abfangen der Aryl-Lithium-Verbindung mit DMF nach hydrolytischer Aufarbeitung der aromatische Aldehyd **50** erzeugt (Schema 14).



Schema 14. Darstellung des Vinylaromaten **18**. Reagenzien und Bedingungen: a) 1.2 Äq. *n*-BuLi, TMEDA, THF, 5 °C → RT, 3.5 h, dann -78 °C, 1.2 Äq. MeI, 1 h bei 0 °C, 17 h bei RT; b) 1.2 Äq. *t*-BuLi, TMEDA, Et₂O, 5 °C → RT, 13 h, dann 5 °C, 2 Äq. DMF, 30 min RT; c) 1 Äq. Nysted-Reagenz, THF, 5 °C, 0.4 Äq. BF₃ · OEt₂, 10 min.

Die Umwandlung der Aldehyd- in eine Vinyl-Gruppe durch Wittig-Olefinierung gelang unter gängigen Bedingungen nur in niedrige Ausbeuten – trotz (laut DC-Kontrolle) quantitativen Umsatzes – oder aber nur zurückgewonnenes Ausgangsmaterial (Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse der Wittig-Olefinierung des Aldehyds **50**.



	Base	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ergebnis
1	NaOH	85	1,4-Dioxan/H ₂ O	13 h	100% 50
2	LHMDS	23	THF	15 min	50% 18

Ein mehr als zufriedenstellendes Ergebnis lieferte schließlich eine Methode von Matsubara^[51], die Aldehyde oder Ketone^[52] mittels des sogenannten Nysted-Reagenzes^V (Abbildung 21) in

^V Kommerziell erhältlich bei *Aldrich*: 44 €/200 ml (20 %ige Suspension in THF), Herstellung des Reagenzes möglich unter Verwendung von Zink-Blei-Paar oder mit HCl aktiviertem Zink (siehe ^[51b]).

ihre methylenierten Analoga überführt. Die Anwendung der Vorschrift auf Verbindung **50** lieferte das gewünschte Styrol **18** in 92% Ausbeute.

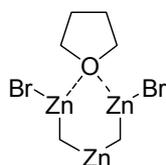
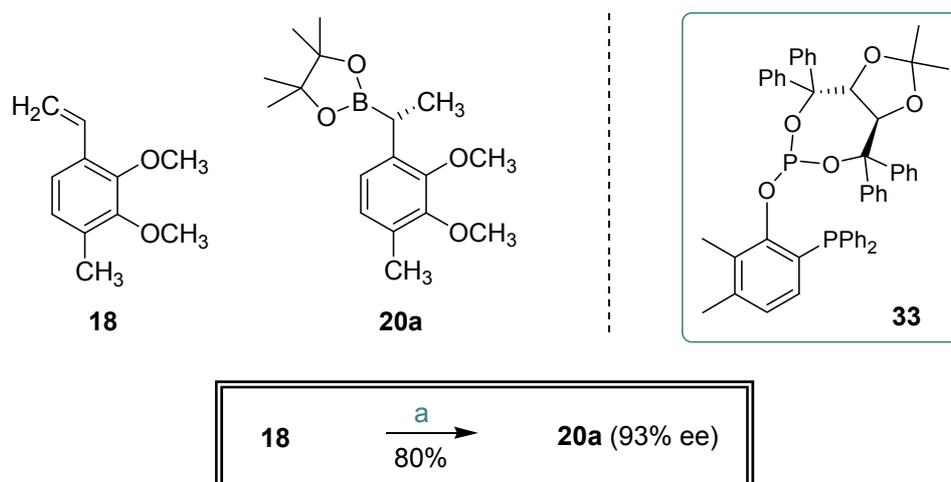


Abbildung 21. Kommerziell erhältliches Nysted-Reagenz zur Methylenierung von Aldehyden und Ketonen.

Es ist wahrscheinlich, dass das hohe Methylenierungs-Potential des Nysted-Reagenzes auf die Existenz zweier *gem*-dimetallischer Untereinheiten in einem einzelnen Molekül zurückzuführen ist. Obwohl diese Trizink-Verbindung schon seit über 30 Jahren bekannt ist und auch ihre Reaktivität^[53] erforscht wurde, ist der Mechanismus dieser Reaktion bis heute ungeklärt geblieben.

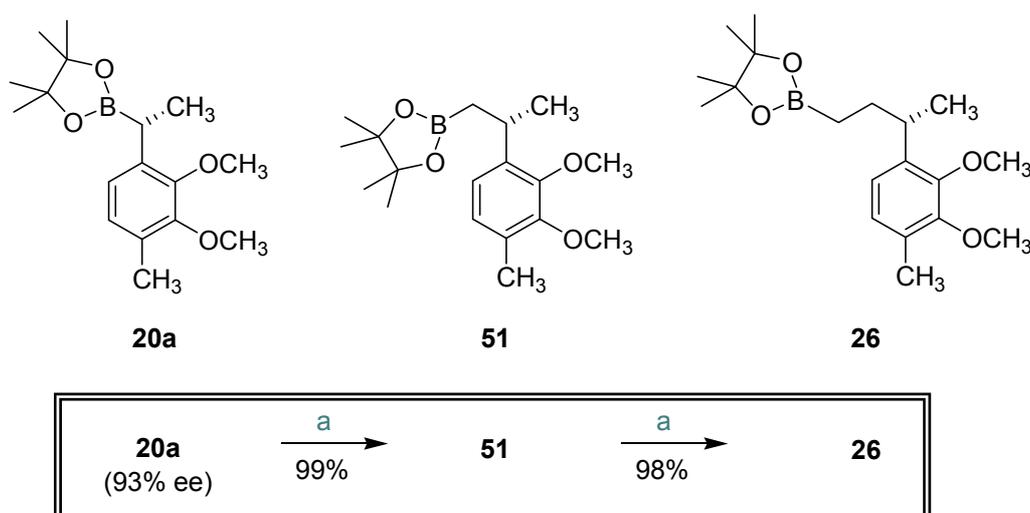
3.2.2 HYDROBORIERUNG, HOMOLOGISIERUNG UND SUZUKI-KUPPLUNG

Die Rh-katalysierte enantioselektive Hydroborierung des Styrols **18** wurde bereits eingehend in Kapitel 3.1.2 erläutert; die optimierten Bedingungen seien an dieser Stelle noch einmal in Schema 15 zusammengefasst.



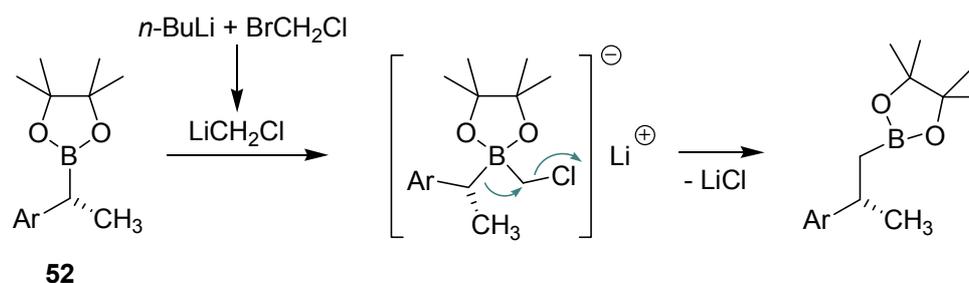
Schema 15. Optimierte Bedingungen für die enantioselektive Hydroborierung von Verbindung **18**; Reagenzien und Bedingungen: a) i) 2 mol % $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 2.2 mol % **33**, DME, 1 h, RT; ii) 1 Äq. **18**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.1 Äq. HBCat, 2.5 h, $-45\text{ }^\circ\text{C}$; iii) 2.35 Äq. Pinakol, RT, 18 h.

Um den weiteren Aufbau des Molekülgerüsts mittels Pd-katalysierter Suzuki-Kupplung gestalten zu können, wurde eine Homologisierung des Borolans **20a** dazwischen geschaltet.^{[49],[54]} Die direkte Kupplung benzylicher Borolane (sekundäre Bor-Spezies) liefert in der Regel schlechte Ausbeuten durch die Entstehung von Nebenprodukten, oder aber es besteht Racemisierungsgefahr, da das Stereozentrum selbst bei der Reaktion involviert ist.^[47] Damit dies vermieden wird und die mittels Suzuki-Kupplung einzuführende Doppelbindung in der richtigen Position generiert wird, wurde diese CH₂-Insertion zweifach durchgeführt (Schema 16).



Schema 16. Doppelte Homologisierung des Borolans **20a**. Reagenzien und Bedingungen:
 a) 1.45 Äq. BrCH₂Cl, THF, dann 1.35 Äq. *n*-BuLi, -90 °C → RT, 18 h.

Mechanistisch gesehen beinhaltet die Homologisierung den nucleophilen Angriff des *in-situ* erzeugten Chlormethylolithiums am Boratom und eine anschließende Umlagerung des gebildeten Anions unter Abspaltung von LiCl (Schema 17). Dabei bleibt die vorgegebene Konfiguration komplett erhalten.



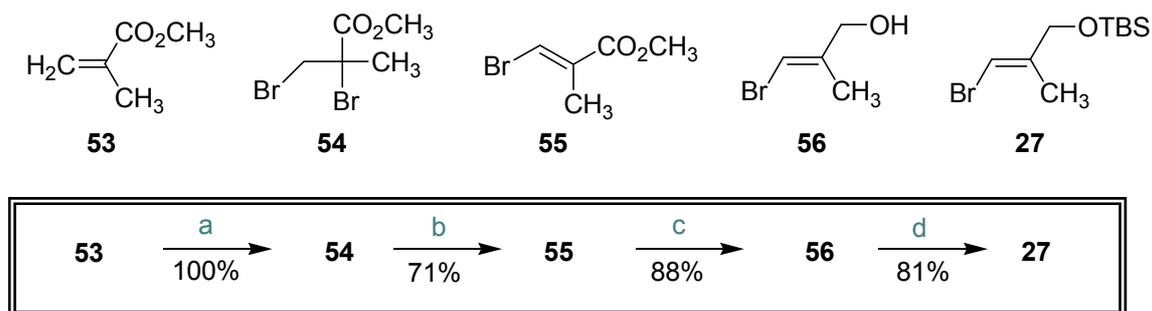
Schema 17. Mechanismus der Homologisierung von Pinakolboronaten des Typs **52**.

Damit eine sichere Reproduzierbarkeit der Homologisierungsreaktion gegeben ist, erwies es sich von großer Wichtigkeit, die Zugabe des *n*-Butyllithiums gleichmäßig, sehr langsam und unter strikter Temperaturkontrolle durchzuführen. Falls die Temperatur dabei $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ übersteigt oder durch zu schnelles Zutropfen ($> 37\text{ }\mu\text{l}/\text{min}$) ein lokaler BuLi-Überschuss auftritt, kommt es zur Bildung eines untrennbaren Gemisches aus unverbrauchtem Startmaterial sowie einfach und mehrfach homologisierten Produkten. Nach zahlreichen Versuchen hat sich gezeigt, dass der Einsatz von 1.45 Äquivalenten Bromchlormethan und 1.35 Äquivalenten *n*-BuLi die besten Ergebnisse lieferte.

Anfänglich kam es Experimenten kam es zu *Upscaling*-Problemen ab einer Ansatzgröße von 250 mg Borolan, was die Produktion von Nachschub für die Synthese sehr mühsam gestaltete. Durch die Einhaltung oben genannter Parameter (durch die Benutzung einer Dosierpumpe mit einer in die Lösung eintauchenden Teflon-Kanüle) konnte dieses Problem jedoch gelöst werden, und es wurde möglich, 1 g des Borolans **20a** bzw. 700 mg des Borolans **51** umzusetzen.

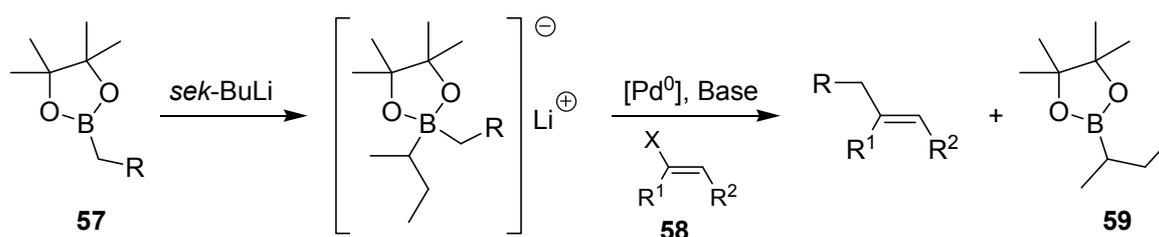
Zur weiteren Vereinfachung der Synthese bot sich eine *one-pot*-Durchführung der doppelten Homologisierung an. Dafür sollte nach vollständig erfolgter erster Reaktion (Kontrolle mittels GC-MS möglich) die Temperatur erneut auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgesenkt werden, bevor die zweite BuLi-Zugabe erfolgte. Was T. Fey mit hydroboriertem *para*-Methylstyrol gelungen ist,^[47] konnte am höher substituierten System **20a** jedoch nicht reproduziert werden; meist kam es zur Bildung von Produktgemischen.

Um die geplante Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung angehen zu können, musste zuvor das Vinylbromid **27** synthetisiert werden. Ausgehend von Methacrylsäuremethylester (**53**) konnte problemlos durch Bromierung und HBr-Eliminierung das Vinylbromid **55** hergestellt werden,^[47] das nach Reduktion zum primären Alkohol und Veretherung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in den gemischten Kupplungsbaustein **27** in guter Gesamtausbeute überführt wurde (Schema 18).



Schema 18. Synthese des Vinylbromids **27** ausgehend von Methacrylsäuremethylester (**53**). Reagenzien und Bedingungen: **a)** 1.03 Äq. Br_2 , CCl_4 , 2 h, 7 °C, dann 2 h bei RT; **b)** 1.1 Äq. DBU, THF, 90 min, Rückfluss; **c)** 3 Äq. DiBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 1 h; **d)** 1.1 Äq. TBSCl, 2.5 Äq. Imidazol, DMF, 20 h, 45 °C.

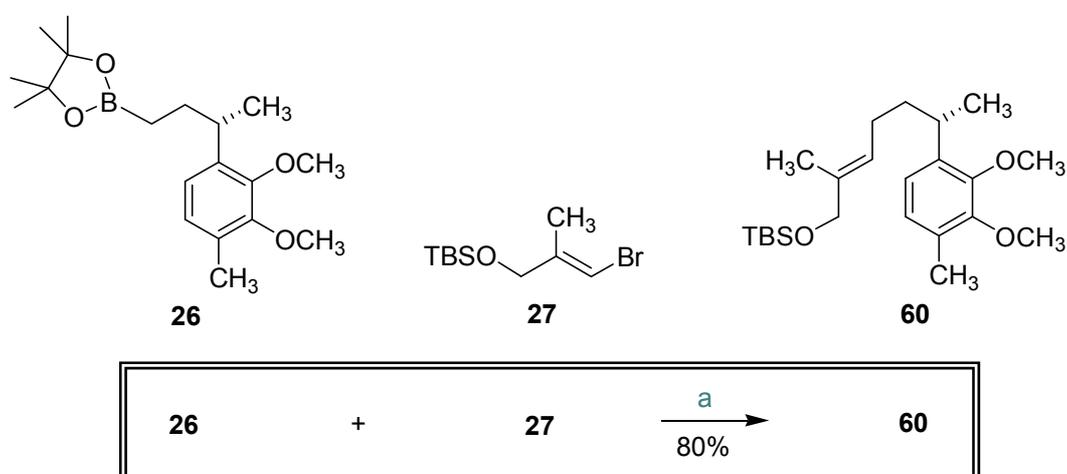
Die sich anschließende Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung der Bor-Verbindung **26** mit dem Vinylbromid **27** stellt einen weiteren wichtigen Schritt der Synthese dar. Generell gilt, dass die Kreuzkupplung eines primären Alkylborolans eher mit niedrigeren Ausbeuten verbunden ist; am besten lassen sich Bor-Verbindungen mit sp^2 -hybridisierten Substituenten wie z.B. Arylborane in einer Suzuki-Reaktion umsetzen. Um dennoch eine Verknüpfung von primären Pinakolboronaten wie **57** mit Vinyl- oder Arylhalogeniden bzw. -triflaten **58** zu realisieren, entwickelten Falck *et al.* eine spezielle Methode.^[55] sie aktivierten die Bor-Spezies zunächst mit *sek*-Butyllithium als nukleophiles Agens, wodurch im Transmetallierungsschritt der primäre Alkylrest schneller übertragen wird als der sekundäre Butylrest (Schema 19).



Schema 19. Aktivierung primärer Pinakolboronate nach Falck^[55] mittels *sek*-BuLi zur C-C-Knüpfung mit Aryl- oder Vinylhalogeniden.

Die Abtrennung des als Nebenprodukt entstehenden Butanboronsäureesters **59** gestaltet sich unproblematisch, da er prinzipiell nach erfolgter Reaktion einfach mit Wasserstoffperoxid im Alkalischen zersetzt werden kann. Wie sich im vorliegenden Falle zeigte, war dies sogar nicht einmal notwendig, denn simple wässrige, extraktive Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung genügten, um das Produkt **60** in reiner Form zu isolieren.

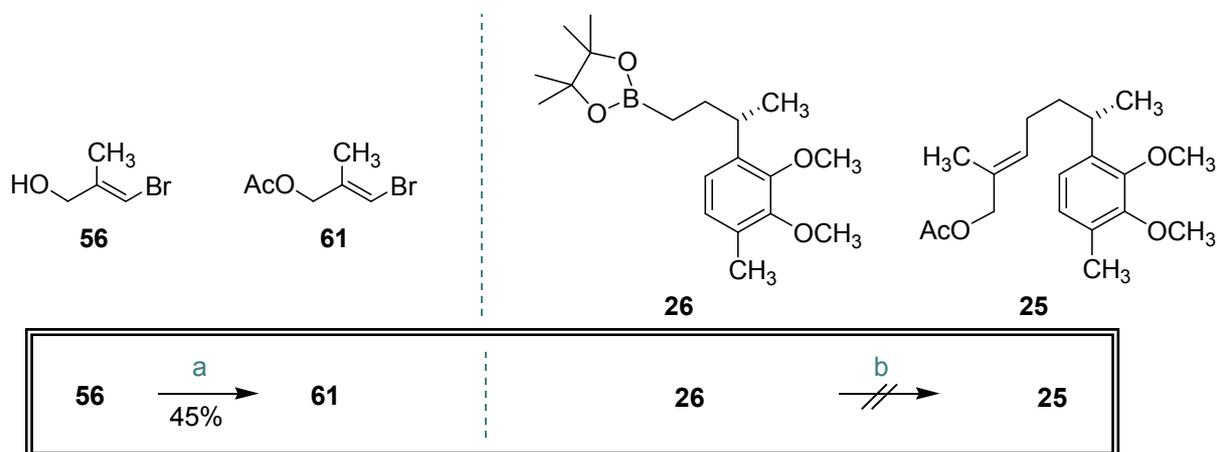
Die Anwendung dieser Methodik auf das Substrat **26** (Schema 20) lieferte bereits in einem ersten Test-Ansatz eine zufriedenstellende Ausbeute von 78%. Allerdings traten auch bei dieser Transformation Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Ausbeute auf, die jedoch einzig und allein auf die Qualität der verwendeten *sek*-Butyllithium-Lösung zurückzuführen waren. Es genügte nicht, die BuLi-Konzentration dieser Lösung direkt vor Gebrauch durch Titration zu bestimmen. Die bei älteren *sek*-BuLi-Lösungen unvermeidbare Bildung von anorganischen Lithiumsalzen scheint die Reaktion zu stören, weshalb am besten relativ frisch geöffnete und sorgsam unter Schutzgas aufbewahrte Flaschen verwendet werden sollten. Unter Einhaltung dieser Bedingung sind Ausbeuten von 80% reproduzierbar.



Schema 20. Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung des homologisierten Pinakolates **26** mit dem Vinylbromid **27** unter Verwendung von *sek*-Butyllithium; Reagenzien und Bedingungen: a) i) 1.02 Äq. *sek*-BuLi, THF, -78 °C → -10 °C; ii) 6 mol % [Pd(dppf)Cl₂] · CH₂Cl₂, 3 Äq. NaOAc; iii) 1.1 Äq. **27**, Rückfluss, 24 h.

Gerade bei Kreuzkupplungen ist es in vielen Fällen möglich, eine beschleunigte, sauberere Reaktion bzw. höhere Ausbeuten zu erhalten, wenn sie unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung durchgeführt werden.^[56] Um im vorliegenden Beispiel eine eventuelle Verkürzung der Reaktionszeit oder auch noch höhere Ausbeuten zu erreichen, wurde das Reaktionsgemisch nach einigen Vorversuchen als Alternative zum Rückflusserhitzen, dreimal 60 Minuten lang den folgenden Bedingungen in der Mikrowelle unterworfen: 120 W, 60 °C, 3 bar. Das Ergebnis war eine sehr saubere Umsetzung zu 63% Produkt, wobei allerdings noch 37% des eingesetzten Borolans **26** nach säulenchromatographischer Aufreinigung reisoliert werden konnten. Somit wurde auf die Verwendung von Mikrowellenstrahlung für diese Reaktion verzichtet.

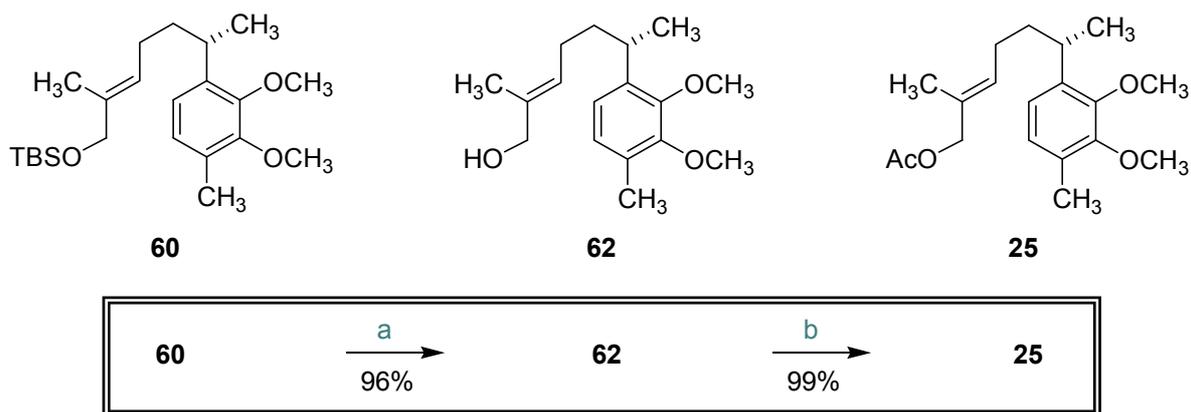
Im Hinblick auf eine mögliche Reduzierung der linearen Stufen-Anzahl der angestrebten Synthese wurde die Suzuki-Kreuzkupplung außerdem mit dem Acetat **61** durchgeführt, welches durch Acetylierung des Alkohols **56** erhalten wurde (Schema 21). Allerdings wurde dabei keine Produktbildung beobachtet, und das Startmaterial **26** wurde komplett zurückgewonnen. Höchstwahrscheinlich kommt es statt einer Insertion des Palladiums in die Kohlenstoff-Brom-Bindung zur Bildung eines stabilisierten π -Allyl-Palladium-Komplexes, wodurch der für die Kreuzkupplung nötige Katalysezyklus unterbrochen wird. Auch der freie Alkohol **56** ist für den Einsatz in der Kreuzkupplung nicht geeignet; nach seiner Umsetzung unter den gleichen Bedingungen wie zuvor (Schema 21) wurde lediglich das eingesetzte Borolan **26** zurückgewonnen.



Schema 21. Synthese des Acetats **61** und der Versuch seiner Kupplung mit dem Pinakolester **26**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** 3 Äq. Ac_2O , 3 Äq. NEt_3 , 0.2 Äq. DMAP, CH_2Cl_2 , 8.5 h, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; **b)** i) 1.02 Äq. *sek*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -10\text{ }^\circ\text{C}$; ii) 5 mol % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3 Äq. NaOAc; iii) 1.1 Äq. **61**, Rückfluss, 17.5 h.

3.2.3 SYNTHESE DES CYCLISIERUNGSVORLÄUFERS **25**

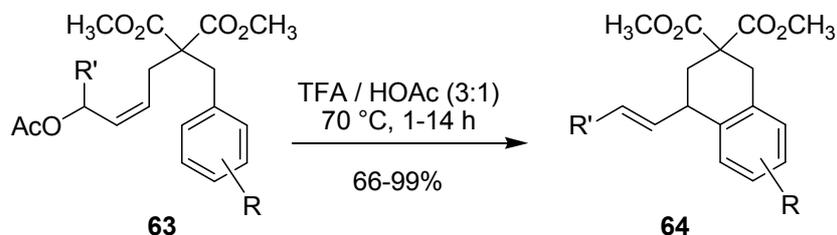
Im Hinblick auf die angestrebte kationische (Friedel-Crafts-artige) Cyclisierung war an dieser Stelle die Einführung einer Abgangsgruppe erforderlich. Dazu wurde der Silylether **60** mit TBAF zunächst problemlos in den freien Alkohol **62** gespalten, welcher im nächsten Schritt durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid unter Standardbedingungen den gewünschten Cyclisierungsvorläufer, das Acetat **25**, lieferte (Schema 22).



Schema 22. Entschützung des Silylethers **60** und Bildung des Acetats **25** als Cyclisierungsvorläufer. Reagenzien und Bedingungen: **a)** 1.5 Äq. TBAF, THF, RT, 12 h; **b)** 3 Äq. Ac₂O, 3 Äq. NEt₃, 0.2 Äq. DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h.

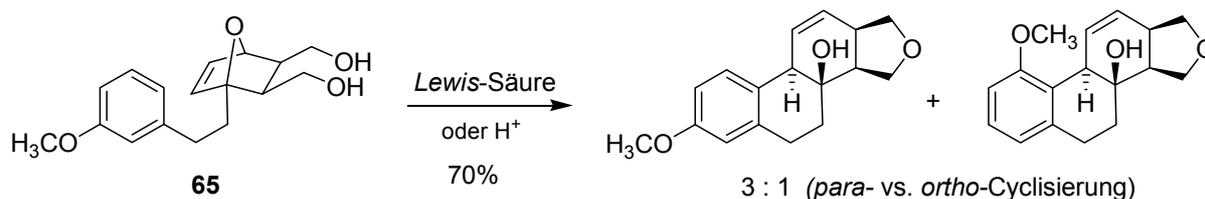
3.2.4 CYCLISIERUNG DES ACETATS **25**

Der Anstoß zur säurekatalysierten Cyclisierung des Allylacetates **25** lieferte eine Publikation von Ma und Zhang,^[57] die ganz ähnliche Systeme unter Verwendung eines 3/1-Gemisches aus Trifluoressigsäure und Essigsäure zum Ringschluss brachten (Schema 23).



Schema 23. Cyclisierung von aromatischen Allylacetaten des Typs **63** nach Ma und Zhang.^[57]

Auch Li und Wei benutzten (Lewis)saurere Bedingungen,^[58] um einen diastereoselektiven Friedel-Crafts-artigen Ringschluss des cyclischen Allylethers **65** zu bewerkstelligen (Schema 24).



Schema 24. Cyclisierung des Allylethers **65** nach Li und Wei.^[58]

In Anlehnung an die Vorschrift von Ma und Zhang^[57] wurde zunächst ein Testansatz durchgeführt, bei dem eine Lösung des Acetats **25** fünf Tage lang in einem 3/1-Gemisch aus Trifluoressigsäure und Essigsäure gerührt wurde. Zu unserer Überraschung führten GC-MS-Analysen des Rohproduktes zu der Feststellung, dass es zur quantitativen Bildung eines 1/1-Gemisches zweier Substanzen mit einem m/z-Verhältnis von 258 bzw. 262 kam (Abbildung 22). Das Molekulargewicht des erwarteten Produkts (m/z = 260) war darunter allerdings nicht zu erkennen.

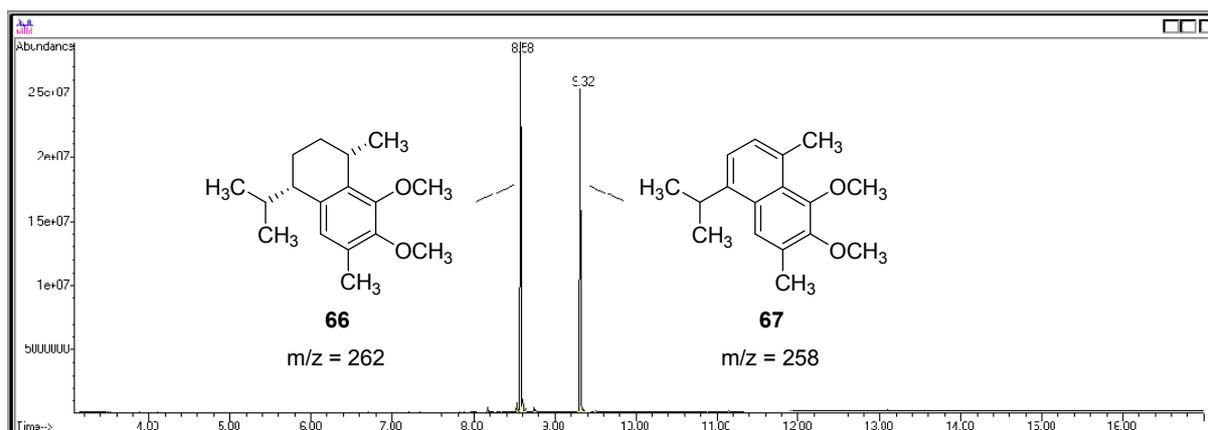
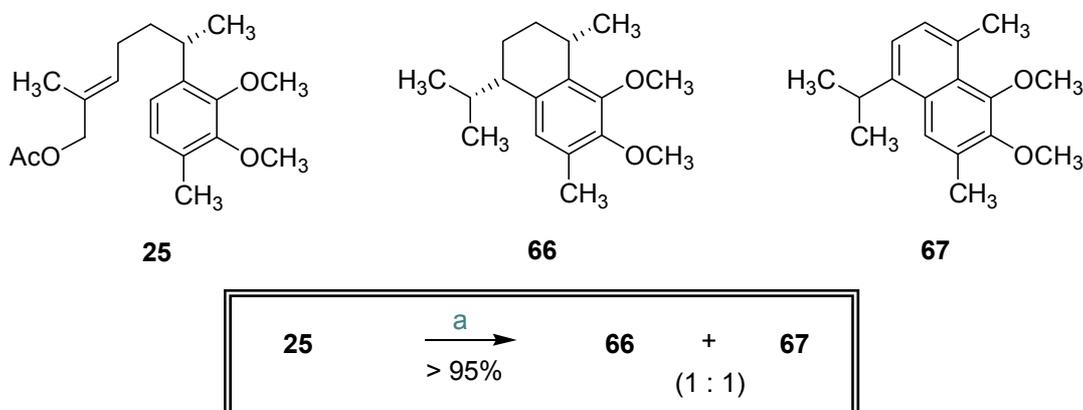


Abbildung 22. Gaschromatogramm des Rohprodukt-Gemisches der Cyclisierung von **25** unter den in Schema 25 angegebenen Bedingungen.

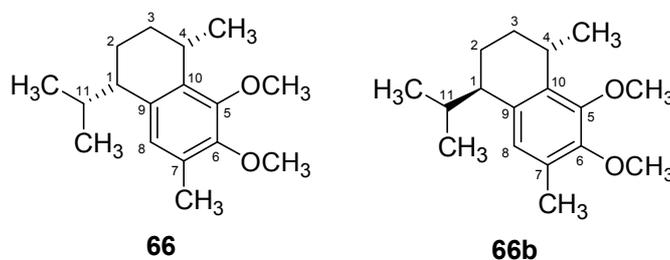
Wiederholungen der Cyclisierung in Dichlormethan bei 0 – 20 °C in Anwesenheit einer Reihe von Lewis-Säuren wie BF₃-Diethyletherat (1 Äq., 1 h), Scandiumtriflat (1.1 Äq., 40 min.), TMS-Triflat (0.75 Äq., 1 h) oder Trimethylaluminium (0.3 Äq., 12 h) lieferten im großen und ganzen identische Ergebnisse (Schema 25).



Schema 25. Ergebnis der Cyclisierung unter „protischen“ Bedingungen; Reagenzien und Bedingungen: a) TFA/HOAc oder BF₃ · OEt₂ oder Sc(OTf)₃ oder TMS-OTf oder AlMe₃.

Die beiden Reaktionsprodukte, welche offensichtlich aus einem unerwarteten Disproportionsierungsprozess resultieren, wurden mittels NMR-Spektroskopie als das *cis*-Calamenen **66** und sein Naphthalin-Derivat **67** identifiziert. Die Bestimmung der *cis*-Konfiguration von Verbindung **66** erfolgte aus dem Gemisch der beiden Substanzen mittels Vergleich des Spektrums einer authentischen Probe des reinen *cis*-Isomers, das zuvor in der Arbeitsgruppe Schmalz über eine stereorationale Syntheseroute mittels Chrom-Aren-Chemie synthetisiert wurde.^[59c] Ein direkter Vergleich der chemischen Verschiebungen ist in Tabelle 6 dargestellt.

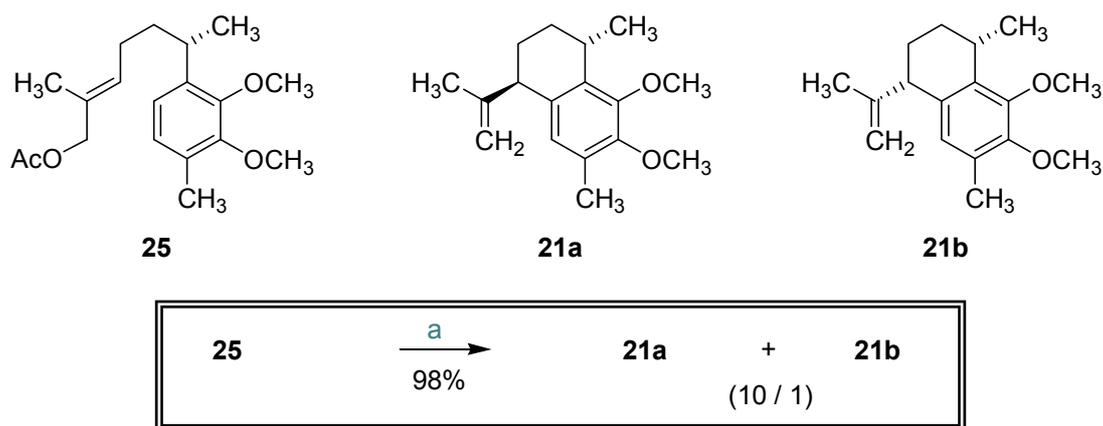
Tabelle 6. Vergleich einer Auswahl chemischer Verschiebungen der ¹H-NMR-Spektren von **66** und **66b** mit denen authentischer Proben; besonders charakteristische Signale sind orange markiert; i) durch Vergleich der Daten mit denen der „stereorational“ hergestellten Probe von Arnold^[59c] mussten die von Wahyuno angegebenen Werte für H-11 korrigiert werden: δ für das *cis*- und *trans*-Produkt wurden vertauscht.



NMR-Signal	δ [ppm] von 66	δ [ppm] von 66 - Arnold ^[59c]	δ [ppm] von 66 - Wahyuno ^[61]	δ [ppm] von 66b - Wahyuno ^[61]
H-1	2.65	2.60	2.71	2.41
H-2, H-3	1.57-1.72	1.60-1.74	1.60-1.90	1.60-1.90
H-4	3.12	3.13	3.16	3.16
CH ₃ an C4	1.18	1.19	1.22	1.19
H-11	2.32	2.36	2.35 ⁱ⁾	2.01 ⁱ⁾
CH ₃ an C11	0.67	0.69	0.71	0.81
CH ₃ an C11	1.03	1.04	1.06	0.99

Während die Reaktionskontrolle mittels DC für die Umsetzung des Cyclisierungsvorläufers **25** gemäß Schema 25 in allen Fällen bereits nach wenigen Minuten bei Erreichen einer kritischen Temperatur von ca. 0 °C vollständigen Umsatz zu den Verbindungen **66** und **67** anzeigte, war es mittels intensiveren GC-MS-Analysen möglich, bei BF₃-vermittelter Reaktion (zunächst mit nur 0.3 Äq. BF₃) das Auftreten dreier verschiedener temporär existierender Produkt-Spezies der gewünschten Masse von $m/z = 260$ zu beobachten. Diese Beobachtung veranlasste uns zu der Vermutung, dass die Bildung von **66** und **67** aus einem sekundären, protonen-katalysierten Prozess resultierte.

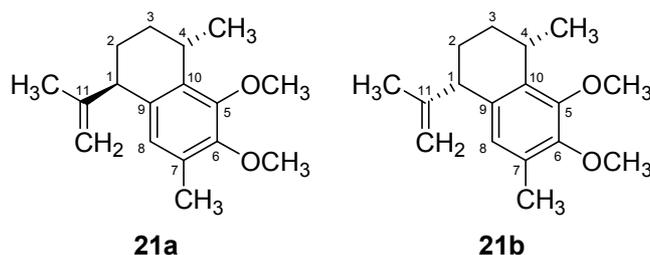
Diese Hypothese sollte durch erneute Reaktion der Cyclisierungsvorstufe **25**, aber dieses Mal unter strikt aprotischen Bedingungen durch die Verwendung von einem Äquivalent der „protonenabsorbierenden“ Lewis-Säure Dimethylaluminiumchlorid,^[60] bewiesen werden. Schema 26 zeigt das erhaltene Ergebnis: das gewünschte *trans*-Calamenen **21a** wurde nahezu quantitativ mit sehr guter Diastereoselektivität von bis zu 10/1 gebildet. Die Trennung der beiden Isomere mittels Säulenchromatographie war zwar recht mühsam, aber dennoch möglich.



Schema 26. Cyclisierung des Acetates **25** unter strikt aprotischen Bedingungen; Reagenzien und Bedingungen: a) 2.5 Äq. Me_2AlCl , Benzol, 7 °C, 30 min.

Auch hier konnte die *trans*-Konfiguration des Produktes **21a** ohne Zweifel durch Vergleich seines NMR-Spektrums mit den von Wahyouno^[61] publizierten chemischen Verschiebungen bewiesen werden (Tabelle 7). Zusätzlich erlaubte der Vergleich mit dem Spektrum einer authentischen Probe von **21b**^[59] eine sichere Identifizierung des Minder mengen-Diastereoisomers der erhaltenen Mischung.

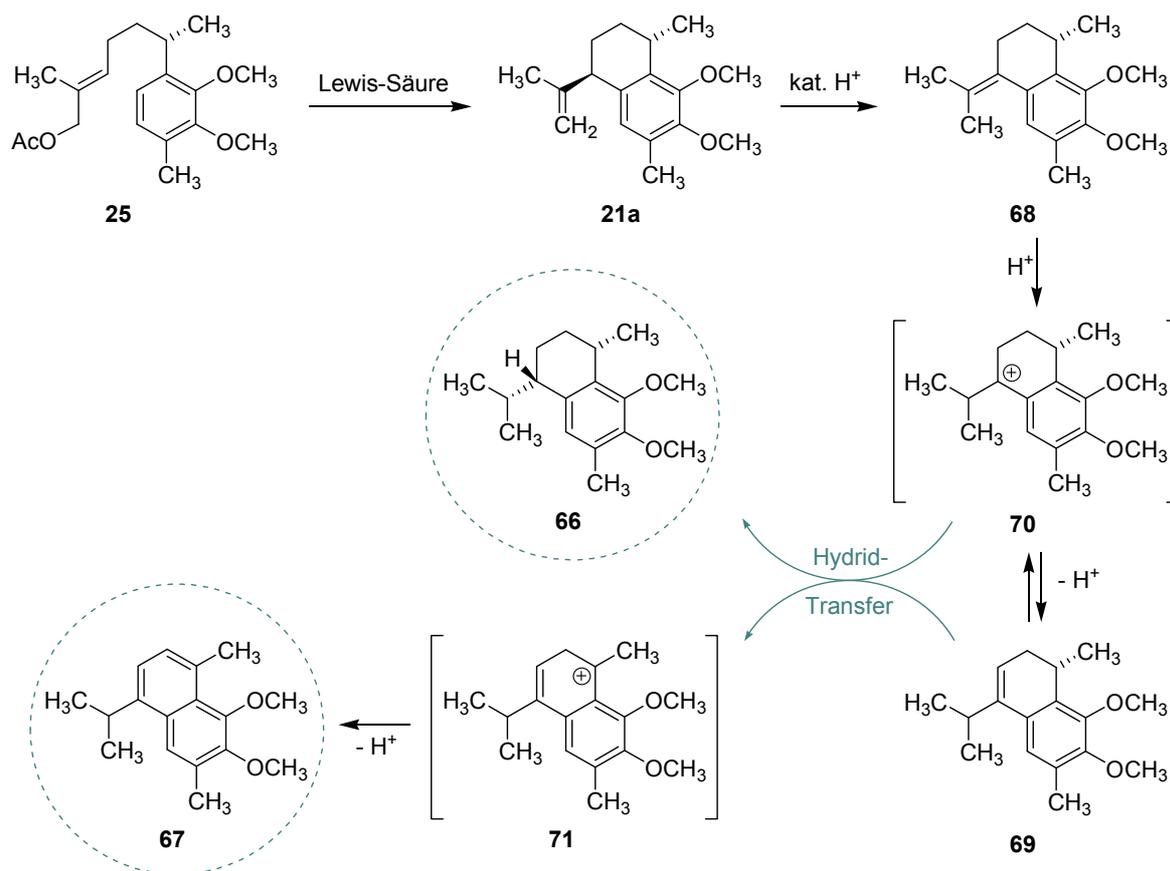
Tabelle 7. Vergleich einer Auswahl der chemischen Verschiebungen von Verbindung **21a** und **21b** mit denen authentischer Proben; besonders charakteristische Signale sind orange markiert.



NMR-Signal		δ [ppm] von 21a	δ [ppm] von 21a - Wahyouno ^[61]	δ [ppm] von 21b	δ [ppm] von 21b - Wahyouno ^[61]	δ [ppm] von 21b - Arnold ^[59c]
1	¹ H	3.34	3.41	3.45	3.45	3.43
	¹³ C	45.28	-	48.34	-	48.3
4	¹ H	3.11	3.17	3.10	3.17	3.15
	¹³ C	27.36	-	27.36	-	27.4
CH ₃ an C4	¹ H	1.20	1.21	1.23	1.23	1.23
	¹³ C	21.98	-	22.05	-	22.0
11	¹ H	-	-	-	-	-
	¹³ C	150.16	-	148.71	-	148.7
CH ₃ an C11	¹ H	1.76	1.76	1.58	1.58	1.59
	¹³ C	21.78	-	18.20	-	18.2
CH ₂ an C11	¹ H	4.21, 4.83	4.24, 4.82	4.90	4.92	4.91
	¹³ C	113.32	-	113.32	-	113.2

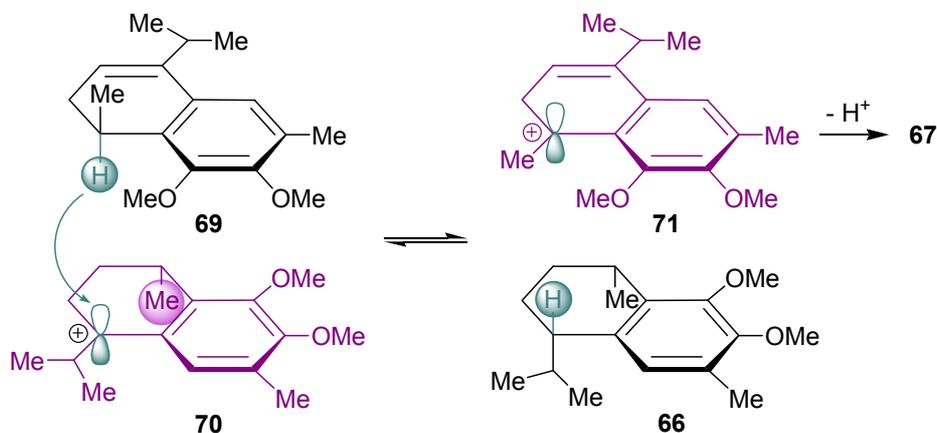
Besonders auffällig dabei sind die Signale der olefinischen Protonen der *iso*-Propenyl-Seitenkette (CH₂ an C11): im *trans*-Isomer sind sie extrem weit aufgespalten (4.21 und 4.83 ppm), während sie beim *cis*-Isomer quasi isochron sind und auf 4.92 ppm zusammenfallen.

Die unerwartete Bildung von **66** und **67** ausgehend von **25** unter sauren Bedingungen kann wie folgt mechanistisch gedeutet werden (Schema 27): die protonenkatalysierte Doppelbindungs-Isomerisierung des anfänglich gebildeten primären Cyclisierungsproduktes **21a** führt zu dessen Isomeren **68** und **69** (mittels GC-MS detektierbare temporär existierende Produkt-Spezies). Im folgenden Schlüsselschritt, der Disproportionierung, abstrahiert nun das aus der Protonierung von **68** oder **69** resultierende benzyliche Kation **70** ein aus **69** stammendes Hydrid, was zur Bildung von **66** und eines neuen Kations (**71**) führt, aus dem wiederum durch Protonenabgabe das Naphthalin-Derivat **67** gebildet wird.



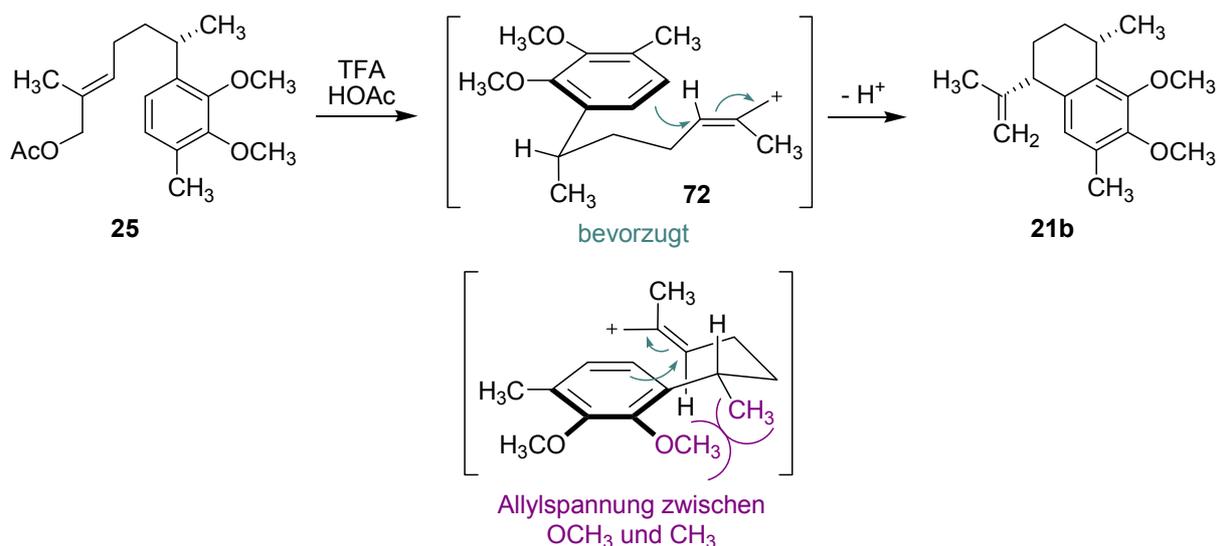
Schema 27. Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von **66** und **67** ausgehend von **25**.

Während die *cis*-Diastereoselektivität der Bildung von **66** ihren Ursprung höchstwahrscheinlich in einer Annäherung des Hydrid-Donors **69** an das Kation **68** von der weniger gehinderten Seite (der Methylgruppe abgewandten Seite) hat (Schema 28), ist die bevorzugte Bildung des *trans*-Isomers bei der Me_2AlCl -vermittelten Cyclisierung von **25** nicht so einfach zu erklären.



Schema 28. Diastereoselektiver Hydrid-Transfer zwischen dem Dihydronaphthalin **69** und dem benzylichen Kation **70** (violett dargestellt).

Nach Beendigung unserer experimentellen Untersuchungen zu diesem Thema erschien eine Publikation von Kraus *et al.*, die sich ebenfalls mit kationischen Cyclisierungen von Substraten des Typs **25** befasst.^[62] Kraus beobachtete ebenfalls (unabhängig), dass die TFA-induzierte Reaktion^[57] von Verbindung *rac*-**25** die Bildung eines Gemisches zweier Produkte (*rac*-**67** und *rac*-**66**) zur Folge hat. Die *cis*-Konfiguration von *rac*-**66** belegte er ebenfalls durch NMR-Daten-Vergleich mit der Literatur.^[63] Allerdings ging er von der (falschen) Annahme aus, dass in einem ersten Schritt die Bildung des *cis*-Calamenens **21b**, d.h. die Cyclisierung, der konfigurationsbestimmende Schritt sei. Er begründet die beobachtete *cis*-Selektivität mit einem sesselartigen Übergangszustand der kationischen Cyclisierung, in dem die benzyliche Methylgruppe eine pseudoaxiale Position einnimmt, um die andernfalls auftretende Allylspannung (Wechselwirkung mit der Methoxygruppe) zu umgehen (Schema 29).



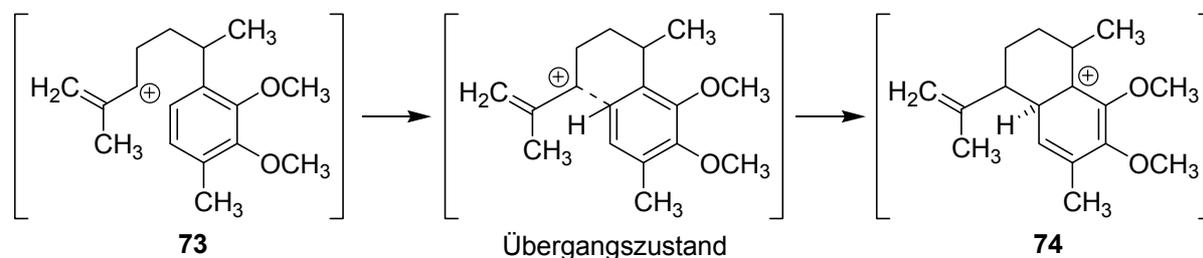
Schema 29. Von Kraus postulierte Erklärung des stereochemischen Verlaufs der TFA-induzierten Cyclisierung von **25**.

Dadurch, dass es uns gelungen ist, unter aprotischen Bedingungen die Reaktion auf der Stufe des Calamenens **21a** zu stoppen und außerdem die *trans*-Konfiguration des primären Cyclisierungsproduktes zu beweisen, verliert Kraus' Hypothese eines sesselartigen Übergangszustandes vom Typ **72** ihre Relevanz, da sie im Widerspruch zum Experiment steht.

Um der Frage nach dem Grund der *trans*-Selektivität auf den Grund zu gehen, wurden Rechnungen^[64] mit dem Programmpaket *Gaussian 03* unter Verwendung des

Dichtefunktionals Becke3LYP^[65] durchgeführt, wobei die Energien für die Minima der kationischen Zwischenstufen vor und nach dem Ringschluss sowie der jeweilige dazugehörige Übergangszustand berechnet wurden (Schema 30). Für alle Strukturen wurde eine Frequenzrechnung durchgeführt, um die stationären Punkte auf der Potentialfläche zu identifizieren, wobei die Minima nur positive, reelle Frequenzen ergeben und die Übergangszustände eine imaginäre Schwingungsmoden aufweisen.

Da in der Regel sesselartige Übergangszustände gegenüber der Bootform bevorzugt durchlaufen werden, wurden zunächst die vier möglichen diastereomorphen Sessel-Übergangszustände berechnet, bei denen ein präformiertes Allylkation (**73**) in der Seitenkette elektrophil am Arenring angreift (Schema 30).



Schema 30. Reaktionsschema für die Bildung von **21a** ausgehend vom Allylkation **73** bis zum resultierenden bicyclischen Kation **74** über einen sechsgliedrigen Übergangszustand.

Die resultierenden Energiediagramme für die möglichen vier sesselartigen Übergangszustände sind in Abbildung 23 (*trans*-Produkt-Bildung) und Abbildung 24 (*cis*-Produkt-Bildung) aufgeführt.

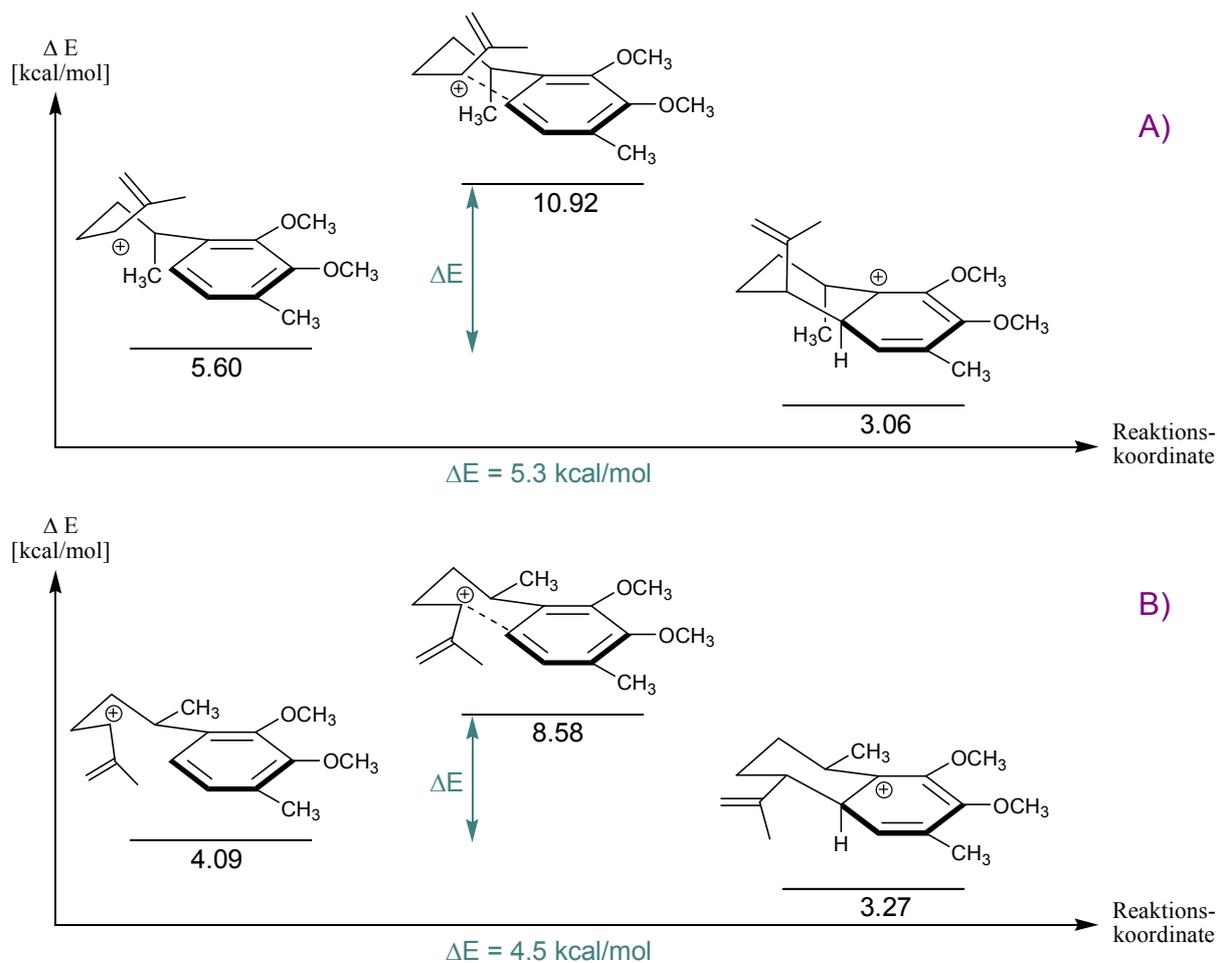


Abbildung 23. Berechnete relative Energien der energieminierten kationischen Sessel-Übergangszustände für die Cyclisierung von **25**, welche zum *trans*-Produkt führen.

Da die verschiedenen Konformationen des allylischen Kations **73** in einem raschen Gleichgewicht miteinander stehen sollten, kommt es beim Vergleich der Reaktionspfade lediglich auf die relativen Energien der konkurrierenden Übergangszustände an (Curtin-Hammett-Prinzip).

Insgesamt gesehen ist der Übergangszustand in **C)** der energetisch günstigste, der allerdings zum experimentell nicht bestätigten *cis*-Produkt führte. Danach käme Alternative **B)**, wobei die Energiebarriere dort bereits um 2.4 kcal/mol höher liegt, was auch im Rahmen der Gasphasenrechnungen als signifikant zu erachten ist.

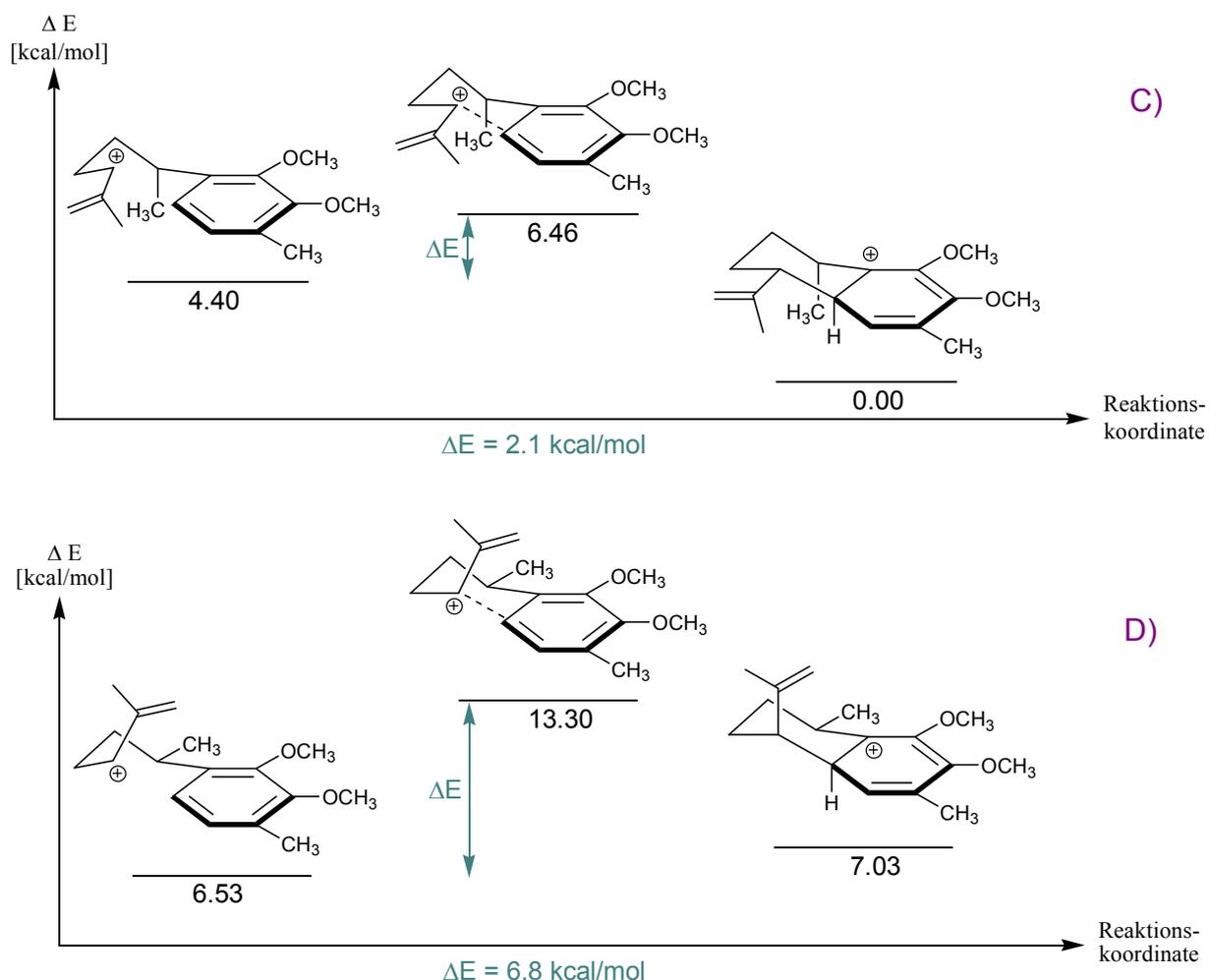


Abbildung 24. Berechnete relative Energien der energieminierten kationischen Sessel-Übergangszustände für die Cyclisierung von **25**, welche zum *cis*-Produkt führen.

Wenn also sowohl das qualitative Modell von Kraus als auch unsere Berechnungen die Bildung des „falschen“, experimentell nicht beobachteten *cis*-Produktes vorhersagen, wird es sich bei der Cyclisierungsreaktion höchstwahrscheinlich nicht um einen S_N1 -Mechanismus mit Sessel-Übergangszustand handeln. Zur Begründung der beobachteten *trans*-Selektivität könnten dann folgende Hypothesen aufgestellt werden:

- 1) Der Übergangszustand besitzt nicht die Form eines Sessels, sondern es wird eine Boot-Konformation durchlaufen, in der die Methyl-Gruppe pseudoaxial und die *iso*-Propenyl-Gruppe pseudoäquatorial stehen oder umgekehrt. Eine mögliche Konformation, welche zum *trans*-Produkt führte, ist in Abbildung 25 dargestellt.

Zur Zeit erfolgt die Berechnung der relativen Energien der denkbaren Boot-Übergangszustände, die Aufschluss über diese Möglichkeit geben sollen.^[64] Falls der resultierende energieärmste Übergangszustand erneut zum *cis*-Produkt führen sollte,

kann ein S_N1 -artiger Mechanismus über das freie Kation nahezu ausgeschlossen werden.

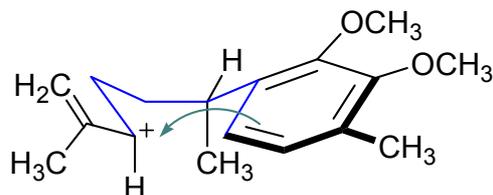


Abbildung 25. Mögliche Boatkonformation des Übergangszustandes der Me_2AlCl -vermittelten Cyclisierung von **25**.

- 2) Die Reaktion verläuft nicht unter Bildung des freien Kations, sondern über einen S_N2' -artigen Mechanismus. Dafür spräche die offensichtliche positive Beeinflussung der Diastereoselektivität durch aprotisch-apolare Lösungsmittel wie Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff (siehe Tabelle 8). Hierbei könnten auch spezielle Effekte auftreten. Es könnte spekuliert werden, dass das Aluminium dabei einerseits vom Acetat, andererseits von einer Methoxy-Gruppe koordiniert wird (Abbildung 26). Die Seitenkette mit dem koordinierten Aluminium sollte sich dann auf der der Methylgruppe abgewandten Seite befinden.

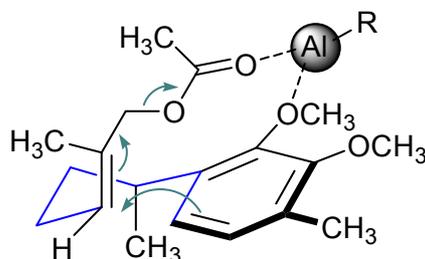


Abbildung 26. Mögliche Komplexierung des Aluminiums durch das Substrat **25** zur Erklärung der erhaltenen *trans*-Diastereoselektivität.

Falls die Reaktion (ohne Chelatisierung) über einen konzertierten S_N2' -Mechanismus verläuft, wären wiederum Sessel- oder Boot-Übergangszustände zu diskutieren (bzw. zu berechnen), was aufgrund der zusätzlichen Freiheitsgrade jedoch mit großem Aufwand verbunden wäre.

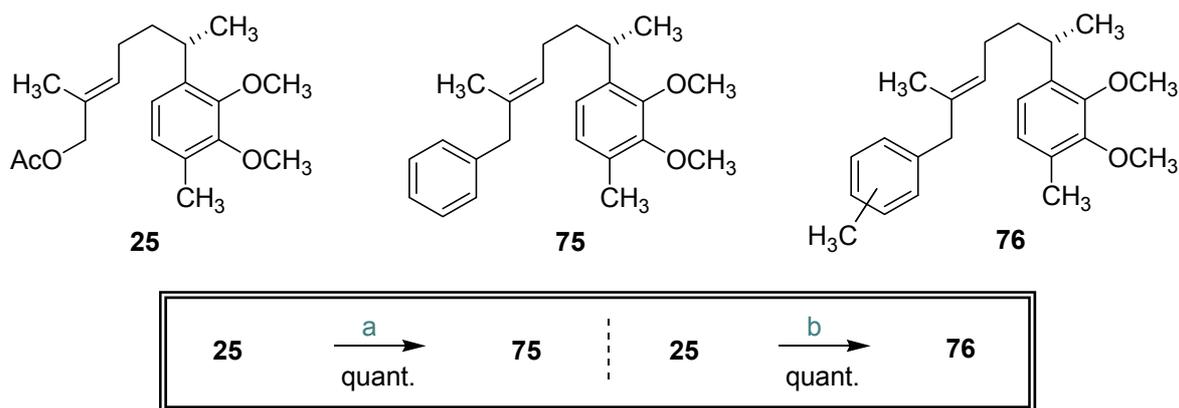
Im Zuge einer möglichen Optimierung der Diastereoselektivität der Cyclisierungsreaktion (Schema 26) wurden eine Reihe verschiedener Lösungsmitteln für die Reaktion getestet. Es zeigte sich, dass extrem aprotisch-apolare Lösungsmittel wie Benzol oder CCl_4 die höchste

Selektivität bewirkten (Tabelle 8). In Acetonitril sowie in Ethern (Et₂O oder THF) wurde lediglich eingesetztes Edukt detektiert. Wahrscheinlich erfolgt hier eine Koordination des Aluminiums der Lewis-Säure an den Sauerstoff bzw. Stickstoff des Lösungsmittels und damit eine Deaktivierung.

Tabelle 8. Einfluss verschiedenartiger Lösungsmittel auf die Diastereoselektivität der in Schema 26 dargestellten Cyclisierung von **25** mittels Dimethylaluminiumchlorid: i) Verwendung von 30 Äq. Me₂AlCl.

	Lösungsmittel	21a/21b
1	CH ₂ Cl ₂	3/1
2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	5/1
3	Et ₂ O	-
4	THF	-
5	Acetonitril ⁱ⁾	-
6	CCl ₄	8/1
7	Toluol	5/1
8	Benzol	10/1
9	Chlorbenzol	2/1

Im Laufe der Versuche wurde eine erneute Bestellung der verwendeten Lewis-Säure notwendig, die allerdings aufgrund von Lieferschwierigkeiten nicht wieder bei der gleichen Firma (*Acros*) möglich war. So wurde eine im Sortiment von *Aldrich* zu findende 1 M Lösung von Me₂AlCl in Hexan (statt wie zuvor 0.9 M in Heptan) bezogen. Überraschenderweise trat hier unter sonst gleich gehaltenen Bedingungen sowohl in Benzol als auch in Toluol eine quantitativ verlaufende Konkurrenzreaktion auf (Schema 31): eine intermolekulare aromatische Substitutionsreaktion des Lösungsmittels mit dem Substrat **25** unter Bildung des Produktes **75** (Reaktion mit Benzol) bzw. eines Produktgemisches **76** (*ortho*- und *para*-methylsubstituierter Aromat) bei der Reaktion mit Toluol. Warum in diesem Falle die intermolekulare Reaktion mit dem Lösungsmittel gegenüber der intramolekularen Cyclisierung bevorzugt abläuft, bleibt unklar.



Schema 31. Konkurrenzreaktion des Acetats **25** in Benzol bzw. Toluol als Lösungsmittel bei Verwendung von Me_2AlCl (bezogen von *Aldrich*); Reagenzien und Bedingungen: **a)** 2.5 Äq. Me_2AlCl (*Aldrich*), Benzol, 7 °C; **b)** 2.5 Äq. Me_2AlCl (*Aldrich*), Toluol, 7 °C.

Zusätzlich traten mit der „neuen“ Me_2AlCl -Lösung (1M in Hexan von *Aldrich*) auch beim *Upscaling* (von 10 mg auf 300 mg Startmaterial) Probleme auf und es konnte keinerlei Umsetzung mehr beobachtet werden.

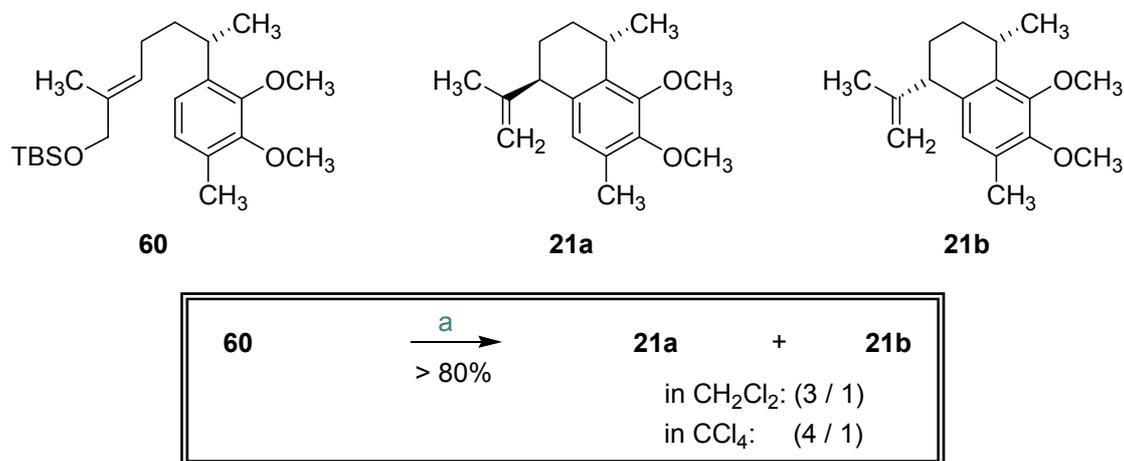
Um dennoch zu den ursprünglichen Resultaten zu gelangen, wurden die folgenden verschiedenen Optimierungsversuche durchgeführt:

- Verringerung der Me_2AlCl -Menge auf 1 Äq.;
- inverse Reaktionsführung (Zugabe des Acetats **25** zur gerührten Lösung aus Me_2AlCl im entsprechenden Lösungsmittel);
- Zugabe von Wasser zur *in-situ*-Bildung einer eventuell aktiveren Aluminium-Spezies (Verwendung einer Me_2AlCl -Lösung mit 5%, 10% bzw. 40% Zusatz von Wasser);
- Zusatz von Additiven zur Oberflächenmaximierung bzw. Wasserabsorption (feiner Glas-Staub, Kieselgel, Molekularsieb);
- Inertisierung der Kolbenoberfläche durch Silylierung des Kolbens;
- Verwendung von selbst hergestelltem Me_2AlCl (1 Äq. AlCl_3 wurde in absolutem *n*-Heptan suspendiert und bei -40 °C mit 2 Äq. 1.45 M MeLi-Lösung versetzt. Nach langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur wurde das entstandene Lithiumchlorid unter Argon mittels einer Umkehrfritte abfiltriert und die Lösung in dieser Form eingesetzt.)

Leider führte keiner dieser Ansätze zur befriedigenden Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter Verwendung der ursprünglich von *Acros* bezogenen Lewis-Säure. Daher wurde beschlossen, CCl_4 als nicht aromatisches und somit zu keiner Nebenreaktion neigendes

Lösungsmittel einzusetzen und damit den Kompromiss einer niedrigeren Diastereoselektivität von 8/1 statt 10/1 einzugehen.

Erwähnenswert ist auch die Beobachtung, dass die direkte Cyclisierung des TBS-Ethers **60** mit Dimethylaluminiumchlorid ebenso problemlos verlief wie mit dem Acetat **25** (Schema 32). Die dabei erhaltene Diastereoselektivität betrug bei Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel ebenfalls 3/1; durch die Verwendung von CCl_4 konnte sie jedoch nur auf 4/1 gesteigert werden, was für die Anwendung in der Totalsynthese aufgrund der recht schwierigen, zeitaufwendigen Diastereomerentrennung mittels Flash-Säulenchromatographie weniger praktikabel erschien.



Schema 32. Cyclisierung des TBS-Ethers **60** mit Dimethylaluminiumchlorid zum Diastereomerengemisch aus **21a** und **21b**; Reagenzien und Bedingungen: a) 2.5 Äq. Me_2AlCl ^{VI}, Lösungsmittel, 7 °C → RT, 3.5h.

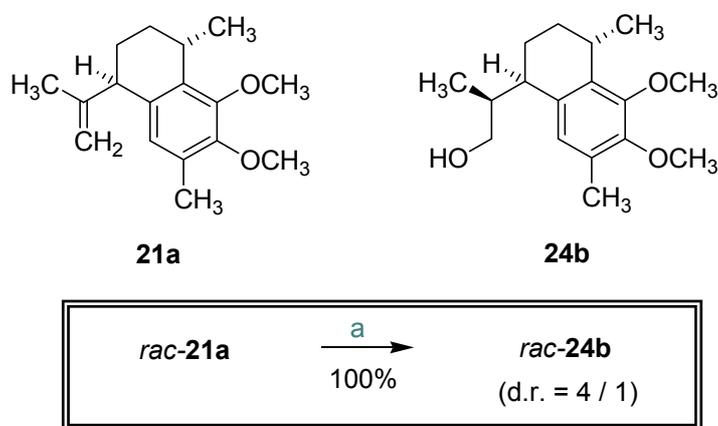
Nachdem gezeigt worden war, dass die Synthese prinzipiell enantioselektiv mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% durchführbar ist, wurde ab der Stufe der Calamenene mit dem Racemat *rac*-**21a** weitergearbeitet, um zunächst die Syntheseroute komplett auszuarbeiten.

^{VI} Im Falle von CCl_4 als Lösungsmittel wurde eine „ältere“ Me_2AlCl -Lösung verwendet, weshalb nach 1h der erneute Zusatz von 7.5 Äq. für einen quantitativen Umsatz erforderlich war.

3.2.5 VERSUCHE ZUM AUFBAU DES DRITTEN CHIRALITÄTSZENTRUMS MITTELS HYDROBORIERUNG

Die nächste sich stellende Frage bezog sich auf den Aufbau des dritten (homobenzylichen) Stereozentrums: Wäre es möglich, durch unkatalysierte Hydroborierung der *iso*-Propenyl-Doppelbindung des *trans*-Calamenens **21a** das Grundgerüst diastereoselektiv zu funktionalisieren und dabei die erwünschte Konfiguration zu erhalten (vgl. Schema 9)?

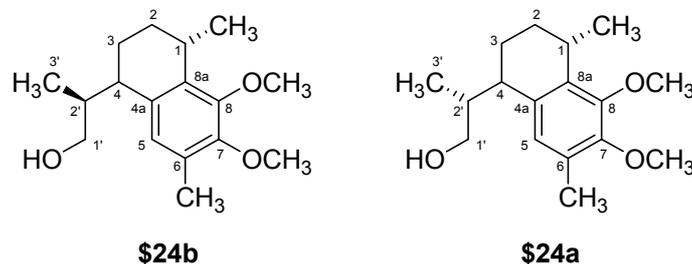
Es lag nahe, einen ersten Versuch mit einfachem Boran durchzuführen, wobei das Produkt (nach Oxidation) quantitativ und mit einer Diastereoselektivität von 4/1 entstand. Leider wurde bevorzugt das unerwünschte Diastereoisomer **24b** gebildet (Schema 33), welches für die Synthese von natürlichen Pseudopterosinen keine Verwendung finden konnte. Ein Absenken der Temperatur zur Erhöhung der Selektivität ist in diesem Fall nicht möglich, da die Reaktion erst ab einer kritischen Temperatur von ca. 0 °C eintritt. Auch die Verwendung von BH₃-Di-methylsulfid-Komplex brachte keine nennenswerte Verbesserung: mit 70% Ausbeute wurde ein 3/1-Diastereomeren-Gemisch (**24b/24a**) erhalten.



Schema 33. Hydroborierung von *rac*-**21a** unter Verwendung von BH₃ · THF-Komplex; Reagenzien und Bedingungen: a) i) 1.85 Äq. BH₃ · THF, THF, 0 °C → 20 °C, 16 h; ii) 30% H₂O₂, 3N NaOH, H₂O, 1 h, RT.

Erneut erfolgte die Bestimmung der Konfiguration mittels NMR-Daten-Vergleich einer authentischen Probe.^[66] Eine Auflistung der entsprechenden ¹H- und ¹³C-NMR-Datensätze findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9. Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von Verbindung *rac*-**24a** und *rac*-**24b** mit denen einer Probe^[66] von **24a**; besonders charakteristische Signale sind orange markiert.



NMR-Signal	δ [ppm] von <i>rac</i> - 24b		δ [ppm] von <i>rac</i> - 24a		δ [ppm] von 24a - Majdalani ^[66]	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	3.12	27.12	3.12	27.21	3.15	27.2
CH ₃ an C1	1.15	22.33	1.15	22.46	1.18	22.4
2	1.67-1.78	27.03	1.67-1.93	26.94	1.79-1.96	26.9
3	1.42-1.57	19.50	1.67-1.78	19.32	1.64-1.71	19.2
4	2.65	39.25	2.71-2.76	37.62	2.71-2.78	37.4
5	6.71	126.31	6.71	125.78	6.75	125.8
CH ₃ an C6	2.20	15.8	2.20	15.80	2.23	15.7
1'	3.37-3.56	66.18	3.3.7-3.56	66.85	3.51-3.57, 3.61-3.67	66.7
2'	1.99-2.12	41.96	1.93-2.03	41.21	2.01	41.2
3'	1.06	16.65	0.85	14.34	0.87	14.2

Eventuell könnte die erhaltene Selektivität durch Erhöhung des sterischen Anspruchs des Boran-Reagenzes entweder weiter erhöht oder aber invertiert werden. Um dies zu untersuchen, sollte 9-BBN bzw. Thexylboran zum Einsatz kommen (Tabelle 10). Zu unserem Erstaunen war das Substrat unter den getesteten Bedingungen jedoch vollkommen inert, und es konnte lediglich Startmaterial bzw. im Falle von Thexylboran zusätzlich unidentifizierbare Nebenprodukte detektiert werden. Auch das Erhitzen, die Zugabe eines größeren Überschusses an 9-BBN oder die Verwendung einer frisch geöffneten Chemikalien-Flasche konnten an diesen Tatsachen nichts ändern.

Tabelle 10. Getestete Bedingungen für die Hydroborierung/Oxidation von *rac-21a* mittels verschiedener Borane in THF analog Schema 33.

	Boran (Äq.)	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Ergebnis
1	9-BBN (1.1)	23	24	100% 21a
2	9-BBN (1.1)	70	26	100% 21a
3	9-BBN (1.1) – “frisch”	70	65	100% 21a
4	Thexylboran (1)	23	17	100% 21a
5	Thexylboran (1)	50	26	100% 21a

Zur Vorhersage der Vorzugskonformation des eingesetzten Calamenens wurden einfache molekularmechanische Kraftfeld-Rechnungen^[67] durchgeführt (*Merck Molecular Force Field 94*), die mittels des Programms *Moe* ausgewertet wurden. In Abbildung 27 ist deutlich zu erkennen, dass eine einfache Voraussage der Diastereoselektivität der Hydroborierung aufgrund dieser Rechnungen nicht möglich ist, da keine nennenswerte sterische Abschirmung einer der beiden Angriffsseiten der Doppelbindung zu erkennen ist. Eine synthetisch nutzbare substratkontrollierte Diastereoselektivität zugunsten der gewünschten relativen Konfiguration schien auf dem Wege der Hydroborierung von **21a** also nicht erreichbar zu sein.

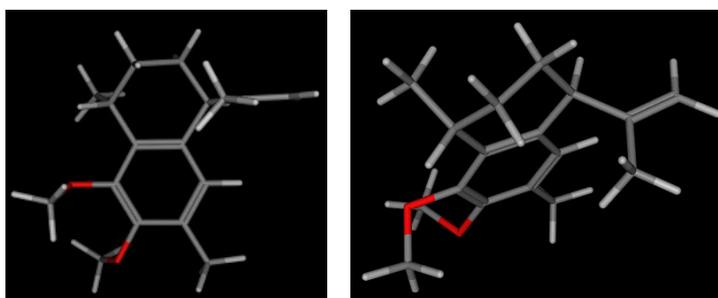
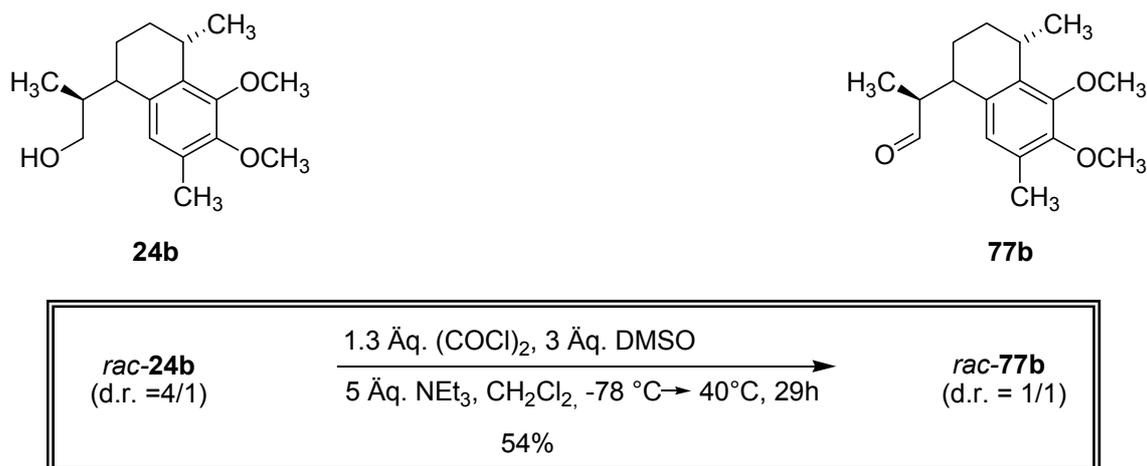


Abbildung 27. Mittels Kraftfeld-Rechnungen erstellte energieärmste konformationelle Anordnung des Enantiomers von Verbindung **21a** im Raum.

Um das Verhältnis der beiden präparativ untrennbaren Diastereoisomere möglicherweise durch eine Epimerisierung zu beeinflussen, wurde mit dem racemischen Diastereoisomerengemisch eine Swern-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd durchgeführt (Schema 34). Durch die herrschenden basischen Bedingungen wäre eine Inversion des chiralen Zentrums in α -Position zur Carbonyl-Gruppe denkbar und somit eine Verschiebung der Diastereoselektivität zu Gunsten des erwünschten Isomers.

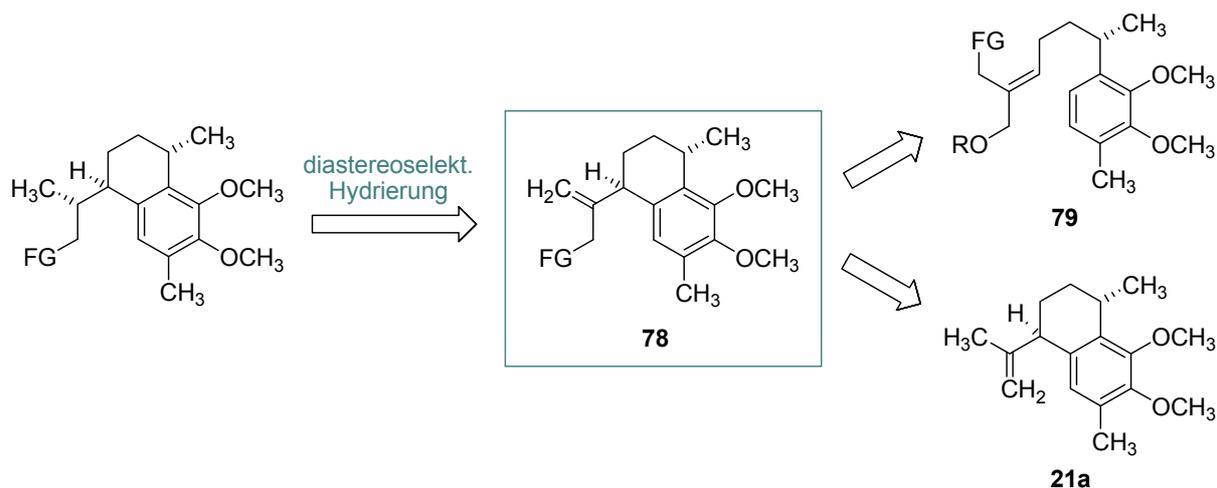


Schema 34. Swern-Oxidation des Diastereoisomeren-Gemisches aus **24a** und **24b** zu den Aldehyden **77a** und **77b**.

Leider wurde das zu erwartende Aldehyd-Gemisch nur in einer moderaten Ausbeute von 54% erhalten, allerdings mit einem Diastereomerenverhältnis von 1/1. Es ist aber auch denkbar, dass statt einer Epimerisierung eine Art „selektiver Verlust“ an unerwünschtem Diastereoisomer **24b** auftrat. In jedem Fall genügte die erhaltene Selektivität zum Aufbau des dritten Stereozentrums nicht unseren Ansprüchen, und so wurde eine neue Strategie zur weiteren Synthese entwickelt.

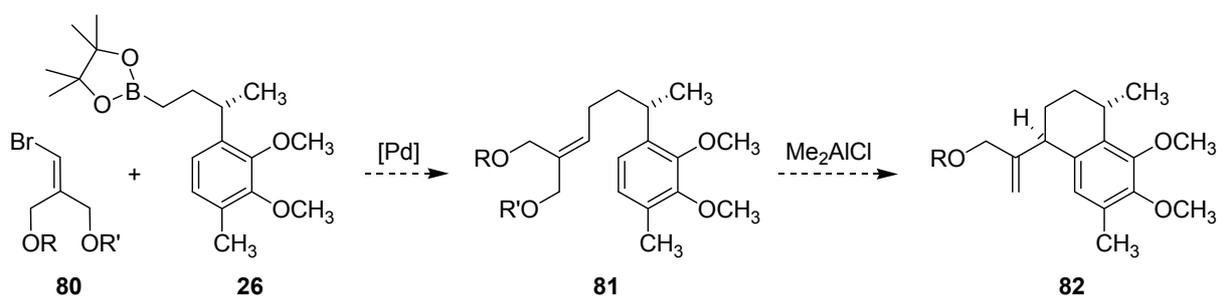
3.2.6 VERSUCHE ZUM AUFBAU DES DRITTEN CHIRALITÄTSZENTRUMS MITTELS HYDRIERUNG

Wenn man den stereochemischen Verlauf der Hydroborierung von **21a** als Folge einer inhärenten Substratkontrolle auffasst, dann böte es sich an, die Funktionalisierung der beiden „Enden“ der Seitenketten zu vertauschen. D.h. statt der bei der Hydroborierung/Oxidation des Calamenens **21a** entstehenden CH₂-OH-Gruppe müsste (durch Hydrierung einer Methylengruppe) eine Methylgruppe erzeugt werden (Schema 35), wobei in diesem Fall das gesättigte Ende der Seitenkette eine Funktionalisierung besitzen muss, damit ein weiterer Molekülgerüst-Aufbau ermöglicht werden kann.



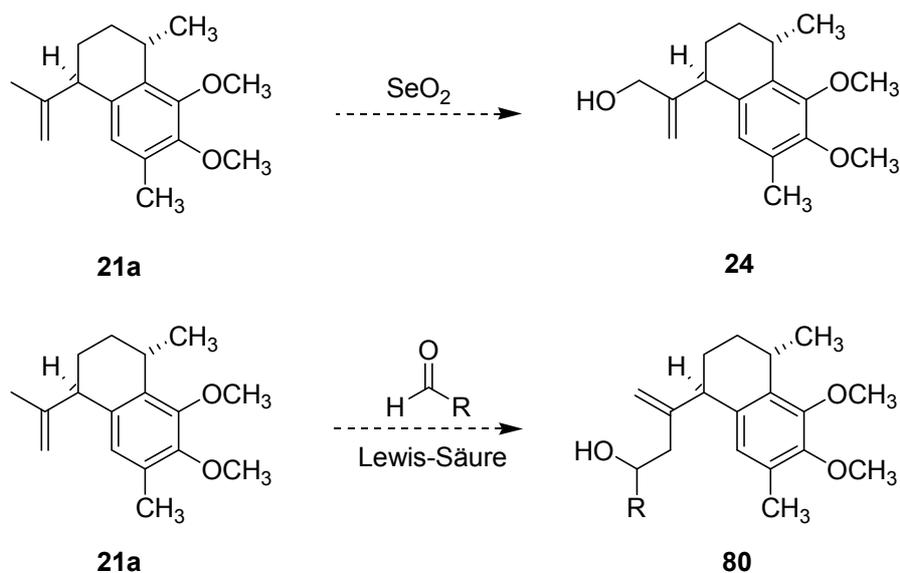
Schema 35. Retrosyntheseschema für Verbindung **78**.

Entsprechend wären Verbindungen des Typs **78** attraktive Zwischenstufen, für deren Synthese insbesondere zwei Möglichkeiten in Betracht kommen, nämlich (1) die Cyclisierung einer zusätzlich funktionalisierten Vorstufe des Typs **79** bzw. (2) die allylische Funktionalisierung von Verbindung **21a** (Schema 35).



Schema 36. Mögliche Darstellung der potentiellen Hydrierungsvorstufe **82** durch Variation des Kupplungspartners in der Suzuki-Kupplung mit **26** und nachfolgende kationische Cyclisierung.

Im ersten Fall müsste man in der Synthese wieder bis zur Pd-katalysierten Suzuki-Kupplung zurückgehen und den einzusetzenden Kupplungspartner variieren, d.h. zusätzlich funktionalisieren (Schema 36), was gleichzeitig die Möglichkeit böte, die Anwendungsbreite dieser Kreuzkupplung zu untersuchen. Die Alternative, d.h. die Funktionalisierung des Schlüssel-Intermediates **21a** könnte entweder durch allylische Oxidation oder durch eine Carbonyl-Alder-En-Reaktion ermöglicht werden (Schema 37).



Schema 37. Möglichkeiten zur allylischen Funktionalisierung ausgehend vom Calamenen **21a** mittels allylischer Oxidation (oben) bzw. einer Carbonyl-Alder-En-Reaktion (unten).

Im folgenden soll die Untersuchung dieser neuen Synthesevarianten erläutert werden.

3.2.6.1 VARIATION DES SUZUKI-KUPPLUNGS-PARTNERS

Eine grundlegende Bedeutung kam der Wahl der zu testenden Kupplungspartner für die Suzuki-Kupplung mit dem Bor-Derivat **26** zu: nach intensiven Überlegungen wurde die Synthese der beiden symmetrisch substituierten Vinylbromide **83** und **84** sowie des Vinylbromids **85** entschieden (Abbildung 28). **84** war aufgrund seiner Ähnlichkeit zum zuvor eingesetzten Kupplungspartner **27** eine naheliegende Alternative, genauso wie **83**, mit dem nach erfolgter Kupplung im günstigsten Fall der Ent- bzw. Umschützungs Schritt gespart werden kann, da eine direkte Cyclisierung des Acetals denkbar wäre. **85** sollte als unsymmetrisch substituiertes Vinylbromid ins Spiel gebracht werden. Die Benzyl-Schutzgruppe wurde hinsichtlich einer späteren Hydrierung der Doppelbindung ausgewählt, wodurch Entschützung und Hydrierung vermutlich in ein und dem selben Schritt möglich wären.

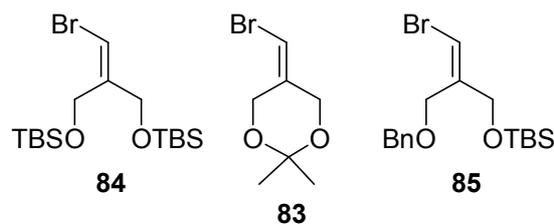
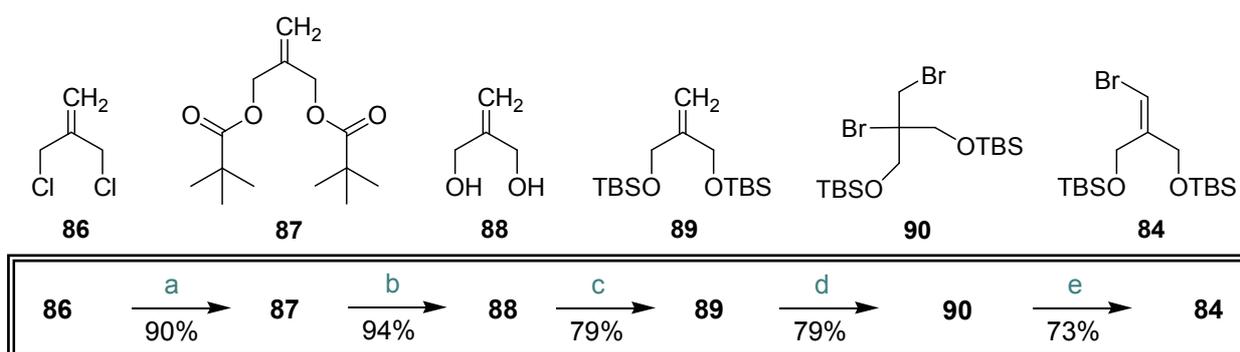


Abbildung 28. Zu synthetisierende Vinylbromide für die Suzuki-Kupplung mit dem Borolan **26**.

Synthese des Vinylbromids **84**

Für die Herstellung des Kupplungspartners **84** sollte zunächst 3-Chlor-2-chlormethyl-1-propen (**86**) in das Diol **88** überführt werden (Schema 38). Dazu musste ein Umweg über das Dipivalat **87** gegangen werden, da eine direkte Überführung des Dichlorids von einer Nebenreaktion begleitet wird, in der zunächst das Monosubstitutionsprodukt 2-Methylen-3-chlor-1-propanolat gebildet wird, welches durch intramolekulare Substitution in 3-Methylenoxetan überführt wird.^[68] Die doppelte Substitutionsreaktion mit Natriumpivalat sowie die anschließende doppelte Esterspaltung verliefen problemlos mit sehr guten Ausbeuten. Die zweifache Schützung des Diols zum Bis-Silylether **89** sowie die folgende Bromierung der Doppelbindung ergaben jeweils 79% Ausbeute. Die HBr-Abspaltung aus dem Dibromid **90** zur Zielverbindung **84** stellte ebenfalls kein Problem dar und lieferte bei Verwendung von DBU als Base 73% Ausbeute.



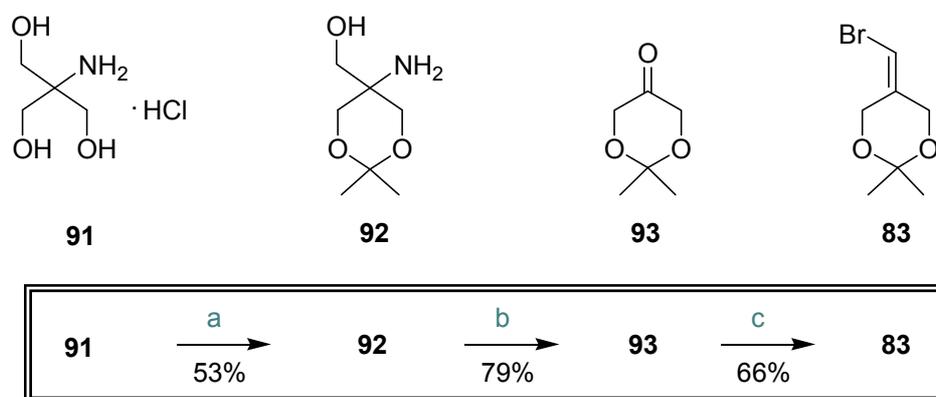
Schema 38. Fünfstufige Synthese des symmetrisch substituierten Vinylbromids **84**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** 2.5 Äq. Na-Pivalat, DMF, 85 °C, 24 h; **b)** 2 x 1.2 Äq. NaOMe, MeOH, RT, 57 h; **c)** 2 x 2.2 Äq. TBSCl, 2 x 3 Äq. Imidazol, DMF, 55 °C, 25.5 h; **d)** 1.05 Äq. Br₂, CH₂Cl₂, 1 h, -79 °C; **e)** 1.1 Äq. DBU, THF, 19.5 h, Rückfluss.

Allerdings sollte erwähnt werden, dass der Kupplungspartner **84** selbst zur säurekatalysierten Zersetzung neigt, insbesondere in Lösung. Je nach Qualität (resp. pH-Wert) des verwendeten Kieselgels kann bei der Aufreinigung durch Säulenchromatographie die Behandlung mit Triethylamin zur Neutralisierung des Kieselgels notwendig sein. Eine Aufreinigung mittels Destillation bietet keine Alternative; die Verunreinigungen konnten auf diese Art und Weise nicht entfernt werden. Bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist eine Lagerung als reines Produkt in einer Argon-Atmosphäre mehrere Wochen möglich.

Zusammenfassend konnte die Herstellung des Vinylbromids **84** in fünf Schritten mit einer Gesamtausbeute von 39% realisiert werden.

Synthese des Vinylbromids **83**

Analog einer Literaturvorschrift^[69] wurde ausgehend von dem käuflichen Hydrochlorid **91** zunächst das Acetal **92** hergestellt, aus dem durch Periodat-Spaltung und Hydrolyse das Keton **93** synthetisiert wurde. Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **94** unter Trost's Bedingungen^[70] führte zum gewünschten Zielmolekül **83** in 66% Ausbeute (Schema 39).

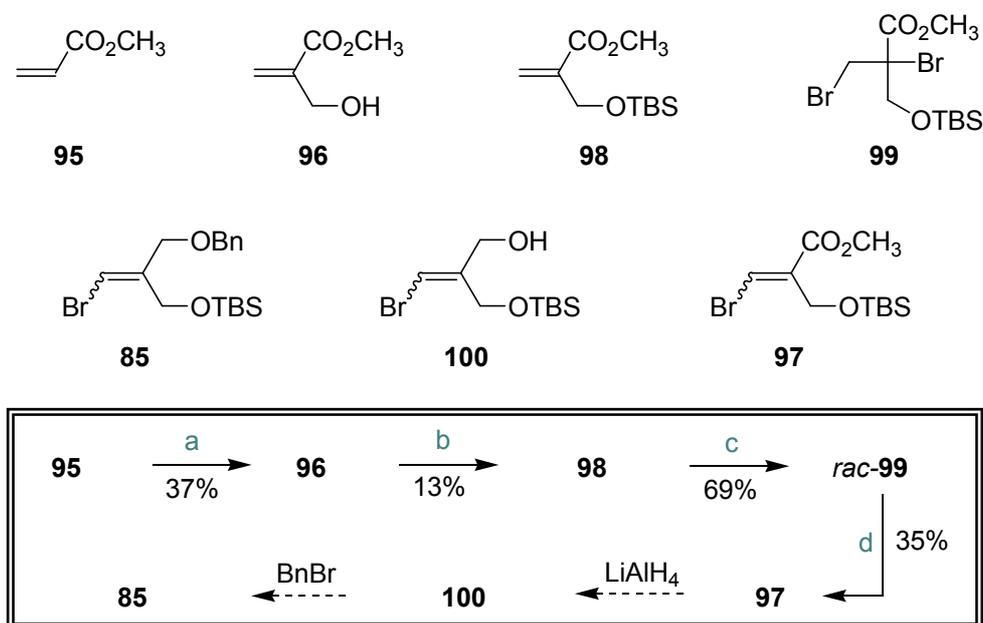


Schema 39. Synthese des symmetrisch substituierten Vinylbromids **83**; Reagenzien und Bedingungen: **a)** 1.1 Äq. 2,2-Dimethoxypropan, 5 mol % *p*-TsOH, DMF, 19.5 h, RT; **b)** i) 1 Äq. KH_2PO_4 , 1 Äq. NaIO_4 , H_2O , 1.5 h bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h bei RT; ii) 1 Äq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 15 min, RT; **c)** i) 5 Äq. $\text{BrCH}_2\text{PPh}_3^+ \text{Br}^-$ (**94**), THF, 5 Äq. NaHMDS, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h; ii) 1 Äq. **93**, 20 h, RT.

Auf diese Art und Weise konnte **83** in vier Stufen mit insgesamt 28% Ausbeute ausgehend vom Aminotriol **91** hergestellt werden.

Synthese des Vinylbromids **85**

Die Bereitstellung des unsymmetrisch substituierten Kupplungspartners **85** stellte eine größere Herausforderung dar als zunächst angenommen. Anfangs bestand die Idee, über eine Baylis-Hillman-Reaktion ausgehend von preiswertem Acrylsäuremethylester (**95**) und einer Formalin-Lösung den Allylkohol **96** zu erzeugen, der im Anschluss als TBS-Ether geschützt und bromiert werden sollte. HBr-Eliminierung würde das Vinylbromid **97** liefern, welches zum Alkohol reduziert und letztendlich benzylgeschützt werden sollte (Schema 40).



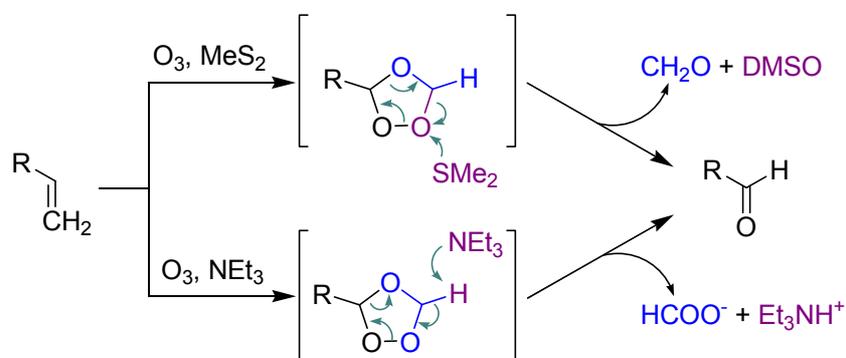
Schema 40. Synthese des Kreuzkupplungspartners **85** über die Baylis-Hillman-Route. Reagenzien und Bedingungen: **a)** 1 Äq. 37%ige Formalin-Lsg, 1 Äq. DABCO, 1,4-Dioxan/H₂O, 5 d, RT; **b)** 1.1 Äq. TBSCl, 2.5 Äq. Imidazol, DMF, 45 °C, 1.5 d; **c)** 1.03 Äq. Br₂, CCl₄, 4 °C → RT, 3 h; **d)** 1.1 Äq. DBU, THF, 4 °C → RT, 16 h.

Leider brachte die Baylis-Hillman-Reaktion keine wünschenswerten Resultate: bei fünf Tage andauerndem Rühren bei Raumtemperatur wurden lediglich 37% des gewünschten Produktes **96** isoliert. Auch die Anwendung von Ultraschall nach einer Vorschrift von Coelho *et al.*^[71] führte leider nicht zur Erhöhung der niedrigen Ausbeute, sondern vielmehr zur Bildung von unidentifizierten Verunreinigungen und Nebenprodukten.

Erstaunlicherweise verlief auch die normalerweise recht unkomplizierte TBS-Schutzung hier nur mit 13%. Die Doppelbindung von Verbindung **98** konnte verhältnismäßig gut bromiert werden, aber die sich anschließende HBr-Abspaltung lieferte nur 35% des Vinylbromids **97**

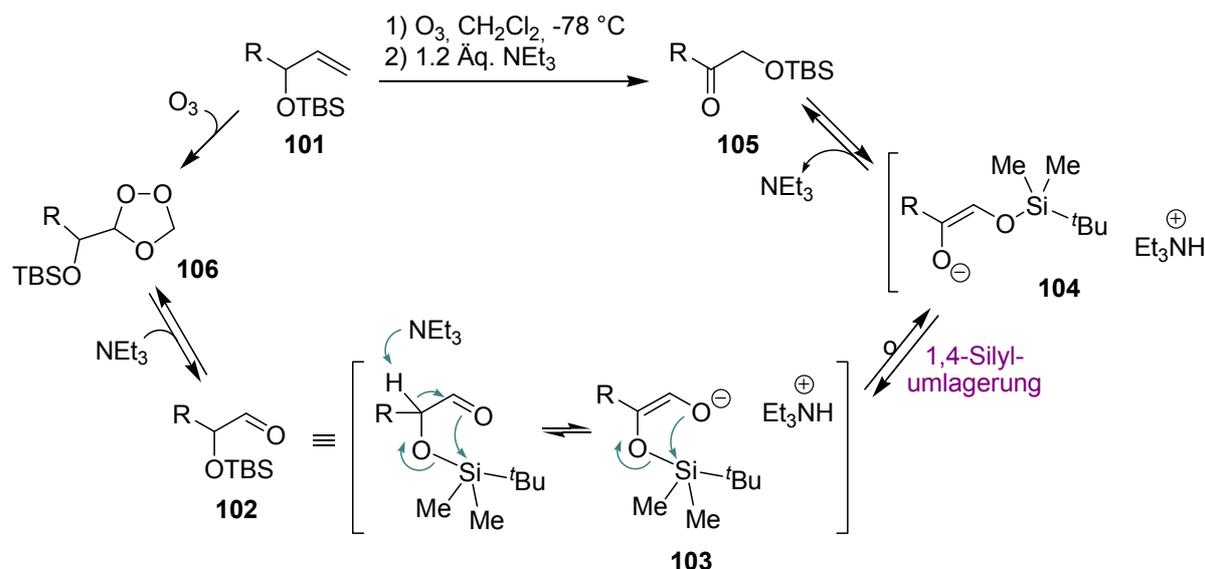
als untrennbares *cis*-/*trans*-Gemisch. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur zum Rückfluss provozierte eine vermehrte Bildung von Zersetzungsprodukten. An dieser Stelle wurden aus Gründen der Effizienz alle Bemühungen eingestellt, Verbindung **85** auf diese Art und Weise herzustellen.

Die Basis für die zweite zu untersuchende Syntheseroute bildete eine Publikation von Hon *et al.*,^[72a,b] die eine vereinfachte Methode zur Aufarbeitung der Ozonolyse von terminalen Alkenen publizierten. Nach Bildung des Sekundärozonids wird dabei die normalerweise übliche nachfolgende oxidative oder reduktive Aufarbeitung (Me_2S , PPh_3 oder Zn in Essigsäure) durch eine Behandlung mit Triethylamin ersetzt (Schema 41).



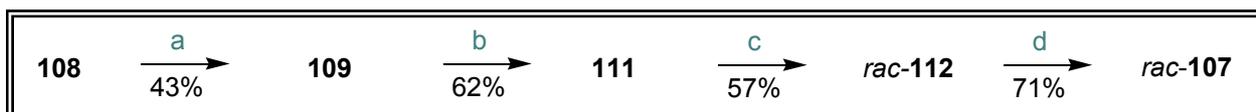
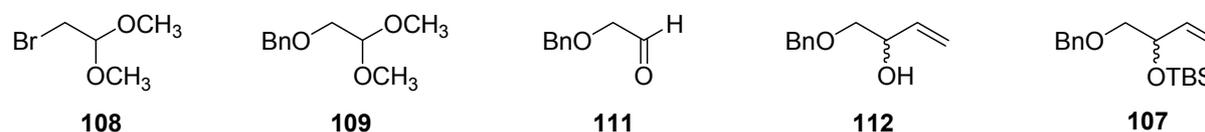
Schema 41. Mechanismus der Zersetzung der Ozonide terminaler Alkene bei basischer Aufarbeitung nach Hon *et al.*^[72a,b]

Bei Verwendung von Allylestern oder Allylsilylethern (**101**) als Olefine^[72c] wurden allerdings nicht die zu erwartenden α -Silyloxy-Aldehyde **102** erhalten (Schema 42). Die Reaktion scheint auf dieser Stufe nicht zu stoppen, und durch die Base wird vermutlich das Enolat **103** gebildet, welches nach einer 1,4-Silylgruppenwanderung das α -Silyloxy-Enolat **104** liefert, aus dem dann das thermodynamisch stabilere Produkt **105** hervorgeht.



Schema 42. Mechanismus der Ozonolyse-Silyl-Umlagerungskaskade nach Hon.^[72c]

Diese Beobachtung sollte für die Darstellung des Zielmoleküls **85** ausgenutzt werden, die den Autoren mit dem gleichen System in 84% gelungen ist. Alle Angaben zur Synthese des benötigten Allylsilyl ethers **107** fehlten in der Veröffentlichung, und so wurde entschieden, ihn auf dem folgenden Wege bereitzustellen (Schema 43): ausgehend von Bromacetaldehyddimethylacetal (**108**) war es möglich, durch Substitution mit Benzylalkohol das benzylgeschützte Hydroxy-Acetal **109** zu generieren. Bei Verwendung des Diethylacetals (**110**) konnte die Ausbeute für diese Reaktion auf 61% verbessert werden. Anschließend wurde mit Hilfe von Trifluoressigsäure das Acetal zum freien Aldehyd **111** gespalten, der wiederum durch Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid in den racemischen Alkohol **112** überführt wurde. Die Reaktion mit TBS-Chlorid führte schließlich zur Bildung des gewünschten Silyl ethers **107**.



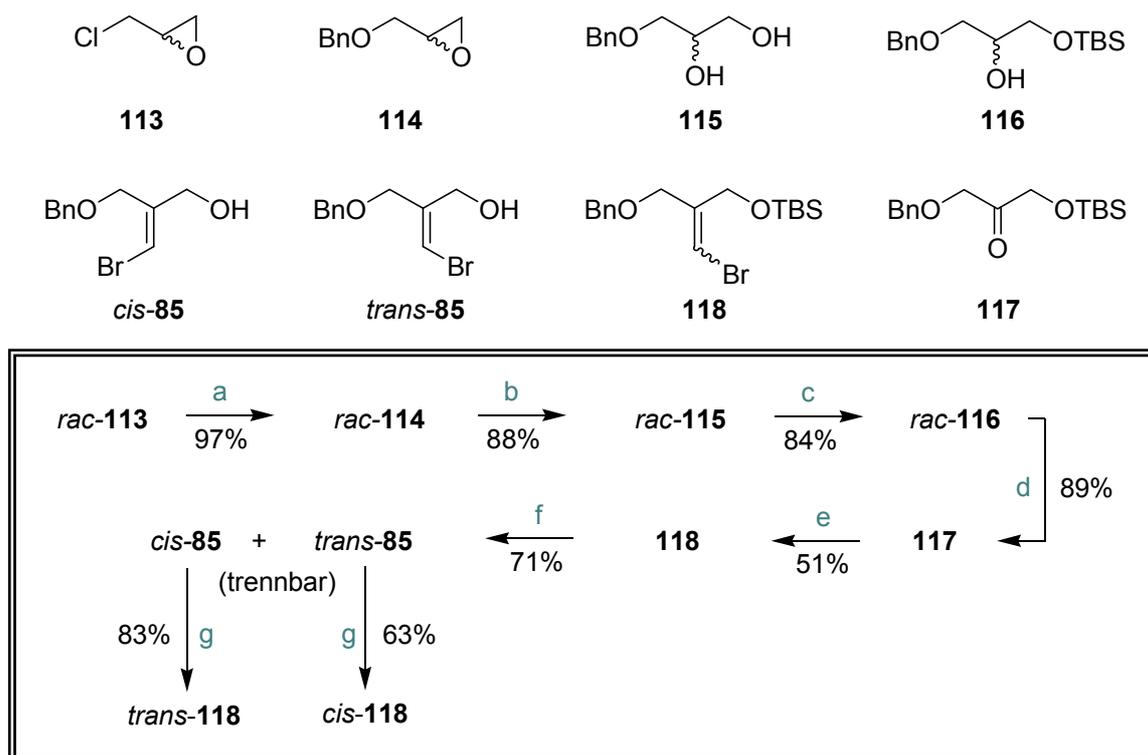
Schema 43. Vierstufige Synthese des Allylsilyl ethers *rac*-**107** ausgehend von Bromacetaldehyddimethylacetal (**108**). Reagenzien und Bedingungen: **a**) i) 1 Äq. BnOH, 6 Äq. NaH, THF, 3.5 h, RT; ii) 0 °C, 5 mol % Bu₄NBr, 1 Äq. **108**, 18 h, Rückfluss; **b**) TFA/H₂O, CHCl₃, 16 h, RT; **c**) 1.5 Äq. Vinylmagnesiumbromid, THF, 2.5 h, Rückfluss; **d**) 1.2 Äq. TBSCl, 2.5 Äq. Imidazol, DMF, 55 °C, 13 h.

Die Ausbeuten waren durchweg eher moderat, aber für erste Testzwecke ausreichend. Überraschenderweise stellte sich heraus, dass der finale Schlüsselschritt, die Ozonolyse-Silyl-Umlagerungs-Kaskade nicht reproduziert werden konnte. Dabei verlief die Ozonolyse selbst problemlos, wie sich an einer Kontrollreaktion erkennen ließ, in der der entsprechende Aldehyd **102** nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid erhalten wurde. Die laut Literatur zu erwartende Silyl-Umlagerung bei Zusatz von DBU als stärkere Base blieb jedoch aus.

Somit konnte auch über diese Strategie kein Zugang zum unsymmetrischen Vinylbromid **85** geschaffen werden.

Der dritte und letztendlich erfolgreiche Anlauf zur Synthese von **85** (Schema 44) ging von preisgünstigem (\pm)-Epichlorhydrin (**113**) aus, welches mit Benzylalkohol zum Epoxid **114** substituiert wurde. Öffnung des Oxims zum Diol **115** mittels wässriger Perchlorsäure sowie selektive TBS-Schätzung des primären Alkohols in Pyridin (Bedingungen **c**) führen zu Gemischen aus mono- und disilylierten Produkten) lieferte Verbindung **116**, die mit Hilfe des Dess-Martin-Periodinan-Reagenzes (DMP) zum Keton **117** oxidiert werden konnte. Die Einführung des Brom-Substituenten mittels einer Wittig-Reaktion generierte die Zielverbindung **118** als untrennbares *cis*-/*trans*-Gemisch. Damit eine Trennung der beiden Isomere möglich gemacht werden konnte, musste der Silylether zum Alkohol **85** gespalten werden, dessen beide Doppelbindungsisomere mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt und separat wieder in die beiden Silylether *cis*-**118** und *trans*-**118** überführt werden konnten.

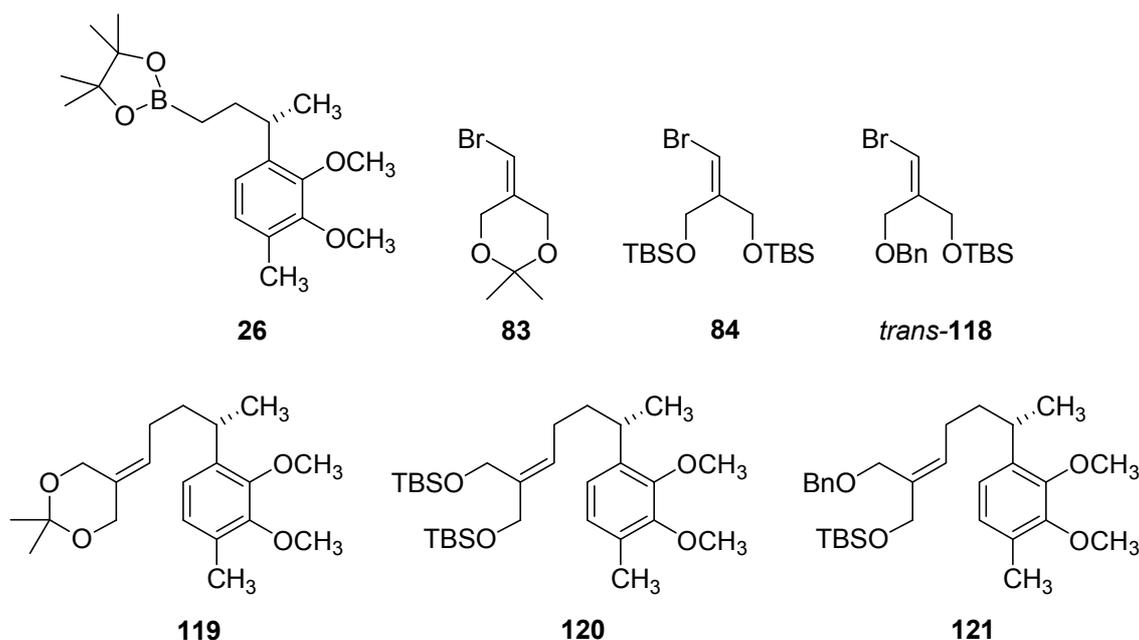
Somit gelang die Synthese des Vinylbromids *trans*-**118** letztendlich in sieben Stufen ausgehend von *rac*-Epichlorhydrin mit einer Gesamtausbeute von 19%, wobei darin zwei zusätzliche Schritte zur Ermöglichung der Trennung der *cis*-/*trans*-Isomere von **118** enthalten sind.



Schema 44. Synthese des Kupplungspartners **118** ausgehend von *rac*-Epichlorhydrin. Reagenzien und Bedingungen: **a**) i) 5 mol % Bu₄NBr, 50%ige KOH; ii) 2) 1 Äq. BnOH, 12 h, -20 °C → < 25 °C; **b**) 1 mol % 60%ige HClO₄, H₂O, 14 h, 85 °C; **c**) 1 Äq. TBSCl, 0.1 Äq. DMAP, Pyridin, 16.5 h, RT; **d**) 1.1 Äq. DMP, 1 Äq. H₂O, CH₂Cl₂, 17 h, RT; **e**) i) 5 Äq. BrCH₂PPh₃⁺ Br⁻, THF, 5 Äq. NaHMDS, 3.5 h, 0 °C → RT; ii) 1 Äq. **117**, 19 h, RT; **f**) 2 Äq. TBAF, THF, 17.5 h, RT; **g**) 1.2 Äq. TBSCl, 2.5 Äq. Imidazol, DMF, 60 °C, 1.5 h.

Suzuki-Kreuzkupplung der Vinylbromide **84**, **83** und **118**

Mit den drei Kupplungspartnern **84**, **83** und **118** in Händen konnten nun ihre Palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfung mit dem Borolan *rac*-**26** getestet werden (Schema 45). Dazu wurden die bereits etablierten Kupplungs-Bedingungen aus Abschnitt 3.2.2 angewandt (Schema 20).



Schema 45. Suzuki-Kreuzkupplung des Borolans *rac*-**26** mit den Vinylbromiden **84**, **83** und **118**; Reagenzien und Bedingungen: **a**) i) 1.02 Äq. *s*-BuLi, THF, -78 °C → -10 °C; ii) 6 mol % [Pd(dppf)Cl₂]CH₂Cl₂, 3 Äq. NaOAc; iii) 1.1 Äq. Vinylbromid, Rückfluss.

Die erhaltenen Resultate waren nicht ganz zufriedenstellend (Tabelle 11): im Fall der symmetrisch substituierten Verbindung **83** wurden nach 15 Stunden Rückfluss lediglich 38%, im Fall des Bromids **118** nach 49 Stunden 40% Produkt erhalten. Mit dem Kupplungspartner **84** wurde nach 77 Stunden Erhitzen lediglich das Startmaterial quantitativ reisoliert; eine Kupplung konnte nicht realisiert werden.

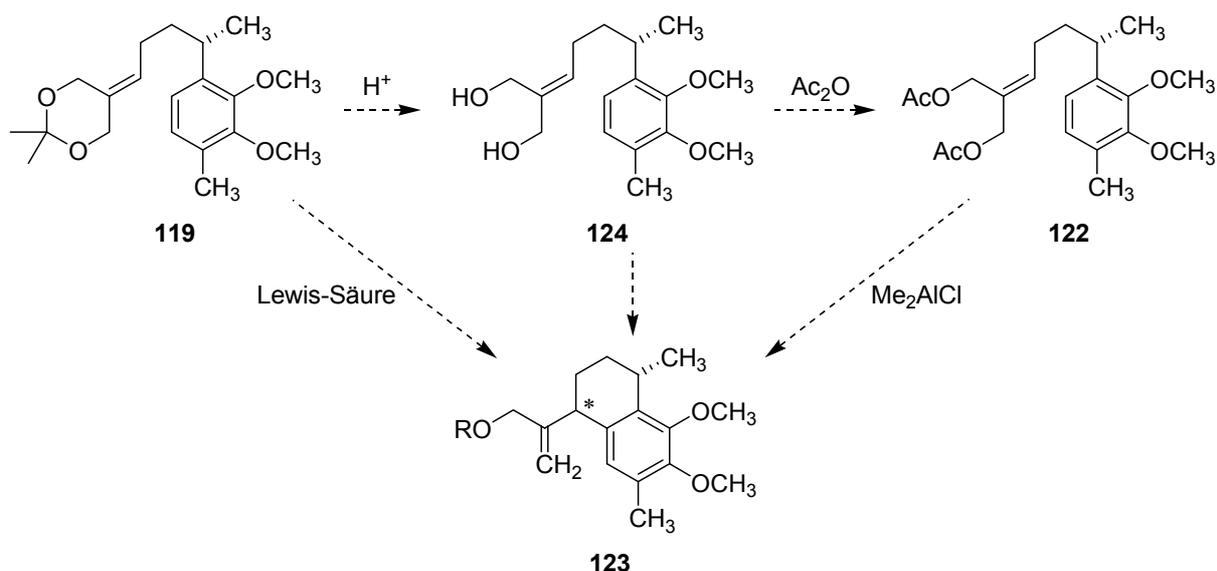
Tabelle 11. Ergebnisse der Suzuki-Kupplungen der Vinylbromide **84**, **83** und **118** mit Verbindung *rac*-**26** analog Schema 45.

	Vinylbromid	Reaktionszeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	83	15	<i>rac</i> - 119	38
2	84	77	<i>rac</i> - 120	0
3	118	49	<i>rac</i> - 121	40

Mit diesen eher mäßigen Ausbeuten war es klar, dass die Variation der Kupplungspartner zur Synthese einer Hydrierungsvorstufe vom Typ **82** (siehe Schema 36) nicht die Methode der Wahl ist. Dennoch wurden, der Vollständigkeit halber und um weitere Informationen über die Anwendungsbreite der Cyclisierung zu erhalten, die Verbindungen *rac*-**119** und *rac*-**121** in einen Cyclisierungsvorläufer überführt, und der Ringschluss damit getestet.

Vom Kupplungsprodukt zum Bicyclus

Das Acetal *rac*-**119** sollte in das Diacetat *rac*-**122** umgewandelt werden, welches wiederum durch den Einfluss von Me_2AlCl in CCl_4 zum gewünschten Bicyclus *rac*-**123** reagieren sollte (Schema 46), wobei die Frage offen blieb, mit welcher Diastereoselektivität sich der Ring bilden würde. Effizienter wäre es natürlich, eine direkte Cyclisierung des Acetals *rac*-**119** unter lewis-sauren Bedingungen durchzuführen, oder aber einen Ringschluss ausgehend vom Diol *rac*-**124**.



Schema 46. Theoretischer Zugang zum Bicyclus *rac*-**123** ausgehend vom Acetal *rac*-**119**.

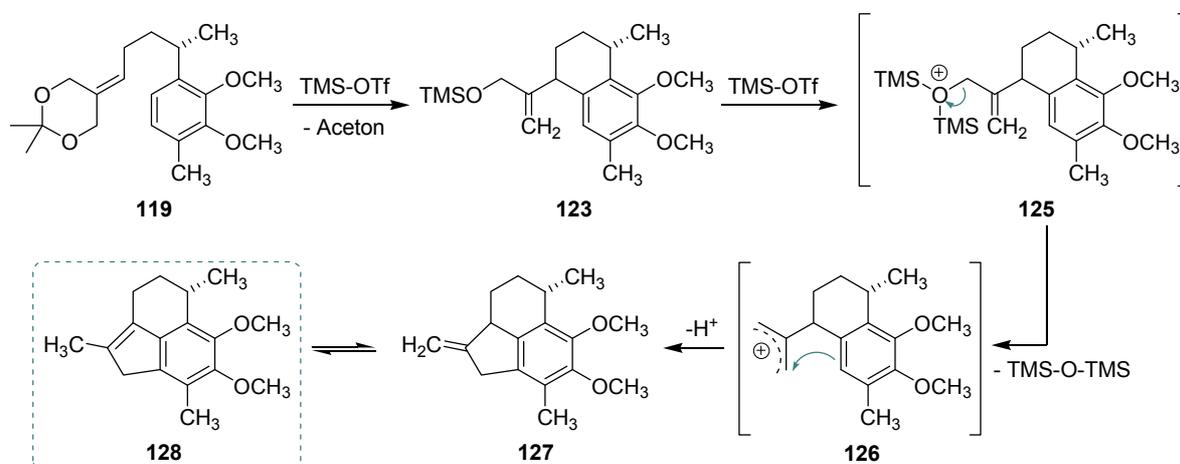
Zunächst wurde das racemische Kupplungsprodukt *rac*-**119** den aprotischen Cyclisierungsbedingungen (2 Äq. Me_2AlCl , Benzol) aus Kapitel 3.2.4 unterworfen. Als nach 15.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur im DC neben dem Edukt lediglich Spuren neu entstandener Verbindungen detektiert werden konnten, wurde nochmals 12 Stunden bei 50 °C und anschließend weitere 14 Stunden bei 75 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte lediglich eine kleine Menge an Edukt reisoliert werden sowie ein Gemisch vieler

verschiedener untrennbarer Substanzen, die mittels NMR nicht identifiziert werden konnten. Ähnlich verhielt sich die Reaktion bei Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure, und es konnte kein erwünschtes Produkt isoliert werden.

Als nächstes wurde TMS-Triflat als Lewis-Säure getestet, welches unter ähnlichen Bedingungen, aber bei sehr kurzer Reaktionszeit von nur drei Minuten zwei Haupt-Produkte (Massenverhältnis ca. 1/1) lieferte. Beide waren nicht in reiner Form isolierbar und konnten nicht vollständig analysiert werden.

Bei einem der Produkte handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um das gewünschte Cyclisierungsprodukt *rac*-**123**, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur noch ein einziger Aromaten-Wasserstoff zu beobachten war und mittels GC-MS die zu erwartende Masse von $m/z = 276$ detektiert werden konnte. Außerdem zeigte das IR-Spektrum die charakteristische breite Bande einer Hydroxyl-Gruppe.

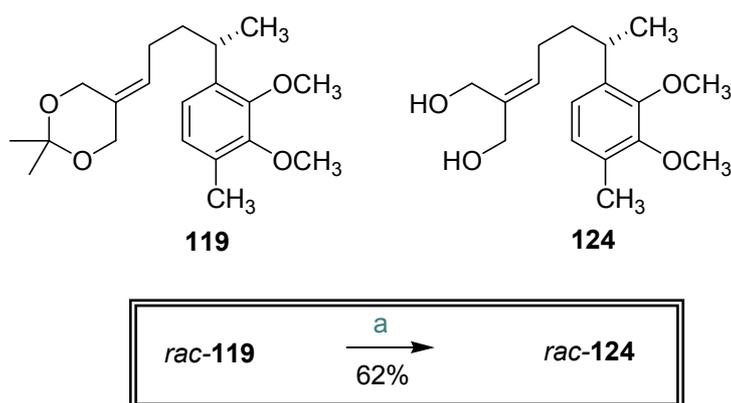
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des zweiten Produkts waren keinerlei charakteristische Doppelbindungs-Signale mehr zu erkennen, die sowohl das Edukt als auch das zu erwartende Produkt zeigen sollte. Und auch im aromatischen Bereich traten keine Signale auf. Diese Tatsache spricht stark dafür, dass der ersten zu erwartenden Cyclisierung direkt eine zweite gefolgt ist, wodurch ein Tricyclus entstanden sein müsste, dessen aromatischen Wasserstoffe alle substituiert sind. Dies wiederum legt die Vermutung nahe, dass mittels des TMS-Triflates aus dem primär entstandenen Cyclisierungsprodukt *rac*-**123** das Kation *rac*-**125** gebildet wurde (Schema 47), welches durch Abspaltung eines Siloxans die Bildung des (Allyl-)Kations *rac*-**126** zur Folge hat. Dafür spricht auch die Tatsache, dass im IR-Spektrum des Rohproduktes eindeutig keine OH-Gruppe mehr detektiert werden konnte.



Schema 47. Postulierter Mechanismus der Reaktion von *rac*-**119** mit TMS-Triflat.

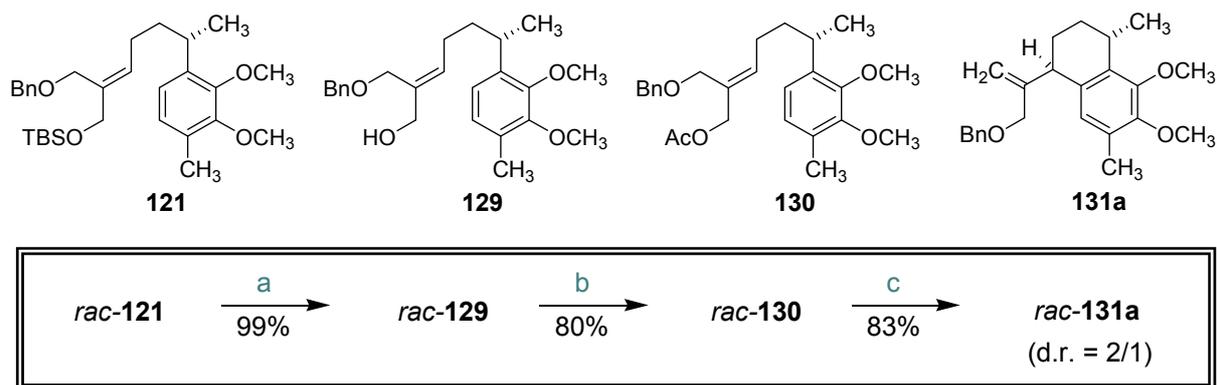
Dieses Allyl-Kation kann nun vom Aromaten unter Bildung eines Fünfrings nukleophil angegriffen werden und somit nach Isomerisierung der Doppelbindung zum Produkt *rac*-**128** führen. Die Vermutung, dass es zu einer Isomerisierung kommen muss und nicht der Bicyclus *rac*-**127** isoliert wurde, gründet auf den fehlenden Doppelbindungs-Signalen im NMR-Spektrum – Verbindung *rac*-**128** besitzt die einzig mögliche Struktur eines tetrasubstituierten Olefins dieser Produktklasse und sollte thermodynamisch stabiler sein als *rac*-**127**. Diese Hypothese wird außerdem durch die mittels GC-MS ermittelte Masse des Produkts von $m/z = 258$ gestützt.

Bei dem Versuch, das Acetal *rac*-**119** vor der Cyclisierung in das Diacetat *rac*-**122** zu überführen, wurde diese Syntheseroute abgebrochen, da nicht mehr genug Substanz für die folgenden Untersuchungen zur Verfügung stand und das Produzieren von Nachschub mit zu viel Zeitaufwand verbunden gewesen wäre. Mittels Amberlyst konnte allerdings noch die Acetalspaltung zum Diol **124** sauber realisiert werden (Schema 48).



Schema 48. Acetalspaltung von Verbindung *rac*-**119** mittels Amberlyst[®] 15; Reagenzien und Bedingungen: a) Amberlyst 15, MeOH, 1 h, RT.

Um vom Kupplungsprodukt *rac*-**121** zu einem Cyclisierungsvorläufer zu gelangen, wurde die OTBS-Gruppe zum Alkohol *rac*-**129** gespalten (Schema 49) und dieser in das Acetat *rac*-**130** überführt. Diese Vorstufe konnte anschließend erfolgreich durch Einwirkung von Dimethylaluminiumchlorid in CCl_4 in den Bicyclus *rac*-**131a** überführt werden, wobei die Diastereoselektivität jedoch lediglich 2/1 betrug.



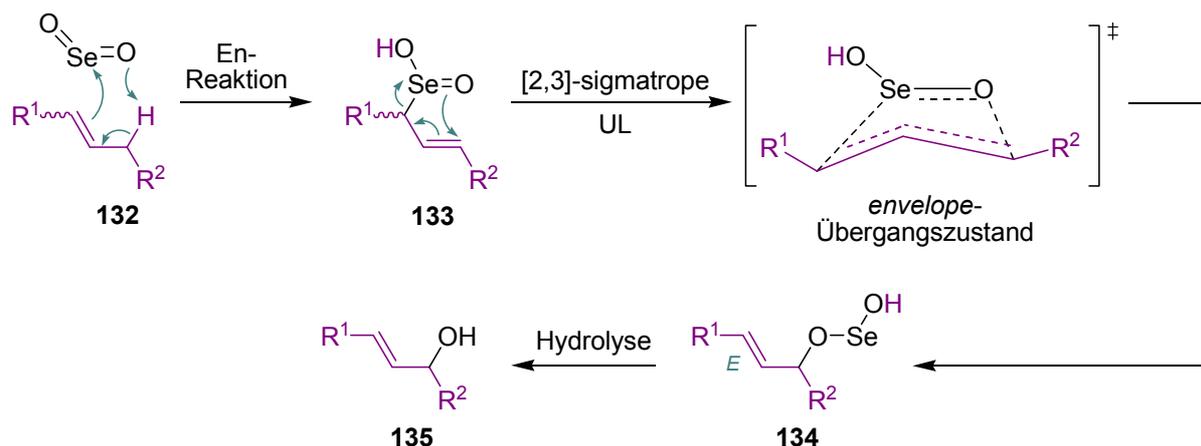
Schema 49. Herstellung des Cyclisierungsvorläufers *rac*-**130** und sein Ringschluss zur Verbindung *rac*-**131a**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** 1.5 Äq. TBAF, THF, 16.5 h, RT; **b)** i) 3 Äq. NEt₃, 0.2 Äq. DMAP, CH₂Cl₂; ii) 4 °C, 3 Äq. Ac₂O, 23 h, RT; **c)** 3 Äq. Me₂AlCl, CCl₄, 7 °C, 21 h.

Da diese Resultate nicht den an die Synthese gestellten Ansprüchen genügten, wurden auch hier keine weiteren Untersuchungen mehr unternommen und die Strategie der Variation des Kupplungspartners komplett aufgegeben.

3.2.6.2 ALLYLISCHE OXIDATION VON *rac*-**21a**

Wie in Kapitel 3.2.5 ausgeführt, würde eine allylische Oxidation des Calamenen-Derivats *rac*-**21a** das Molekül so funktionalisieren, dass der weitere Gerüstaufbau möglich werden sollte. Die Etablierung des dritten Stereozentrums selber müsste durch diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung erfolgen.

Bei der allylischen Oxidation von Olefinen mittels Selendioxid^[73] reagiert dies zunächst in einer Alder-En-Reaktion mit dem Olefin **132** (Schema 50), wobei die allylische Selen-Verbindung **151** gebildet wird. Diese wiederum unterliegt einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung und bildet das instabile Selenderivat **134**, das zum entsprechenden Alkohol **135** zerfällt. In einigen Fällen geht die Oxidation weiter bis zum Aldehyd oder es wird ein Gemisch aus beiden Produkten erhalten.



Schema 50. Mechanismus der allylischen Oxidation mittels Selendioxid.^[74]

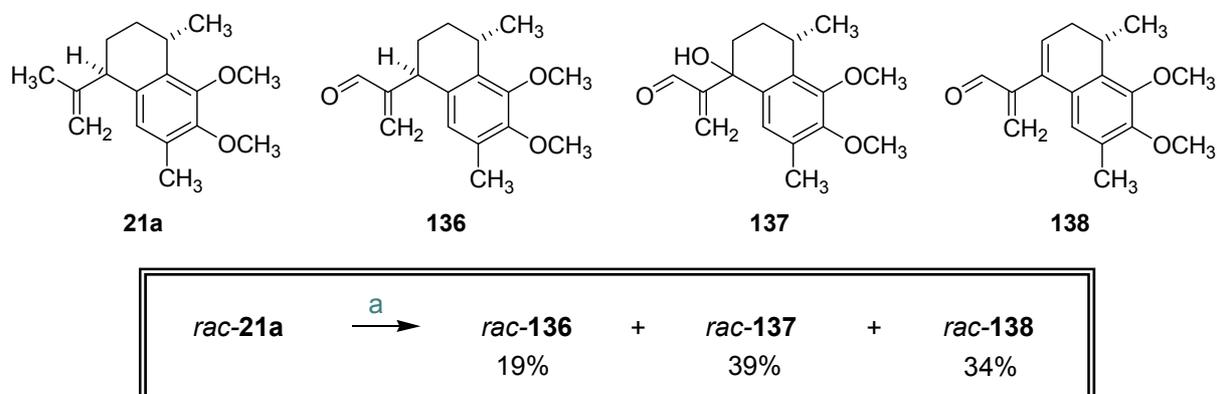
Zunächst wurde eine Vorschrift von Rétey^[75] zur Anwendung gebracht, in der stöchiometrische Mengen (1 Äquivalent) Selendioxid in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet werden. Im Falle einer erfolgreichen Reaktion könnten dann Optimierungen – insbesondere durch katalytische Reaktionsführung – vorgenommen werden.

Nach drei Stunden Rückfluss eines 10 mg-Testansatzes mit **21a** zeigte die DC-Kontrolle fast kompletten Umsatz des Eduktes an, allerdings auch über acht neu entstandene Produkte. So konnten nach Säulenchromatographie vier Haupt-Produkte isoliert werden, wenn auch nicht in reiner Form. Zwei davon waren unidentifizierbar; die anderen beiden konnten als noch recht stark verunreinigte Produkte charakterisiert werden: der zu erwartende Aldehyd *rac*-**136** und der entsprechende Alkohol *rac*-**104**.

Dann wurden die Bedingungen von Warrington *et al.*^[76] an unserem Substrat *rac*-**21a** getestet, die nur ein halbes Äquivalent SeO₂ in Dichlormethan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur verwendeten und *tert*-Butylhydroperoxid als Reoxidanz, wodurch die Oxidation hauptsächlich den Alkohol liefern sollte, dessen separate Weiteroxidation sicher unproblematisch wäre.

Auch nach sechs Tagen Rühren bei Raumtemperatur war im DC immer noch Edukt detektierbar, allerdings auch wieder zahlreiche neue Produkte. Darunter konnten durch Vergleich der R_F-Werte erneut der Aldehyd *rac*-**136** und Spuren des Alkohols *rac*-**104** identifiziert werden. Eine Aufreinigung erschien aufgrund der sehr hohen Anzahl an Verunreinigungen an dieser Stelle nicht sinnvoll.

Um die Produktbildung bei stöchiometrischem Einsatz von Selendioxid genauer analysieren zu können, wurde der Ansatz nach Rétey wiederholt – nun aber mit 80 mg des Calamenen-Derivates *rac-21a*. Nach Aufreinigung der Rohprodukt-Mischung mittels Säulenchromatographie konnten drei verschiedene Substanzen als Hauptprodukte identifiziert werden (Schema 51). Neben dem zu erwartenden Aldehyd *rac-136* wurde der Alkohol *rac-137* identifiziert (NMR, IR und GC-MS), welcher aus einer Überoxidation beider allylischer Positionen resultiert, sowie ein Produkt, das im ¹H-NMR-Spektrum neben dem Aldehyd-Signal und den beiden olefinischen Protonen ein weiteres Doppelbindungssignal aufwies. Da das zweite allylische H nicht mehr vorhanden war, ist es wahrscheinlich, dass das Wassereliminierungs-Produkt *rac-138* des Alkohols *rac-137* gebildet wurde.



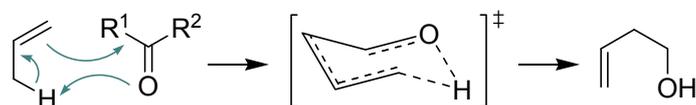
Schema 51. Allylische Oxidation des Calamenens *rac-21a* mit 1 Äq. SeO₂; Reagenzien und Bedingungen: a) 1 Äq. SeO₂, 1,4-Dioxan, 6.5 h, Rückfluss.

Da sich eine selektive Reaktionsführung als sehr schwierig und die Aufreinigung als aufwendig erwiesen, musste auch diese Syntheseroute über die allylische Oxidation von **21a** mit Selendioxid verworfen werden.

3.2.6.3 FUNKTIONALISIERUNG VON *rac-21a* DURCH DIE CARBONYL-ALDER-EN-REAKTION

Die Alder-En-Reaktion stellt die Reaktion eines Olefins mit allylischem Wasserstoff (= En) mit einer Mehrfachbindung (= Enophil) dar, wobei substituierte Alkene gebildet werden, deren Doppelbindung in die allylische Position gewandert ist. Handelt es sich bei dem Enophil um eine Carbonylverbindung, spricht man von einer Carbonyl-En-Reaktion, die

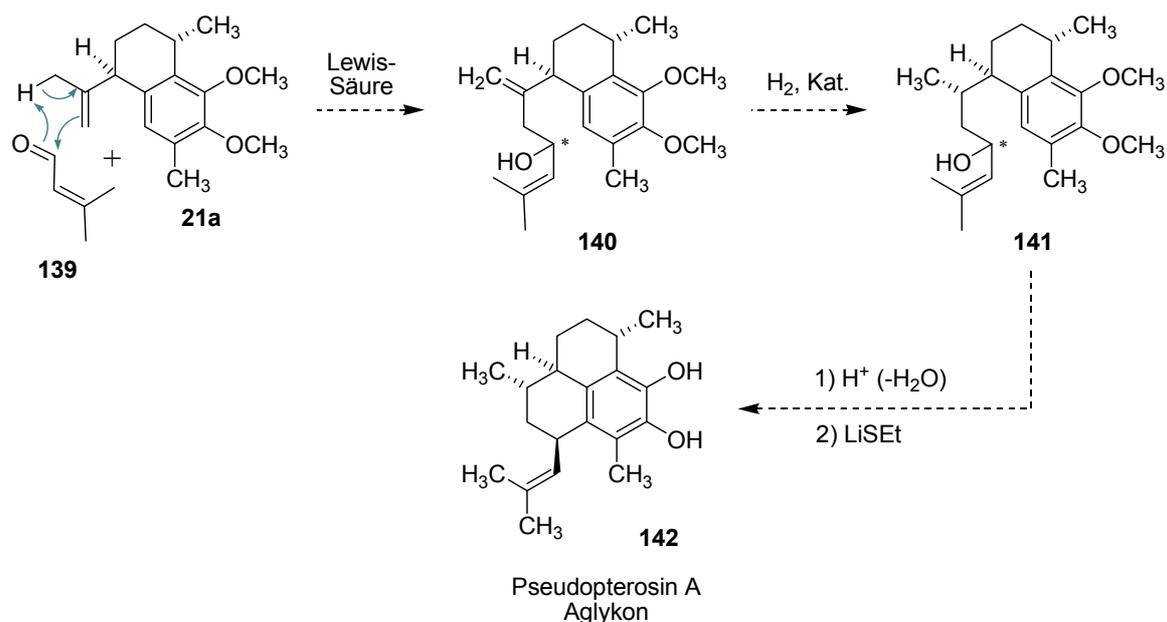
sowohl thermisch als auch Lewis-Säure-katalysiert durchgeführt werden kann. Da das Enophil und die En-Komponente bei einer intramolekularen En-Reaktion *syn* zueinander reagieren, liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um einen konzertierten Mechanismus handelt (Schema 52) unter Einbezug eines 6-gliedrigen aromatischen Übergangszustandes.^[77]



Schema 52. Mechanismus der Carbonyl-Alder-En-Reaktion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand.

Aufgrund der hohen negativen Entropien der thermischen intermolekularen En-Reaktion werden im Vergleich zur verwandten Diels-Alder-Reaktion höhere Temperaturen benötigt. Dies wird häufig durch den Einsatz von Lewis-Säuren zur Aktivierung der Carbonyl-Komponente umgangen. Es wird vermutet, dass bei diesen Lewis-Säure-katalysierten Varianten sowohl konzertierte als auch stufenweise verlaufende Mechanismen^[78] auftreten; in jedem Fall wird an dem Olefin eine positive Ladung (entweder eine Partilladung oder eine volle positive Ladung) ausgebildet. Obwohl diese Transformation synthetisch sehr wertvoll ist, ist sie dennoch sehr substratabhängig, und es wurden bisher hauptsächlich intramolekulare Varianten untersucht oder aber intermolekulare Reaktionen von elektronenarmen Enophilen (z.B. Glyoxylat-Ester,^[79] Formaldehyd,^[80] Chloral^[81] oder Fluoral^[82]) oder elektronenreichen Olefinen.^[83]

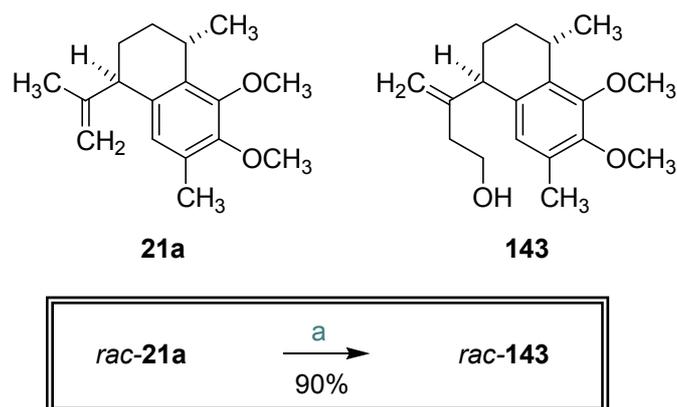
Für unsere Synthesezwecke würde der α,β -ungesättigte Aldehyd **139** einen direkten Aufbau des angestrebten Grundgerüsts ermöglichen, wobei allerdings die nachfolgende Hydrierung der 1,2-substituierten Doppelbindung selektiv in Anwesenheit des dreifach substituierten Alkens erfolgen müsste (Schema 53).



Schema 53. Geplanter Syntheseweg bei Verwendung des Aldehyds **139** als Enophil in einer Alder-En-Reaktion.

Leider erwies sich das (relativ elektronenreiche) 3-Methyl-2-butenal (**139**) im Versuch als nicht reaktiv genug, um mit dem Calamenen *rac*-**21a** in Dichlormethan als Lösungsmittel und unter Verwendung von Me_2AlCl als Lewis-Säure (10 Äquivalente) reagieren zu können: auch nach zwei Tagen Rückfluss konnte lediglich Startmaterial detektiert werden. Deshalb wurde im Anschluss der wesentlich reaktivere Formaldehyd als Enophil eingesetzt. Dabei wurde in Kauf genommen, eine zusätzliche Reaktion zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts zu benötigen. Hierfür käme nach Oxidation des resultierenden Alkohols beispielsweise die Addition einer Grignard-Verbindung in Frage.

In einem ersten Experiment wurde das Substrat *rac*-**21a** mit *para*-Formaldehyd in Dichlormethan und 1.5 Äquivalenten Me_2AlCl als Lewis-Säure 23 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Glücklicherweise konnten 49% des gewünschten Alkohols als einziges und sauberes Produkt isoliert werden. Es stellte sich zudem heraus, dass die Reaktion durch Einwirkung von Ultraschall beschleunigt werden konnte und gleichzeitig eine höhere Ausbeute ergab. Im Gegensatz dazu führte die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf über $40\text{ }^\circ\text{C}$ zur Bildung von Zersetzungsprodukten und geringeren Ausbeuten. Eine weitere Verbesserung konnte durch die Erhöhung der Oberfläche des *para*-Formaldehyds durch behutsames, aber intensives Mörsern sowie die Verwendung eines Überschusses realisiert werden. Durch diese Optimierungen wurde eine sicher reproduzierbare Ausbeute von 90% erhalten (Schema 54).



Schema 54. Optimierte Bedingungen der Me_2AlCl -vermittelten Carbonyl-En-Reaktion von *rac*-**21a** mit *para*-Formaldehyd; Reagenzien und Bedingungen: a) 1.5 Äq. $(\text{CH}_2\text{O})_n$, 2 Äq. Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , 6h,)), $10^\circ\text{C} < T < 40^\circ\text{C}$.

Die nächste sich stellende Herausforderung war die diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung. Um eine substratkontrollierte Selektivität ausschließen zu können, wurde das Olefin **143** vorab heterogen mit Palladium auf Kohle in die entsprechende gesättigte Verbindung überführt (Tabelle 12, Zeile 1). Das dadurch erhaltene Diastereoisomerenverhältnis, das aus dem Roh- ^1H -NMR-Spektrum bestimmt werden konnte, betrug jedoch nur 1.7/1. Mit Wilkinson's homogenem Rhodium-Katalysator **144** (Abbildung 29) konnte überraschenderweise unter Standard-Bedingungen keinerlei Produkt-Bildung beobachtet werden (Tabelle 12, Zeile 2), und das Edukt wurde komplett reisoliert. Auch ein Wasserstoffdruck von 65 atm konnte dies nicht beeinflussen (Zeile 3).

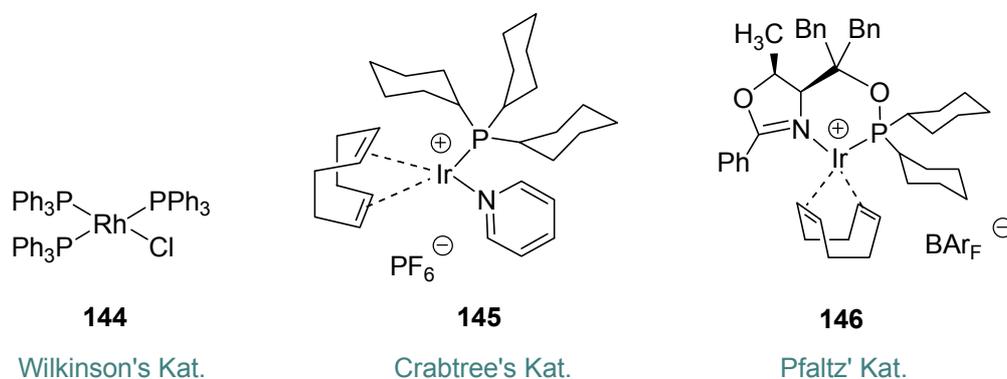
Crabtree's Iridium-Katalysator **145** (Abbildung 29) lieferte ein vergleichbares Ergebnis wie die Hydrierung mit Palladium auf Kohle: das Diastereomerenverhältnis betrug 1.4/1 (Tabelle 12, Zeile 4). Die erhoffte Erhöhung der Selektivität durch einen Anker-Effekt der homoallylischen OH-Gruppe des Substrats (Koordination an benachbarte „harte“ Liganden), für den Crabtree's Katalysator bekannt ist,^[84] konnte hier also nicht erreicht werden.

Eine weitere Chance wurde darin gesehen, moderne Katalysatorsysteme, die sich auch in der enantioselektiven Hydrierung bewährt haben, für die Hydrierung von *rac*-**143** zu testen. Ein verhältnismäßig einfacher, kommerziell erhältlicher Katalysator stellt das durch (*R*)-BINAP komplexierte Rutheniumdichlorid dar, welches allerdings selbst bei einem hohen Wasserstoffdruck von 65 atm nicht mit dem Substrat *rac*-**143** reagierte (Tabelle 12, Zeile 5).

Tabelle 12. Hydrierung des Olefins *rac*-**143** bei Raumtemperatur unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

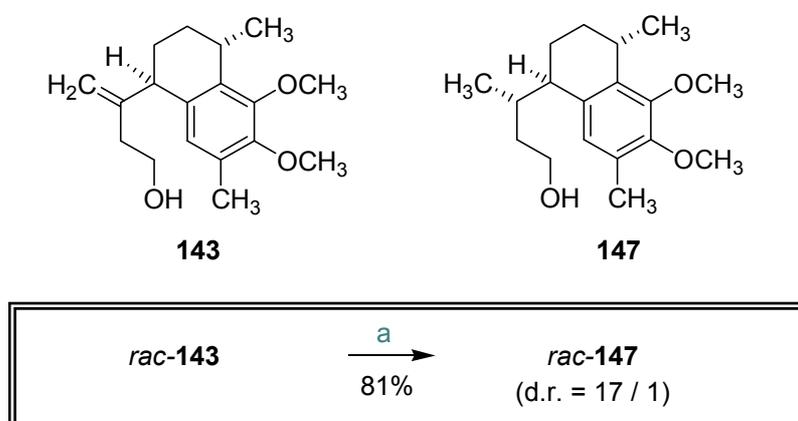
	Katalysator, Äq.	H ₂ -Druck [atm]	Lösungs- mittel	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	d.r.
1	Pd/C, 0.1	35	MeOH	16.5	100	1.7/1
2	Wilkinson's Kat. (144), 0.09	15	Toluol	19.5	0	-
3	Wilkinson's Kat. (144), 0.09	65	Toluol	20	0	-
4	Crabtree's Kat. (145), 0.5	35	CH ₂ Cl ₂	18	70	1.4/1
5	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP], 0.1	65	MeOH	20	0	-
6	Pfaltz' Kat. (146), 0.02	20	CH ₂ Cl ₂	18.5	100	5/1
7	Pfaltz' Kat. (146), 0.01	12	CH ₂ Cl ₂	22	81	17/1

Da die Reaktionsfähigkeit des einzusetzenden Olefins *rac*-**143** scheinbar sowohl mit Rhodium als auch mit Ruthenium sehr eingeschränkt ist, aber Iridium eine gute Wahl zu sein scheint, wurde die Literatur auf (chirale) Iridium-Katalysatoren hin durchsucht, die ähnlich wie der Crabtree-Katalysator durch Abspaltung des COD-Liganden einen hochaktiven 12-Elektronen-Iridium-Komplex ausbilden. Unser Augenmerk fiel dabei auf einen aktuellen Review von Pfaltz,^[85] der neue effiziente *P,N*-Liganden für die enantioselektive Hydrierung weitestgehend unfunctionalisierter bzw. höher substituierter Olefine vorstellt. Als besonders geeignet für terminale Doppelbindungen erwies sich das Phosphinit-Oxazolin-System **146** (Abbildung 29).

**Abbildung 29.** Verwendete homogene Katalysatoren zur Hydrierung des Olefins *rac*-**143**.

Zunächst wurden 2 mol % des kommerziell erhältlichen Katalysators **146** bei einem Wasserstoffdruck von 20 atm verwendet (Tabelle 12, Zeile 6), woraus eine

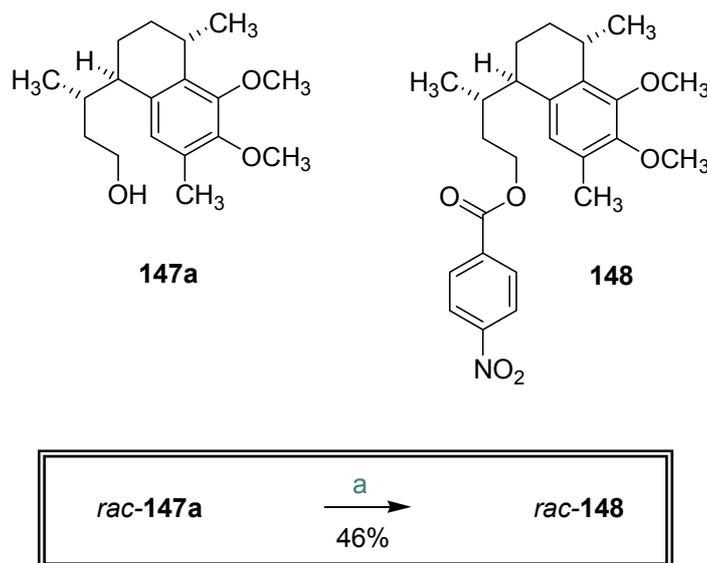
Diastereoselektivität von 5/1 resultierte. Motiviert durch dieses Ergebnis wurde das Experiment mit der halben Katalysatorladung (1 mol %) und einem reduzierten Wasserstoffdruck von 12 atm wiederholt (Zeile 7). Erfreulicherweise konnte auf diese Art und Weise eine weitere Erhöhung der Selektivität auf 17/1 realisiert werden (siehe auch Schema 55). Anscheinend hat der Wasserstoffdruck in Verbindung mit diesem System einen eher unüblichen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Diese Vermutung deckt sich mit der von Pfaltz, der dieses Phänomen der Druckabhängigkeit der Selektivität ebenfalls speziell bei terminalen Doppelbindungen beobachten konnte.^[85]



Schema 55. Optimierte Bedingungen zur diastereoselektiven Hydrierung des Olefins *rac*-143; Reagenzien und Bedingungen: a) 1 mol % **146**, CH₂Cl₂, H₂ (12 bar), 18 h, RT.

Es war natürlich von grundlegender Bedeutung, die relative Konfiguration des bevorzugt gebildeten Diastereoisomers von *rac*-147 zu bestimmen. Dazu waren NMR-Messungen nicht geeignet, da die hydrierte Seitenkette zu flexibel ist, um eine selektive Korrelation auszubilden. Ein Vergleich von NMR-Daten einer authentischen Probe war ebenfalls nicht möglich, da die Verbindung bislang nicht literaturbekannt war. Somit war eine chemische Transformation notwendig, um eventuell an röntgenbeugungsfähige Kristalle zu gelangen, die die Bestimmung der Konfiguration des bevorzugten Diastereomers erlaubt. Es bot sich hier natürlich erneut eine Chrom-Komplexierung des Aromaten unter identischen Bedingungen wie zuvor beim Borolan **20a** an (Schema 13, Kapitel 3.1.2). Leider gelang es nicht, Verbindung *rac*-147 in das entsprechende Chrom-Aren zu überführen. Auch die Wiederholung des Versuchs unter striktem Ausschluss von Luft, Wasser und Licht führte bereits nach 10 Stunden Rückfluss lediglich zur Bildung von grünlichen Zersetzungsprodukten, und es konnte keinerlei Produkt isoliert werden.

Eine weitere Option bot die Veresterung des Alkohols *rac*-**147** zum entsprechenden *para*-Nitrobenzoat *rac*-**148**. Diese Reaktion gelang – wenn auch nur mit einer mäßigen Ausbeute von 46% (Schema 56). Obwohl Nitrobenzoate für ihre gute Kristallisationsfähigkeit bekannt sind, konnte in diesem Fall auch nach intensiven Bemühungen nur ein glasartig erstarrter Feststoff erhalten werden, was eine Röntgenstrukturanalyse unmöglich machte.



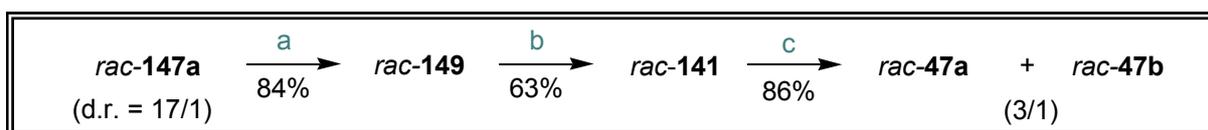
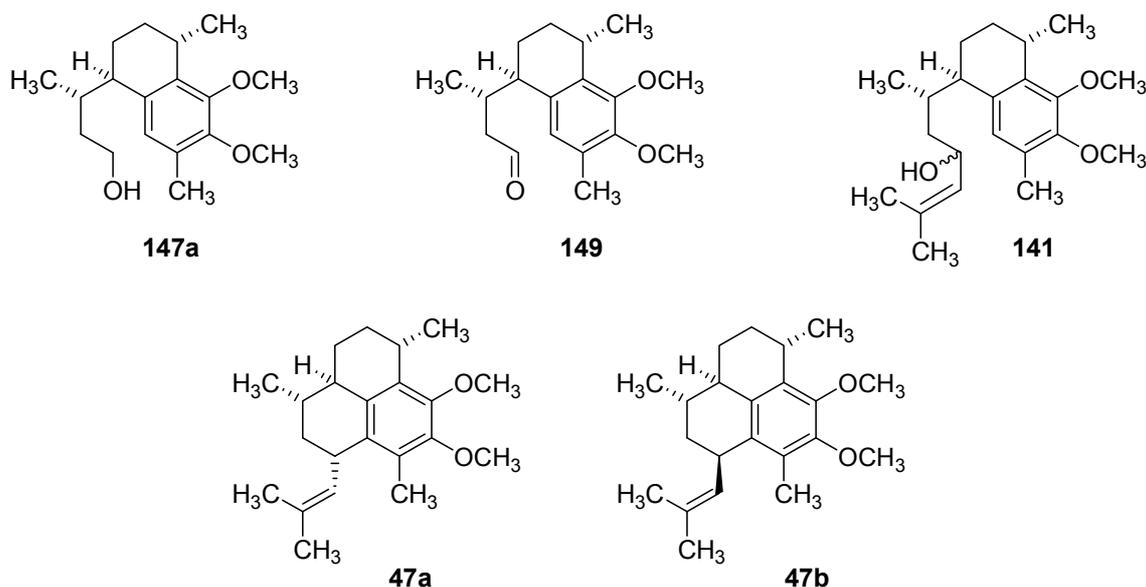
Schema 56. Bildung des *p*-Nitrobenzoates *rac*-**148** ausgehend von dem Alkohol *rac*-**147**; Reagenzien und Bedingungen: a) 1.5 Äq. *p*-Nitrobenzoylchlorid, 30 Äq. NEt₃, 0.1 Äq. DMAP, CH₂Cl₂, 46 h, RT.

Somit wurde beschlossen, die Synthese mit dem untrennbaren Diastereomeregemisch *rac*-**147** bis zum Tricyclus weiter voranzutreiben, um danach die Stereochemie aufzuklären – entweder durch 2D-NMR-Experimente wie z.B. NOESY, die dann durch die konformationelle Fixierung Aufschluss geben sollten, oder aber erneut durch Vergleich der NMR-Daten mit der Literatur.

3.2.7 FINALE SYNTHESCHRITTE ZUR SYNTHESE DER PSEUDOPTEROSIN-AGLYKON-DIMETHYLETHER

Der Aufbau des Kohlenstoff-Grundgerüsts der Pseudopterosine wurde nach erfolgter Oxidation des Alkohols *rac*-**147a** zum Aldehyd *rac*-**149** mit dem Dess-Martin-Reagenz

(DMP) mittels Addition von Isocrotylmagnesiumbromid (**150**) erreicht (Schema 57). Die Konfiguration des gebildeten Chiralitätszentrums sollte dabei unbedeutend sein, da die nachfolgende kationische Cyclisierung höchstwahrscheinlich gemäß eines S_N1 -Mechanismus über ein planares Kation verläuft. Für diese Cyclisierung wurden die von Corey für ganz ähnliche Systeme eingeführten Reaktionsbedingungen^[10] übernommen: das Substrat *rac*-**141** wurde in Dichlormethan bei tiefer Temperatur mit Methansulfonsäure versetzt. Dabei wurde der Tricyclus **47** als Gemisch zweier präparativ untrennbarer Diastereomere mit einer Selektivität von 3/1 gebildet.



Schema 57. Synthetische Transformationen ausgehend vom Alkohol *rac*-**147a** zu den Pseudopterosin-Aglykon-Dimethylethern *rac*-**47**; Reagenzien und Bedingungen: **a)** 3 Äq. DMP, CH_2Cl_2 , 1 Äq. H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 92 h; **b)** 2 Äq. 2-Methyl-prop-1-enylmagnesiumbromid (**150**), THF, $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h; **c)** 3 Äq. MsOH, CH_2Cl_2 , $-76\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -50\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h.

Die Interpretation der NMR-Spektren des Produktgemisches aus *rac*-**47a** und *rac*-**47b** erlaubte folgende Schlussfolgerungen:

Aus einem stereochemisch weitgehend einheitlichen Precursor (Diastereomeren-verhältnis 17/1) entstanden zwei stereoisomere Produkte *rac*-**47a** und *rac*-**47b** im Verhältnis 3/1, deren Konstitution durch die spektroskopischen Daten eindeutig belegt werden konnte. *rac*-**47b** ist

mit der von A. Majdalani^[66] beschriebenen Verbindung (hergestellt über eine „stereorationale“ Synthese) identisch, was aus der perfekten Übereinstimmung der ¹H- und v.a. ¹³C-NMR-Signale hervorgeht (siehe Tabelle 13a und b)

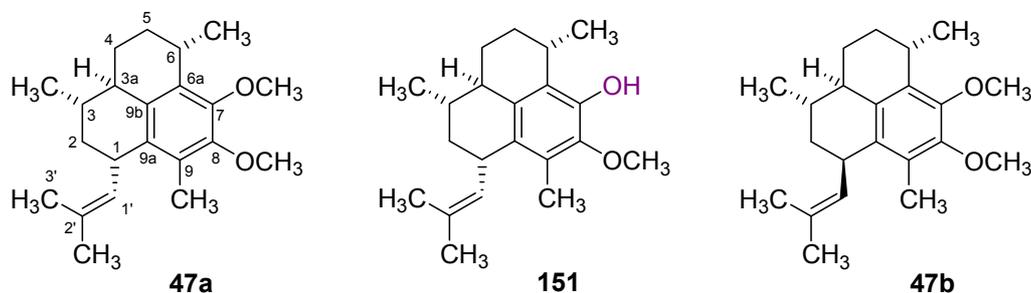


Abbildung 30. Zu vergleichende Strukturen zur Identifizierung der bei der Cyclisierung gebildeten Produkte.

Tabelle 13a. Vergleich der ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen *rac-47a* und *rac-47b* mit denen ähnlicher bzw. authentischer Proben aus der Literatur (siehe Abbildung 30); besonders charakteristische Signale sind orange markiert.

¹³ C-Signal	δ [ppm] von <i>rac-47a</i>	δ [ppm] von 151 - Corey ^[10]	δ [ppm] von <i>rac-47b</i>	δ [ppm] von 47b - Majdalani ^[66]
1	37.30	37.1	35.63	35.6
2	40.05	40.3	39.36	39.3
3	34.03	34.1	30.32	30.3
CH ₃ an C3	20.05	20.1	21.00	21.0
3a	43.99	44.8	42.08	42.1
4	28.26	28.9	27.63	27.6
5	31.30	32.2	29.67	29.7
6	27.52	27.9	27.02	27.0
CH ₃ an C6	24.35	23.1	23.46	23.5
6a	133.08	n.b.	133.39 / 133.67 / 133.95	133.3 / 133.6 / 133.9
7	149.04	n.b.	148.52	148.5
8	149.38	n.b.	149.08	149.1
9	128.40	128.4	133.39 / 133.67 / 133.95	133.3 / 133.6 / 133.9
CH ₃ an C9	12.11	12.6	10.81	10.8
9a	134.01	n.b.	129.96	129.9
9b	135.31	n.b.	133.39 / 133.67 / 133.95	133.3 / 133.6 / 133.9
1'	130.89	131.1	129.61	129.6
2'	128.60	n.b.	127.90	127.8
CH ₃ an C2'	17.53	17.7	17.63	17.6
3'	25.42	25.6	25.67	25.6
OCH ₃ an C7	59.87	-	60.03	59.9
OCH ₃ an C8	60.19	60.8	60.62	60.4

Tabelle 13b. Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen *rac-47a* und *rac-47b* mit denen ähnlicher bzw. authentischer Proben aus der Literatur (siehe Abbildung 30); i) aufgrund 2D-NMR-Messungen möglich gewordene, korrigierte Zuordnungen; besonders charakteristische Signale sind orange markiert.

^1H -Signal	δ [ppm] von <i>rac-47a</i>	δ [ppm] von 151 - Corey ^[10]	δ [ppm] von <i>rac-47b</i>	δ [ppm] von 47b - Majdalani ^[66]
1	3.67	3.67	3.56-3.59	3.57-3.61
2	1.16-1.21, 1.92-1.95	1.18-1.36, 1.96	1.60-1.64	1.63-1.67
3	1.19-1.26	1.18-1.36	1.52-1.60	1.49-1.62 ⁱ⁾
CH ₃ an C3	1.01	1.02	1.02	1.04
3a	2.01-2.10	1.99-2.07	2.06-2.11	2.00-2.15 ⁱ⁾
4	0.89-0.96, 2.01-2.10	0.94, 1.99-2.07	1.06-1.16, 2.14-2.21	1.06-1.16, 2.15-2.23 ⁱ⁾
5	1.29-1.37, 2.01-2.10	1.18-1.36, 2.16	1.48-1.55, 1.96-2.02	1.49-1.62, 1.98-2.13
6	3.20	3.16	3.34-3.39	3.34-3.42
CH ₃ an C6	1.22	1.29	1.19	1.21
CH ₃ an C9	2.05	2.08	2.04	2.06
1'	4.94	4.95	5.11	5.13
CH ₃ an C2'	1.71	1.73	1.73	1.75
3'	1.66	1.67	1.66	1.69
OCH ₃ an C7	3.83	-	3.83	3.85
OCH ₃ an C8	3.75	3.74	3.76	3.78

Damit kann es sich bei *rac-47a* eigentlich nur um die zu *rac-47b* epimere Verbindung handeln. Die relative Konfiguration der beiden Cyclisierungsprodukte wird zusätzlich durch den Vergleich der NMR-Daten mit denen der von Corey beschriebenen mono-demethylierten Verbindung **151** gestützt (siehe Tabelle 13). Dabei besonders auffällig sind die chemischen Verschiebungen und Signalformen der beiden benzyliischen Wasserstoffe an C1 und C6 sowie das olefinische Proton an C1' der Seitenkette (Abbildung 31).

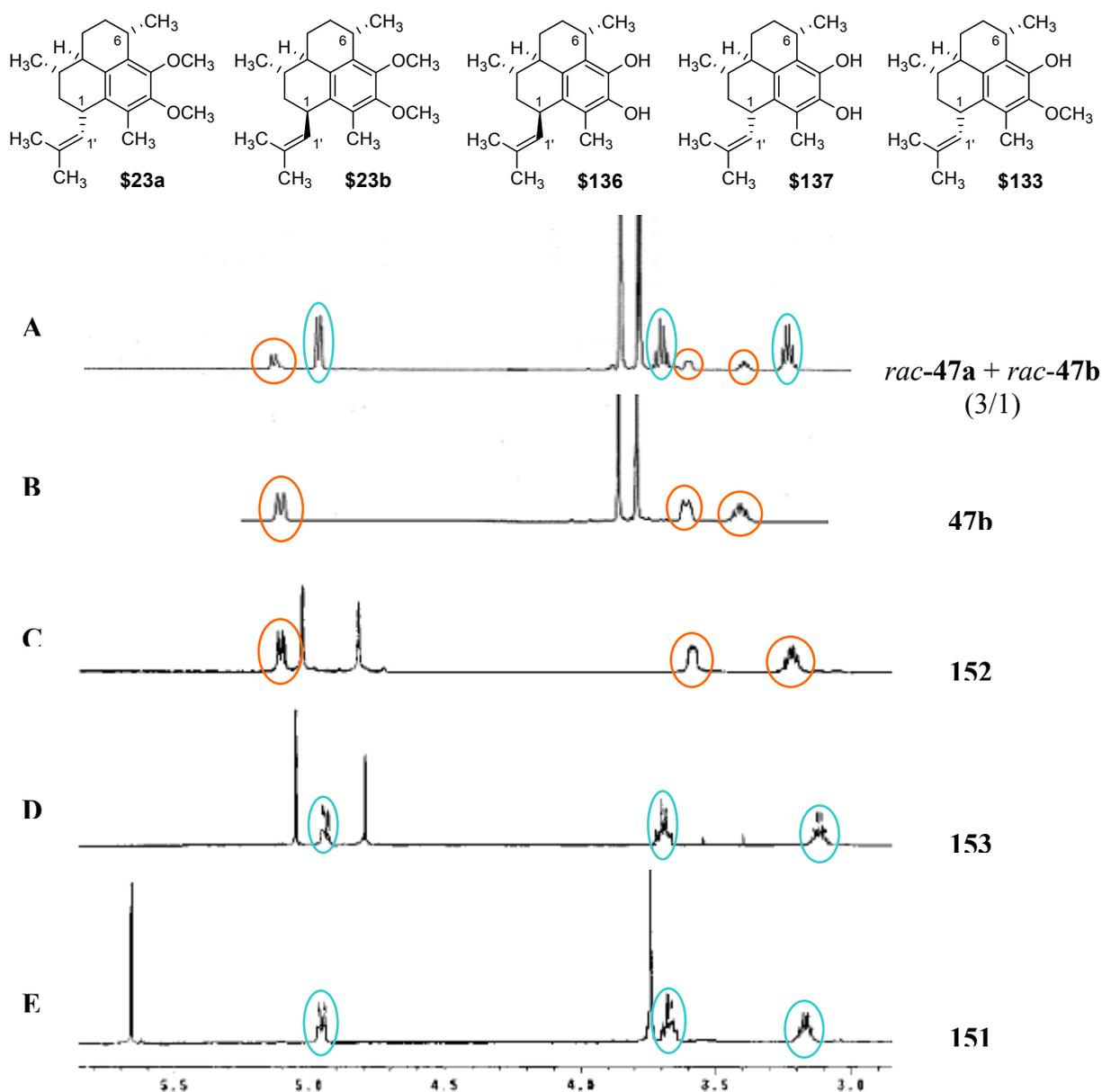
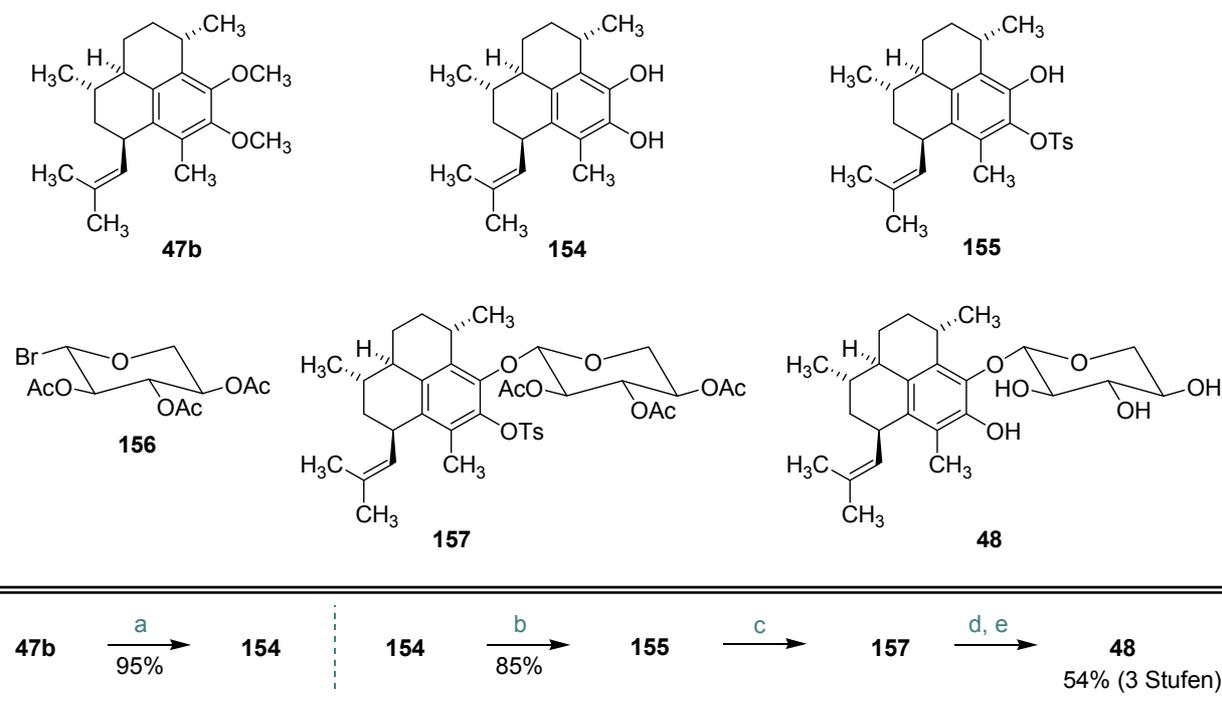


Abbildung 31. Vergleich von Ausschnitten der ^1H -NMR-Spektren strukturell ähnlicher Verbindungen zur Bestimmung der Konfiguration: A) erhaltenes 3/1-Gemisch aus *rac-47a* und *rac-47b*, B) **47b** (Majdalani), C), D), E) **152**, **153**, **151** entnommen aus *Figure 1*, Referenz [10]; orange: C1 (*R*)-konfiguriert, blau: C1 (*S*)-konfiguriert.

Desweiteren erlaubt die Interpretation dieser Daten aber auch die Bestimmung der relativen Konfiguration des durch Hydrierung erzeugten Chiralitätszentrums an C3. Gerade die chemischen Verschiebungen von C3, C3a und CH_3 an C3 passen sehr gut zu denen des ^{13}C -NMR-Spektrums von Majdalani, wodurch bewiesen wäre, dass bei der Hydrierung der Doppelbindung bevorzugt das erwünschte Diastereoisomer *rac-147a* entstanden ist.

Somit wurde ein neuer effizienter Zugang zu den Dimethylethern *rac*-**47a** und *rac*-**47b** des Pseudoptosin G-J und A-F Aglykons ausgearbeitet, der bis zur Schlüsselverbindung, dem Calamenen **21a** bereits enantioselektiv (93% ee) durchgeführt wurde. Folglich sollte auch der Abschluss der Synthese ohne weiteres asymmetrisch erreichbar sein. Dass der Dimethylether des Pseudoptosin A-F Aglykons in Pseudoptosin A überführt werden kann, konnte in der Literatur bereits gezeigt werden: die Bis-Demethylierung wurde in der Arbeitsgruppe Schmalz^[32] unter Verwendung von LiSEt als Nucleophil in insgesamt 95% erreicht (Schema 58) und die Transformation des resultierenden Catechols **154** in Pseudoptosin A wurde bereits 1989 von Corey publiziert^[28] (Schema 58). Folglich kann die vorgestellte Synthese von **47b** gleichzeitig auch als formale Totalsynthese von Pseudoptosin A (**48**) erachtet werden.



Schema 58. Bis-Demethylierung von **47b** nach Schmalz unter Verwendung von LiSEt (links) und Überführung des Catechols **154** in Pseudoptosin A (**48**) nach Corey (rechts); Reagenzien und Bedingungen: **a**) 10 Äq. LiSEt, DMF, 160 °C, 2 h; **b**) 1 Äq. Ts-Cl, 1 Äq. NEt₃, CH₂Cl₂, -30 → 23 °C, 2h; **c**) NaH, 2,3,4-Triacetyl- α -D-Xylopyranosylbromid (**156**), CH₃CN, 23 °C; **d**) KOH, MeOH/H₂O, 23 °C, 1 h; **e**) 6 % NaHg in MeOH.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der karibischen Weichkoralle *Pseudopterogorgia elisabethae* konnte eine Vielzahl biologisch aktiver und strukturell diverser Naturstoffe isoliert werden^[18]. Von besonderer Bedeutung sind u.a. Diterpenoide, darunter die entzündungshemmenden und schmerzstillenden Pseudopterosine, anticancer-aktive Elisabethine und das antituberkulose-wirksame Pseudopteroxazol (Abbildung 32). Alle diese Verbindungen, wie auch die aus der Blaukoralle *Heliopora coerulea* isolierten cytotoxischen Helioporine (Abbildung 32), sind biogenetisch eng verwandt. Aufgrund ihres pharmakologischen Potentials stellen sie relevante Ziele für die chemische Synthese dar^{[48],[86]}.

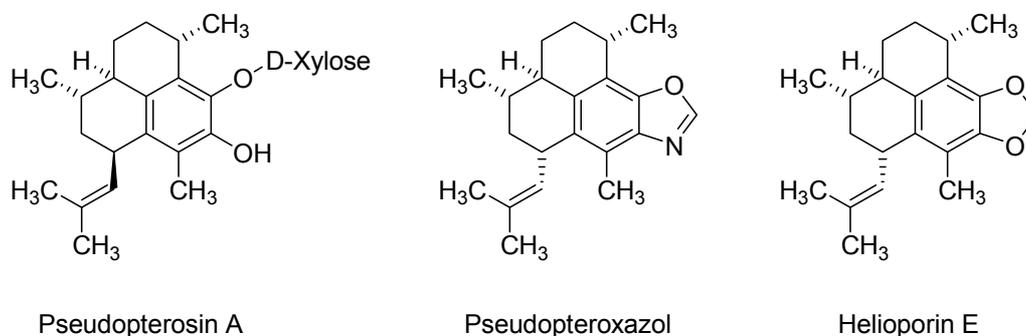


Abbildung 32. Strukturell verwandte Vertreter mariner Diterpenoide mit Amphilectan-Gerüst.

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Synthesestrategie, die einen enantioselektiven Zugang zu dieser Art von Diterpenoiden ermöglicht. Die Effizienz dieses Zugangs wurde in der Synthese der Dimethylether **47a** und **47b** der beiden diastereomeren Pseudopterosin-Aglykone (Abbildung 33) unter Beweis gestellt.

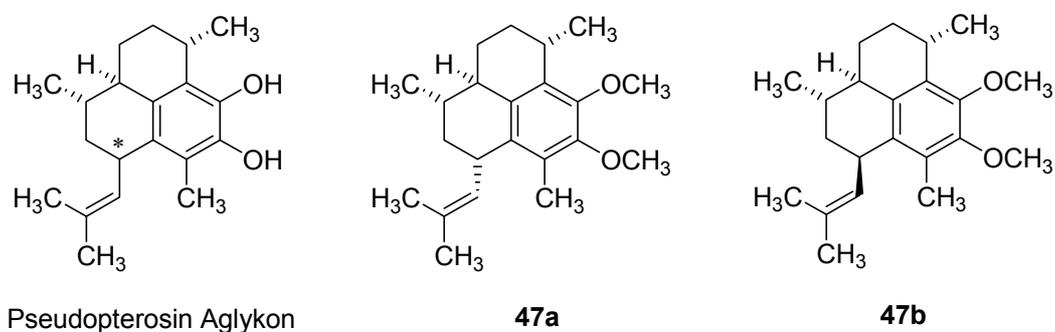


Abbildung 33. Das Pseudopterosin-Aglykon und die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Dimethylether **47a** und **47b**.

Die Schlüsselschritte der ausgearbeiteten Strategie sind in Abbildung 34 schematisch dargestellt; die Metallkatalyse spielt dabei eine zentrale Rolle.

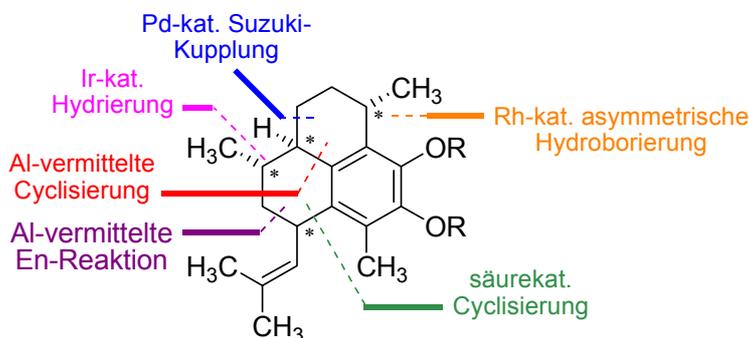
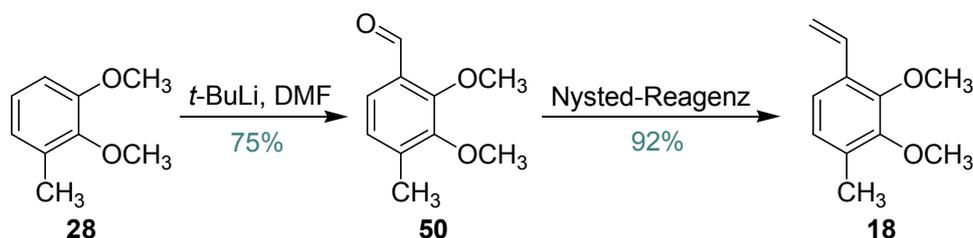


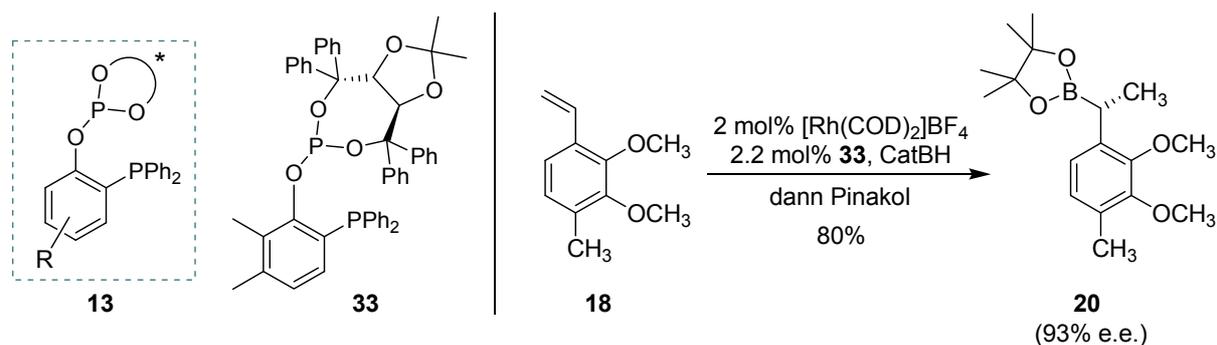
Abbildung 34. Wichtige Schlüsselschritte der erarbeiteten Synthesestrategie zur Darstellung oben genannter Amphilectane.

Zur Einführung des ersten (benzylichen) Stereozentrums wurde eine asymmetrische Rh-katalysierte Hydroborierung herangezogen. Das dazu notwendige Styrol-Derivat **18** (Schema 1) konnte ausgehend von 3-Methylveratrol in 2 Stufen durch *ortho*-Formylierung und Olefinierung in 69% Gesamtausbeute erhalten werden (Schema 59).



Schema 59. Herstellung des Styrol-Derivates **18** ausgehend von 3-Methylveratrol (**28**).

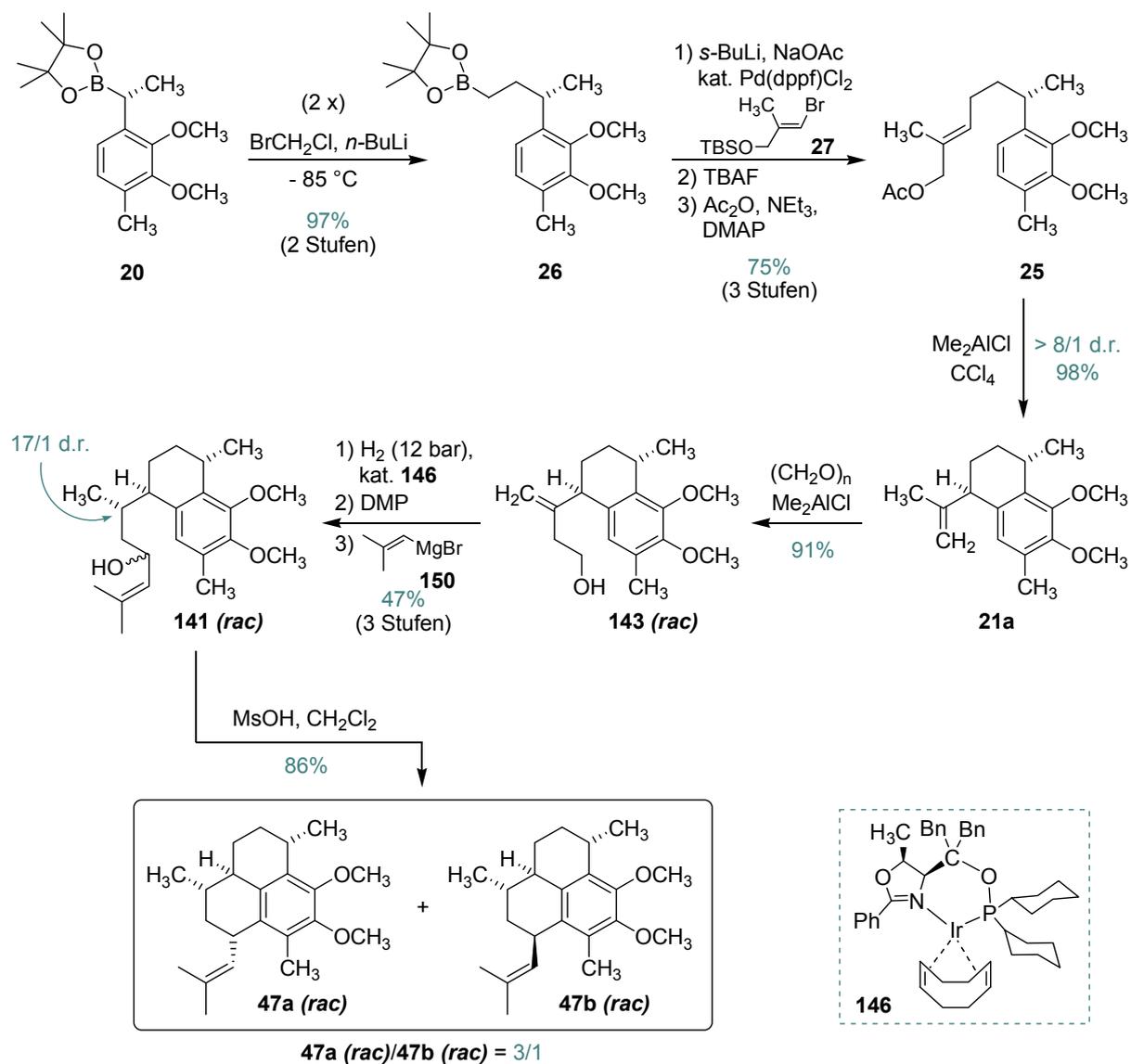
Um zur folgenden Hydroborierung geeignete Liganden zu finden, wurde sowohl an Styrol als auch an dem substituierten Derivat **18** eine kleine in der Gruppe von Prof. Schmalz synthetisierte Ligandenbibliothek (14 Verbindungen) des Typs **13** gescreent (Schema 60), wobei sich der bidentate *P,P*-Ligand **33** als besonders geeignet erwies (93% ee bei 80% Ausbeute).



Schema 60. Gescreenter Ligandentyp **13**, sein effizientester Vertreter **33** und die Anwendung in der asymmetrischen Hydroborierung des substituierten Styrols **18**.

Der erhaltene Borsäureester **20** wurde anschließend durch doppelte Homologisierung und Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung mit dem Vinylbromid **27** in die Cyclisierungsvorstufe **25** überführt (Schema 61), die wiederum durch Lewis-Säure (Me_2AlCl)-vermittelte Reaktion mit guter Diastereoselektivität (10/1) das Calamenen **21a** lieferte:

Die nachfolgenden Transformationen wurden ausgehend von dem Racemat des Calamenens *rac*-**21a** durchgeführt. Durch eine Me_2AlCl -vermittelte Carbonyl-Alder-En-Reaktion mit *para*-Formaldehyd wurde so die Seitenkette verlängert und die Doppelbindung im Anschluss mit Hilfe des chiralen Ir-Katalysators **146** mit einer Diastereoselektivität von 17/1 hydriert. Nach Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz (DMP) wurde der Aldehyd mit Isocrotyl-Magnesiumbromid (**150**) in ein 1/1-Gemisch der diastereoisomeren Alkohole *rac*-**141** überführt, welche im letzten Schritt unter sauren Bedingungen unter Wassereliminierung zu den Verbindungen **47a** und **47b** cyclisierten (d.r. = 3/1). Wie bereits in der Literatur gezeigt wurde, kann der Dimethylether des Pseudopterosin-Aglykons (**47b**) in Pseudopterosin A (**48**) überführt werden.^{[32],[28]}



Schema 61. Synthese der Zielverbindungen *rac*-47a und *rac*-47b.

Zusammenfassend wurden die Dimethylether **47a** und **47b** des Pseudopterosin-Aglykons in nur 14 Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Material mit einer Gesamtausbeute von 10% (inkl. Diastereoisomerentrennung auf Stufe der Calamenene **21**) und meist hohen Selektivitäten synthetisiert, wodurch auch die formale Totalsynthese von Pseudopterosin A gelungen ist.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN

5.1.1 ARBEITSTECHNIKEN UND SCHUTZGASATMOSPHERE

Es wurde eine Schutzgas/Ölpumpenvakuum-Doppelanlage verwendet. Als Schutzgas diente Argon ohne weitere Reinigung oder Trocknung. Einzusetzende Kolben wurden vor Reaktionsbeginn mittels Ölpumpenvakuum evakuiert, mit einer Bunsenbrennerflamme ausgeheizt und nach Erkalten mit Argon geflutet. Apparaturen wurden nur im Argon-Gegenstrom geöffnet, wenn die Substanz nicht in gasdichten Spritzen mittels Septen in den Kolben eingebracht werden konnte (wie z.B. bei der Zugabe von Feststoffen). Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon inertisiert.

Sowohl das Abfüllen als auch die Lagerung luft- oder wasserempfindlicher Substanzen erfolgte in der Glovebox „Labmaster 130“ der Firma *Braun*.

Zum Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde ein Rotationsverdampfer Büchi Rotavapor RE 111 mit einer Membran-Vakuumpumpe verwendet (Endvakuum 17 mbar), wobei die Wasserbadtemperatur in der Regel 40 °C betrug.

5.1.2 REAGENZIEN

Die in dieser Arbeit verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Chemetall*, *Fluka*, *KMF*, *Lancaster* und *Strem* erworben und – soweit nicht anders vermerkt – in der erhaltenen Reinheit eingesetzt.

Die Konzentration der verwendeten Butyllithium-Lösungen wurden vor Gebrauch durch Titration mit *N*-Benzylbenzamid nach der Methode von Chong bestimmt^[87].

Amine wurden von Calciumhydrid abdestilliert und über Kaliumhydroxid aufbewahrt. Catecholboran wurde mittels Kugelrohr-Destillation gereinigt und bis zum Gebrauch im Gefrierschrank bei – 28 °C gelagert. Essigsäureanhydrid wurde von Phosphorpentoxid abdestilliert. Bromchlormethan wurde destilliert und über Molsieb (3 Å) gelagert. Oxalylchlorid wurde über Molsieb (4 Å) getrocknet, abdestilliert und über Molsieb (4 Å) gelagert.

5.1.3 LÖSUNGSMITTEL

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol und Benzol wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator vor Gebrauch frisch refluxiert und abdestilliert. Dimethoxyethan wurde ebenfalls über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert, aber anschließend über Molsieb (3 Å) gelagert. Dichlormethan wurde unter Argonatmosphäre vor Gebrauch frisch von Calciumhydrid abdestilliert. *N,N*-Dimethylformamid wurde ebenfalls unter Argonatmosphäre von Calciumhydrid abdestilliert, aber dann über Molsieb (3 Å) aufbewahrt. Tetrachlorkohlenstoff und DMSO wurden über Molsieb (3 Å) getrocknet, abdestilliert und über Molsieb (3 Å) gelagert. *N,N*-Dimethylformamid wurde bei reduziertem Druck bei 80 °C über Calciumchlorid refluxiert, destilliert und über Molsieb (3 Å) gelagert. *n*-Heptan und *n*-Dibutylether zur Chrom-Komplexierung wurden vor Gebrauch über *ICN* Aluminiumoxid B, Aktivitätsstufe Super I erhalten.

5.1.4 CHROMATOGRAPHIE

Bei der analytischen **Dünnschichtchromatographie** (DC) kamen Fertigplatten der Firma *Merck* mit Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Glas oder Aluminiumfolie zum Einsatz. Die Substanzen wurden mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) und/oder Färbereagenzien sichtbar gemacht, zumeist das Cer-Reagenz (2 g Phosphormolybdänsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat, 10 ml konzentrierte Schwefelsäure in 90 ml Wasser) oder auch wässrige Kaliumpermanganat-Lösung (0.5%ige Lösung in 1N Natronlauge).

Flash-säulenchromatographische Trennungen wurden an Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) der Firma *Merck* als stationäre Phase durchgeführt. Die Zusammensetzung der eingesetzten Eluenten sind der entsprechenden Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Zur **Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor** (GC-MS) fand das Gerät *Agilent* GC System, HP 6890 *N* Serie mit Mass Selective Detector 5973 *N* Verwendung. Dabei sind folgende Spezifikationen zu machen: Kapillarsäule: HP5-MS von *Macherey-Nagel* (30 m x 0.25 mm Ø; Filmdicke: 0.25 µm), Einlasstemperatur: 300 °C; Temperaturprogramm: 50 °C für 2 min, dann mit einer Heizrate von 25 °C/min auf 300 °C; Trägergas: Wasserstoff; Druck: 0.7 bar; Fluss: 2.7 ml/min.

5.1.5 MAGNETISCHE KERNRESONANZSPEKTROSKOPIE

^1H - und ^{13}C -Spektren wurden an Spektrometern der Firma *Bruker* (AC 250, DPX 300, DRX 500 und AV 600) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm beziehen sich auf den Restprotonengehalt bzw. die Resonanz des verwendeten Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 7.24$ ppm (^1H) bzw. 77.0 ppm (^{13}C), DMSO-d_6 : $\delta = 2.50$ ppm (^1H) bzw. 39.5 ppm (^{13}C), Aceton-d_6 : $\delta = 2.05$ ppm (^1H) bzw. 29.84 und 206.26 ppm (^{13}C)). Jedem Datensatz sind das jeweilige Lösungsmittel und die Messfrequenz vorangestellt.

Für die Signalmultiplizität wurden die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett) und q (Quartett) verwendet. Spinsysteme höherer Ordnung wurden als m (Multipllett) oder phänomenologisch als ψ (Pseudo)-Feinstruktur angegeben. Verbreiterte Signale sind mit br gekennzeichnet. Die skalaren H,H-Kopplungskonstanten (in Hertz) sind Lorentz-Gauss transformierten Spektren entnommen und mit einer Genauigkeit von 0.5 Hz angegeben.

^{13}C -Spektren wurden ^1H -Breitband-entkoppelt aufgenommen. Wahlweise wurden auch APT-Spektren aufgenommen, die neben Aussagen über die chemischen Verschiebungen auch Informationen über die Zahl direkt gebundener Wasserstoffatome enthalten.

Die nichttrivialen Signalzuordnungen erfolgten mit Hilfe von H,H-COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE- bzw. NOESY-Experimenten.

5.1.6 FOURIER-TRANSFORM-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgten an einem *Perkin-Elmer* FT-IR Paragon 1000 bei Raumtemperatur unter „Attenuated Total Reflectance“ (ATR). Die Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben und mit den Abkürzungen w (weak - schwach), m (middle - mittel) und s (strong - stark) und gegebenenfalls mit br (breite Bande) charakterisiert.

5.1.7 MASSENSPEKTROMETRIE

Massenspektren wurden an *Finnigan* MAT Incos 50 Galaxy System aufgenommen. Die Ionisationsenergie in (eV) sind jeweils angegeben. Die Intensitäten der Verhältnisse m/z sind relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektren erfolgten am *Finnigan* MAT 900 durch peak matching. In Übereinkunft mit einer Empfehlung der *American Society of Mass Spectrometry* sind die Massenfeinbestimmungen mit drei Nachkommastellen angegeben.

5.1.8 POLARIMETRIE

Drehwerte $[\alpha]$ wurden an einem Polarimeter *Perkin-Elmer* 343 bei 20 °C in Chloroform in einer 1 dm-Küvette gemessen. Die Konzentrationen c beziehen sich definitionsgemäß auf die Einheit g/100 ml.

5.1.9 RÖNTGEN-KRISTALLSTRUKTURANALYSE (X-RAY)

Röntgen-Diffraktogramme wurden an einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer aufgenommen. Die kompletten Datensätze sind bei der Beschreibung der entsprechenden Verbindungen angegeben.

5.1.10 DRUCKREAKTOR

Hydrierungen wurden in einem 50 ml Hochdruck-Kompakt-Reaktor der Firma *Parr Instrument Company* der Serie 5500 (max. Arbeitsdruck 200 bar) durchgeführt. Der verwendete Druck wurde jeweils bei den experimentellen Bedingungen der Reaktionen angegeben.

5.1.11 ULTRASCHALL

Für Reaktionen im Ultraschall wurde das Ultraschall-Reinigungsgerät *Sonorex RK 100* von *Bandelin electronic* benutzt.

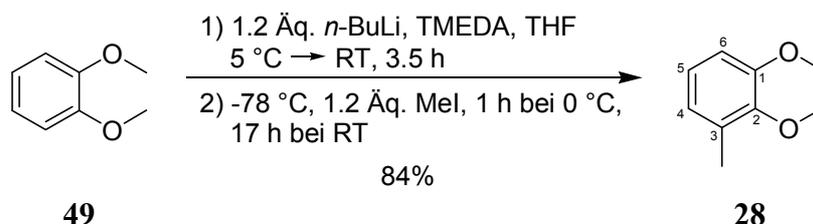
5.1.12 SCHMELZPUNKTE

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mittels eines *Büchi* Melting Point B 545 ermittelt und sind nicht korrigiert.

5.2 EXPERIMENTE

5.2.1 SYNTHESE DES SUBSTITUIERTEN STYROL-DERIVATES 18

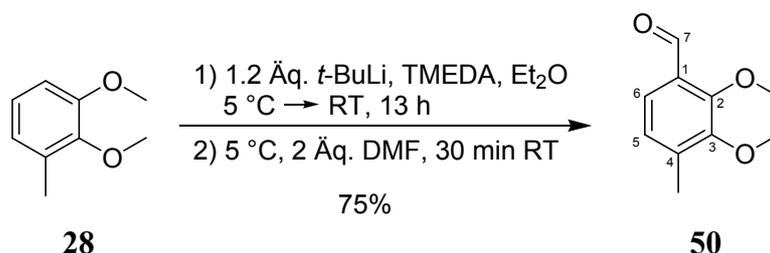
28 1,2-Dimethoxy-3-methylbenzol^{VII}



In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Innenthermometer wurden unter Argonatmosphäre 11.0 ml Veratrol (1,2-Dimethoxybenzol, **49**) (86.3 mmol, 1 Äq.) und 18.2 ml TMEDA (121 mmol, 1.4 Äq.) in 200 ml absolutem THF gelöst. Anschließend wurden zur farblosen klaren Reaktionslösung bei 5 °C Innentemperatur (Kühlung mittels NaCl-Eisbad) 64.7 ml einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan (104 mmol, 1.2 Äq.) langsam zugetropft, wodurch die Farbe sofort nach orange umschlug und nach wenigen Minuten ein weißer Niederschlag ausfiel. Die Suspension wurde danach 3.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und schließlich mittels eines Isopropanol-Trockeneis-Bades auf –78 °C heruntergekühlt. Bei der folgenden tropfenweisen Zugabe von 6.44 ml Iodmethan (104 mmol, 1.2 Äq.) war eine exotherme Reaktion (Erwärmung um ca. 10 °C) sowie leichte Entfärbung der Reaktionsmischung zu verzeichnen. Nach der Zugabe wurde das Trockeneis-Bad durch ein NaCl-Eisbad ersetzt, und die Reaktionslösung wurde weitere 60 Minuten bei 0 °C und anschließend noch mal 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Rohproduktlösung wurde anschließend wieder auf 10 °C gekühlt und mit 200 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt, wodurch die Trübung verschwand. Nach Trennung der beiden Phasen und dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, die durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: CHex/EtOAc = 20/1 → CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 11.0 g von Verbindung **28** (72.3 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

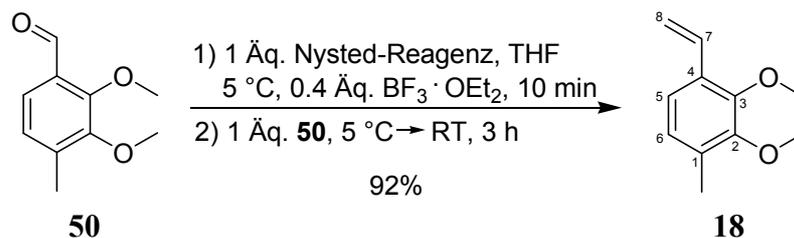
^{VII} Das Produkt ist kommerziell erhältlich.

C₉H₁₂O₂**M:** 152.19 g/mol**DC:** R_f = 0.27 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H, CH₃ an C3); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C2); 3.84 (s, 3H, OCH₃ an C1); 6.76 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, H-4, H-6); 6.94 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.74 (CH₃ an C3); 55.66 (OCH₃ an C1); 60.04 (OCH₃ an C2); 109.95 (C6); 122.78 (C4); 123.65 (C5); 131.98 (C3); 147.32 (C2); 152.69 (C1).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (s), 2825 (m), 1585 (m), 1483 (s), 1469 (s), 1422 (m), 1374 (w), 1300 (m), 1266 (s), 1221 (s), 1170 (m), 1079 (s), 1007 (s), 905 (m), 865 (w), 803 (m), 769 (s), 742 (s), 684 (s).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (6), 53 (4), 65 (7), 66 (6), 77 (17), 79 (13), 81 (9), 91 (19), 94 (13), 107 (7) [-3CH₃], 109 (28), 137 (46) [-CH₃], 152 (100) [M]⁺.**HRMS** (EI): C₉H₁₂O₂, berechnet.: 152.084, gefunden: 152.084.**50 2,3-Dimethoxy-4-methylbenzaldehyd^[88]**

In einem 1l-Dreihalskolben mit Innenthermometer wurden unter Argonatmosphäre 8 g 1,2-Dimethoxy-3-methylbenzol **28** (52.6 mmol, 1 Äq.) und 11.1 ml TMEDA (73.6 mmol, 1.4 Äq.) in 400 ml absolutem Diethylether gelöst. Anschließend wurden bei 5 °C Innentemperatur (Kühlung mittels NaCl-Eisbad) langsam 42.1 ml einer 1.5 M *t*-BuLi-Lösung in Pentan (63.1 mmol, 1.2 Äq.) zur farblosen klaren Reaktionslösung zugetropft, wodurch die Farbe sofort nach zitronengelb umschlug und nach wenigen Minuten ein weißer Niederschlag ausfiel. Die Suspension wurde danach 13 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und schließlich erneut auf 5 °C heruntergekühlt. Bei der folgenden tropfenweisen Zugabe von 8.14 ml DMF (105 mmol, 2 Äq.) verschwand die Trübung und es entstand eine rosafarbene Lösung. Die Reaktionslösung wurde anschließend weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Die Hydrolyse erfolgte durch Zugabe von 400 ml Eiswasser und 10 ml 2N HCl. Nach Trennung der Phasen und dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, die durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: CHex/EtOAc = 10/1 → CHex/EtOAc = 9/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 7.11 g von Verbindung **50** (39.5 mmol, 75%) als farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

C₁₀H₁₂O₃**M:** 180.20 g/mol**DC:** R_f = 0.38 (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.30 (s, 3H, CH₃ an C4); 3.84 (s, 3H, OCH₃ an C3); 3.97 (s, 3H, OCH₃ an C2); 6.98 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-5); 7.46 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-6); 10.31 (s, 1H, H-7).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.49 (CH₃ an C4); 60.19 (OCH₃ an C3); 62.05 (OCH₃ an C2); 122.76 (C6); 126.12 (C5); 128.42 (C1); 140.42 (C4); 151.44 (C3); 156.15 (C2); 189.63 (C7).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934 (m), 2848 (m), 2742 (w), 1683 (s), 1594 (s), 1568 (m), 1482 (m), 1459 (s), 1406 (s), 1380 (s), 1300 (m), 1264 (s), 1258 (s), 1225 (m), 1179 (w), 1159 (m), 1067 (s), 1021 (s), 995 (m), 929 (w), 902 (m), 813 (m), 770 (s), 702 (w), 620 (m).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (12), 53 (14), 65 (25), 66 (14), 77 (27), 79 (15), 90 (15), 91 (33), 105 (14), 107 (12), 119 (28), 121 (12), 122 (15), 134 (20), 135 (16) [-3CH₃], 150 (21) [-2CH₃], 162 (23), 163 (20), 165 (30) [-CH₃], 180 (100) [M]⁺.**HRMS** (EI): C₁₀H₁₂O₃, berechnet: 180.079, gefunden: 180.078.

18 2,3-Dimethoxy-1-methyl-4-vinylbenzol

In einem 1l-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 85.0 g Nysted-Reagenz^{VIII} (37.3 mmol, 20%ige Suspension in THF, 1 Äq.) vorgelegt. Nach Kühlen auf 5 °C erfolgte zuerst die Zugabe von 110 ml absolutem THF zur grauen Suspension und anschließend einer Lösung aus 1.89 ml BF₃·OEt₂ (14.9 mmol, 0.4 Äq.) in 80 ml absolutem THF mittels eines Tropftrichters. Nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung aus 6.73 g des Aldehyds **50** (37.3 mmol, 1 Äq.) in 110 ml absolutem THF zugetropft. Nach Entfernen des Kühlbades wurden weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig (exotherm!) auf 1N HCl geschüttet, wobei das ausgefallene Zink in Lösung ging und eine Wasserstoffentwicklung zu verzeichnen war. Nach 10 Minuten Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zu einem bräunlichen Öl, das sofort durch Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 6.12 g des Styrolerivates **18** (34.3 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Das Rohprodukt ist licht- und luftempfindlich und neigt leicht zur Polymerisation. Durch sofortige Aufreinigung kann dies jedoch problemlos umgangen werden, und die Reinsubstanz ist mehrere Monate bei 4 °C lagerungsfähig.

C₁₁H₁₄O₂

M: 178.23 g/mol

DC: R_f = 0.56 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.24 (s, 3H, CH₃ an C1); 3.82 (s, 6H, OCH₃ an C2 und C3); 5.23 (dd, ²J = 1.4 Hz, ³J = 11.1 Hz, 1H, H-8'_{trans}); 5.70 (dd, ²J = 1.4 Hz,

^{VIII} erhältlich bei Aldrich als 20%ige Suspension in THF (100 g: 46.80 €)

$^3J = 17.7$ Hz, 1H, H-8_{cis}); 6.87 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-6); 6.96 (dd, $^3J_{trans} = 11.1$ Hz, $^3J_{cis} = 17.8$ Hz, 1H, H-7); 7.15 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.86 (CH_3 an C1); 60.14 (OCH_3 an C2 oder C3); 60.76 (OCH_3 an C3 oder C2); 114.14 (C8); 120.59 (C5); 125.75 (C6); 129.93 (C4); 131.15 (C7); 131.89 (C1); 150.63 (C3); 151.54 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2926 (s), 2859 (m), 2820 (m), 1817 (w), 1623 (m), 1599 (m), 1563 (m), 1485 (s), 1455 (s), 1395 (s), 1373 (m), 1268 (s), 1220 (s), 1175 (m), 1148 (w), 1106 (m), 1066 (s), 1021 (s), 994 (s), 901 (s), 817 (s), 787 (s), 723 (m), 699 (w), 663 (m), 607 (m).

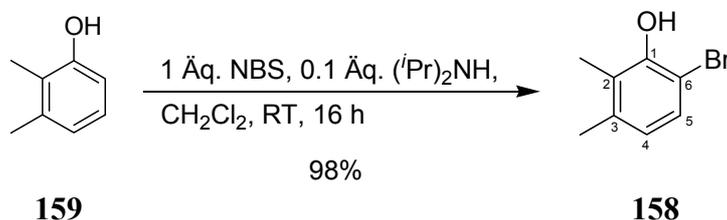
MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 51 (10), 65 (14), 77 (15), 79 (12), 91 (51), 103 (13), 105 (29), 115 (11), 120 (13), 135 (93), 148 (15) [-2CH_3], 163 (85) [$-\text{CH}_3$], 178 (100) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, berechnet: 178.099, gefunden: 178.099.

EA: berechnet: C, 74.13; H, 7.92; gefunden: C, 74.34; H, 8.06.

5.2.2 DARSTELLUNG DES LIGANDEN 33

158 6-Brom-2,3-dimethylphenol



5 g 2,3-Dimethylphenol (**159**) (40.9 mmol, 1 Äq.) und 0.58 ml Diisopropylamin (4.09 mmol, 0.1 Äq.) wurden in 50 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst, und eine Lösung aus 7.29 g *N*-Bromsuccinimid (40.9 mmol, 1 Äq.) in 200 ml CH_2Cl_2 wurde tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nun 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 50 ml einer 2M Schwefelsäure gequentscht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit Wasser, dann mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das entstandene Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt ($\text{CHex/EtOAc} = 40/1$). So konnten 8.05 g des Bromphenols **158** (40.1 mmol, 98%) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

 $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ **M:** 201.06 g/mol**DC:** $R_f = 0.43$ (SiO_2 , $\text{CHex/EtOAc} = 10/1$), Cer-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.23 (s, 3H, CH_3 an C2 oder C3); 2.24 (s, 3H, CH_3 an C3 oder C2); 5.52 (s, 1H, OH); 6.63 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H-4); 7.18 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H-5).

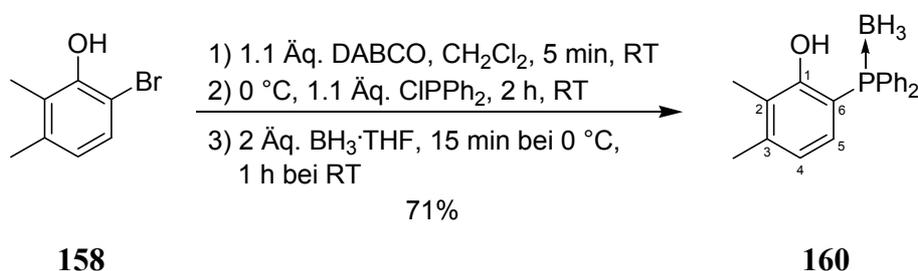
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 (CH_3 an C2 oder C3); 19.8 (CH_3 an C3 oder C2); 107.4 (C6); 122.8 (C4); 123.3 (C2); 128.1 (C5); 137.9 (C3); 149.9 (C1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3511 (s), 3021 (w), 2920 (m), 2860 (m), 1572 (m), 1569 (w), 1474 (s), 1452 (s), 1427 (s), 1383 (m), 1311 (s), 1239 (s), 1214 (s), 1174 (s), 1128 (m), 1075 (s), 991 (m), 914 (m), 839 (s), 787 (s), 720 (m), 688 (w), 954 (m), 915 (s), 894 (s), 874 (w), 816 (w), 792 (m), 707 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 39 (12), 51 (12), 65 (17), 77 (36), 91 (56), 103 (9), 121 (100) $[\text{M}^+ - \text{Br}]$, 185 (22) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 187 (20) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 200 (61) $[\text{M}^+]$, 202 (59) $[\text{M}^+]$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$, berechnet: 199.984, gefunden: 199.985.

160 6-(Boranato-diphenylphosphanyl)-2,3-dimethylphenol



In einem Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 5.6 g (17.5 mmol, 1 Äq.) 6-Brom-2,3-dimethylphenol (**158**) und 2.16 g DABCO (19.3 mmol, 1.1 Äq.) in 25 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst. Das Gemisch wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Nach vorsichtiger Zugabe von 3.46 ml Chlordiphenylphosphan (19.3 mmol, 1.1 Äq.) wurde die resultierende Suspension 10 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur aufgewärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Dabei entstand ein farbloser Niederschlag von DABCO-Hydrochlorid. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C und Zugabe von 35.1 ml einer 1 M Lösung von $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF (35.1 mmol, 2 Äq.) wurde das Gemisch zunächst 15 Minuten bei 0 °C und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktion durch Quenschen mit Wasser abgebrochen (Vorsicht, Gasentwicklung!). Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene BH_3 -geschützte Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt, da seine säulenchromatographische Aufreinigung zur Zersetzung führte.

Das rohe *O*-Phosphinit wurde in 50 ml wasserfreiem THF gelöst und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Unter starkem Rühren wurden 16.4 ml einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan

(26.3 mmol, 1.5 Äq.) rasch zugegeben. Nach weiterem dreistündigem Rühren bei 0 °C wurde die Mischung mittels 40 ml einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde mit MTBE verdünnt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert (5 x 50 ml), und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zur Bildung eines gelben Feststoffs, welcher mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden konnte. Auf diese Weise wurden 3.98 g des geschützten Phosphins **160** (12.4 mmol, 71% über 2 Stufen) als weiße Kristalle erhalten.

C₂₀H₂₂BOP

M: 320.17 g/mol

DC: $R_f = 0.24$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.25 (s, 3H, CH₃ an C2 oder C3); 2.31 (s, 3H, CH₃ an C3 oder C2); 7.01 (m, 1H, H-4 oder H-5); 7.13 (m, 1H, H-5 oder H-4); 7.18 (s, br, 1H, OH); 7.35-7.68, m, 10H, H_{Ph}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.4 (CH₃ an C2 oder C3); 18.7 (CH₃ an C3 oder C2); 113.0 (d, $J_{CP} = 57.3$ Hz, C6); 120.8 (d, $J_{CP} = 9.4$ Hz, CH); 127.7 (CH); 127.8 (C_q); 128.5 (CH); 128.7 (d, $J_{CP} = 10.6$ Hz, CH); 129.3 (CH); 130.5 (d, $J_{CP} = 5.8$ Hz, C_q); 131.3 (d, $J_{CP} = 2.5$ Hz, CH); 133.0 (d, $J_{CP} = 10$ Hz, CH); 134.1 (d, $J_{CP} = 5.7$ Hz, CH); 134.8 (d, $J_{CP} = 2.1$ Hz, CH); 136.8 (C_q); 156.4 (d, $J_{CP} = 7.0$ Hz, C1).

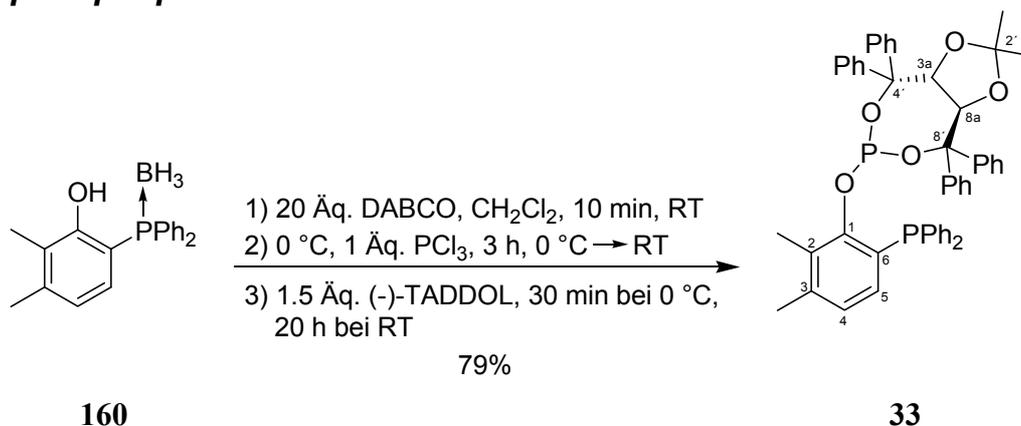
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3367 (m), 3055 (m), 2921 (m), 2380 (s), 2294 (w), 1599 (m), 1563 (m), 1482 (m), 1435 (s), 1418 (s), 1381 (m), 1325 (m), 1231 (s), 1196 (m), 1103 (s), 1083 (s), 1067 (s), 1026 (m), 998 (m), 930 (m), 801 (w), 742 (s), 691 (s), 645 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (6), 77 (10), 107 (10), 152 (8), 165 (11), 183 (28), 213 (36), 227 (35), 306 (100).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₁₉OP = M⁺-BH₃, berechnet: 306.117, gefunden: 306.118.

X-Ray: Es wurde eine Kristallstruktur aufgenommen, Datensatz siehe Anhang.

33 **(3aR,8aR)-(Diphenylphosphanyl)-2,3-dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]-dioxaphosphepin**



In einem Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 1.0 g (3.12 mmol, 1 Äq.) 6-(Boranato-diphenylphosphanyl)-2,3-dimethylphenol (**160**) und 7.0 g DABCO (62.4 mmol, 20 Äq.) in 15 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst. Die Lösung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.56 ml einer 2 M PCl₃-Lösung in CH₂Cl₂ (3.12 mmol, 1 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die entstandene Suspension wurde 30 Minuten lang bei 0 °C und nach Aufwärmen auf Raumtemperatur weitere 3 Stunden gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C wurde eine Lösung aus 2.18 g (-)-TADDOL (4.68 mmol, 1.5 Äq.) in 15 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur und weiteren 20 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/EtOAc = 20/1), wodurch 1.98 g des gewünschten Phosphan-Phosphit-Liganden (**R,R**)-**33** als weißer Schaum erhalten wurden (2.47 mmol, 79%).

C₅₁H₄₆O₅P₂

M: 800.86 g/mol

DC: R_f = 0.44 (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.41 (s, 3H, OCCH₃); 1.15 (s, 3H, OCCH₃); 2.25 (s, 3H, CH₃ an C2 oder C3); 2.31 (s, 3H, CH₃ an C3 oder C2); 5.13 (m, 2H, H-3a, H-8a); 6.57 (m, 1H, H-4 oder H-5); 6.85 (m, 1H, H-5 oder H-4); 7.15-7.57 (m, 28H, CH_{ar}); 7.80 (m, 2H, CH_{ar}).

¹³C-NMR: Aufgrund der hohen Anzahl und starken Überlagerung der Signale wurde auf die Angabe der ¹³C-NMR-Signale verzichtet.

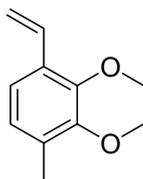
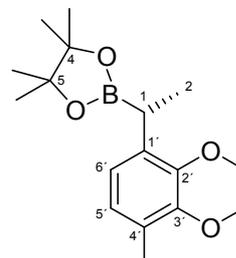
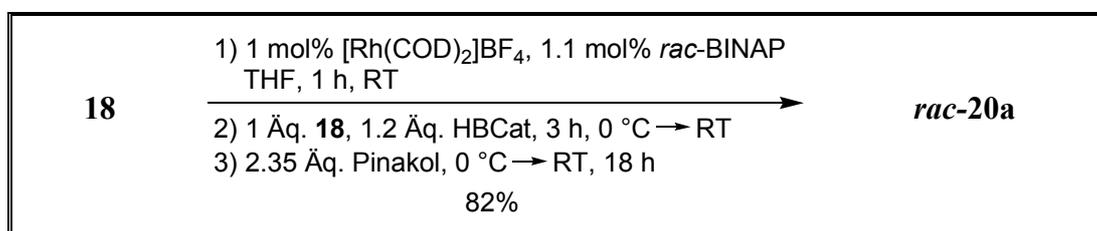
^{31}P -NMR (121.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -18.3 (d, $^4J_{\text{PP}} = 60.5$ Hz, PPh_2), 147.5 (d, $^4J_{\text{PP}} = 60.5$ Hz, P(OR)_2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -151, $[\alpha]_{546}^{20}$ -183, $[\alpha]_{405}^{20}$ -422, $[\alpha]_{365}^{20}$ -599 (c 0.28, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3054 (m), 2988 (m), 2931 (m), 2862 (w), 1594 (m), 1492 (s), 1446 (s), 1432 (s), 1390 (s), 1381 (s), 1370 (m), 1274 (w), 1250 (m), 1209 (s), 1192 (s), 1164 (s), 1079 (s), 1048 (s), 1033 (s), 1016 (s), 992 (m), 930 (s), 907 (s), 884 (s), 834 (m), 812 (s), 791 (s), 736 (s), 695 (s), 663 (m), 639 (m).

MS (ESI, CH_2Cl_2 , $\text{Ag}^+ \text{OAc}^-$): m/z (%) = 431 (8), 507 (3), 664 (2), 767 (2), 831 (7), 907 (79) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 908 (47) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 909 (100) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 910 (46) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 911 (14) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 912 (2) [$\text{M}^+ + \text{Ag}$], 1055 (38) .

HRMS (ESI): $\text{C}_{51}\text{H}_{46}\text{AgO}_5\text{P}_2 = \text{M}^+ + \text{Ag}$, berechnet: 909.188, gefunden: 909.188.

5.2.3 HYDROBORIERUNG DES STYROL-DERIVATES **18****20a** 2-[1-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (rac)**18****20a**

In einem 50 ml Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre (Glovebox) 114 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0.281 mmol, 0.01 Äq.) und 192 mg *rac*-BINAP (0.309 mmol, 0.011 Äq.) in 17 ml absolutem THF vorgelegt. Die orangefarbene Suspension wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wonach 5.00 g des Styrolderivats **18** (28.1 mmol, 1 Äq.) zugegeben wurden. Nach Kühlen auf 0 °C mittels eines NaCl-Eisbades erfolgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung aus 3.59 ml destilliertem Catecholboran (33.7 mmol, 1.2 Äq.) in 6.5 ml absolutem THF. Die Farbe änderte sich hierbei von orange über rötlich nach braun. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet, und es konnte (mittels GC-MS oder auch DC) kein Startmaterial mehr detektiert werden.

Die sich anschließende Umesterung erfolgte nach Kühlen auf 0 °C durch Zugabe von 7.79 g wasserfreiem festem Pinakol (2.64 mmol, 2.35 Äq.). Dabei war eine Gasentwicklung zu beobachten und die Lösung wurde dunkler. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittels am Rotationsverdampfer eingedampft. Dies führte zu einem braunen Öl, das durch Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 20/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 7.06 g des Racemates von Verbindung **20a** (23.0 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Bei der Reaktion mit Pinakol ist darauf zu achten, dass die angegebene Konzentration nicht unterschritten wird. Versuche mit verdünnteren Lösungen resultierten in unvollständiger Umsetzung während der Umesterung.

Neben dem gewünschten verzweigten sekundären Borolan entstanden auch geringe Mengen an entsprechendem unverzweigten primären Regioisomer **20b**. Das Verhältnis dieser beiden Regioisomere wurde durch NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt und beträgt unter den angegebenen Bedingungen *rac-20/20b* > 95/5.

C₁₇H₂₇BO₄

M: 306.20 g/mol

DC: R_f = 0.31 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (s, 6 H, CH₃ an C4 oder an C5); 1.24 (s, 6H, CH₃ an C5 oder an C4); 1.27 (d, ³J = 7.5 Hz, H-2); 2.21 (s, 3H, CH₃ an C4'); 2.47 (q, ³J = 7.5 Hz, H-1); 3.79 (s, 3H, CH₃ an C2' oder an C3'); 3.84 (s, 3H, CH₃ an C3' oder an C2'); 6.83 (d, ³J = 1.4 Hz, 2H, H-5', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.55 (CH₃ an C4'); 16.38 (C2); 24.68 (CH₃ an C4, C5); 59.67 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.05 (OCH₃ an C3' oder C2'); 82.96 (C4, C5); 123.22 (C6'); 125.44 (C5'); 128.99 (C-1'); 137.24 (C4'); 150.38 (C2'); 150.87 (C3').

Das Kohlenstoffatom C1 in Nachbarschaft zum Boratom ist sowohl im ¹³C-Spektrum als auch in entsprechenden 2D-Spektren (direkte CH-Korrelation, long range CH-Korrelation) nicht sichtbar.

¹¹B-NMR (96.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 33.33.

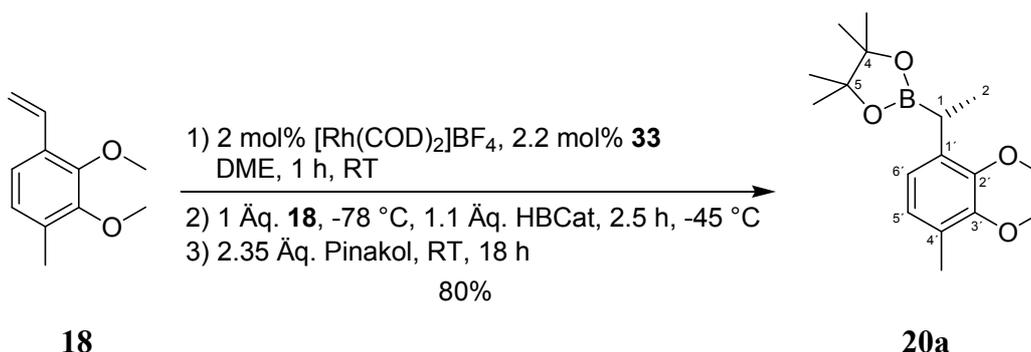
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (m), 2929 (m), 2865 (w), 2825 (w), 1487 (m), 1458 (m), 1406 (m), 1387 (m), 1368 (m), 1348 (s), 1316 (s), 1273 (m), 1221 (m), 1163 (m), 1142 (s), 1109 (w), 1093 (m), 1061 (m), 1032 (m), 1018 (m), 980 (w), 963 (w), 902 (m), 865 (m), 838 (m), 812 (m), 786 (w), 702 (w), 671 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (15), 83 (100), 91 (16), 105 (26), 117 (19), 118 (27), 133 (43), 165 (15), 174 (16), 175 (74), 176 (47), 190 (15), 191 (50), 233 (20), 248 (22), 291 (34) [-CH₃], 306 (21) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₇BO₄, berechnet: 306.200, gefunden: 306.201.

EA: berechnet: C, 66.68; H, 8.89; gefunden: C, 66.71; H, 8.91.

20a (R)-2-[1-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan



In einem Schlenkkolben wurde unter Argonatmosphäre eine Suspension aus 70.6 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0.17 mmol, 2 mol %) und 153.2 mg des chiralen Liganden **33** (0.19 mmol, 2.2 mol %) in 9.3 ml absolutem DME hergestellt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden zur orangefarbenen Lösung 1.55 g des Styrolderivats **18** (8.70 mmol, 1 Äq.) gegeben, und das Gemisch wurde mittels eines *iso*-Propanol-Trockeneis-Bades auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach der Zugabe einer Lösung aus 1.02 ml destilliertem Catecholboran (9.57 mmol, 1.1 Äq.) in 3.9 ml absolutem DME wurde das Kühlbad sofort entfernt und durch ein anderes ersetzt, welches mittels eines Kryostaten auf genau $-45\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten wurde. Nach 2.5 Stunden Rühren bei dieser Temperatur war die Reaktion beendet (Reaktionskontrolle mittels GC-MS oder DC), und es wurden 2.42 g wasserfreies festes Pinakol (20.4 mmol, 2.35 Äq.) zur Lösung gegeben. Das braune Gemisch wurde langsam über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt und am Rotationsverdampfer zu einem braunen Öl eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 20/1) aufgereinigt, was zu 2.13 g des gewünschten Borolans **20a** (6.96 mmol, 80%) als farbloses Öl führte.

Bei der Reaktion mit Pinakol ist darauf zu achten, dass die angegebene Konzentration nicht unterschritten wird. Versuche mit verdünnten Lösungen resultierten in unvollständiger Umsetzung während der Umesterung.

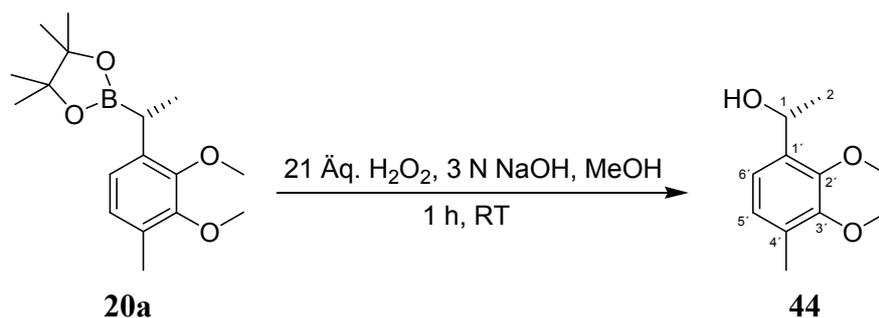
Neben dem gewünschten verzweigten sekundären Borolan entstanden auch geringe Mengen des unverzweigten primären Regioisomers **20b**. Das Verhältnis dieser beiden Regioisomere wurde durch NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt und beträgt unter den angegebenen Bedingungen **20/20b** = 87/13.

C₁₇H₂₇BO₄**M:** 306.20 g/mol**DC:** R_f = 0.31 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (s, 6 H, CH₃ an C4 oder an C5); 1.24 (s, 6H, CH₃ an C5 oder an C4); 1.27 (d, ³J = 7.5 Hz, H-2); 2.21 (s, 3H, CH₃ an C4'); 2.47 (q, ³J = 7.5 Hz, H-1); 3.79 (s, 3H, CH₃ an C2' oder an C3'); 3.84 (s, 3H, CH₃ an C3' oder an C2'); 6.83 (d, ³J = 1.4 Hz, 2H, H-5', H-6').**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.55 (CH₃ an C4'); 16.38 (C2); 24.68 (CH₃ an C4, C5); 59.67 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.05 (OCH₃ an C3' oder C2'); 82.96 (C-4, C-5); 123.22 (C6'); 125.44 (C5'); 128.99 (C-1'); 137.24 (C4'); 150.38 (C2'); 150.87 (C3').

Das Kohlenstoffatom C1 in Nachbarschaft zum Boratom ist sowohl im ¹³C-Spektrum als auch in entsprechenden 2D-Spektren (direkte CH-Korrelation, long range CH-Korrelation) nicht sichtbar.

¹¹B-NMR (96.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 33.33. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19.5$, $[\alpha]_{546}^{20} -23.0$, $[\alpha]_{405}^{20} -48.3$, $[\alpha]_{365}^{20} -64.2$, $[\alpha]_{334}^{20} -84.7$ (*c* 0.99, CHCl₃)**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (m), 2929 (m), 2865 (w), 2825 (w), 1487 (m), 1458 (m), 1406 (m), 1387 (m), 1368 (m), 1348 (s), 1316 (s), 1273 (m), 1221 (m), 1163 (m), 1142 (s), 1109 (w), 1093 (m), 1061 (m), 1032 (m), 1018 (m), 980 (w), 963 (w), 902 (m), 865 (m), 838 (m), 812 (m), 786 (w), 702 (w), 671 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (15), 83 (100), 91 (16), 105 (26), 117 (19), 118 (27), 133 (43), 165 (15), 174 (16), 175 (74), 176 (47), 190 (15), 191 (50), 233 (20), 248 (22), 291 (34) [-CH₃], 306 (21) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): C₁₇H₂₇BO₄, berechnet: 306.200, gefunden: 306.201.**EA:** berechnet: C, 66.68; H, 8.89; gefunden: C, 66.73; H, 8.89.Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Der Enantiomerenüberschuss wurde nach Oxidation des Borolans **20a** zum benzyllischen Alkohol **44** bestimmt. Die Oxidation wurde folgendermaßen durchgeführt:

44 (R)-1-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-ethanol

30 mg des Borolans (**R**)-**20** (0.01 mmol, 1 Äq.) wurden in 0.4 ml Methanol gelöst und bei 0 °C (NaCl-Eis-Bad) mit 0.24 ml einer 3 M NaOH-Lösung (0.72 mmol, 72 Äq.) und 0.02 ml einer 35%igen H₂O₂-Lösung (0.21 mmol, 21 Äq.) versetzt. Die farblose trübe Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gequenchet. Nach dreifacher Extraktion mit MTBE, Trocknen über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der gewünschte Alkohol **5** als farblose Flüssigkeit erhalten. Er konnte ohne weitere Aufreinigung zur Analyse des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler GC benutzt werden.

C₁₁H₁₆O₃

M: 196.24 g/mol

DC: R_f = 0.09 (SiO₂, CHex/EtOAc = 3/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, H-2); 2.23 (s, 3H, CH₃ an C4'); 2.50 (br s, 1H, OH an C1); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C3'); 3.90 (s, 3H, OCH₃ an C2'); 5.06 (q, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-1); 6.88 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 6.99 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.71 (CH₃ an C4'); 23.86 (C2); 59.87 (OCH₃ an C2'); 60.67 (OCH₃ an C3'); 66.08 (C1); 120.72 (C6'); 125.73 (C5'); 131.60 (C4'); 136.83 (C1'); 150.23 (C2'); 150.08 (C3').

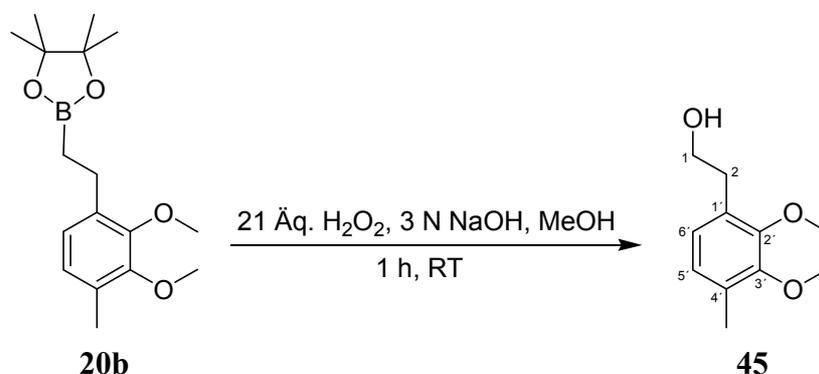
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392 (m, br), 2962 (m), 2921 (m), 2860 (w), 2825 (w), 1602 (w), 1575 (w), 1486 (m), 1459 (s), 1405 (s), 1361 (m), 1337 (m), 1272 (s), 1218 (m), 1174 (w), 1102 (m), 1058 (s), 1021 (s), 929 (w), 912 (m), 861 (m), 817 (m), 786 (m), 722 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 77 (12), 91 (16), 120 (10), 121 (13), 122 (12), 123 (12), 138 (20), 149 (14), 151 (32), 153 (55), 166 (10) [-2CH₃], 181 (100), 182 (11) [-CH₃], 196 (47) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₁H₁₆O₃, berechnet: 196.110, gefunden: 196.110.

Die Oxidation erfolgte analog mit dem unverzweigten regioisomeren primären Borolan **20b**, wobei der primäre Alkohol **45** gebildet wird:

45 Primäres Regioisomer: 2-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-ethanol



C₁₁H₁₆O₃

M: 196.24 g/mol

DC: R_f = 0.13 (SiO₂, CHex/EtOAc = 3/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.22 (s, 3 H, CH₃ an C4'); 2.22 (br s, 1H, OH an C1); 2.84 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, H-2); 3.80 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H-1); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder an C3'); 3.85 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder an C2'); 6.82 (d, ³J = 2.5 Hz, 2H, H-5', H-6').

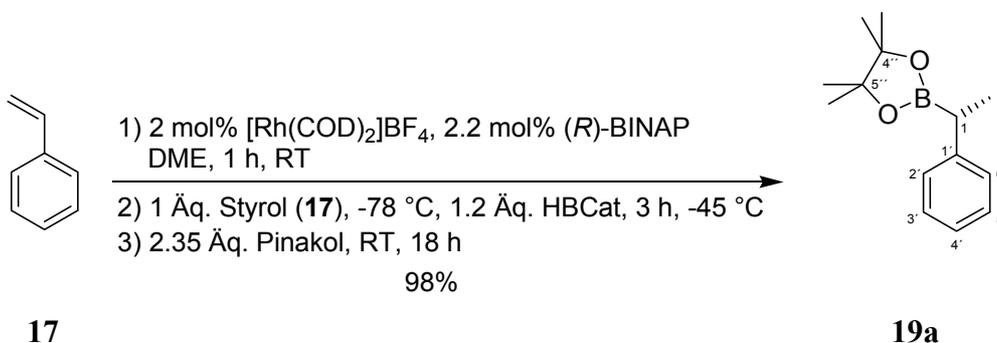
¹³C-MR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.68 (CH₃ an C4'); 33.63 (C2); 59.91 (OCH₃ an C2' oder an C3'); 60.46 (OCH₃ an C3' oder an C2'); 63.43 (C1); 125.17 (C5' oder C6'); 125.70 (C6' oder C5'); 130.26 (C1' oder C4'); 130.89 (C4' oder C1'); 151.30 (C2' oder C3'); 151.37 (C3' oder C2').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3372 (m, br), 2928 (m), 2860 (m), 2841 (w), 1490 (m), 1459 (s), 1405 (s), 1374 (w), 1344 (w), 1272 (s), 1225 (s), 1164 (w), 1075 (s), 1038 (s), 1017 (s), 909 (m), 810 (m), 786 (m), 752 (w), 644 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 77 (11), 79 (10), 91 (13), 105 (21), 135 (7), 149 (11), 150 (100), 151 (24), 165 (72), 166 (23) [-2CH₃], 196 (74) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₁H₁₆O₃, berechnet: 196.110, gefunden: 196.110.

5.2.4 ENANTIOSELEKTIVE HYDROBORIERUNG VON STYROL

19a (R)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-phenylethyl)-1,3,2-dioxaborolan

Am Beispiel von (*R*)-BINAP als chiraler Ligand:

In einem Schlenkkolben wurde unter Argonatmosphäre eine Suspension aus 3.2 mg [Rh(COD)₂]BF₄ (0.008 mmol, 2 mol %) und 5.5 mg (*R*)-BINAP (0.0088 mmol, 2,2 mol %) in 0.8 ml absolutem DME hergestellt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden zur gelben Lösung 41.7 mg Styrol (**17**) (0.400 mmol, 1 Äq.) gegeben, und das Gemisch wurde mittels eines *iso*-Propanol-Trockeneis-Bades auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 50 µl destilliertem Catecholboran (0.480 mmol, 1.2 Äq.) wurde das Kühlbad sofort entfernt und durch ein anderes ersetzt, welches mittels eines Kryostaten auf genau -45 °C gehalten wurde. Nach 3 Stunden Rühren bei dieser Temperatur war die Reaktion beendet (Reaktionskontrolle mittels GC-MS oder DC), und es wurden 111 mg wasserfreies festes Pinakol (0.940 mmol, 2.35 Äq.) zur Lösung gegeben. Das braune Gemisch wurde langsam über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt und am Rotationsverdampfer zu einem braunen Öl eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 20/1) aufgereinigt, was zu 100 mg des gewünschten Borolans **19a** (0.39 mmol, 98%) als farbloses Öl führte.

Bei der Reaktion mit Pinakol ist darauf zu achten, dass die angegebene Konzentration nicht unterschritten wird. Versuche mit verdünnteren Lösungen resultierten in unvollständiger Umsetzung während der Umesterung.

Neben dem gewünschten verzweigten sekundären Borolan entstanden auch geringe Mengen an entsprechendem unverzweigten primären Regioisomer **19b**. Das Verhältnis dieser beiden

Regioisomere wurde durch NMR des Rohprodukt-Gemisches bestimmt und beträgt unter den angegebenen Bedingungen **19a/19b** = 95/5.

C₁₄H₂₁BO₂**M:** 232.13 g/mol**DC:** $R_f = 0.32$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1); Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H, CH₃ an C4'' oder an C5''); 1.19 (s, 6H, CH₃ an C5'' oder an C4'); 1.27 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-1); 2.37 (quart, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-2); 7.10 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-4'); 7.18-7.26 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6').**¹³C-NMR** (75 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 18.60 (C2); 25.91 (CH₃ an C4'' und an C5''); 84.85 (C4'', C5''); 126.77 (C4'); 129.51 (C2', C6' oder C3', C5'); 129.97 (C3', C5' oder C2', C6'); 147.05 (C1').

Das Kohlenstoffatom C1 in Nachbarschaft zum Boratom ist sowohl im ¹³C-Spektrum als auch in entsprechenden 2D-Spektren (direkte CH-Korrelation, long range CH-Korrelation) nicht sichtbar.

¹¹B-NMR (96.3 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 33.52. $[\alpha]_D^{20} -11.0$, $[\alpha]_{546}^{20} -13.2$, $[\alpha]_{405}^{20} -26.9$, $[\alpha]_{365}^{20} -35.2$, $[\alpha]_{334}^{20} -45.2$ (c 0.92, CHCl₃)**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058 (w), 3017 (m), 2969 (s), 2928 (m), 2866 (m), 1599 (w), 1490 (m), 1456 (m), 1448 (m), 1374 (s), 1354 (s), 1316 (s), 1269 (m), 1211 (m), 1164 (m), 1140 (s), 1109 (m), 1079 (m), 1051 (m), 1021 (m), 973 (m), 960 (m), 871 (m), 843 (s), 763 (m), 698 (s), 667 (m).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 39 (12), 41 (23), 43 (20), 77 (17), 79 (11), 83 (60), 84 (14), 85 (31), 101 (11); 103 (13), 104 (20), 105 (100), 106 (15), 117 (34), 131 (23), 132 (50), 133 (11), 146 (23), 174 (15), 217 (29) [M-CH₃]⁺, 231 (14), 232 (60) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): nicht möglich, da das Produkt zu flüchtig ist.Bestimmung des Enantiomerenüberschusses:

Der Enantiomerenüberschuss wurde nach Oxidation des Borolans **19a** zu kommerziell erhältlichem (*R*)-1-Phenylethanol mittels chiraler GC bestimmt. Die Oxidation wurde analog zur Darstellung von Verbindung **44** vorgenommen.

5.2.5 HOMOLOGISIERUNG DER BOROLANE 20 UND 51

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

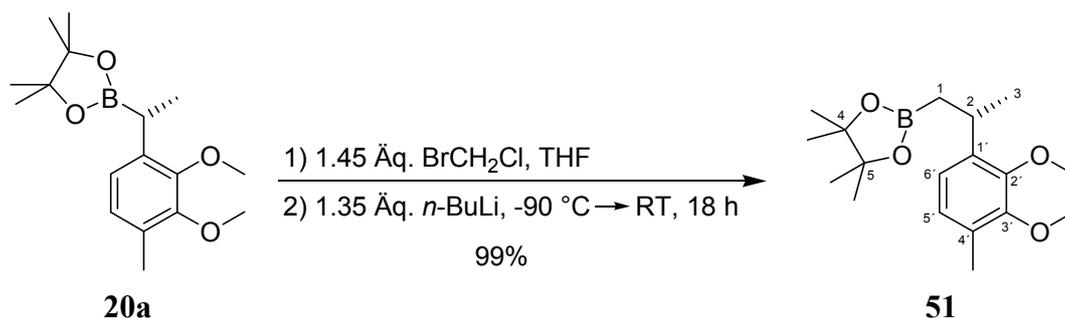
In einem Schlenkkolben wurde unter Argonatmosphäre eine farblose Lösung hergestellt aus dem entsprechenden Borolans (1 Äq.) und destilliertem Bromchlormethan (1.45 Äq.) in absolutem THF, welche mittels eines *iso*-Propanol-Trockeneis-Bades (Zusatz von flüssigem Stickstoff) auf -90 °C (Außen-Temperatur) gebracht wurde. Danach erfolgte die sehr langsame Zugabe ($37\text{ }\mu\text{l}/\text{min}$) einer Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.35 Äq.) mithilfe einer Dosierpumpe und einer Spritze mit Teflonschlauch, der in die Mischung taucht. Dabei ist die strikte Kontrolle der Temperatur unerlässlich (keine Überschreitung von -85 °C !). Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionsmischung langsam im Kältebad auf Raumtemperatur aufgewärmt. Der Reaktionsfortschritt kann mittels GC-MS verfolgt werden.

Nach Einengen des Gemisches am Rotationsverdampfer wurde der gelbe, ölige Rückstand in *n*-Pentan gelöst und mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung aufgenommen. Viermalige Extraktion der wässrigen Phase mit *n*-Pentan, Trocknen über MgSO_4 und Einengen am Rotationsverdampfer führt zu einem gelben Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt werden konnte.

In einigen Fällen kann es beim Aufwärmen auf Raumtemperatur zur Schwarzfärbung der Reaktionsmischung kommen. Das Gelingen der Reaktion wird dadurch jedoch nicht beeinflusst.

Um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten sollte die Zugabe der *n*-BuLi-Lösung sehr langsam ($\leq 37\text{ }\mu\text{l}/\text{min}$) und unbedingt unterhalb -85 °C erfolgen.

51 (S)-2-[2-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-propyl]-4,4,5,5-tetra-methyl-[1,3,2]-dioxaborolan



Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde eine Lösung aus 1.00 g des Borolans **20** (3.27 mmol, 1 Äq.) und 0.31 ml Bromchlormethan (4.74 mmol, 1.45 Äq.) in 13 ml THF hergestellt. Die zugegebene Menge der *n*-BuLi-Lösung in Hexan (1.54 M) betrug 2.86 ml (4.41 mmol, 1.35 Äq.).

Nach Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 15/1) konnten 1.04 g der homologisierten Verbindung **51** (3.24 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₈H₂₉BO₄

M: 320.23 g/mol

DC: $R_f = 0.31$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11-1.24 (m, 2H, H-1); 1.11 (s, 6H, CH₃ an C4 oder C5); 1.13 (s, 6H, CH₃ an C5 oder C4); 1.20 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, H-3); 2.20 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.39 (sext, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-2); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder C3'); 3.85 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder C2'); 6.80-6.87 (m, 2H, H-5', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.56 (CH₃ an C4'); 24.58 (CH₃ an C4, C5); 24.67 (C3); 28.32 (C2); 59.76 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.52 (OCH₃ an C3' oder C2'); 82.73 (C4, C5); 121.26 (C6'); 125.39 (C5'); 129.13 (C1'); 140.79 (C4'); 150.28 (C2'); 151.08 (C3').

Das Kohlenstoffatom C1 in Nachbarschaft zum Boratom ist sowohl im ¹³C-Spektrum als auch in entsprechenden 2D-Spektren (direkte CH-Korrelation, long range CH-Korrelation) nicht sichtbar.

¹¹B-NMR (96.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 33.13.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.6$, $[\alpha]_{546}^{20} +3.2$, $[\alpha]_{405}^{20} +9.1$, $[\alpha]_{365}^{20} +13.6$, (*c* 0.88, CHCl₃).

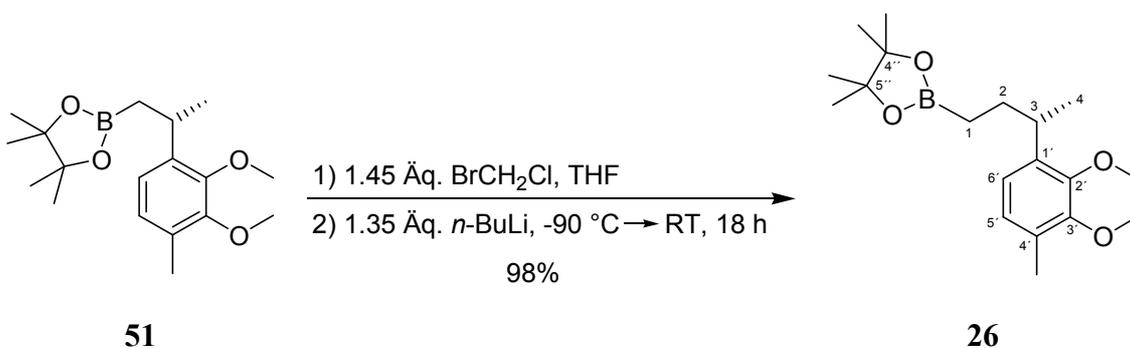
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2969 (m), 2922 (m), 2861 (w), 2821 (w), 2338 (w), 1489 (w), 1459 (m), 1405 (m), 1362 (s), 1315 (s), 1271 (s), 1217 (m), 1163 (m), 1140 (s), 1103 (w), 1063 (s), 1022 (s), 965 (m), 915 (w), 885 (w), 861 (m), 845 (m), 811 (m), 784 (w), 667 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (12), 164 (18), 179 (100) [$-\text{CH}_2\text{BO}_2\text{C}_6\text{H}_{12}$], 180 (12), 189 (8), 190 (11), 205 (11), 247 (27), 320 (31) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BO}_4$, berechnet: 320.216, gefunden: 320.217.

EA: berechnet: C, 67.51; H, 9.13; gefunden: C, 67.45; H, 8.95.

26 (S)-2-[3-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-butyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan



Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde eine Lösung aus 700 mg des Borolans **51** (2.19 mmol, 1 Äq.) und 0.21 ml Bromchlormethan (3.17 mmol, 1.45 Äq.) in 9 ml THF hergestellt. Die zugegebene Menge der *n*-BuLi-Lösung in Hexan (1.54 M) betrug 1.92 ml (2.95 mmol, 1.35 Äq.).

Nach Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 15/1) konnten 717 mg der homologisierten Verbindung **26** (2.15 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₉H₃₁BO₄

M: 334.26 g/mol

DC: R_f = 0.26 (SiO₂, CHex/EtOAc = 30/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.59-0.77 (m, 2H, H-1); 1.16 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, H-4); 1.20 (s, 12H, CH₃ an C4'', C5''); 1.63 (q, ³*J* = 7.8 Hz, 2H, H-2); 2.20 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.05 (sext, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, H-3); 3.80 (s, 6H, OCH₃ an C2', C3'); 6.78-6.85 (m, 2H, H-5', H-6').

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.61 (CH_3 an $\text{C4}'$); 24.77 (C4); 24.88 (CH_3 an $\text{C4}''$, $\text{C5}''$); 31.90 (C2); 34.02 (C3); 59.90 (OCH_3 an $\text{C2}'$ oder $\text{C3}'$); 60.67 (OCH_3 an $\text{C3}'$ oder $\text{C2}'$); 82.84 ($\text{C4}''$, $\text{C5}''$); 121.54 ($\text{C6}'$); 125.56 ($\text{C5}'$); 129.17 ($\text{C1}'$); 139.23 ($\text{C4}'$); 150.84 ($\text{C2}'$); 151.19 ($\text{C3}'$).

Das Kohlenstoffatom C1 in Nachbarschaft zum Boratom ist sowohl im ^{13}C -Spektrum als auch in entsprechenden 2D-Spektren (direkte CH-Korrelation, long range CH-Korrelation) nicht sichtbar.

^{11}B -NMR (96.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 33.60.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.4, $[\alpha]_{546}^{20}$ -4.0, $[\alpha]_{405}^{20}$ -5.8, $[\alpha]_{365}^{20}$ -5.9 (*c* 2.02, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2968 (m), 2923 (m), 2860 (m), 2822 (w), 1487 (m), 1455 (s), 1405 (s), 1367 (s), 1315 (s), 1273 (s), 1216 (m), 1163 (m), 1140 (s), 1109 (m), 1062 (s), 1024 (s), 964 (m), 908 (m), 882 (m), 860 (m), 845 (m), 810 (m), 785 (m), 753 (w), 668 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (7), 84 (6), 91 (7), 164 (14), 179 (100) [$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-BO}_2\text{C}_6\text{H}_{12}$], 180 (12), 193 (7), 334 (14) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BO}_4$, berechnet: 334.232, gefunden: 334.232.

EA: berechnet: C, 68.27; H, 9.35; gefunden: C, 68.01; H, 9.33.

5.2.6 PALLADIUM-KATALYSIERTE SUZUKI-KUPPLUNGEN MIT DEM BOROLAN 26

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

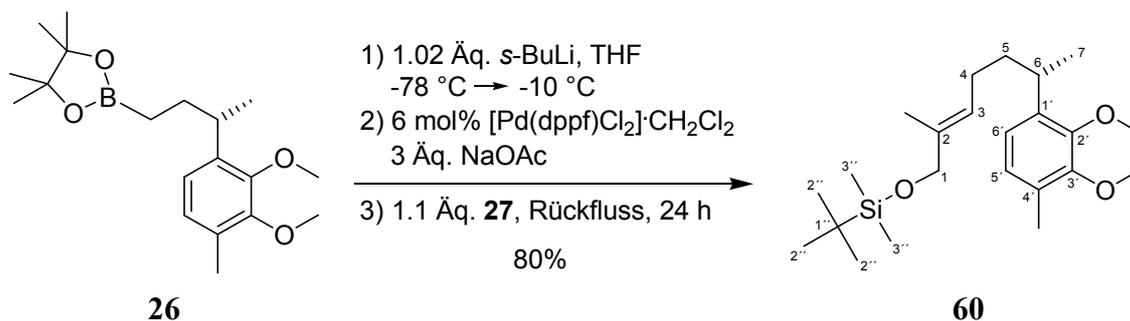
Eine unter Argon hergestellte Lösung des zweifach homologisierten Borolans **26** (1 Äq.) in absolutem THF wurde mittels eines *iso*-Propanol-/ Trockeneis-Bades auf -78 °C gekühlt. Zur farblosen Lösung wurde anschließend vorsichtig eine Lösung aus *sek*-BuLi in Cyclohexan (1.02 Äq.) gegeben, was eine Verfärbung der Mischung nach gelborange zur Folge hatte. Diese Borolan-Lösung wurde über einen Zeitraum von 3 Stunden auf -10 °C aufgewärmt.

In einem zweiten Kolben wurde unter Argon eine orangefarbene Suspension aus $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mol %) und wasserfreiem Natriumacetat (3 Äq.) in absolutem THF hergestellt, welche 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde.

Anschließend wurde die Lösung des aktivierten Borans mittels einer Spritze tropfenweise zum Katalysator-Gemisch gegeben, was zur Bildung einer braunen Suspension führte. Nach Zugabe des entsprechenden Vinylbromids (1.1 Äq.) wurde zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser versetzt und, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein braunes viskoses Öl erhalten, welches über Kieselgel filtriert wurde. Nach Einrotieren des Lösungsmittels konnte das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

Die Qualität der verwendeten *sek*-BuLi-Lösung hat großen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion. Um reproduzierbare Ausbeuten zu erhalten, sollte die Öffnung der Flasche nicht länger als drei Wochen zurückliegen. Eine Konzentrationsbestimmung mittels Titration ist unabdingbar.

60 (S,E)-*tert*-Butyl-[6-(2,3-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-methyl-hept-2-enyloxy]-dimethylsilan



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 1.00 g des zweifach homologisierten Borolans **26** (2.99 mmol, 1 Äq.) in 100 ml THF gelöst. Die zugesetzte Menge *sek*-BuLi-Lösung in Cyclohexan (1.27 M) betrug 2.40 ml (3.05 mmol, 1.02 Äq.).

Im zweiten Kolben wurden 147 mg [Pd(dppf)Cl₂]·CH₂Cl₂ (0.17 mmol, 0.06 Äq.) und 736 mg wasserfreies Natriumacetat (8.98 mmol, 3 Äq.) in 70 ml THF suspendiert. Das Vinylbromids **27** wurde in einer Menge von 873 mg (3.29 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionszeit betrug 24 Stunden.

Nach Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 30/1) wurden 943 mg der gewünschten gekuppelten Verbindung **60** (2.40 mmol, 80%) als farbloses bis leicht gelbliches Öl erhalten werden.

C₂₃H₄₀SiO₃

M: 392.65 g/mol

DC: R_f = 0.49 (SiO₂, CHex/EtOAc = 30/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, H-3''); 0.89 (s, 9H, H-2''); 1.18 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, H-7); 1.52 (s, 3H, CH₃ an C2); 1.52-1.64 (m, 2H, H-5); 1.87-2.03 (m, 2H, H-4); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.12 (sext, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, H-6); 3.81 (s, 6H, OCH₃ an C2' oder C3'); 3.81 (s, 6H, OCH₃ an C3' oder C2'); 3.97 (s, 2H, H-1); 5.37 (dt, ²*J* = 1.3 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, H-3); 6.78-6.87 (m, 2H, H-5', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.25 (C3'); 13.37 (CH₃ an C2); 15.64 (CH₃ an C4'); 18.43 (C1'); 21.97 (C-7); 25.89 (C4); 25.97 (C2''); 31.76 (C-6); 37.45 (C-5); 59.86 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.62 (OCH₃ an C3' oder C2'); 68.70 (C1); 121.42 (C6'); 124.67 (C3); 125.59 (C5'); 129.35 (C4'); 134.31 (C2); 139.16 (C1'); 150.79 (C2'); 151.25 (C3').

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.45.

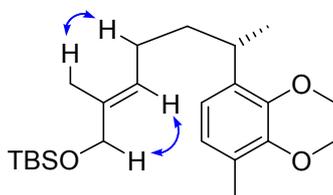
$[\alpha]_D^{20}$ -3.9, $[\alpha]_{546}^{20}$ -4.6, $[\alpha]_{405}^{20}$ -8.8, $[\alpha]_{365}^{20}$ -11.1, $[\alpha]_{334}^{20}$ zu wenig Energie (c 1.34, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954 (m), 2923 (m), 2850 (w), 1688 (w), 1487 (w), 1459 (m), 1407 (m), 1385 (w), 1276 (m), 1252 (m), 1218 (m), 1172 (w), 1109 (m), 1065 (s), 1023 (s), 937 (w), 913 (w), 833 (s), 809 (m), 775 (m), 664 (w).

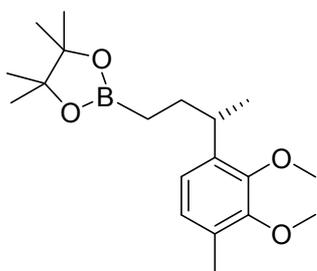
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 73 (20), 75 (38), 91 (10), 115 (9), 143 (12), 149 (1), 164 (20), 165 (10), 179 (100) $[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OTBS}]$, 180 (12), 219 (11), 335 (54) $[-\text{tert-butyl}]$, 336 (15), 392 (2) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{SiO}_3$, berechnet: 392.275, gefunden: 392.275.

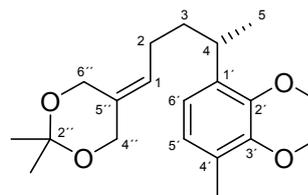
Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



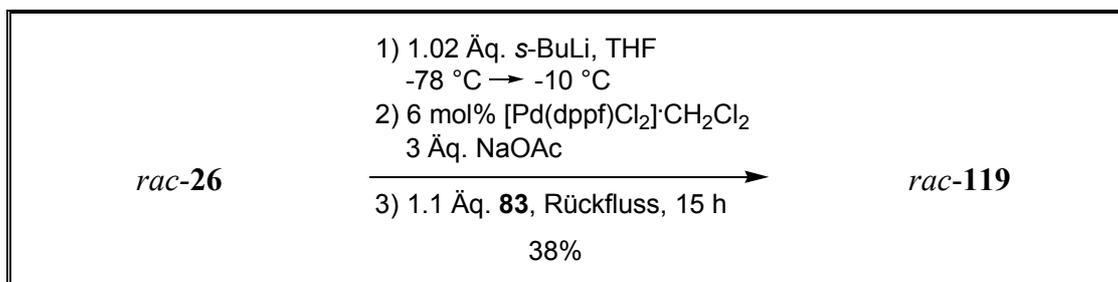
119 5-(4-(2,3-Dimethoxy-4-methylphenyl)-pentyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan



26



119



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 59.9 mg des zweifach homologisierten Borolans *rac*-**26** (0.179 mmol, 1 Äq.) in 6 ml THF gelöst. Die zugesetzte Menge *sek*-BuLi-Lösung in Cyclohexan (1.32 M) betrug 0.14 ml (0.183 mmol, 1.02 Äq.).

Im zweiten Kolben wurden 7.32 mg [Pd(dppf)Cl₂] \cdot CH₂Cl₂ (0.009 mmol, 0.05 Äq.) und 44.1 mg wasserfreies Natriumacetat (0.538 mmol, 3 Äq.) in 4.2 ml THF suspendiert. Das Vinylbromids **83** wurde in einer Menge von 40.0 mg (0.197 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionszeit betrug 15 Stunden.

Nach Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) wurden 23.0 mg der gewünschten gekuppelten Verbindung *rac*-**119** (2.40 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten werden.

C₂₀H₃₀O₄

M: 334.45 g/mol

DC: $R_f = 0.28$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17 (d, ³ $J = 6.9$ Hz, 3H, H-5); 1.39 (s, 6H, CH₃ an C2''); 1.56-1.62 (m, 2H, H-3); 1.80-1.92 (m, 2H, H-2); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.09 (ψ sext, ³ $J = 7.2$ Hz, 1H, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder an C3'); 3.81 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder an C2'); 4.18 (s, 2H, H-4''); 4.29 (s, 2H, H-6''); 5.21 (t, ³ $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1); 6.78 (d, ³ $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6'); 6.85 (d, ³ $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5').

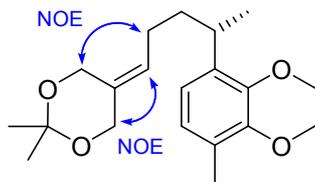
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.62 (CH₃ an C4'); 21.97 (C5); 24.02 (CH₃ an C2''); 24.97 (C2); 31.65 (C-4); 37.26 (C3); 59.79 (C6''); 59.85 (OCH₃ an C2' oder an C3'); 60.61 (OCH₃ an C3' oder an C2'); 64.55 (C4''); 98.90 (C2''); 121.29 (C6'); 123.51 (C1); 125.64 (C5'); 129.55 (C4'); 131.54 (C5''); 138.54 (C1'); 150.77 (C2'); 151.25 (C3').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (s), 2925 (s), 2851 (m), 1722 (w), 1487 (m), 1457 (s), 1404 (s), 1375 (s), 1367 (s), 1337 (m), 1317 (w), 1273 (s), 1219 (s), 1189 (s), 1149 (m), 1065 (s, br), 1022 (s), 932 (w), 911 (m), 831 (s), 811 (m), 788 (m), 731 (w), 667 (w, br).

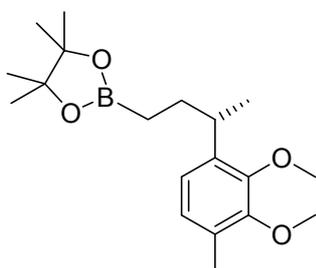
MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 55 (6), 59 (6), 77 (8), 79 (7), 91 (17), 105 (7), 119 (6), 121 (6), 149 (18), 152 (6), 164 (23), 165 (10), 179 (100), 180 (14), 203 (10), 205 (13), 219 (8), 276 (27), 334 (3) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₂₀H₃₀O₄, berechnet: 334.214, gefunden: 334.216 (Signal instabil, da Substanz sehr flüchtig).

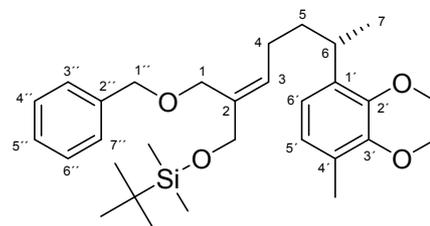
Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



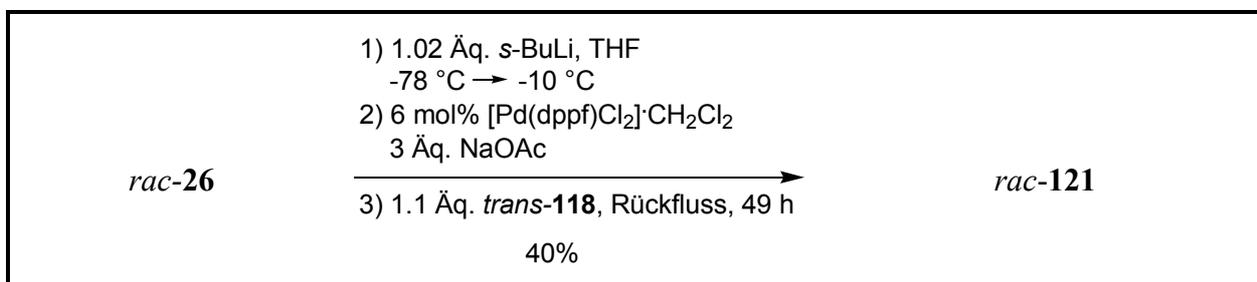
121 2-((Benzyloxy)-methyl)-6-(2,3-dimethoxy-4-methylphenyl)-hept-2-enyloxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan



26



121



Analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 259 mg des zweifach homologisierten Borolans *rac-26* (0.776 mmol, 1 Äq.) in 25 ml THF gelöst. Die zugesetzte Menge *sek*-BuLi-Lösung in Cyclohexan (1.48 M) betrug 0.54 ml (0.792 mmol, 1.02 Äq.).

Im zweiten Kolben wurden 38.0 mg $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.047 mmol, 0.06 Äq.) und 191 mg wasserfreies Natriumacetat (2.328 mmol, 3 Äq.) in 19 ml THF suspendiert. Das Vinylbromids *trans-118* wurde in einer Menge von 317 mg (0.854 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionszeit betrug 49 Stunden.

Nach Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 50/1 \rightarrow 20/1) wurden 155 mg der gewünschten gekuppelten Verbindung *rac-121* (0.311 mmol, 40%) als gelbliches Öl erhalten werden.

C₃₀H₄₆O₄Si**M:** 498.77 g/mol**DC:** R_f = 0.38 (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

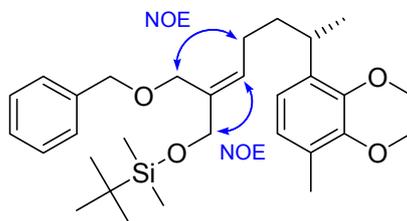
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, CH₃ an Si); 0.90 (s, 9H, CH₃ an C-Si); 1.17 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, H-7); 1.56-1.65 (m, 2H, H-5); 1.93-2.10 (m, 2H, H-4); 2.23 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.12 (ψ sext, ³J = 7.2 Hz, 1H, H-6); 3.80 (s, 6H, OCH₃ an C2' und an C3'); 3.98 (s, 2H, H-1); 4.15 (s, 2H, CH₂ an C2); 4.40 (s, 2H, H-1''); 5.67 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-3); 6.79 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5' oder H-6'); 6.85 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-6' oder H-5'); 7.24-7.31 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.29 (CH₃ an Si); 15.65 (CH₃ an C4'); 18.42 (C_q an Si); 21.94 (C7); 25.82 (C4); 25.97 (CH₃ an C-Si); 31.78 (C6); 37.66 (C5); 59.86 (OCH₃ an C2' oder an C3'); 60.62 (OCH₃ an C3' oder an C2'); 65.23 (C1); 65.35 (CH₂ an C2); 71.92 (C1''); 121.37 (C6'); 125.61 (C5'); 127.44 (C5''); 127.62 (C3'' und C7'' oder C4'' und C6''); 128.28 (C4'' und C6'' oder C3'' und C7''); 129.45 (C4'); 129.78 (C3); 134.98 (C2); 138.53 (C2''); 138.84 (C1'); 150.78 (C2'); 151.25 (C3').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2948 (m), 2921 (s), 2850 (m), 1486 (m), 1456 (s), 1406 (m), 1359 (m), 1275 (m), 1252 (m), 1218 (m), 1151 (w), 1064 (s, br), 1024 (s), 1004 (m), 937 (w), 833 (s), 812 (m), 772 (s), 732 (m), 695 (m); 668 (m).

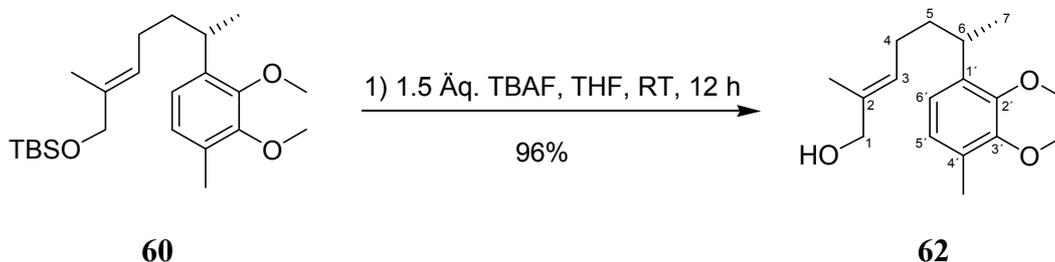
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 57 (11), 73 (9), 75 (14), 77 (7), 90 (59), 91 (100), 92 (12), 164 (9), 165 (7), 179 (14), 202 (7), 203 (32), 219 (9), 257 (12), 258 (11), 349 (9), 390 (6) [M-OBn]⁺.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



5.2.7 DARSTELLUNG DER CYCLISIERUNGSVORSTUFE 25

62 (S,E)-6-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-2-methyl-hept-2-en-1-ol



Zur farblosen Lösung aus 50.0 mg des TBS-geschützten Alkohols **60** (0.13 mmol, 1 Äq.) in 0.9 ml absolutem THF wurden bei Raumtemperatur 0.19 ml einer 1M Lösung aus TBAF in THF (0.19 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1N wässriger HCl versetzt. Nach Zugabe von MTBE wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führt zu einem gelben Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 3/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 34.0 mg des freien Alkohols **62** (0.12 mmol, 96%) als farbloses bis leicht gelbliches Öl erhalten.

C₁₇H₂₆O₃**M:** 278.39 g/mol**DC:** R_f = 0.42 (SiO₂, CHex/EtOAc = 2/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, H-7); 1.47 (s, 1H, OH); 1.54 (s, 3H, CH₃ an C2); 1.54-1.65 (m, 2H, H-5); 1.85-2.02 (m, 2H, H-4); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.12 (sext, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-6); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder C3'); 3.81 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder C2'); 3.94 (s, 2H, H-1); 5.36 (dt, ²J = 1.2 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-3); 6.79-6.87 (m, 2H, H-5', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.60 (CH₃ an C2); 15.63 (CH₃ an C4'); 22.24 (C7); 25.84 (C4); 31.49 (C6); 37.17 (C5); 59.87 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.67 (OCH₃ an C3' oder C2'); 69.09 (C1); 121.43 (C6'); 125.66 (C5'); 126.54 (C3); 129.43 (C4'); 134.68 (C2); 138.87 (C1'); 150.73 (C2'); 151.25 (C3').

[α]_D²⁰ +6.0, [α]₅₄₆²⁰ +7.4, [α]₄₀₅²⁰ +19.0, [α]₃₆₅²⁰ +27.5, [α]₃₃₄²⁰ +39.2 (c 0.73, CHCl₃).

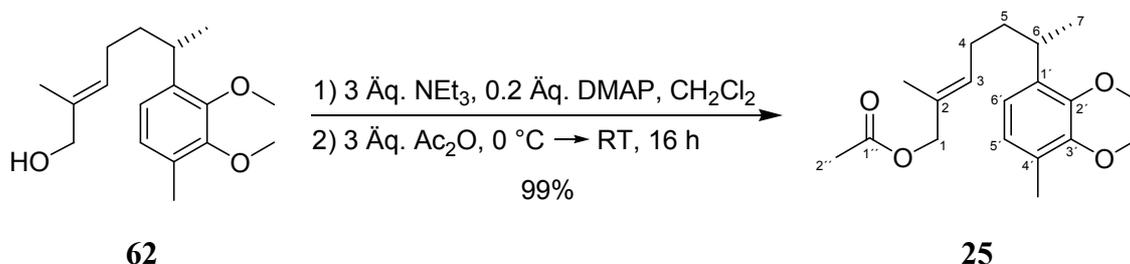
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3373 (m, br), 2953 (s), 2926 (s), 2860 (m), 1490 (m), 1460 (s), 1406 (s), 1373 (w), 1340 (w), 1276 (s), 1220 (m), 1173 (w), 1065 (s), 1023 (s), 913 (w), 873 (w), 846 (w), 810 (m), 786 (m).

MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 77 (8), 79 (5), 91 (14), 105 (5), 119 (7), 121 (7), 135 (5), 149 (25), 150 (6), 152 (13), 164 (32), 165 (14), 177 (6), 179 (100) [$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 180 (20), 278 (11) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$, berechnet: 278.188, gefunden: 278.188.

EA: berechnet: C, 73.34; H, 9.41; gefunden: C, 72.86; H, 9.25.

25 (S,E)-6-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-2-methyl-hept-2-enyl-acetat



Zur gelben Lösung aus 335 mg des Alkohols **62** (1.20 mmol, 1 Äq.), 0.50 ml frisch destilliertes NEt_3 (3.61 mmol, 3 Äq.) und 88.2 mg DMAP (0.72 mmol, 0.2 Äq.) in 7 ml absolutem CH_2Cl_2 wurden unter Argon bei 0 °C (NaCl-/ Eisbad) tropfenweise 0.56 ml frisch destilliertes Essigs\u00e4ureanhydrid (3.61 mmol, 3 Äq.) gegeben. Das K\u00e4ltebad wurde entfernt, und die Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Nach Zugabe von Wasser wurden die beiden Phasen getrennt und die w\u00e4ssrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 3%iger w\u00e4ssriger NaOH, 1N w\u00e4ssriger HCl und ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger NaCl-L\u00f6sung gewaschen. Nach Trocknen \u00fcber MgSO_4 und Entfernen des L\u00f6sungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein gelbes \u00d6l erhalten, welches mittels Flash-S\u00e4ulenchromatographie (CHex/EtOAc = 5/1) aufgereinigt werden konnte. So konnten 381 mg des gew\u00fcnschten Acetats **25** (1.19 mmol, 99%) als farbloses \u00d6l isoliert werden.

C₁₉H₂₈O₄**M:** 320.42 g/mol**DC:** R_f = 0.36 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz,

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, H-7); 1.56 (s, 3H, CH₃ an C2); 1.56-1.65 (m, 2H, H-5); 1.88-1.99 (m, 2H, H-4); 2.04 (s, 3H, H-2''); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 3.11 (tq, ³J = 7.2 Hz, 1H, H-6); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder C3'); 3.81 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder C2'); 4.41 (s, 2H, H-1); 5.44 (dt, ²J = 1.1 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, H-3); 6.78-6.86 (m, 2H, H-5', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.82 (CH₃ an C2); 15.58 (CH₃ an C4'); 20.92 (C2''); 21.90 (C7); 26.02 (C4); 31.64 (C6); 37.11 (C5); 59.78 (OCH₃ an C2' oder C3'); 60.53 (OCH₃ an C3' oder C2'); 70.24 (C1); 121.31 (C6'); 125.56 (C5'); 129.41 (C4'); 129.78 (C3); 129.85 (CH₃ an C2); 138.76 (C1'); 150.73 (C2'); 151.21 (C3'); 170.87 (C1').

[α]_D²⁰ -0.5, [α]₅₄₆²⁰ -0.4, [α]₄₀₅²⁰ +0.2, [α]₃₆₅²⁰ +1.55, [α]₃₃₄²⁰ +3.4 (c 0.98, CHCl₃).

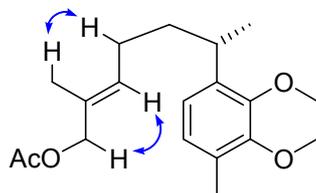
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953 (m), 2923 (m), 2857 (m), 2821 (w), 1736 (s), 1670 (w), 1601 (w), 1574 (w), 1487 (m), 1458 (s), 1404 (s), 1371 (m), 1272 (s), 1224 (s), 1173 (w), 1116 (w), 1062 (s), 1044 (m), 1020 (s), 951 (m), 913 (m), 874 (w), 844 (w), 811 (m), 787 (m), 661 (w), 649 (w).

MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 53 (6), 55 (7), 77 (9), 79 (6), 91 (14), 105 (8), 119 (6), 121 (7), 149 (20), 150 (7), 152 (10), 164 (24), 165 (12), 179 (100) [-CH₂CH₂CHC(CH₃)-CH₂OCOCH₃], 180 (18), 260 (7), 320 (8) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₉H₂₈O₄, berechnet: 320.199, gefunden: 320.199.

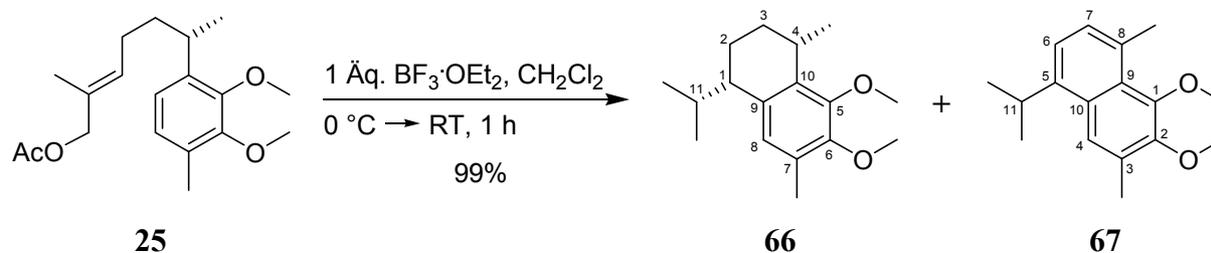
EA: berechnet: C, 71.22; H, 8.81; gefunden: C, 70.88; H, 8.79.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



5.2.8 CYCLISIERUNG DES ACETATS **25** UNTER KATALYTISCH-PROTISCHEN BEDINGUNGEN

66 und 67 **1/1-Mischung aus (1S,4S)-1-Isopropyl-5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (66) und 5-Iso-propyl-1,2-dimethoxy-3,8-dimethylnaphthalin (67)**

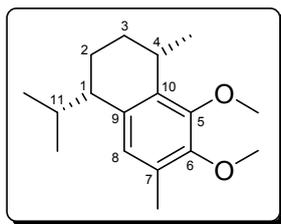


Beispiel unter Verwendung von 1 Äq. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$:

Zu einer farblosen Lösung aus 25 mg des Acetats **25** (0.08 mmol, 1 Äq.) in 1.3 ml absolutem CH_2Cl_2 wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ (NaCl-/ Eisbad) 10 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.08 mmol, 1 Äq.) gegeben. Das Kältebad wurde entfernt und die leicht gelbe Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurden die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer konnte das Rohprodukt-Gemisch mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 50/1$) aufgereinigt werden. Allerdings war dadurch eine Trennung der beiden cyclischen Verbindungen **66** und **67** nicht möglich. Die Gesamtausbeute betrug 20.6 mg (0.079 mmol, 99%), und es wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten.

Die Trennung der Derivate **66** und **67** konnte für Analysezwecke mittels HPLC erreicht werden:

Vor-Säule:	Macherey Nagel CC 8/4 Nucleodur 100-5 C18
Säule:	Macherey Nagel CC 250/4 Nucleodur 100-5 C18
Solvens:	Acetonitril/Wasser 80/20
Fluss:	1.00 ml/min
Detektor:	UV 254 nm
Temperatur:	$\sim 24\text{ }^\circ\text{C}$



(1*S*,4*S*)-1-Isopropyl -5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**66**)

C₁₇H₂₆O₂

M: 262.39 g/mol

DC: $R_f = 0.28$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 50/1), Cer-Reagenz.

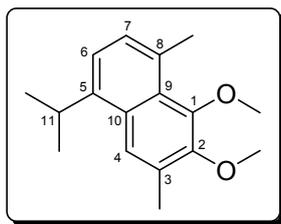
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.67 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃ an C11); 1.03 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ an C11); 1.18 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃ an C4); 1.57-1.72 (m, 4H, H-2, H-3); 2.20 (s, 3H, CH₃ an C7); 2.28-2.44 (m, 1H, H-11); 2.62-2.69 (m, 1H, H-1); 3.08-3.15 (m, 1H, H-4); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C5 oder C6); 3.89 (s, 3H, OCH₃ an C6 oder C5); 6.80 (s, 1H, H-8).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.89 (CH₃ an C7); 16.30 (CH₃ an C11); 17.14 (C2 oder C3); 21.00 (CH₃ an C11); 21.71 (CH₃ an C4); 27.19 (C4); 29.00 (C3 oder C2); 30.87 (C11); 42.92 (C1); 59.72 (OCH₃ an C5 oder C6); 60.21 (OCH₃ an C5 oder C6); 124.41 (C8); 128.78 (C_{quart}); 135.17 (C_{quart}); 135.49 (C_{quart}); 148.50 (C5 oder C6); 150.23 (C5 oder C6).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (3), 115 (5), 128 (6), 129 (7), 145 (3), 172 (3), 173 (7), 188 (18), 189 (9), 204 (10) [-*i*-propyl-CH₃], 219 (100) [-*i*-propyl], 220 (16), 262 (10) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₆O₂, berechnet: 262.193, gefunden: 262.194.

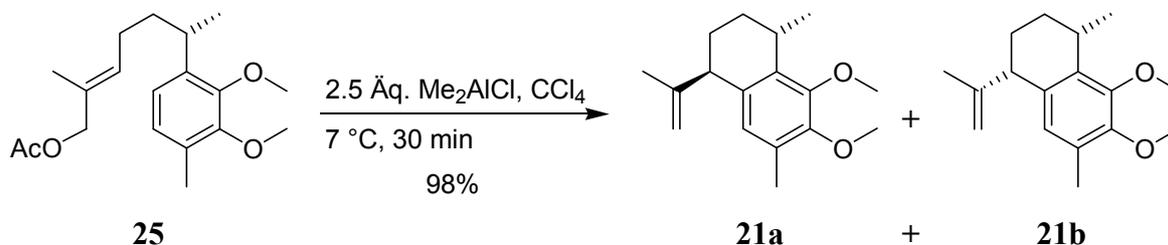
Anmerkung: Die analytischen Daten für Verbindung **66** wurden aus dem 1/1-Gemisch der beiden Produkte bestimmt.

5-Isopropyl-1,2-dimethoxy-3,8-dimethyl-naphthalin (**67**)**C**₁₇**H**₂₂**O**₂**M**: 258.36 g/mol**DC**: $R_f = 0.28$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 50/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, CH₃ an C11); 2.44 (s, 3H, CH₃ an C3); 2.83 (s, 3H, CH₃ an C8); 3.62 (qq, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-11); 3.86 (s, 3H, OCH₃ an C1 oder C2); 3.92 (s, 3H, OCH₃ an C2 oder C1); 7.10-7.18 (m, 2H, H-6, H-7); 7.67 (s, 1H, H-4).**¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.09 (CH₃ an C3); 23.57 (CH₃ an C11); 23.85 (CH₃ an C8); 28.49 (C11); 60.11 (OCH₃ an C1 oder C2); 60.71 (OCH₃ an C2 oder C1); 120.24 (C4); 120.70 (C6); 127.77 (C_{quart}); 128.18 (C7); 129.95 (C_{quart}); 130.96 (C_{quart}); 131.38 (C_{quart}); 141.73 (C5); 149.36 (C2); 149.94 (C1).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3054 (w), 2954 (s), 2924 (s), 2865 (m), 2824 (w), 1767 (w), 1730 (w), 1661 (w), 1614 (w), 1593 (m), 1499 (m), 1452 (s), 1411 (s), 1381 (m), 1358 (w), 1340 (s), 1328 (m), 1311 (w), 1287 (w), 1270 (s), 1222 (w), 1205 (m), 1161 (w), 1137 (m), 1096 (s), 1046 (s), 1022 (s), 972 (m), 916 (m), 881 (w), 857 (w), 825 (s), 804 (m), 734 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 115 (23), 128 (19), 129 (15), 141 (30), 142 (30), 152 (12), 153 (14), 155 (14), 157 (9), 165 (11), 173 (17), 185 (38), 197 (12), 200 (13) [-i-propyl-CH₃], 212 (15), 213 (11) [-3CH₃], 215 (83) [-i-propyl], 216 (12), 228 (13) [-2CH₃], 243 (100) [-CH₃], 244 (17), 258 (98) [M]⁺, 259 (17).**HRMS** (EI, 70 eV): C₁₇H₂₂O₂, berechnet: 258.162, gefunden: 258.162.

Anmerkung: MS und HRMS von Verbindung **67** wurden aus dem 1/1-Gemisch der Produkte bestimmt, die restlichen Analysen nach der Trennung der beiden Substanzen mittels HPLC (siehe oben).

5.2.9 CYCLISIERUNG DES ACETATES **25** UNTER VERWENDUNG VON DIMETHYLALUMINIUMCHLORID

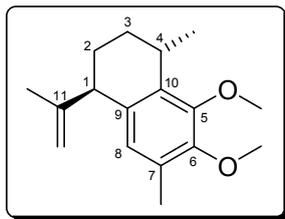
21a (1*R*,4*S*)-1,2,3-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-naphthalin



Unter Argon wurden zur farblosen Lösung aus 274 mg des Acetats **25** (0.86 mmol, 1 Äq.) in 27 ml absolutem CCl_4 bei 7 °C 2.39 ml (2.15 mmol, 2.5 Äq.) einer 0.9 M Lösung aus Me_2AlCl in Heptan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Nach Trennung der beiden Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. So wurden 219 mg des diastereoisomeren Gemisches **21a/21b** (10/1) (0.84 mmol, 98%) erhalten. Mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 50/1) konnte das Produkt aufgereinigt und das gewünschte *trans*-Isomer als farbloses Öl isoliert werden.

Das Diastereoisomeren-Verhältnis von $> 8/1$ (max. 10/1) zwischen den Calamenen-Derivaten **21a** und **21b** wurde anhand des Roh-NMR-Spektrums bestimmt.

Die Diastereoisomerentrennung mittels Säulenchromatographie gestaltete sich recht schwierig und zeitaufwendig, und es waren mehrere Trennungen notwendig, um eine zufriedenstellende Menge an gewünschtem Diastereomer **21a** zu erhalten. Meist konnten so ca. 67% der Masse des erhaltenen Gemischs aus **21a** und **21b** erhalten werden.

(1*R*,4*S*)-1,2,3-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-naphthalin (**21a**)**C₁₇H₂₄O₂****M:** 260.37 g/mol**DC:** $R_f = 0.28$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 50/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ an C4); 1.40-1.47 (m, 1H, H-3a); 1.58-1.69 (m, 1H, H-2a); 1.76 (s, 3H, CH₃ an C11); 1.83-2.03 (m, 2H, H-3b, H-2b); 2.19 (s, 3H, CH₃ an C7); 3.06-3.15 (m, 1H, H-4); 3.33-3.35 (m, 1H, H-1); 3.80 (s, 3H, OCH₃ an C5 oder C6); 3.88 (s, 3H, OCH₃ an C6 oder C5); 4.21 (m, 1H, CH₂ *cis* an C11); 4.83 (m, 1H, CH₂ *trans* an C11); 6.59 (s, 1H, H-8).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.65 (CH₃ an C7); 21.78 (CH₃ an C11); 21.98 (CH₃ an C4); 22.09 (C2); 26.06 (C3); 27.36 (C4); 45.28 (C1); 59.76 (OCH₃ an C6); 60.28 (OCH₃ an C5); 113.32 (CH₂ an C11); 127.01 (C8); 128.95 (C7); 133.67 (C9); 134.44 (C10); 149.205 (C6); 150.16 (C11); 150.47 (C5).

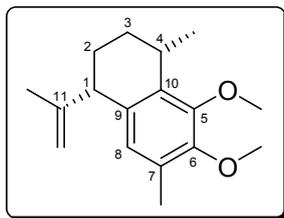
$[\alpha]_D^{20} -19.5$, $[\alpha]_{546}^{20} -23.6$, $[\alpha]_{405}^{20} -53.3$, $[\alpha]_{365}^{20} -73.7$, $[\alpha]_{334}^{20} -100.9$ (c 0.48, CHCl₃)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3068 (w), 2929 (s), 2856 (m), 1638 (m), 1605 (w), 1569 (w), 1472 (s), 1448 (s), 1403 (s), 1370 (m), 1340 (m), 1316 (s), 1268 (m), 1232 (s), 1155 (w), 1177 (w), 1125 (m), 1114 (m), 1072 (s), 1036 (s), 1018 (s), 1047 (m), 954 (m), 915 (s), 894 (s), 874 (w), 816 (w), 792 (m), 707 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (8), 115 (12), 128 (10), 129 (10), 143 (9), 157 (9), 172 (10), 173 (11), 186 (18), 187 (25), 188 (23), 189 (12), 201 (10), 202 (20), 203 (28), 204 (11), 217 (100), 218 (23), 219 (24), 229 (25) [-OCH₃], 232 (11), 245 (22) [-CH₃], 260 (55) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₄O₂, berechnet: 260.178, gefunden: 260.178.

21b *cis*-Diastereoisomer: (1*S*,4*S*)-1,2,3-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)naphthalin



(1*S*,4*S*)-1,2,3-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-naphthalin (**21b**)

C₁₇H₂₄O₂

M: 260.37 g/mol

DC: $R_f = 0.22$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 50/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃ an C4); 1.39-1.47 (m, 1H, H-3a); 1.57-1.59 (m, 1H, CH₃ an C11); 1.61-1.73 (m, 1H, H-2a); 1.78-2.04 (m, 2H, H-2b, H-3b); 2.18 (s, 3H, CH₃ an C7); 3.05-3.15 (m, 1H, H-4); 3.39-3.50 (m, 1H, H-1); 3.79 (s, 3H, CH₃ an C5 oder C6); 3.88 (s, 3H, CH₃ an C6 oder C5); 4.89-4.91 (m, 2H, CH₂ an C11); 6.69 (s, 1H, H-8).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.66 (CH₃ an C7); 18.20 (CH₃ an C11); 22.05 (CH₃ an C4); 23.60 (C2); 27.36 (C4); 29.41 (C3); 48.34 (C1); 59.76 (OCH₃ an C6); 60.28 (OCH₃ an C5); 113.32 (CH₂ an C11); 125.10 (C8); 129.10 (C7); 132.90 (C9); 134.45 (C10); 148.71 (C11); 149.20 (C6); 150.47 (C5).

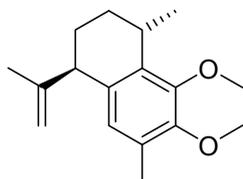
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 77 (19), 91 (27), 115 (36), 128 (35), 129 (23), 143 (20), 157 (16), 172 (24), 173 (33), 186 (19), 187 (56), 188 (54), 189 (21), 203 (75), 204 (24), 217 (43), 218 (25), 219 (56), 229 (80) [-OCH₃], 245 (58) [-CH₃], 260 (100) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₄O₂, berechnet: 260.178, gefunden: 260.178.

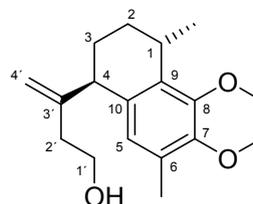
Anmerkung: Die analytischen Daten für Verbindung **21b** wurden aus dem Gemisch beider Diastereoisomere bestimmt.

5.2.10 VOM CALAMENEN-DERIVAT 21A ZUM PSEUDOPTEROSIN-AGLYKON-DIMETHYLETHER 47

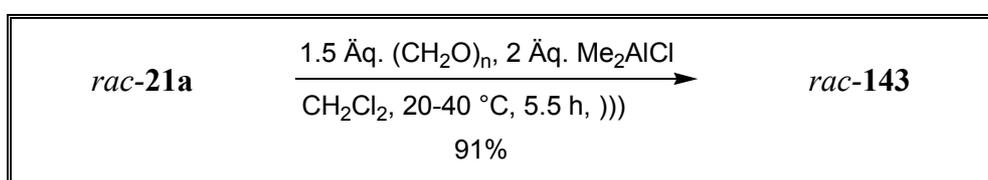
143 (1,4-trans)-3-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)but-3-en-1-ol



21a



143



In einem 5 ml Spitz-Schlenkkolben wurden 100 mg des Olefins *rac*-21a (0.38 mmol, 1 Äq.) unter Argon in 1 ml absolutem CH₂Cl₂ gelöst und mit 17.3 mg fein gemörsertem *para*-Formaldehyd (0.58 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die farblose Suspension wurde ca. 10 Minuten in ein Ultraschallbad getaucht bis der Formaldehyd größtenteils gelöst war. Danach erfolgte bei Raumtemperatur die tropfenweise Zugabe von 0.85 ml Me₂AlCl-Lösung (0.77 mmol, 0.9 M in Heptan, 2 Äq.). Dabei ist eine sich intensivierende Gelbfärbung und eine recht starke Gasentwicklung zu beobachten. Das Magnetrührstäbchen wurde entfernt, der Schlenkhahn geschlossen und der Kolben mit einem Argonballon bestückt. Die Reaktion wurde 5.5 Stunden lang in einem Ultraschallbad durchgeführt, wobei die Reaktionstemperatur mittels Zugabe von Eis zwischen 20 °C und 40 °C gehalten wurde. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig mit einigen Tropfen wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt bis die Gasentwicklung zum Erliegen kam. Nach Verdünnung mit destilliertem Wasser und Trennung der beiden Phase wurde die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet wurden, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gebildete gelb-orangene Öl wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 5/1) aufgereinigt werden konnte. So konnten 101 mg des gewünschten Alkohols *rac*-143 (0.35 mmol, 91%) als farbloses Öl isoliert werden.

C₁₈H₂₆O₃**M:** 290.40 g/mol**DC:** R_f = 0.16 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃ an C1); 1.41-1.62 (m, 2H, H-2, H-3); 1.81-2.03 (m, 2H, H-2, H-3); 2.16 (s, 3H, CH₃ an C6); 2.33-2.37 (m, 2H, H-2'); 3.11 (m, 1H, H-1); 3.38 (ψ-d, J = 5.0 Hz, 1H, H-4); 3.78-3.87 (m, 2H, H-2'); 3.78 (s, 3H, OCH₃ an C7); 3.87 (s, 3H, OCH₃ an C8); 4.26 (s, 1H, H_{cis}-4'); 4.92 (s, 1H, H_{trans}-4'); 6.48 (s, 1H, H-5).

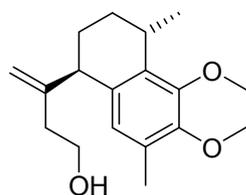
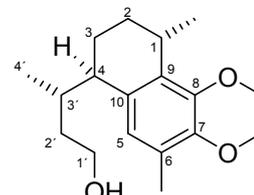
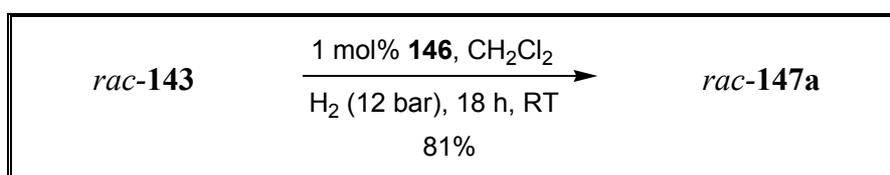
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.67 (CH₃ an C6); 21.59 (C3); 21.95 (CH₃ an C1); 25.17 (C2); 27.20 (C1); 38.18 (C2'); 43.70 (C4); 59.77 (OCH₃ an C7 oder C8); 60.32 (OCH₃ an C8 oder C7); 60.77 (C1'); 114.89 (C4'); 127.13 (C5); 129.24 (C6); 133.23 (C10); 134.68 (C9); 149.30 (C7 oder C8); 150.49 (C8 oder C7); 150.74 (C3').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3365 (m, br), 2923 (s), 2860 (s), 1633 (m), 1602 (w), 1567 (w), 1476 (s), 1449 (s, br), 1401 (s), 1367 (m), 1316 (s), 1269 (m), 1232 (s), 1198 (m), 1177 (m), 1113 (m), 1068 (s), 1034 (s, br), 953 (m), 916 (s), 895 (s), 871 (m), 790 (m), 715 (w), 640 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (19), 115 (22), 128 (22), 129 (20), 173 (20), 186 (23), 188 (25), 189 (18), 202 (19), 203 (38), 204 (20), 217 (85), 218 (19), 219 (44), 228 (39), 229 (20), 231 (17), 259 (68), 275 (21), 290 (100) [M]⁺, 291 (19) [M+H]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₂₆O₃, berechnet: 290.188, gefunden: 290.188.

147a 3-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)butan-1-ol

**143****147a**

In einem 25 ml Druck-Glasgefäß wurde unter Argon eine farblose Lösung zubereitet aus 68 mg des Olefins *rac*-**143** (0.23 mmol, 1 Äq.) in 2.5 ml absolutem CH₂Cl₂. Das Gemisch wurde mehrmals entgast und anschließend mit 4.0 mg des Katalysators ((4*S*,5*S*)-(-)-*O*-[1-Benzyl-1-(5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-2-phe-nylethyl]-dicyclohexyl-phosphinit)(1,5-COD) iridium (I) tetrakis(3,5-bis-(trifluormethyl)-phenylborat (0.002 mmol, 0.01 Äq.) versetzt. Die intensiv orange gefärbte Lösung wurde in einem Druckreaktor bei Raumtemperatur und ca. 12 bar Wasserstoffdruck 18 Stunden lang hydriert. Aus dem Reaktionsgemisch wurde anschließend das Lösungsmittel entfernt; es wurde mit MTBE aufgenommen und über etwas Kieselgel filtriert. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein zähes orangenes Öl erhalten, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 3/1) aufgereinigt werden konnte. So konnten 55 mg des hydrierten Alkohol-Gemischs aus *rac*-**147a** und *rac*-**147b** (0.19 mmol, 81%) als farbloses, zähes Öl isoliert werden.

Das Verhältnis der beiden präparativ nicht trennbaren Diastereoisomere konnte im Roh-¹H-NMR-Spektrum bestimmt werden und beträgt *rac*-**147a**/*rac*-**147b** = 17/1. Die Bestimmung der relativen Konfiguration konnte erst nach Transformation in die literaturbekannte tricyclische Verbindung **47** mittels Vergleich der ¹³C-NMR-Daten bestimmt werden.

C₁₈H₂₈O₃

M: 292.41 g/mol

DC: R_f = 0.19 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.73 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, H-4'); 1.15 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃ an C1); 1.46-1.85 (m, 6H, H-2, H-3, H-2'); 2.07-2.10 (m, 1H, H-3'); 2.20 (s, 3H, CH₃ an C6); 2.58-2.62 (m, 1H, H-4); 3.11-3.15 (m, 1H, H-1); 3.63-3.83 (m, 2H, H-1'); 3.78 (s, 3H, OCH₃ an C7); 3.86 (s, 3H, OCH₃ an C8); 6.73 (s, 1H, H-5).

Die Hydroxy-Gruppe ist im Spektrum nicht sichtbar.

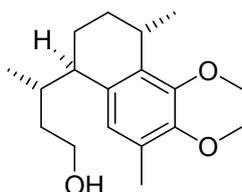
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.78 (CH₃ an C6); 16.19 (C4'); 18.61 (C3); 22.21 (CH₃ an C1); 27.18 (C1); 27.83 (C2); 35.34 (C3'); 38.52 (C2'); 40.03 (C4); 59.74 (OCH₃ an C7); 60.30 (OCH₃ an C8); 61.45 (C1'); 125.51 (C5); 128.64 (C6); 134.83 (C9 oder C10); 134.94 (C10 oder C9); 148.84 (C7); 150.39 (C8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3337 (m, br), 2922 (s, br), 2866 (s), 1476 (s), 1449 (m, br), 1401 (s), 1371 (m), 1320 (m), 1316 (s), 1269 (w), 1235 (m), 1191 (w), 1177 (w), 1068 (s), 1031 (m), 1007 (m), 956 (w), 912 (m), 868 (w), 793 (w).

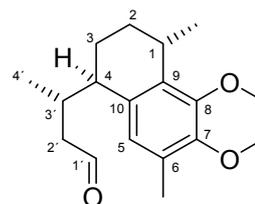
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 128 (3), 129 (3), 173 (4), 188 (11), 189 (6), 204 (7), 219 (100), 220 (11), 292 (8) $[M]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $C_{18}H_{28}O_3$, berechnet: 292.204, gefunden: 292.204.

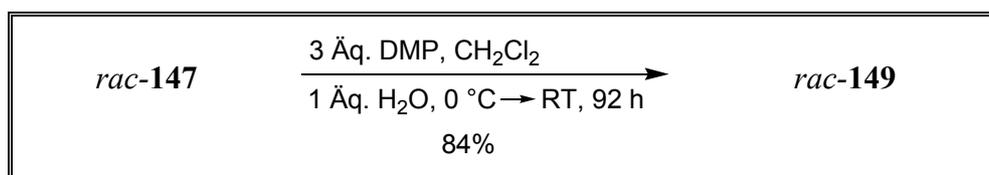
149 **3-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)butanal**



147



149



In einem 2 ml Spitzkolben wurden 24 mg des Alkohols *rac*-**147** (0.082 mmol, 1 Äq.) in 0.3 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.5 μl Wasser (0.082 mmol, 1 Äq.) versetzt. Nach Kühlen auf 0 $^\circ\text{C}$ wurden 52.2 mg Dess-Martin-Periodinan-Reagenz (0.123 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben, und die gelbe Mischung wurde bei Raumtemperatur 72 Stunden lang stark gerührt. Danach wurden weitere 52.2 mg des Iod-Reagenzes (0.123 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und erneut 20 Stunden lang stark gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Rohgemisch am Rotationsverdampfer eingengt und der resultierende beige Rückstand mit 5 ml MTBE aufgenommen. Nach Waschen der Substanz mit 5 ml einer 1/1-Mischung aus gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und 10%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen wurden, wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende gelbe Öl wurde anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 10/1 \rightarrow 5/1$) aufgereinigt, wodurch 20.0 mg des gewünschten Aldehyds *rac*-**149** (0.069 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten wurden.

Auch auf dieser Stufe war es nicht möglich, die beiden Diastereomere (an C3') mittels Säulenchromatographie zu trennen.

C₁₈H₂₆O₃

M: 290.40 g/mol

DC: R_f = 0.41 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, H-4'); 1.14 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃ an C1); 1.48-1.51 (m, 1H, H-2); 1.65-1.69 (m, 1H, H-3); 1.801.93 (m, 2H, H'-2, H'-3); 2.20 (s, 3H, CH₃ an C6); 2.30-2.35 (m, 1H, H-2'); 2.46-2.55 (m, 3H, H-4, H-3', H'-2'); 3.11-3.14 (m, 1H, H-1); 3.78 (s, 3H, OCH₃ an C7); 3.85 (s, 3H, OCH₃ an C8); 6.69 (s, 1H, H-5); 9.67 (s, 1H, H-1').

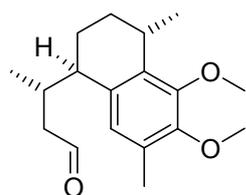
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.79 (CH₃ an C6); 17.33 (C4'); 19.22 (C3); 22.38 (CH₃ an C1); 26.98 (C2); 27.21 (C1); 33.52 (C3'); 40.83 (C4); 49.93 (C2'); 59.78 (OCH₃ an C7); 60.37 (OCH₃ an C8); 126.04 (C5); 128.82 (C6); 133.92 (C10); 134.68 (C9); 149.32 (C7); 150.74 (C8); 202.80 (C1').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (s, br), 2866 (m), 2819 (w), 2709 (w), 1721 (s), 1476 (s), 1456 (s), 1401 (s), 1368 (m), 1337 (m), 1316 (s), 1272 (w), 1235 (s), 1068 (s), 1031 (s), 1007 (s), 956 (w), 912 (m), 868 (w), 793 (w).

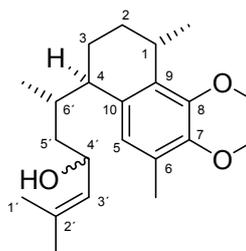
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (3), 77 (4), 91 (10), 105 (5), 115 (9), 116 (3), 117 (5), 128 (9), 129 (10), 131 (3), 141 (3), 143 (4), 145 (4), 157 (4), 159 (4), 172 (4), 187 (4), 188 (19), 189 (10), 204 (9), 219 (100), 220 (15), 231 (4), 246 (35), 247 (6), 290 (9) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₂₆O₃, berechnet: 290.188, gefunden: 290.188.

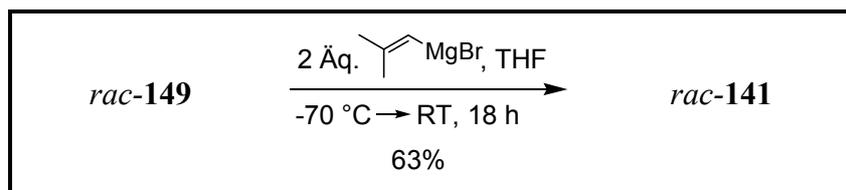
141 3-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)-2-methylhept-2-en-4-ol



149



141



In einem 3 ml Spitzkolben wurden 16 mg des Aldehyds *rac*-**149** (0.055 mmol, 1 Äq.) in 0.6 ml absolutem THF gelöst, und die Lösung wurde auf $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 0.22 ml einer 0.5 M Isocrotylmagnesiumbromid-Lösung in THF (0.11 mmol, 2 Äq.) zugegeben, wobei aus der leicht gelblichen Lösung ein farbloser Niederschlag ausfiel. Die beige Suspension wurde im Kältebad langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach weiteren 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gequenchet und mit Wasser bis zum Lösen des Niederschlags verdünnt. Anschließend wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein hellgelbes Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 5/1$) aufgereinigt werden konnte. Auf diese Weise wurden 12 mg des gewünschten Alkohols *rac*-**141** (0.035 mmol, 63%) als farbloses Öl isoliert.

Der Alkohol *rac*-**141** wurde als 1/1-Gemisch zweier Diastereoisomere erhalten (aus dem Roh-NMR bestimmt). Ihre Trennung wurde für die vorgestellte Synthese nicht angestrebt, sollte aber mittels Säulenchromatographie nicht trivial sein, da auf der DC-Platte lediglich ein Spot zu erkennen war (siehe unten).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$

M: 346.50 g/mol

DC: $R_f = 0.26$ (SiO_2 , $\text{CHex}/\text{EtOAc} = 5/1$), Cer-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.71 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1.5H, CH_3 an C6); 0.73 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1.5H, CH_3 an C6); 1.14 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 an C1); 1.28 (br s, 1H, OH); 1.37-1.42 (m, 0.5H, H-5'); 1.47-1.73 (m, 7H, 2H-2, 2H-3, 2.5H-5'); 1.70 (d, $^4J = 6.0$ Hz, 3H, H-1' oder CH_3 an C2'); 1.74 (d, $^4J = 6.0$ Hz, 3H, H-1' oder CH_3 an C2'); 2.00-2.05 (m, 0.5H, H-6'); 2.10-2.15 (m, 0.5H, H-6'); 2.19 (s, 1.5H, CH_3 an C6); 2.20 (m, 1.5H, CH_3 an C6); 2.59 (br s, 0.5H, H-4); 2.68 (br s, 0.5H, H-4); 3.11-3.15 (m, 0.5H, H-1); 3.78 (s, 3H, OCH_3 an C7); 3.85 (s, 3H, OCH_3 an C8); 4.42-4.47 (m, 1H, H-4'); 5.16 (d, $^4J = 8.5$ Hz, 0.5H, H-3'); 5.21 (d, $^4J = 8.8$ Hz, 0.5H, H-3'); 6.70 (s, 0.5H, H-5); 6.71 (s, 0.5H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.88 (CH_3 an C6); 16.15 (CH_3 an C6'); 16.91 (CH_3 an C6'); 18.27 (C1' oder CH_3 an C2'); 18.45 (C3); 22.15 (CH_3 an C1); 22.20 (CH_3 an C1); 27.21 (C1); 25.84 (C1' oder CH_3 an C2'); 27.12 (C1); 27.93 (C2); 35.64 (C6'); 35.67 (C6'); 39.38 (C4); 39.57 (C4); 43.43 (C5'); 43.47 (C5'); 59.80 (OCH_3 an C7); 60.35 (OCH_3 an C8); 66.77 (C4'); 67.14 (C4'); 125.44 (C3'); 128.43 (C5); 128.74 (C5); 134.93 (C6 oder C9 oder C10 oder C2'); 135.13 (C6 oder C9 oder C10 oder C2'); 135.16 (C6 oder C9 oder C10 oder C2'); 135.31 (C6 oder C9 oder C10 oder C2'); 148.78 (C7); 150.29 (C8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3372 (w, br), 2948 (s), 2921 (s, br), 2866 (m), 1480 (s), 1446 (m, br), 1401 (s), 1371 (m), 1337 (m), 1316 (s), 1272 (w), 1235 (m), 1072 (s), 1028 (m), 1011 (m), 912 (m), 871 (w), 837 (w), 793 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (7), 57 (4), 67 (4), 83 (4), 85 (10), 91 (6), 115 (5), 128 (7), 129 (8), 143 (5), 145 (4), 157 (4), 159 (4), 172 (4), 173 (9), 187 (4), 188 (17), 189 (12), 204 (10), 219 (100), 220 (16), 231 (8), 246 (82), 247 (14), 259 (5), 346 (4) $[\text{M}]^+$.

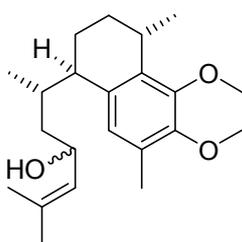
HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$, berechnet: 346.251, gefunden: 346.251.

47a und 47b

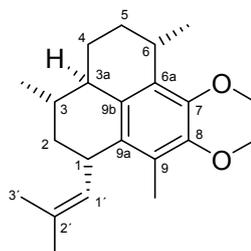
(1,3-cis-1,3a-trans-1,6-cis)-2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-7,8-dimethoxy-3,6,9-trimethyl-1-(2-methylprop-1-enyl)-1H-phenalen (rac-47a)

und

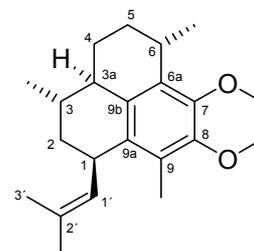
(1,3-trans-1,3a-cis-1,6-trans)-2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-7,8-dimethoxy-3,6,9-trimethyl-1-(2-methylprop-1-enyl)-1H-phenalen (rac-47b)



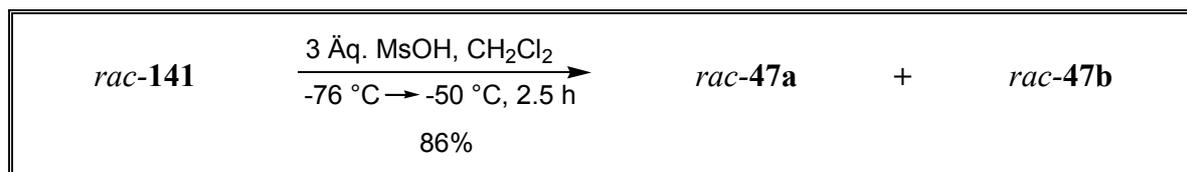
141



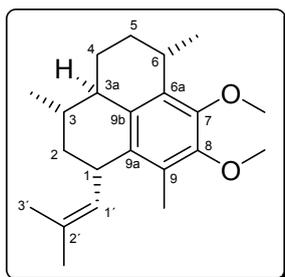
47a



47b



In einem 5 ml Spitzkolben wurden 11 mg des Diastereoisomerengemischs der Alkohole *rac*-**141** (0.032 mmol, 1 Äq.) in 3.2 ml absolutem CH₂Cl₂ gelöst. Die Reaktionslösung wurde mittels eines Aceton-Trockeneis-Kältebades auf $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung aus 6.2 μl frisch destillierter Methansulfonsäure (0.095 mmol, 3 Äq.) in 70 μl absolutem CH₂Cl₂ versetzt. Das farblose klare Gemisch wurde auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt und bei dieser Temperatur 2.5 Stunden lang gerührt. Zum Reaktionsabbruch wurde anschließend mit 0.14 ml NEt₃ versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Filtration der Roh-Lösung über etwas Kieselgel und Nachspülen mit MTBE wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene gelbe, ölige Rohprodukt konnte anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 50/1) aufgereinigt werden, wodurch 9 mg des gewünschten Tricyclus (0.027 mmol, 86%) als Diastereoisomerengemisch (*rac*-**47a**/*rac*-**47b** = 3/1) als farbloses Öl erhalten wurden. Die beiden Diastereoisomere konnten mittels Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden.



(1,3-*cis*-1,3a-*trans*-1,6-*cis*)-2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-7,8-dimethoxy-3,6,9-trimethyl-1-(2-methylprop-1-enyl)-1*H*-phenalen (*rac*-**47a**)

C₂₂H₃₂O₂

M: 328.49 g/mol

DC: $R_f = 0.64$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89-0.96 (m, 1H, H-4); 1.01 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃ an C3); 1.16-1.21 (m, 1H, H-2); 1.19-1.26 (m, 1H, H-3); 1.22 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ an C6); 1.29-1.37 (m, 1H, H-5); 1.66 (s, 3H, H-3'); 1.71 (s, 3H, CH₃ an C2'); 1.92-1.95 (m, 1H, H-2); 2.01-2.10 (m, 3H, H-3a, H-4, H-5); 2.05 (s, 3H, CH₃ an C9); 3.20 (ψ sext, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6); 3.67 (ψ quart, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-1); 3.75 (s, 3H, OCH₃ an C8); 3.83 (s, 3H, OCH₃ an C7); 4.94 (br d, $^4J = 9.3$ Hz, 1H, H-1').

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.11 (CH₃ an C9); 17.53 (CH₃ an C2'); 20.05 (CH₃ an C3); 24.35 (CH₃ an C6); 25.42 (C2'); 27.52 (C6); 28.26 (C4); 31.30 (C5); 34.03 (C3); 37.30 (C1); 40.05 (C2); 43.99 (C3a); 59.87 (OCH₃ an C7); 60.19 (OCH₃ an C8); 128.40 (C9);

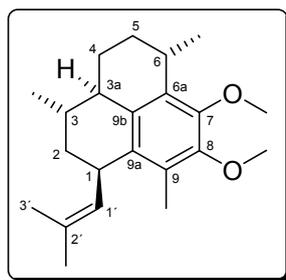
128.60 (C2'); 130.89 (C1'); 133.08 (C6a); 134.01 (C9a); 135.31 (C9b); 149.04 (C7); 149.38 (C8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2921 (s, br), 2860 (s), 1456 (s, br), 1408 (s), 1371 (m), 1316 (s), 1249 (w), 1221 (w), 1201 (w), 1119 (w), 1106 (w), 1068 (s), 1041 (m), 1007 (m), 837 (w), 797 (w), 735 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (19), 56 (18), 57 (10), 69 (9), 77 (8), 91 (12), 115 (11), 128 (15), 129 (11), 141 (11), 143 (8), 153 (10), 155 (10), 165 (13), 167 (8), 181 (8), 197 (10), 199 (11), 215 (31), 225 (8), 226 (12), 227 (9), 229 (16), 230 (9), 241 (12), 257 (59), 258 (11), 272 (100), 273 (20), 313 (21), 328 (35) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₂₂H₃₂O₂, berechnet: 328.240, gefunden: 328.241.

Anmerkung: Die Daten für NMR, IR, MS und HRMS wurden aus dem 3:1-Gemisch aus *rac*-**47a** und *rac*-**47b** gewonnen.



(1,3-*trans*-1,3a-*cis*-1,6-*trans*)-2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-7,8-dimethoxy-3,6,9-trimethyl-1-(2-methylprop-1-enyl)-1*H*-phenalen (*rac*-**47b**)

C₂₂H₃₂O₂

M: 328.49 g/mol

DC: R_f = 0.64 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.02 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ an C3); 1.06-1.16 (m, 1H, H-4); 1.19 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃ an C6); 1.48-1.55 (m, 1H, H-5); 1.52-1.60 (m, 1H, H-3); 1.60-1.64 (m, 1H, H-2); 1.66 (s, 3H, H-3'); 1.73 (s, 3H, CH₃ an C2'); 1.96-2.02 (m, 1H, H-5); 2.04 (s, 3H, CH₃ an C9); 2.06-2.11 (m, 1H, H-3a); 2.14-2.2 (m, 1H, H-4); 3.34-3.39 (m, 1H, H-6); 3.56-3.59 (m, 1H, H-1); 3.76 (s, 3H, OCH₃ an C8); 3.83 (s, 3H, OCH₃ an C7); 5.11 (br d, ⁴J = 9.2 Hz, 1H, H-1').

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.81 (CH₃ an C9); 17.63 (CH₃ an C2'); 21.00 (CH₃ an C3); 23.46 (CH₃ an C6); 25.67 (C3'); 27.02 (C6); 27.63 (C4); 29.67 (C5); 30.32 (C3);

35.63 (C1); 39.36 (C2); 42.08 (C3a); 60.03 (OCH₃ an C7); 60.52 (OCH₃ an C8); 127.90 (C2'); 129.61 (C1'); 129.96 (C9a); 133.39 (C6a oder C9 oder C9b); 133.67 (C6a oder C9 oder C9b); 133.95 (C6a oder C9 oder C9b); 148.52 (C7); 149.08 (C8).

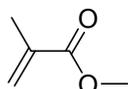
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2921 (s, br), 2860 (s), 1456 (s, br), 1408 (s), 1371 (m), 1316 (s), 1249 (w), 1221 (w), 1201 (w), 1119 (w), 1106 (w), 1068 (s), 1041 (m), 1007 (m), 837 (w), 797 (w), 735 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (19), 56 (18), 57 (10), 69 (9), 77 (8), 91 (12), 115 (11), 128 (15), 129 (11), 141 (11), 143 (8), 153 (10), 155 (10), 165 (13), 167 (8), 181 (8), 197 (10), 199 (11), 215 (31), 225 (8), 226 (12), 227 (9), 229 (16), 230 (9), 241 (12), 257 (59), 258 (11), 272 (100), 273 (20), 313 (21), 328 (35) [M]⁺.

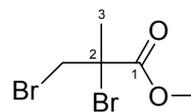
HRMS (EI, 70 eV): C₂₂H₃₂O₂, berechnet: 328.240, gefunden: 328.241.

Anmerkung: Die Daten für NMR, IR, MS und HRMS wurden aus dem 3/1-Gemisch aus *rac*-**47a** und *rac*-**47b** gewonnen.

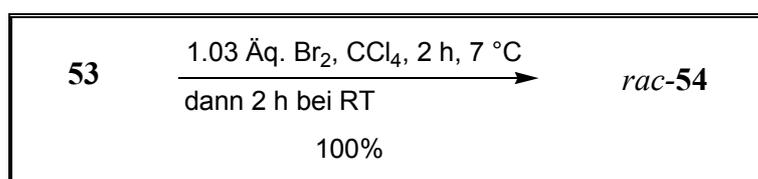
5.2.11 SYNTHESE DES VINYLBROMIDS 27

54 **Methyl-2-brom-2-(brommethyl)propanoat**^[89]

53



54



Unter Argon wurde zu einer Lösung aus 6.15 ml Methacrylsäuremethylester (**53**) (57.7 mmol, 1 Äq.) in 66 ml absolutem CCl₄ bei 7 °C (Eisbad) eine Lösung aus 3.05 ml Brom (59.4 mmol, 1.03 Äq.) in 33 ml absolutem CCl₄ innerhalb von 2 Stunden zugetropft. Die Lösung färbte sich dabei orange. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von 33 ml einer halbgesättigten wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung, was eine Entfärbung der Mischung zur Folge hat. Die noch leicht gelbliche Lösung wurde anschließend dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 15.0 g des gewünschten Dibromids *rac*-**54** (57.7 mmol, 100%) als eine farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten. Eine Aufreinigung zur weiteren Umsetzung war nicht notwendig. Zu Analysezwecken kann jedoch eine Vakuumdestillation durchgeführt werden.

C₅H₈Br₂O₂**M:** 259.92 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.99 (s, 3H, H-3); 3.69 (d, ²J = 9.8 Hz, 1H, CH₂ an C2); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C1); 4.19 (d, ²J = 9.8 Hz, 1H, CH₂ an C2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.37 (C3); 38.07 (CH₂ an C2); 53.40 (OCH₃ an C1); 55.19 (C-2); 169.06 (C-1).

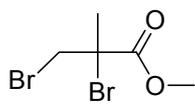
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3471 (w), 3038 (w), 2990 (w), 2980 (w), 2948 (m), 2840 (w), 1739 (s), 1446 (s), 1377 (s), 1291 (s), 1230 (s), 1192 (s), 1167 (s), 1100 (m), 1075 (s), 1046 (s), 989 (s), 934 (m), 922 (m), 868 (m), 827 (m), 769 (m), 665 (m), 633 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 59 (80), 69 (27), 99 (12), 119 (27), 120 (22), 121 (26), 122 (21), 151 (31), 153 (29), 179 (100) [-Br], 181 (96) [-Br], 201 (13), 227 (12) [-OCH₃], 229 (29) [-OCH₃], 231 (13).

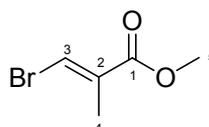
HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da das Molekülmassen-Signal nicht sichtbar ist.

EA: berechnet: C, 23.10; H, 3.10; gefunden: C, 23.45; H, 3.22.

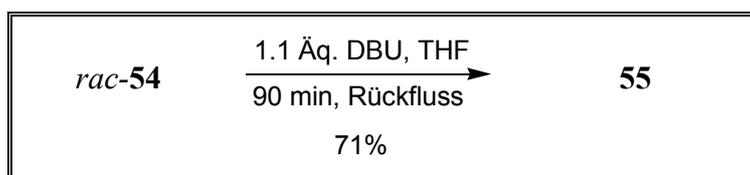
55 (E)-Methyl-3-brom-2-acrylsäuremethylester^[89]



54



55



15.0 g des Dibromids *rac*-54 (57.7 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argon in 66 ml absolutem THF gelöst und mit 9.46 ml frisch destilliertem DBU (63.5 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die braune Reaktionsmischung wurde anschließend 90 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt, wobei es zur Bildung eines farblosen Niederschlages kommt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension in 23 ml Wasser gegossen und die beiden Phasen getrennt. Es erfolgte dreifache Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE sowie Waschen der vereinigten organischen Phasen zunächst mit 1N HCl und anschließend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten, die mittels Vakuumdestillation aufgereinigt werden konnte. Es wurden so 7.33 g des gewünschten Bromids 55 (41.0 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

C₅H₇BrO₂

M: 179.01 g/mol

DC: R_f = 0.54 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), KMnO₄-Reagenz.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.96 (d, ³ J = 1.4 Hz, 3H, H-4); 3.72 (s, 3H, H-5); 7.48 (q, ³ J = 1.4 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.60 (C4); 52.18 (C5); 122.82 (C3); 133.82 (C2); 165.41 (C1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1720 (s), 1613 (m), 1436 (m), 1380 (w), 1307 (s), 1232 (s), 1193 (w), 1108 (s), 1018 (w), 982 (w), 950 (m), 841 (w), 732 (m), 617 (m).

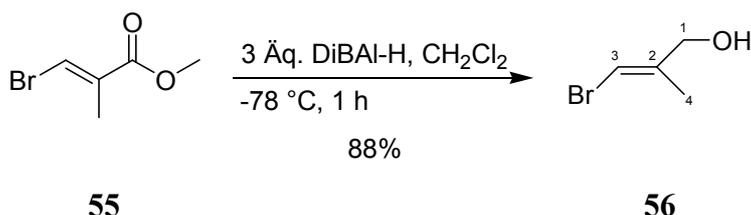
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 53 (8), 59 (24), 69 (13), 71 (7), 81 (6), 99 (100), 119 (50), 121 (46), 147 (72), 149 (72), 178 (40) $[\text{M}]^+$, 180 (38) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, berechnet: 178.099, gefunden: 178.099.

EA: berechnet: C, 33.55; H, 3.94; gefunden: C, 33.54; H, 3.96.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente im späteren Syntheseverlauf bestätigt.

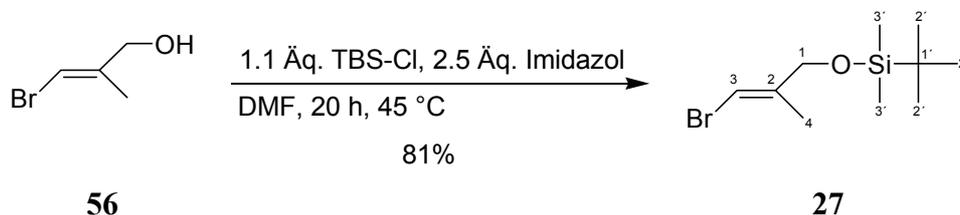
56 (E)-3-Brom-2-methylprop-2-en-1-ol^[90]



Zur farblosen Lösung aus 1.50 g des Esters **55** (8.38 mmol, 1 Äq.) in 90 ml absolutem CH_2Cl_2 wurden unter Argon bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (*iso*-Propanol-/Trockeneis-Bad) tropfenweise 25 ml einer 1M Lösung aus DIBAL in Hexan (25.1 mmol, 3 Äq.) gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Methanol versetzt bis die Gasentwicklung gerade zum Erliegen kam. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde mit halbgesättigter wässriger K-/Na-Tartratlösung versetzt und über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zu 1.11 g des gewünschten Alkohols **56** (7.37 mmol, 88%) als farbloses Öl. Eine Aufreinigung zur weiteren Umsetzung war nicht notwendig. Zu Analysezwecken kann jedoch eine Vakuumdestillation durchgeführt werden.

C₄H₇BrO**M:** 151.00 g/mol**DC:** R_f = 0.15 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.77 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 3H, H-4); 2.60 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H, OH); 4.01 (d, ³J = 5.2 Hz, 2H, H-1); 6.18 (quart, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H-3).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.63 (C4); 66.51 (C1); 104.01 (C3); 141.01 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3337 (w, br), 2948 (s), 2921 (s), 2853 (m), 1724 (w), 1633 (w), 1463 (m), 1374 (m), 1361 (m), 1289 (m), 1255 (s), 1072 (s), 1014 (s), 861 (w), 793 (s), 712 (m).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 53 (25), 71 (100) [-Br], 135 (7) [-CH₃], 137 (6) [-CH₃], 150 (13) [M]⁺, 152 (12) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): nicht möglich, da Produkt zu flüchtig.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente im späteren Syntheseverlauf bestätigt.

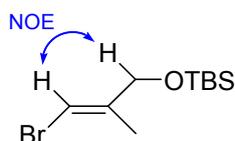
27 ((E)-3-Brom-2-methylallyloxy)(tert-butyl)dimethylsilan

Es wurde eine Lösung hergestellt aus 630 mg des Allylalkohols **56** (4.17 mmol, 1 Äq.), 710 mg Imidazol (10.4 mmol, 2.5 Äq.) und 692 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.59 mmol, 1.1 Äq.) in 11 ml absolutem DMF. Diese wurde anschließend 20 Stunden lang auf 45 °C erhitzt und nach Beendigung der Reaktion wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung gegossen und mit MTBE versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 10% HCl-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten, welche mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1)

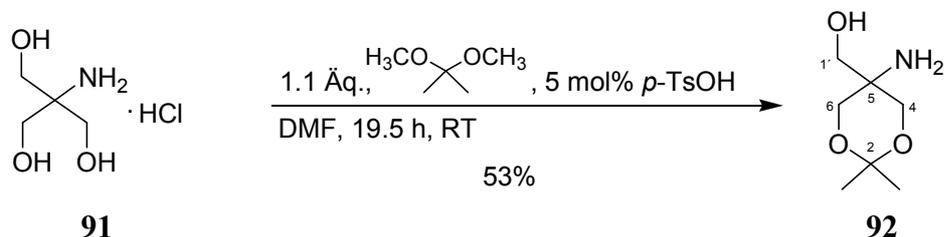
aufgereinigt wurde. So wurden 894 mg des TBS-geschützten Alkohols **27** (3.37 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

C₁₀H₂₁BrOSi**M:** 265.26 g/mol**DC:** R_f = 0.59 (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc = 5/1), KMnO₄-Reagenz.**¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, H-3'); 0.89 (s, 9H, H-2'); 1.73 (s, 3H, H-4); 4.05 (m, 2H, H-1); 6.16 (quart, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H-3).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.44 (C3'); 16.50 (C-4); 18.30 (C1'); 66.74 (C-1); 102.77 (C-3); 140.78 (C-2).**²⁹Si-NMR** (59.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.05.**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (m), 2922 (m), 2881 (w), 2852 (m), 1644 (w), 1635 (w), 1469 (m), 1460 (m), 1375 (w), 1358 (w), 1291 (m), 1253 (m), 1154 (m), 1107 (s), 1084 (s), 1002 (w), 935 (w), 833 (s), 813 (m), 775 (s), 713 (m), 664 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 53 (25), 57 (10), 59 (11), 73 (25), 75 (18), 99 (11), 113 (9), 127 (17), 137 (100), 139 (100), 167 (67), 169 (66), 185 (7), 207 (65) [-^tBu], 208 (8), 209 (63) [-^tBu], 210 (7), 249 (25) [-CH₃], 251 (26) [-CH₃], 264 (8) [M]⁺, 266 (9) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): nicht möglich, da Produkt zu flüchtig.**EA:** berechnet: C, 45.28; H, 7.98; gefunden: C, 45.27; H, 7.90.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



5.2.12 SYNTHESE DES VINYLBROMIDS 83

92 (5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methanol^[91]

In einem 250 ml Schlenkkolben wurde eine gerührte Suspension hergestellt aus 20 g Tris-(hydroxy-methyl)-aminomethan-Hydrochlorid (**91**) (126.9 mmol, 1 Äq.) in 140 ml absolutem DMF. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander 1.8 g *para*-Toluolsulfonsäure (9.46 mmol, 0.05 Äq.) und 16.9 ml 2,2-Dimethoxypropan (136.3 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben, und die Mischung wurde 19.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Hydrochlorid nach einer Stunde vollständig gelöst war. Zur farblosen Lösung wurde anschließend 1 ml absolutes NEt_3 zugetropft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Gemisches am Rotationsverdampfer (10 mbar, 60 °C) wurde ein leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten, welches wiederum mit weiteren 14 ml absolutes NEt_3 versetzt wurde. Der resultierende klebrige weiße Niederschlag wurde danach in EtOAc suspendiert, und der Niederschlag abfiltriert. Das klare Filtrat wurde nun am Rotationsverdampfer einrotiert, wodurch eine gelbliche Flüssigkeit erhalten wurde. Vakuumdestillation mittels Kugelrohr (95 °C, 2 mbar) führte zu 10.92 g des Aminoalkohols **92** (67.8 mmol, 53%) als schneeweißes Pulver.

C₇H₁₅NO₃

M: 161.20 g/mol

DC: $R_f = 0.05$ (SiO_2 , EtOAc), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.37 (s, 3H, CH_3 an C2); 1.40 (s, 3H, CH_3 an C2); 2.28 (br s, 3H, OH, NH_2); 3.44 (s, 2H, H-1'); 3.48 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 2H, H-4, H-6); 3.74 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 2H, H-4, H-6).

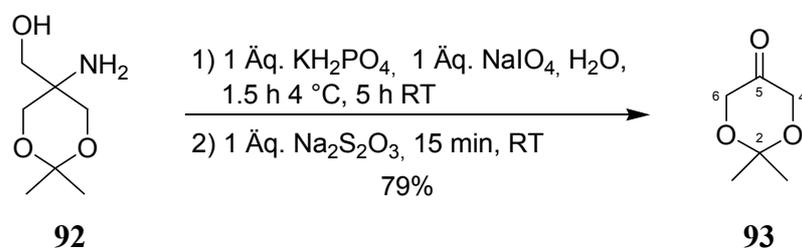
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.18 (CH_3 an C2); 24.78 (CH_3 an C2); 50.08 (C5); 64.45 (C1'); 67.01 (C4, C6); 98.31 (C2).

Schmelzpunkt: 71.8 °C (Literatur^[91]: 72-73 °C, MeOH/Et₂O)

Da die analytischen Daten mit denen aus der Literatur^[91] übereinstimmten, wurde auf weitere Analysen verzichtet.

93 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on^[91]

In einem mit einem Tropftrichter bestückten 1 l Rundkolben wurde eine Lösung hergestellt aus 14.6 g des Acetals **92** (90 mmol, 1 Äq.) und 12.3 g KH₂PO₄ (90 mmol, 1 Äq.) in 300 ml Wasser. Nach Kühlen dieser Lösung auf ca. 4 °C wurde eine Lösung aus 12.3 g NaIO₄ (90 mmol, 1 Äq.) in 263 ml Wasser mittels des Tropftrichters tropfenweise über einen Zeitraum von 4.5 Stunden zugegeben. Danach wurden weitere 1.5 Stunden bei 4 °C gerührt und anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend erfolgte die Zugabe von 22.2 g Na₂S₂O₃ (90 mmol, 1 Äq.), wonach das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, bevor die Zugabe von 200 ml CH₂Cl₂, Phasentrennung und dreifache Extraktion mit Dichlormethan erfolgte. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Mg SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die gelbe Flüssigkeit konnte mittels Kugelrohr-Destillation (55 °C - 75 °C bei 8 mbar) in 9.25 g des gewünschten Ketons **93** (71.1 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit überführt werden.



C₆H₁₀O₃

M: 130.14 g/mol

DC: R_f = 0.23 (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H, CH₃ an C2); 4.06 (s, 4H, H-4, H-6).

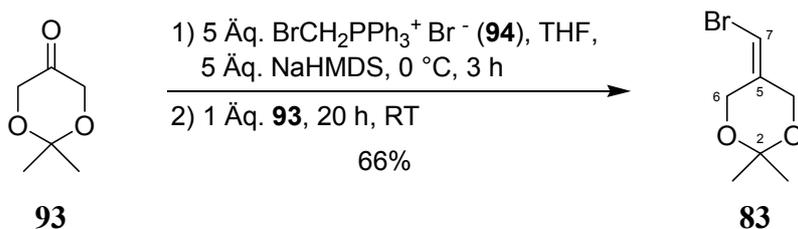
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.28 (CH₃ an C2); 66.60 (C4, C6); 99.92 (C2); 207.76 (C5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3440 (w, br), 2989 (w), 2935 (w, br), 1809 (w, br), 1738 (m, br), 1446 (w, br), 1374 (m), 1225 (m), 1174 (m), 1153 (m), 1085 (s), 1048 (m), 936 (w), 875 (w), 827 (m), 729 (w).

MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 49 (7), 57 (5), 58 (13), 59 (19), 72 (100), 73 (8), 84 (6), 86 (3), 100 (41) $[M-2CH_3]^+$, 115 (64) $[M-CH_3]^+$, 116 (3), 130 (32) $[M]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $C_6H_{10}O_3$, berechnet: 130.063, gefunden: 130.063.

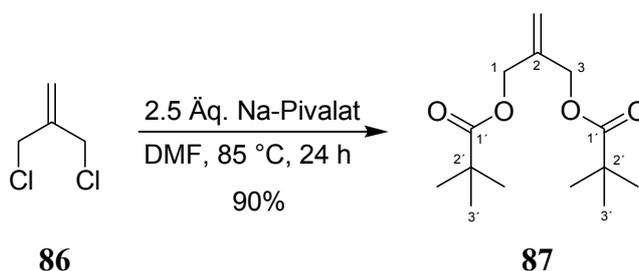
83 5-(Brommethylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan^{[92],[93]}



In einem 250 ml Rundkolben wurde eine Suspension hergestellt aus 8.38 g Brommethyl-triphenylphosphoniumbromid (**94**) (19.2 mmol, 5 Äq.) in 50 ml absolutem THF, welche anschließend auf 0 °C gekühlt und mit 19.2 ml einer NaHMDS-Lösung (1M in THF, 19.2 mmol, 5 Äq.) versetzt wurde. Die senfgelbe bis bräunliche Suspension wurde bei 0 °C 3 Stunden lang gerührt. Nach Zugabe von 500 mg des Ketons **93** (3.84 mmol, 1 Äq.) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur 20 Stunden lang gerührt. Die braune Suspension wurde anschließend mit 40 ml Wasser versetzt, und nach Zugabe von 50 ml MTBE wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein braunes Öl erhalten, welches mittels Vakuumdestillation am Kugelrohr (120 °C bei 2.3 mbar) aufgereinigt werden konnte. So wurden 522 mg des gewünschten Vinylbromids **83** (2.52 mmol, 66%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

C₇H₁₁BrO₂**M:** 207.07 g/mol**DC:** R_f = 0.26 (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1); KMnO₄-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.39 (s, 6H, CH₃ an C2); 4.21 (s, 2H, H-6); 4.38 (s, 2H, H-4); 5.98 (s, 1H, H-7).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.92 (CH₃ an C1); 61.91 (C4); 62.89 (C6); 99.48 (C7); 99.63 (C5); 138.76 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064 (w), 2982 (m), 2935 (w), 2887 (w), 2846 (m), 1639 (m), 1446 (m), 1378 (s), 1367 (s), 1344 (m), 1289 (s), 1235 (s), 1215 (s), 1194 (s), 1150 (s), 1082 (s), 1038 (s), 1017 (s), 1000 (m), 980 (m), 933 (m), 827 (s), 773 (s), 742 (s), 705 (s), 684 (m), 667 (m).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 38 (8), 39 (49), 40 (6), 41 (27), 43 (100), 53 (5), 59 (46), 69 (34), 118 (7), 119 (13), 120 (8), 121 (11), 127 (3), 147 (3), 149 (3), 191 (64) [M-CH₃]⁺, 193 (61) [M-CH₃]⁺, 193 (5), 205 (0.25) [M]⁺, 207 (0.29) [M]⁺.**HRMS** (EI, 20 eV): nicht möglich, da Produkt zu flüchtig.**EA:** berechnet: C, 40.60; H, 5.35; gefunden: C, 40.46; H, 5.34.

5.2.13 DARSTELLUNG DES VINYLBROMIDS 84

87 2-Methylenpropan-1,3-dipivalat^[94]

In einem 250 ml Rundkolben wurde eine Suspension hergestellt aus 4.75 g 3-Chlor-2-chlormethyl-1-propen (**86**) (38.02 mmol, 1 Äq.) und 11.8 g Natriumpivalat (95.04 mmol, 2,5 Äq.) in 53 ml absolutem DMF. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden lang auf 85 °C erhitzt und anschließend wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Versetzen mit 50 ml wässriger gesättigter NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.5 M wässriger HCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und intensiveres Trocknen an der Hochvakuumpumpe lieferte eine leicht gelbliche Flüssigkeit (9.65 g, 37.64 mmol, 99%), die in dieser Reinheit weiter einsetzbar ist. Zu Analysezwecken konnte das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation am Kugelrohr (135 °C bei 2.3 mbar) in 8.77 g des gewünschten Dipivalats **87** (34.22 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit überführt werden.

C₁₄H₂₄O₄

M: 256.34 g/mol

DC: R_f = 0.46 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), KMnO₄-Reagenz

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (s, 18H, H-3'); 4.56 (s, 4H, H-1, H-3); 5.20 (s, 2H, CH₂ an C2); 6.63 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-4); 7.18 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-5).

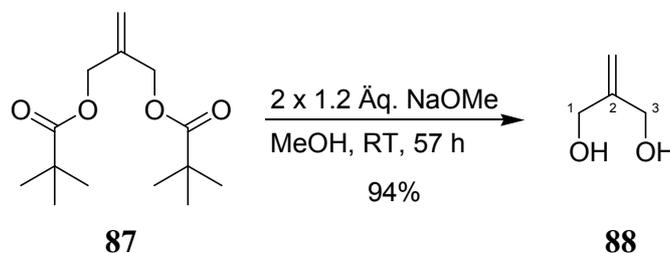
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.14 (C3'); 38.80 (C2'); 64.25 (C1, C3); 115.14 (CH₂ an C2); 139.22 (C2); 177.90 (C1').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2965 (s), 2928 (m), 2903 (m), 2866 (m), 1725 (s, br), 1658 (w), 1535 (w), 1476 (s), 1458 (s), 1393 (s), 1362 (m), 1279 (s, br), 1227 (m), 1137 (s, br), 1030 (s), 980 (s), 937 (m), 916 (s), 854 (m), 765 (s).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 57 (100), 58 (3), 69 (2), 85 (33), 103 (6), 139 (3), 155 (17), 171 (3), 187 (0.3), 256 (0.1) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da der Molekülmassen-Peak zu schwach ist und keine charakteristischen Fragmente sichtbar sind

88 2-Methylenpropan-1,3-diol^[94]



In einem 250 ml Rundkolben wurde aus 23.14 g des Dipivalats **87** (90.27 mmol, 1 Äq.) und 5.85 g Natriummethanolat (108.32 mmol, 1.2 Äq.) eine Suspension in 90 ml destilliertem Methanol hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 13 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer zu einem beigen Feststoff eingeeengt. Nach erneutem Zusatz von 90 ml Methanol und 5.85 g Natriummethanolat (108.32 mmol, 1.2 Äq.) wurde bei Raumtemperatur nochmals 20 Stunden lang gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein drittes mal mit 90 ml Methanol versetzt und erneute 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde anschließend mit 10%iger wässriger HCl-Lösung neutralisiert, wodurch eine klare farblose Lösung entstand. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der beige Rückstand mittels Vakuum-Destillation am Kugelrohr (150-160 °C bei 10 mbar) aufgereinigt und in 7.47 g des gewünschten Diols **88** (84.75 mmol, 94%) als farbloses Öl überführt.

C₄H₈O₂

M: 88.11 g/mol

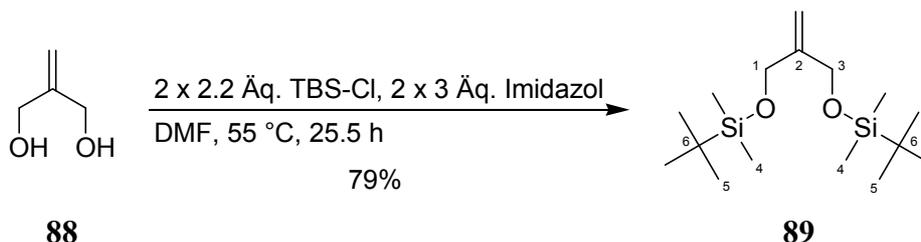
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.90 (s, 4H, H-1, H-3); 4.77 (br s, 2H, OH); 4.97 (s, 2H, CH₂ an C2).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 61.70 (C1, C3); 107.45 (CH₂ an C2); 150.22 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3303 (s, br), 2866 (m, br), 1660 (w), 1452 (m), 1405 (m, br), 1204 (w), 1058 (m), 1011 (s), 946 (m), 905 (s), 831 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (42), 61 (76), 70 (100), 73 (42), 87 (17), 88 (40) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da das Produkt zu flüchtig ist

89 1,3-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylenpropan^[95]

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 2.29 g des Diols **88** (25.94 mmol, 1 Äq.) in 60 ml absolutem DMF gelöst. Die gelbliche Lösung wurde mit 5.30 g Imidazol (77.81 mmol, 3 Äq.) und 8.60 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (57.06 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden lang auf 55 °C erhitzt und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Da die Reaktionskontrolle mittels DC noch vorhandenes Startmaterial aufwies, wurden erneut 5.30 g Imidazol (77.81 mmol, 3 Äq.) sowie 8.60 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (57.06 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben und die Mischung eine weitere Nacht (13.5 Stunden) auf 55 °C erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und 60 ml MTBE wurden die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessive mit 10%iger HCl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein gelbes Öl erhalten, welches mittels Kugelrohr-Destillation im Vakuum (150 °C bei 5.8 mbar) aufgereinigt wurde. So wurden 6.49 g des gewünschten Bis-Silylethers **107** (20.49 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Eine Aufreinigung mittels Säulenchromatographie war nicht möglich, da auch bei Verwendung von NEt₃ als Zusatz zum Laufmittel Zersetzungsgefahr bestand.

C₁₆H₃₆O₂Si₂

M: 316.63 g/mol

DC: R_f = 0.73 (SiO₂, CHex/EtOAc = 1/3), KMnO₄-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 12H, H-4); 0.89 (s, 18H, H-5); 4.14 (t, ³J = 1.2 Hz, 4H, H-1, H-3); 5.06 (t, ³J = 1.2 Hz, 2H, CH₂ an C2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.38 (C4); 18.36 (C6); 25.90 (C5); 63.89 (C1, C3); 109.02 (CH₂ an C2); 147.90 (C2).

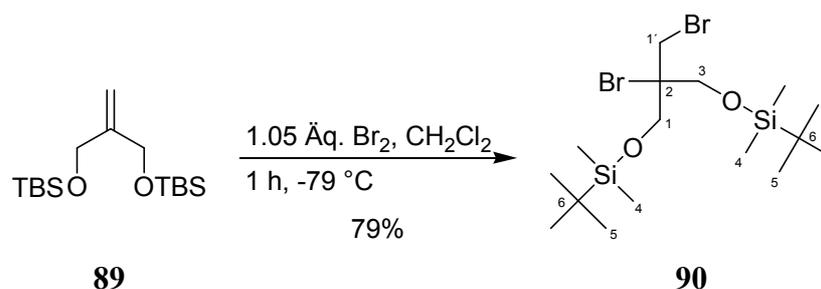
$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.29.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2935 (s), 2921 (s), 2887 (s), 2853 (s), 1656 (w), 1469 (s), 1459 (s), 1405 (m), 1384 (m), 1357 (m), 1252 (s), 1113 (s), 1079 (s, br), 1004 (s), 936 (m), 905 (s), 841 (m, br), 830 (s), 769 (s), 695 (w), 664 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 53 (7), 55 (45), 56 (12), 57 (33), 59 (13), 69 (21), 73 (57), 75 (18), 89 (7), 113 (6), 133 (47), 134 (6), 147 (43), 149 (100), 150 (16), 151 (7), 191 (7), 203 (7), 259 (2) $[\text{M}^{\text{tBu}}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da das Signal des einzigen charakteristische Fragments zu schwach ist

90 *1,3-Bis-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-brom-2-(brommethyl)-propan*^[96]



In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 8.26 g des Olefins **89** (25.94 mmol, 1 Äq.) in 41 ml CH_2Cl_2 gelöst, und die Lösung wurde mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades auf $-79 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Durch einen Tropftrichter wurden dann langsam 1.4 ml Brom (27.23 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft, wobei sich die Lösung rotorange färbte. Nach 1 Stunde Rühren bei dieser Temperatur wurde wieder auf Raumtemperatur aufgewärmt und mit 17 ml einer wässrigen 2%igen NaHSO_3 -Lösung versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten, die mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 20/1$) aufgereinigt werden konnte. So wurden 9.75 g des gewünschten Dibromids **90** (20.46 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{O}_2\text{Si}_2$

M: 476.43 g/mol

DC: $R_f = 0.56$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 12H, H-4); 0.90 (s, 18H, H-5); 3.82 (s, 2H, H-1'); 3.86 (d, $^2J = 1.8$ Hz, 4H, H-1, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.44 (C4); 18.29 (C6); 25.79 (C5); 36.18 (C1'); 65.82 (C-1, C-3); 71.09 (C2).

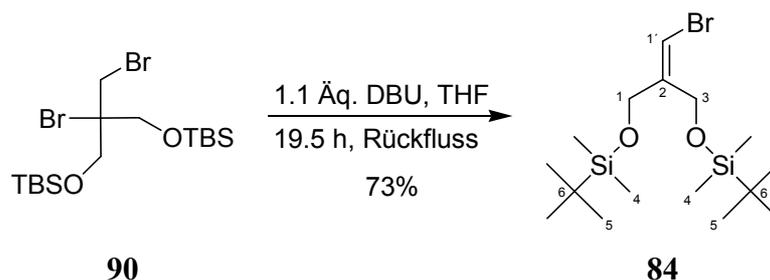
²⁹Si-NMR (59.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.21.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2948 (s), 2924 (s), 2880 (m), 2850 (s), 1475 (s), 1460 (s), 1411 (w), 1387 (m), 1359 (m), 1252 (s), 1219 (w), 1114 (s, br), 1035 (m), 1004 (m), 937 (m), 830 (s, br), 811 (s), 774 (s), 667 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 57 (23), 73 (100), 89 (22), 115 (21), 137 (20), 139 (21), 147 (28), 171 (88), 193 (27), 195 (25), 263 (0.7), 265 (0.7), 275 (0.5), 277 (0.9), 279 (0.5), 281 (0.4), 417 (0.5), 419 (1) [M-^tBu]⁺, 421 (0.5) [M-^tBu]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da das einzige charakteristische Fragment zu schwach ist

EA: berechnet: C, 40.34; H, 7.62; gefunden: C, 40.29; H, 7.61.

84 1,3-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-brommethylen-propan^[96]

In einem 25 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 5.59 g des Dibromids **90** (11.69 mmol, 1 Äq.) in 14 ml absolutem THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.91 ml frisch destilliertem DBU (12.85 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die leicht gelbliche Lösung wird anschließend 19.5 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Dabei scheidet sich langsam ein gelber Feststoff ab. Es wurde dann mit 15 ml Wasser versetzt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde eine gelbliche Flüssigkeit erhalten, die mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 100/1) aufgereinigt werden konnte. Auf diese Weise wurden 3.38 g des gewünschten Vinylbromids **84** (8.53 mmol, 73%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Anmerkung: Eine Vakuumdestillation am Kugelrohr (135-160 °C bei 27 mbar) ist nicht möglich, da kein Aufreinigungseffekt zu beobachten war. Das Produkt ist nur im Gefrierschrank einige Wochen haltbar. In Lösung sowie bei Raumtemperatur besteht Zersetzungsgefahr.

C₁₆H₃₅BrO₂Si₂

M: 395.52 g/mol

DC: R_f = 0.22 (SiO₂, CHex/EtOAc = 100/1), KMnO₄-Reagenz.

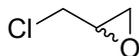
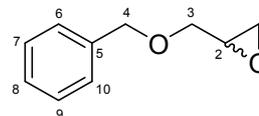
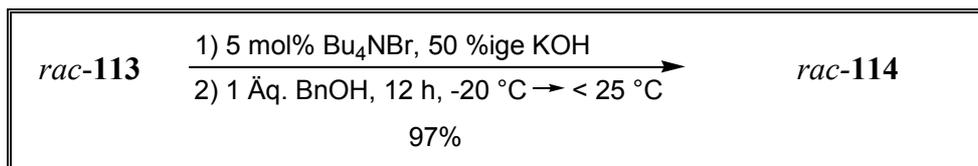
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, H-4); 0.07 (s, 6H, H-4); 0.88 (s, 9H, H-5); 0.89 (s, 9H, H-5); 4.23 (d, ²J = 2.1 Hz, 2H, H-1 oder H-3); 4.34 (s, 2H, H-3 oder H-1); 6.17 (br s, 1H, H-1').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.47 (C4); -5.38 (C4); 18.23 (C6); 18.33 (C6); 25.82 (C5); 25.88 (C5); 61.78 (C1 oder C3); 63.84 (C3 oder C1); 102.29 (C-1'); 143.42 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2948 (s), 2922 (s), 2877 (m), 2851 (s), 1726 (w), 1636 (w), 1469 (s), 1459 (s), 1405 (w), 1360 (m), 1302 (w), 1250 (s), 1141 (s), 1090 (s, br), 1003 (m), 935 (m), 836 (s, br), 775 (s), 707 (m), 665 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 47 (8), 57 (30), 59 (17), 73 (100), 75 (71), 83 (15), 89 (9), 103 (9), 115 (6), 147 (49), 221 (8), 222 (7), 393 (10), 395 (10) $[\text{M}]^+$.

5.2.14 SYNTHESE DES VINYLBRMIDS 118 AUSGEHEND VON EPICHLORHYDRIN

114 (RS)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran^[97]**113****114**

In einem 100 ml Kolben wurden 42 ml einer 50%igen KOH-L\u00f6sung mit 1.05 g Tetrabutylammoniumbromid (3.26 mmol, 0.05 \u00c4q.) versetzt. Zur L\u00f6sung wurden anschlie\u00dfend 28 ml (\pm)-Epichlorhydrin (*rac*-**113**) (358 mmol, 5.3 \u00c4q.) gegeben, wobei sich zwei Phasen bildeten. Das Gemisch wurde unter starkem R\u00fchren auf -20°C (Trockeneis / *iso*-Propanol-Bad) gek\u00fchlt, und nach und nach wurden 7.0 ml Benzylalkohol (67.6 mmol, 1 \u00c4q.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden lang ger\u00fchrt, wobei die Temperatur nicht 25°C \u00fcbersteigen sollte. Danach wurde das Gemisch in 42 ml Eiswasser gesch\u00fcttet, und die Phasen wurden getrennt. Nach dreifacher Extraktion der w\u00e4ssrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger NaCl-L\u00f6sung gewaschen bis der pH-Wert der w\u00e4ssrigen Phase zwischen 7 und 8 lag. Die organische Phase wurde anschlie\u00dfend \u00fcber Na_2SO_4 getrocknet und das L\u00f6sungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die resultierende gelbe Fl\u00fcssigkeit konnte mittels Kugelrohrdestillation (Sdp. $120\text{-}150^\circ\text{C}$ bei 12 mbar) in 10.80 g des Epoxids *rac*-**114** als farbloses \u00d6l (65.8 mmol, 97%) \u00fcberf\u00fchrt werden.

C₁₀H₁₂O₂**M:** 164.20 g/mol**DC:** $R_f = 0.29$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

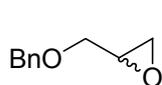
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.58-2.61 (m, 1H, 1-H); 2.76-2.79 (m, 1H, 1-H'); 3.15-3.19 (m, 1H, 2-H); 3.39-3.45 (m, 1H, 3-H); 3.72-3.78 (m, 1H, 3-H'); 4.52-4.62 (m, 2H, 4-H); 7.24-7.34 (m, 5H, CH_{ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 44.30 (C1); 50.89 (C2); 70.85 (C3); 73.34 (C4); 127.78 (C7, C8, C9); 128.45 (C6, C10); 137.94 (C5).

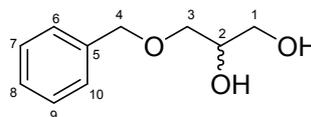
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3036 (w), 3015 (w), 2993 (w), 2853 (w), 1493 (w), 1450 (m), 1383 (s), 1363 (w), 1333 (w), 1250 (m), 1206 (w), 1160 (w), 1093 (s, br), 1026 (m), 976 (w), 953 (w), 911 (m), 896 (m), 855 (m), 840 (m), 796 (w), 736 (s, br), 696 (s).

MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 49 (3), 51 (7), 57 (8), 63 (5), 65 (19), 77 (21), 78 (3), 79 (29), 89 (6), 91 (100), 92 (11), 105 (32), 106 (5), 107 (55), 108 (4), 164 (4) [M]⁺.

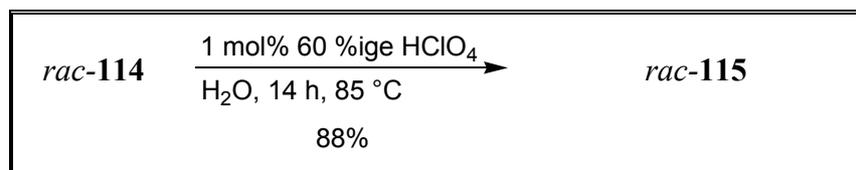
115 3-(Benzyloxy)-propan-1,2-diol^[98]



114



115



In einem 100 ml Kolben wurden 9.1 g des Oxirans *rac*-114 (55.4 mmol, 1 Äq.) mit 50 ml destilliertem Wasser (2.77 mol, 50 Äq.) und 30 μl 60%iger HClO_4 (0.50 mmol, 0.01 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht (14 Stunden) im Ölbad auf 85 °C erhitzt. Danach wurde mit 5% iger gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und das Wasser am Rotationsverdampfer bei 60 °C Wasserbadtemperatur entfernt, wonach eine farblose, ölige Flüssigkeit zurückblieb. Das so erhaltene Rohprodukt konnte mittels Kugelrohrdestillation (Sdp. 160-180 °C bei 2.2 mbar) in 8.77 g des sauberen Diols *rac*-115 als farblose Flüssigkeit (48.1 mmol, 88%) überführt werden.

C₁₀H₁₄O₃

M: 182.22 g/mol

DC: R_f = 0.31 (SiO₂, EtOAc), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.32 (s br, 1H, OH); 2.66 (s br, 1H, OH); 3.49-3.60 (m, 2H, 3-H); 3.61-3.71 (m, 2H, 1-H); 3.84-3.90 (m, 1H, 2-H); 4.53 (s, 2H, 4-H); 7.24-7.31 (m, 5H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H).

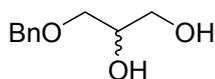
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 64.05 (C1); 70.59 (C2); 71.79 (C3); 73.58 (C4); 127.76 (C6, C10 oder C7, C9); 127.90 (C8); 128.49 (C7, C9 oder C6, C10); 137.63 (C5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 (m, br), 2913 (m), 2854 (m, br), 1491 (w), 1449 (m), 1362 (w), 1207 (w), 1071 (s, br), 915 (w), 867 (w), 734 (s), 695 (s).

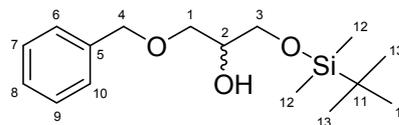
MS (DIP-EL, 70 eV): m/z (%) = 51 (3), 61 (9), 65 (12), 77 (6), 79 (6), 91 (100), 92 (30), 105 (4), 107 (28), 108 (4), 182 (3) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$, berechnet: 182.094, gefunden: 182.094.

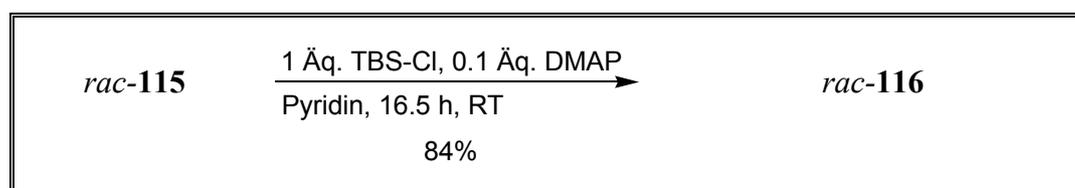
116 1-Benzoyloxy-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-propan-2-ol^[99]



115



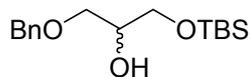
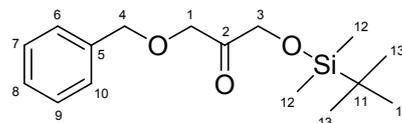
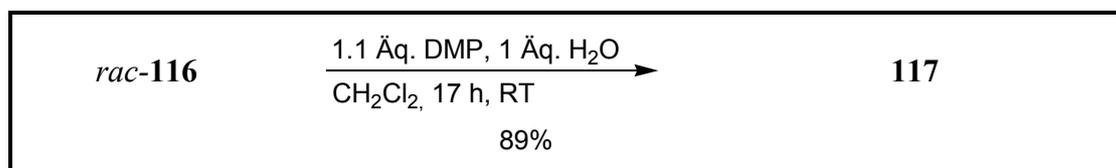
116



In einem 250 ml Schlenk-Kolben wurden 3.37 g des Diols *rac*-115 (18.5 mmol, 1 Äq.) in 185 ml absolutem Pyridin gelöst. Nach und nach wurden 2.79 g *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid (18.5 mmol, 1 Äq.) und 226 mg DMAP (1.85 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Nacht (16.5 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser gequenscht und mit 10 ml 1N wässriger HCl-Lösung versetzt. Nach 4-facher Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbe Rohprodukt konnte anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 3/1) aufgereinigt und in 4.59 g des gewünschten einfach TBS-geschützten Alkohols *rac*-116 (15.5 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit überführt werden.

Anmerkung: Pyridin ist für diese selektive Silylierung das Lösungsmittel der Wahl; in DMF konnte die Reaktion entweder nicht selektiv oder nur mit schwacher Ausbeute (40%) durchgeführt werden.

C₁₆H₂₈O₃Si**M:** 296.48 g/mol**DC:** R_f = 0.34 (SiO₂, CHex/EtOAc = 3/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, H-12); 0.90 (s, 9H, H-13); 2.81 (s, 1H, OH); 3.53 (dd, ³J = 9.6 Hz, ²J = 5.7 Hz, 1H, 1-H); 3.66-3.68 (m, 2H, 3-H); 3.76-3.80 (m, 1H, 2-H); 4.54 (s, 2H, 4-H); 7.27-7.35 (m, 5H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H).**¹³C-NMR** (75 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = - 5.41 (C12); 18.76 (C11); 26.06 (C13); 65.22 (C3); 71.54 (C2); 72.26 (C1); 73.47 (C4); 127.91 (C8); 128.08 (C6, C10 oder C7, C9); 128.80 (C7, C9 oder C6, C10); 139.65 (C5).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3440 (m, br), 2948 (m), 2921 (m), 2853 (m), 1493 (w), 1469 (m), 1464 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1208 (w), 1096 (s, br), 1024 (w), 1004 (w), 936 (w), 834 (s), 776 (s), 735 (m), 695 (m), 667 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 57 (0.2), 65 (0.2), 73 (0.3), 75 (0.5), 91 (100) [C₆H₅CH₂], 92 (0.3), 165 (0.2), 172 (0.3), 175 (0.2), 239 (1.1), 296 (0.2) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): nicht möglich, da Molmassen-Peak zu schwach.

117 1-Benzoyloxy-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propan-2-on^[100]**116****117**

In einem 25 ml Spitzkolben wurden 4.59 g des Alkohols *rac*-**116** (15.5 mmol, 1 Äq.) und 7.22 g des Dess-Martin-Periodinan-Reagenzes (17.0 mmol, 1.1 Äq.) mit 0.3 ml destilliertem Wasser (15.5 mmol, 1 Äq.) versetzt. Nach Kühlen des Gemischs mittels eines Eisbades wurde vorsichtig absolutes CH₂Cl₂ zugetropft, wobei eine exotherme Gasentwicklung zu beobachten war. Nach vollständiger Verdünnung mit CH₂Cl₂ wurde die milchige beige Suspension über Nacht (17 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit MTBE aufgenommen. Nach Waschen der Mischung mit einem Gemisch aus 5 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und 5 ml einer 10%igen wässrigen Na₂S₂O₃-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die so erhaltene gelbe Flüssigkeit konnte im Anschluss mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 5/1) aufgereinigt werden. Auf diese Art wurden 4.06 g des gewünschten Ketons **117** (13.8 mmol, 89%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

C₁₆H₂₆O₃Si**M:** 294.46 g/mol**DC:** R_f = 0.21 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, H-12); 0.88 (s, 9H, H-13); 4.30 (s, 2H, 1-H); 4.31 (s, 2H, 3-H); 4.58 (s, 2H, 4-H); 7.28-7.35 (m, 5H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = - 5.60 (C12); 18.22 (C11); 25.70 (C13); 68.17 (C3); 73.19 (C1); 73.43 (C4); 127.99 (C_{ar}); 128.48 (C_{ar}); 137.08 (C5); 207.41 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2948 (m), 2921 (m), 2880 (m), 2853 (m), 1731 (m, br), 1493 (w), 1469 (m), 1460 (m), 1384 (m), 1357 (m), 1252 (s), 1204 (m), 1096 (s, br), 1024 (m), 1000 (m), 936 (w), 834 (s, br), 776 (s), 746 (m), 695 (s), 671 (w).

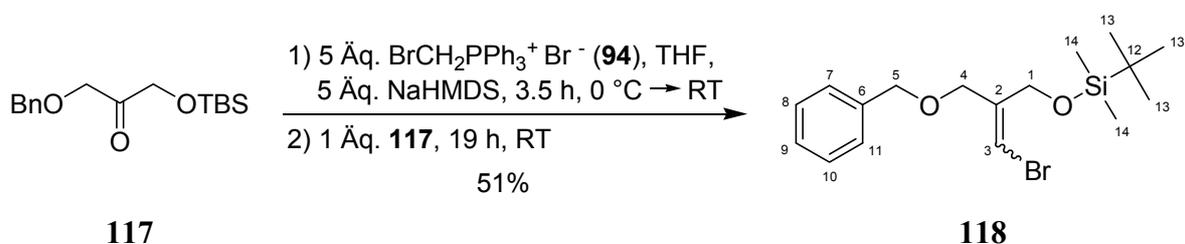
MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 51 (10), 57 (13), 58 (9), 59 (8), 65 (7), 73 (21), 75 (33), 77 (16), 89 (8), 91 (100), 92 (9), 105 (22), 117 (14), 223 (3), 293 (2), 294 (0.3) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$, berechnet: 294.165, gefunden: 294.164.

118 ((Z)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromallyloxy)(tert-butyl)dimethylsilan (cis-118)

und

((E)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromallyloxy)(tert-butyl)dimethylsilan (trans-118)



In einem 250 ml Schlenk-Kolben wurde eine Suspension aus 21.4 g des Wittig-Salzes **94** (49.2 mmol, 5 Äq.) in 110 ml absolutem THF vorgelegt. Dazu wurden langsam nach Kühlen auf 0 °C mittels eines NaCl-Eisbades 49.2 ml einer 1M Lösung aus NaHMDS in THF (49.2 mmol, 5 Äq.) zugetropft, wobei sich die Suspension über gelb und braun nach grünlich verfärbt. Es wurde über 3.5 Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend eine Lösung aus 2.90 g des Ketons **117** (9.83 mmol, 1 Äq.) in 20 ml THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 19 Stunden lang gerührt. Die resultierende grün-braune Suspension wurde mit 120 ml destilliertem Wasser versetzt, wodurch zwei klare, schwarze Phasen entstehen, die getrennt wurden. Nach dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene braune Öl konnte mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 50/1) aufgereinigt werden, wodurch 1.80 g der beiden Vinylbromide *cis*-**118** und *trans*-**118** (5.01 mmol, 51%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

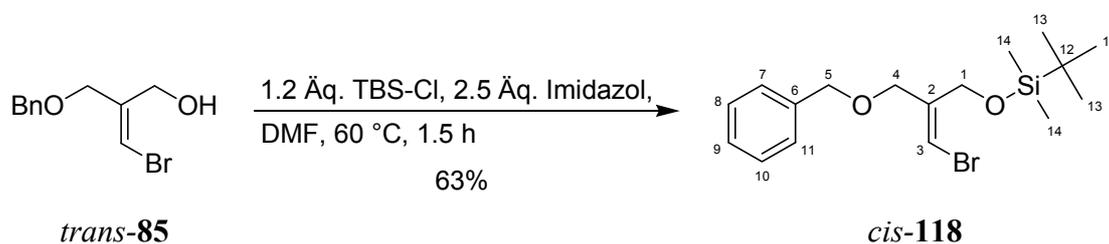
Die beiden Doppelbindungsisomere konnten auf dieser Stufe nicht präparativ getrennt werden, weshalb mit dem Gemisch zunächst eine Entschützung zu den entsprechenden Alkoholen *cis*-**85** und *trans*-**85** durchgeführt wurde. Diese beiden Isomere waren nun mittels Säulenchromatographie trennbar und konnten im Anschluss daran separat in die TBS-geschützten Verbindungen *cis*-**118** und *trans*-**118** überführt und einzeln analysiert werden.

Die Vorschrift zur Entschützung der TBS-Ethers ist bei den Verbindungen **85** zu finden.

Die verwendete allgemeine Vorschrift für die sich anschließende TBS-Schützung ist im folgenden dargestellt:

Der zu schützende Alkohol (1 Äq.) wurde in wasserfreiem DMF gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur mit Imidazol (2.5 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.2 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend im Ölbad auf 60 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und die Mischung wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach Verdünnen mit etwas destilliertem Wasser wurde die Reaktionslösung dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann nacheinander einmal mit 10%iger wässriger HCl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Flash-Säulenchromatographie.

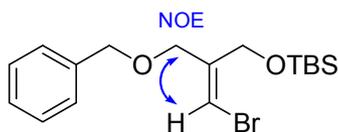
Vorschrift zur Herstellung von *cis*-**118**:



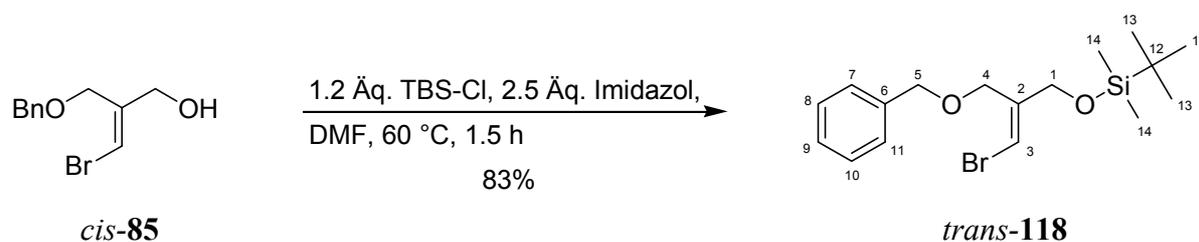
Es wurden 502 mg des Alkohols *trans*-**85** (1.95 mmol, 1 Äq.) in 5 ml DMF mit 332 mg Imidazol (4.88 mmol, 2.5 Äq.) und 353 mg TBS-Cl (2.34 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsdauer betrug 1.5 Stunden. Das Rohprodukt, ein gelbes Öl, konnte mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden, wodurch 459 mg des gewünschten Silylethers *cis*-**118** (1.24 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

C₁₇H₂₇BrO₂Si**M:** 371.38 g/mol**DC:** R_f = 0.36 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), KMnO₄-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, 14-H); 0.88 (s, 9H, 13-H); 4.10 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 2H, 4-H); 4.37 (s, 2H, 1-H); 4.51 (s, 2H, 5-H); 6.27 (s, 1H, 3-H); 7.30-7.34 (m, 5H, CH_{ar}).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.38 (C14); 18.26 (C12); 25.84 (C13); 61.60 (C1); 70.14 (C4); 72.51 (C5); 104.56 (C3); 127.67 (C8-10); 128.40 (C7, C11); 137.92 (C6); 141.31 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3055 (w), 3025 (w), 2947 (s), 2923 (s), 2911 (m), 2851 (s), 1724 (w), 1634 (m), 1493 (m), 1480 (m), 1461 (m), 1451 (m), 1404 (s), 1386 (s), 1359 (m), 1302 (w), 1251 (s), 1203 (w), 1143 (m), 1080 (s, br), 1023 (m), 1005 (m), 937 (w), 835 (s), 775 (s), 730 (s), 712 (m), 694 (s), 667 (m).**MS** (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 73 (8), 92 (12), 163 (8), 165 (14), 167 (18), 169 (17), 179 (8), 207 (15), 209 (13), 221 (55), 223 (53), 233 (13), 264 (13), 266 (13), 313 (4) [M⁺-^tBu], 315 (5) [M⁺-^tBu].**HRMS** (EI, 70 eV): C₁₃H₁₈BrO₂Si = M-^tBu, berechnet: 313.026, gefunden: 313.027.

Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



Vorschrift zur Herstellung von *trans*-**118**:



Es wurden 280 mg des Alkohols *cis*-**85** (1.09 mmol, 1 Äq.) in 3 ml DMF mit 185 mg Imidazol (2.72 mmol, 2.5 Äq.) und 197 mg TBS-Cl (1.31 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsdauer betrug 1.5 Stunden. Das Rohprodukt, ein gelbes Öl, konnte mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden, wodurch 337 mg des gewünschten Silylethers *trans*-**118** (0.91 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

C₁₇H₂₇BrO₂Si

M: 371.38 g/mol

DC: $R_f = 0.54$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), KMnO₄-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, 14-H); 0.90 (s, 9H, 13-H); 4.22 (s, 2H, 4-H); 4.24 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 2H, 1-H); 4.49 (s, 2H, 5-H); 6.38 (s, 1H, 3-H); 7.29-7.34 (m, 5H, CH_{ar}).

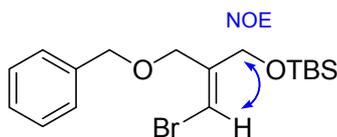
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.46 (C14); 18.31 (C12); 25.85 (C13); 64.12 (C1); 67.78 (C4); 72.34 (C5); 105.65 (C3); 127.72 (C8-10); 128.37 (C7, C11); 138.00 (C6); 141.13 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060 (w), 3026 (w), 2946 (s), 2926 (s), 2948 (m), 2853 (s), 1633 (w), 1493 (m), 1480 (m), 1460 (m), 1445 (m), 1404 (w), 1442 (m), 1370 (m), 1357 (m), 1300 (m), 1250 (s), 1207 (w), 1144 (s), 1087 (s, br), 1024 (m), 1004 (m), 937 (m), 838 (s, br), 774 (s), 731 (s), 694 (s), 664 (m).

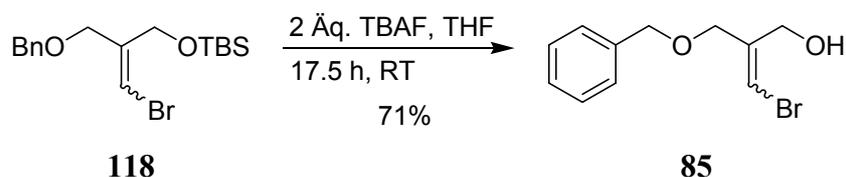
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 73 (8), 92 (12), 129 (8), 165 (12), 167 (14), 169 (13), 207 (14), 209 (13), 221 (65), 223 (60), 233 (15), 264 (17), 266 (16), 313 (4) [M⁺-^tBu], 315 (4) [M⁺-^tBu].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₈BrO₂Si = M-^tBu, berechnet: 313.026, gefunden: 313.027.

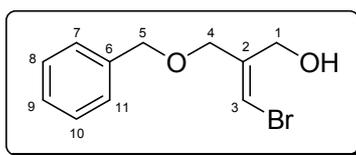
Die Konfiguration der Doppelbindung wurde mittels NOE-Experimente bestätigt:



85 ((E)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromprop-2-en-1-ol
und
((Z)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromprop-2-en-1-ol



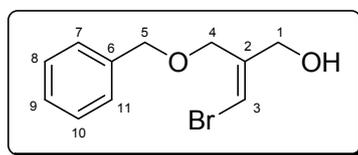
In einem 250 ml Kolben wurde eine Lösung hergestellt aus 3.69 g des *cis*-/*trans*-Gemischs **118** (9.95 mmol, 1 Äq.) in 87 ml THF. Zu dieser farblosen Lösung wurden bei Raumtemperatur langsam 19.9 ml einer 1M TBAF-Lösung in THF (19.9 mmol, 2 Äq.) zutropft, wobei eine Gelbfärbung zu beobachten war. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 17.5 Stunden lang gerührt, bevor sie mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung hydrolysiert wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende orangefarbene Öl konnte mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 3/1) aufgereinigt werden. So wurden insgesamt 1.82 g der beiden isomeren Alkohole **85** (11.6 mmol, 71%) erhalten, die mittels Säule voneinander getrennt wurden. Das Isomerenverhältnis *trans*-**85**/*cis*-**85** wurde aus dem Roh- ^1H -NMR-Spektrum bestimmt und betrug 1/1.2.



((E)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromprop-2-en-1-ol (*trans*-**85**))

C₁₁H₁₃BrO₂**M:** 257.12 g/mol**DC:** R_f = 0.21 (SiO₂, CHex/EtOAc = 3/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.22 (s, br), 1H, OH); 4.13 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, 4-H); 4.36 (s, 2H, 1-H); 4.52 (s, 2H, 5-H); 6.32 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, 3-H); 7.27-7.38 (m, 5H, CH_{ar}).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 61.90 (C1); 71.41 (C4); 72.46 (C5); 106.88 (C3); 127.80 (C_{ar}); 127.95 (C_{ar}); 128.52 (C_{ar}); 137.35 (C6); 140.90 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392 (m, br), 3058 (w), 3023 (w), 2921 (w), 2853 (m), 1626 (m), 1493 (m), 1449 (m), 1384 (s), 1357 (m), 1300 (m), 1204 (w), 1140 (w), 1089 (s, br), 1068 (s, br), 1024 (s), 936 (w), 905 (w), 790 (m), 735 (s), 695 (s).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 50 (6), 51 (7), 53 (5), 65 (15), 77 (8), 78 (10), 79 (10), 89 (6), 91 (100) [C₆H₅CH₂], 92 (22), 104 (5), 105 (5), 107 (64) [C₆H₅CH₂O], 108 (5), 131 (6).**HRMS** (EI, 70 eV): Die Substanz war für eine Messung dieser Art zu flüchtig.

Die Konfiguration der Doppelbindung konnte auf dieser Stufe nicht eindeutig bestimmt werden. Nach Re-Überführung in den entsprechenden TBS-Ether *cis*-**118** wurde dies möglich, sodass damit auch die Konfiguration dieses Alkohols bewiesen werden konnte.

((Z)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-bromprop-2-en-1-ol (*cis*-**85**)**C₁₁H₁₃BrO₂****M:** 257.12 g/mol**DC:** R_f = 0.16 (SiO₂, CHex/EtOAc = 3/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.48 (s, br), 1H, OH); 4.21 (s, 2H, 1-H); 4.32 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, 4-H); 4.54 (s, 2H, 5-H); 6.37 (t, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 3-H); 7.26-7.38 (m, 5H, CH_{ar}).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 64.61 (C1); 69.41 (C4); 72.86 (C5); 106.83 (C3); 127.76 (C_{ar}); 127.91 (C_{ar}); 128.46 (C_{ar}); 137.41 (C6); 141.02 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392 (m, br), 3058 (w), 3023 (w), 2921 (m), 2853 (m), 1717 (m), 1629 (m), 1493 (m), 1449 (s), 1384 (w), 1354 (m), 1296 (m), 1204 (m), 1136 (w), 1065 (s, br), 1024 (s, br), 936 (w), 905 (w), 851 (w), 797 (m), 735 (s, br), 695 (s).

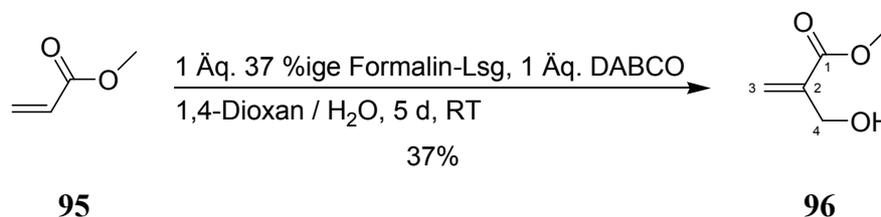
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (8), 53 (5), 55 (5), 57 (6), 65 (16), 69 (4), 76 (4), 77 (18), 78 (8), 79 (13), 89 (5), 90 (38), 91 (100) [$C_6H_5CH_2$], 92 (19), 104 (10), 105 (11), 107 (71) [$C_6H_5CH_2O$], 108 (7), 131 (7), 149 (6), 207 (3).

HRMS (EI, 70 eV): Die Substanz war für eine Messung dieser Art zu flüchtig.

Die Konfiguration der Doppelbindung konnte auf dieser Stufe nicht eindeutig bestimmt werden. Nach Re-Überführung in den entsprechenden TBS-Ether *trans*-**118** wurde dies möglich, sodass damit auch die Konfiguration dieses Alkohols bewiesen werden konnte.

5.2.15 VERSUCHE ZUR SYNTHESE DES VINYLBROMIDS 118 VIA BAYLIS-HILLMAN-REAKTION

96 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäuremethylester^{[101],[102]}



In einem 2 l Einhalskolben wurden 10.5 g einer 37%igen wässrigen Formaldehyd-Lösung (129.2 mmol, 1 Äq.) in einem Gemisch aus 645 ml 1,4-Dioxan und 645 ml Wasser gelöst und mit 34.9 ml Acrylsäuremethylester (**95**) (387.5 mmol, 3 Äq.) versetzt. Nach Zugabe von 14.5 g DABCO (129.2 mmol, 1 Äq.) wurde die farblose klare Lösung bei Raumtemperatur 5 Tage lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 600 ml MTBE versetzt, und die Phasen wurden getrennt. Nach dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer vorsichtig entfernt (Die Temperatur sollte bei 50 mbar 30 °C nicht überschreiten, da das Produkt relativ flüchtig ist). Das Rohprodukt konnte mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 1/1$) aufgereinigt und in 5.53 g des gewünschten Acrylsäuremethylesters **96** (47.6 mmol, 37%) als leicht gelbliche Flüssigkeit überführt werden.

C₅H₈O₃

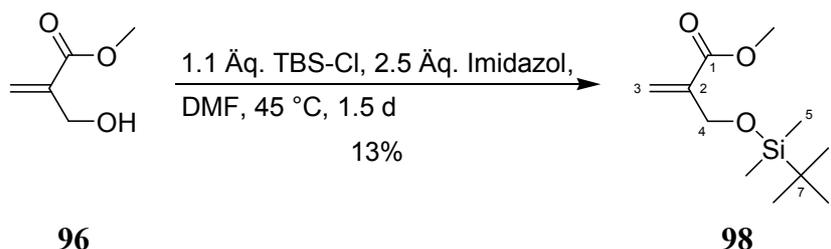
M: 116.12 g/mol

DC: $R_f = 0.30$ (SiO_2 , $\text{CHex}/\text{EtOAc} = 1/1$), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.85 (br s, 1H, OH); 3.71 (s, 3H, OCH_3 an C1); 4.25 (s, 2H, H-4); 5.79 (d, $^2J = 1.4$ Hz, H-3_{trans}); 6.19 (d, $^2J = 1.0$ Hz, H-3_{cis}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 51.78 (OCH_3 an C1); 61.95 (C4); 125.54 (C3); 139.27 (C2); 166.66 (C1).

Da die analytischen Daten mit denen aus der Literatur^[102] übereinstimmten, wurde auf weitere Analysen verzichtet.

98 2-(tert-Butyldimethylsilyl-oxymethyl)-acrylsäuremethylester^[103]


In einem 100 ml Schlenkkolben wurde eine Lösung hergestellt aus 3.22 g des Alkohols **96** (27.8 mmol, 1 Äq.) in 67 ml absolutem DMF. Nacheinander wurden dann bei Raumtemperatur 4.72 g Imidazol (69.4 mmol, 2.5 Äq.) und 4.60 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (30.5 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die resultierende gelbliche Lösung wurde bei 45 °C 1.5 Tage lang erhitzt, wonach sie auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Nachdem die Mischung auf 60 ml gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung geschüttet wurde, wurde MTBE zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessive mit 10%iger wässriger HCl-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten, welche mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 5/1 → EtOAc) aufgereinigt werden konnte und 861 mg des gewünschten Silylethers **98** (3.74 mmol, 13%) als leicht gelbliche Flüssigkeit lieferte.

C₁₁H₂₂O₃Si

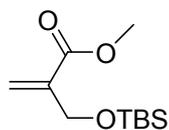
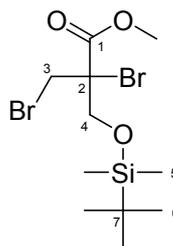
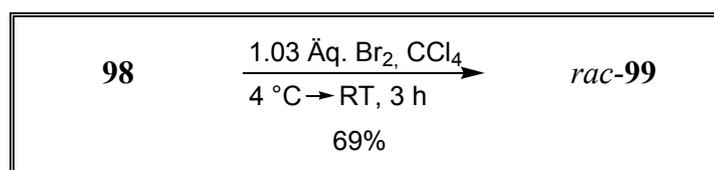
M: 230.38 g/mol

DC: R_f = 0.56 (SiO₂, CHex/EtOAc = 4/1); KMnO₄.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, H-5); 0.88 (s, 9H, H-6); 3.71 (s, 3H, OCH₃ an C1); 4.33 (ψ t, ¹J = ⁴J = 2.1 Hz, H-4); 5.87 (dt, ¹J = ⁴J = 2.1 Hz, H-3_{cis}); 6.21 (dt, ¹J = ⁴J = 2.0 Hz, H-3_{trans}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.52 (C5); 18.27 (C7); 25.80 (C6); 51.53 (OCH₃ an C1); 61.43 (C4); 123.78 (C3); 139.55 (C2); 166.28 (C1).

Da die analytischen Daten mit denen aus der Literatur^[103] übereinstimmten, wurde auf weitere Analysen verzichtet.

99 Methyl-2,3-dibrom-2-(tert-butyl-dimethylsilyl-oxymethyl)-propanoat**98****99**

In einem 10 ml Spitzkolben wurde eine Lösung hergestellt aus 499 mg des Silylethers **98** (2.06 mmol, 1 Äq.) in 2.4 ml absolutem CCl_4 . Nach Kühlen mittels eines Eisbades auf ca. $4\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung aus 110 μl Brom (2.12 mmol, 1.03 Äq.) in 1.2 ml absolutem CCl_4 tropfenweise zugegeben. Schon beim ersten Tropfen trat eine Braunfärbung der Lösung auf, die auch nach intensivem Rühren nicht mehr verschwand. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 10 Minuten bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurden 1.2 ml einer halbgesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und ca. 15 Minuten bis zur Entfärbung gerührt. Nach Trennen der beiden Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und lieferte eine gelbe Flüssigkeit, welche nach Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 10/1$) in 551 mg des gewünschten Dibromids *rac*-**99** (1.41 mmol, 69%) als farbloses Öl überführt werden konnte.

 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_3\text{Si}$ **M:** 390.18 g/mol**DC:** $R_f = 0.50$ (SiO_2 , $\text{CHex}/\text{EtOAc} = 10/1$); Cer-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.08 (s, 3H, H-5); 0.09 (s, 3H, H-5'); 0.89 (s, 9H, H-6); 3.80 (s, 3H, OCH_3 an C1); 3.95-4.04 (m, 2H, H-3); 3.98 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H-4); 4.18 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1H, H-4').

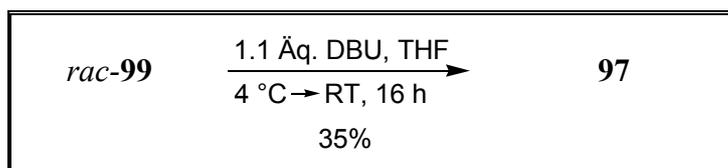
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.51 (C5); -5.47 (C5'); 18.22 (C7); 25.69 (C6); 33.35 (C3); 53.21 (OCH_3 an C1); 60.37 (C2); 64.46 (C4); 168.12 (C1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2948 (s), 2921 (s), 2880 (m), 2853 (m), 1741 (s), 1468 (m), 1456 (m), 1432 (m), 1412 (m), 1384 (w), 1357 (w), 1286 (s), 1249 (s), 1232 (s), 1198 (m), 1147 (s), 1116 (s, br), 1038 (s), 1004 (m), 980 (w), 936 (m), 905 (w), 834 (s, br), 776 (s), 688 (m), 664 (m), 623 (m).

MS (DIP-EI, 20 eV): nicht möglich, da zu starke Zersetzung in der Gasphase.

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da zu starke Zersetzung in der Gasphase.

97 3-brom-2-(tert-Butyldimethylsilyl-oxymethyl)-acrylsäuremethylester



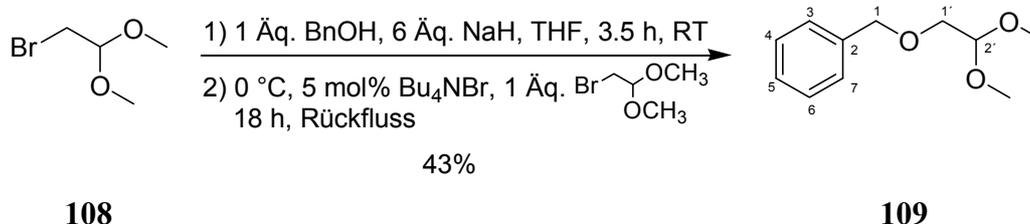
250 mg des Dibromids *rac*-**99** (0.64 mmol, 1 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) wurden in einem 5 ml Spitzkolben in 0.6 ml absolutem THF gelöst, und die Lösung wurde mittels eines Eisbades auf 4 $^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden anschließend 0.10 ml frisch absolutes DBU (0.71 mmol, 1.1 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) tropfenweise zugegeben, wobei sich das Gemisch gelb färbte und eine leichte Trübung auftrat. Es wurde während 16 Stunden langsam im Bad auf Raumtemperatur erwärmt und die Mischung anschließend mit 0.3 ml Wasser versetzt. Nach Verdünnung mit etwas MTBE und Trennung der beiden Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das resultierende braune Öl wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 6/1) aufgereinigt, wodurch 70 mg des gewünschten Vinylbromids **97** (0.227 mmol, 35%) als farbloses Öl erhalten wurden.

C₁₁H₂₁BrO₃Si**M:** 309.27 g/mol**DC:** R_f = 0.50 (SiO₂, CHex/EtOAc = 4/1), KMnO₄-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, H-5); 0.90 (s, 9H, H-6); 3.73 (s, 3H, OCH₃ an C1); 4.34 (ψ t, ²J = ⁴J = 2.0 Hz, 2H, H-4); 5.89 (ψ quart, ²J = ⁴J = 2.0 Hz, 0.5H, H-3); 6.23 (ψ quart, ²J = ⁴J = 2.0 Hz, 0.5H, H-3).

Anmerkung: Die NMR-Daten wurden aus dem 1/1-Gemisch der beiden Doppelbindungs-isomere bestimmt, da ihre säulenchromatographische Trennung auf dieser Stufe nicht möglich war.

5.2.16 VERSUCHE ZUR SYNTHESE DES VINYLBROMIDS 118 VIA OZONOLYSE – Silyl-UMLAGERUNG

109 1-((2,2-Dimethoxyethoxy)-methyl)-benzol



In einem 250 ml Schlenkkolben wurden 19.9 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl, 498 mmol, 6 Äq.) vorgelegt und das enthaltene Mineralöl dreimal mittels absolutem *n*-Hexan extrahiert. Nach Trocknen des NaH durch Vakuumziehen wurden 142 ml absolutes THF zugegeben, wodurch eine weiße Suspension entstand. Bei der folgenden vorsichtigen Zugabe von 8.6 ml Benzylalkohol (83.0 mmol, 1 Äq.) war eine Gasentwicklung zu beobachten, die nach ca. 10 Minuten zum Erliegen kam. Es wurde 3.5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Nachdem 1.53 g Tetrabutylammoniumbromid (4.15 mmol, 0.05 Äq.) und 14.1 g Bromacetaldehyddimethylacetal (**108**) (83.4 mmol, 1 Äq.) zugegeben wurden, wurde die leicht gelbliche Mischung 18 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der resultierende beige Rückstand in 250 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Es wurde über Celite filtriert, und das orangefarbene Filtrat wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein orangefarbenes Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 4/1) aufgereinigt wurde. So konnten 6.99 g des gewünschten Dimethylacetals **109** (35.6 mmol, 43%) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

C₁₁H₁₆O₃

M: 196.24 g/mol

DC: R_f = 0.15 (SiO₂, CHex/EtOAc = 4/1); Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.37 (s, 6H, OCH₃ an C2'); 3.50 (d, ³J = 5.2 Hz, 2H, H-1'); 4.53 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H, H2'); 4.56 (s, 2H, H-1); 7.26-7.34 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7).

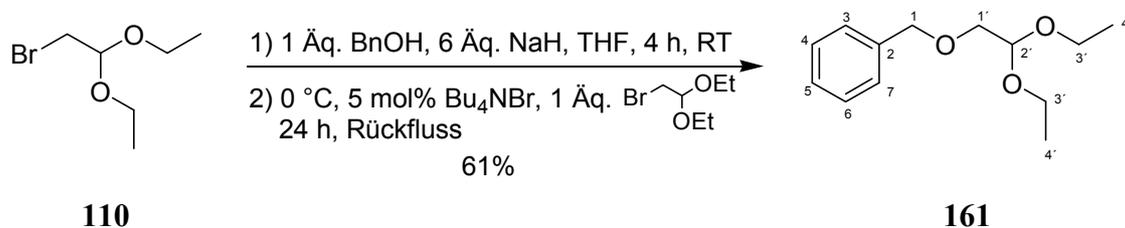
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 53.80 (OCH_3 an $\text{C}2'$); 69.57 ($\text{C}1$); 73.44 ($\text{C}1'$); 102.71 ($\text{C}2'$); 127.69 ($\text{C}5$); 127.79 ($\text{C}3$ und $\text{C}7$ oder $\text{C}4$ und $\text{C}6$); 128.36 ($\text{C}4$ und $\text{C}6$ oder $\text{C}3$ und $\text{C}7$); 137.91 ($\text{C}2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2907 (s, br), 2825 (s), 1493 (s), 1449 (m), 1367 (m), 1316 (m), 1252 (w), 1201 (s), 1085 (s, br), 960 (s), 909 (m), 851 (m), 841 (m), 732 (s), 695 (s).

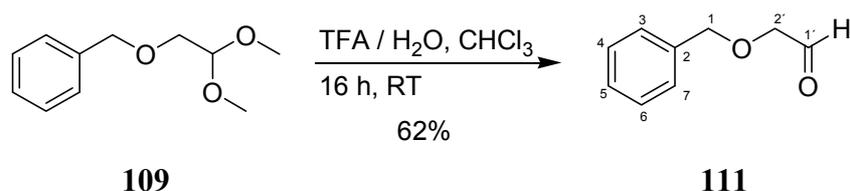
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 47 (12), 49 (3), 50 (5), 51 (8), 73 (2), 75 (100), 76 (3), 77 (17), 105 (30), 179 (3).

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da zu starke Zersetzung in der Gasphase.

161 1-((2,2-Diethoxyethoxy)-methyl)-benzol^[104]



In einem 500 ml Schlenkkolben wurden 48.7 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl, 1.22 mol, 6 Äq.) vorgelegt und das enthaltene Mineralöl dreimal mittels absolutem *n*-Hexan extrahiert. Nach Trocknen des NaH durch Vakuumziehen wurden 350 ml absolutes THF zugegeben, wodurch eine weiße Suspension entstand. Bei der folgenden vorsichtigen Zugabe von 21.0 ml Benzylalkohol (203.0 mmol, 1 Äq.) war eine Gasentwicklung zu beobachten, die nach ca. 10 Minuten zum Erliegen kam. Es wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem 3.75 g Tetrabutylammoniumbromid (10.2 mmol, 0.05 Äq.) und 40.0 g Bromacetaldehyd-diethylacetal (**110**) (203.0 mmol, 1 Äq.) zugegeben wurden, wurde die leicht gelbliche Mischung 24 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der resultierende braune Rückstand in 500 ml CH_2Cl_2 aufgenommen. Es wurde über Celite filtriert, und das orangefarbene Filtrat wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein orangefarbenes Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 4/1$) aufgereinigt wurde. So konnten 27.8 g des gewünschten Diethylacetals **161** (123.8 mmol, 61%) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

C₁₃H₂₀O₃**M:** 224.30 g/mol**DC:** R_f = 0.17 (SiO₂, CHex/EtOAc = 4/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 6H, H-4'); 3.50 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H, H-1'); 3.49-3.73 (m, 4H, H3'); 4.57 (s, 2H, H-1); 4.65 (t, ³J = 5.3 Hz, 1H, H-2'); 7.26-7.33 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7).**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.29 (C4'); 62.11 (C3'); 70.56 (C1); 73.34 (C1'); 101.10 (C2'); 127.55 (C5); 127.67 (C3 und C7 oder C4 und C6); 128.28 (C4 und C6 oder C3 und C7); 138.08 (C2).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3023 (w), 2969 (s), 2866 (s, br), 1493 (m), 1449 (s), 1371 (m), 1344 (m), 1306 (m, br), 1245 (m, br), 1201 (m), 1109 (s, br), 1062 (s, br), 1024 (s), 878 (w), 848 (m), 817 (w), 732 (s), 695 (s), 620 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (7), 63 (5), 65 (26), 72 (8), 75 (48), 77 (7), 89 (5), 91 (100) [Bn], 92 (8), 103 (62) [CH(OEt)₂].**HRMS** (EI, 70 eV): nicht möglich, da kein Molekülmassen-Peak und keine charakteristischen Fragmente sichtbar**EA:** berechnet: C, 69.61; H, 8.99; gefunden: C, 69.25; H, 8.76.**111 2-(Benzyloxy)-acetaldehyd^[105]**

In einem 25 ml Rundkolben wurden 2.99 g des Dimethylacetals **109** (15.25 mmol, 1 Äq.) in 5 ml Chloroform gelöst. Die gelbliche Lösung wurde mit einem Gemisch aus 5.1 ml Trifluoressigsäure und 5.1 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurden die beiden Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lag eine hellgelbe Flüssigkeit vor, die mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 1/1) aufgereinigt wurde. So konnten 2.84 g des

gewünschten Aldehyds **111** (18.91 mmol, 62%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

C₉H₁₀O₂

M: 150.17 g/mol

DC: $R_f = 0.43$ (SiO₂, CHex/EtOAc = 1/1); Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.08 (s, 2H, H-1); 4.61 (s, 2H, H-2'); 7.25-7.35 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7); 9.70 (s, 1H, H-1').

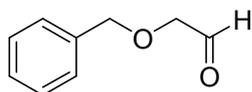
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 68.82 (C2'); 70.63 (C1); 127.86 (C4, C5, C6); 128.22 (C3, C7); 197.75 (C1').

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 39 (9), 51 (9), 63 (6), 65 (16), 91 (100) [Bn], 92 (15), 107 (30) [OBn].

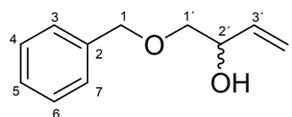
HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da kein Molekülmassen-Peak und keine charakteristischen Fragmente sichtbar.

Die analytischen Daten korrelierten mit denen aus der Literatur^[105], weshalb auf weitere Analysen verzichtet wurde.

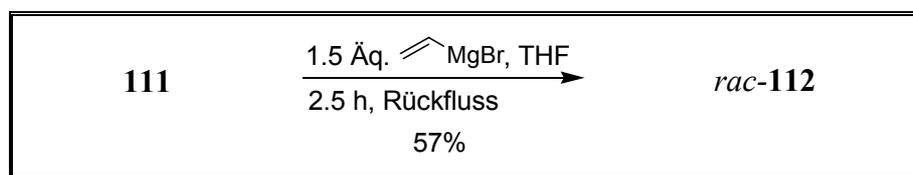
112 1-(Benzyloxy)-but-3-en-2-ol^[106]



111



112



In einem 100 ml Rundkolben wurden 26.3 ml Vinylmagnesiumbromid (1M Lösung in THF, 26.3 mmol, 1.5 Äq.) vorgelegt. In einem 25 ml Rundkolben wurde eine homogene Lösung hergestellt aus 2,64 g des Aldehyds **111** (17.56 mmol, 1 Äq.) in 18 ml absolutem THF. Diese Lösung wurde nun mittels einer Transferkanüle langsam zur Vinylmagnesiumbromid-Lösung gegeben, wobei eine Erwärmung sowie eine Verfärbung des Gemisches nach gelb zu beobachten war. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2.5 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zusatz von 30 ml

wässriger gesättigter NH_4Cl -Lösung und ein wenig Wasser zum Lösen des ausgefallenen Feststoffs wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der orangefarbene zähe Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und über MgSO_4 getrocknet. Erneutes Entfernen des Lösungsmittels lieferte ein braun-rotes Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie ($\text{CHex}/\text{EtOAc} = 2/1$) aufgereinigt wurde. So konnten 1.78 g des Alkohols *rac*-**112** (9.99 mmol, 57%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Anmerkung: Kugelrohrdestillation (70 °C bei 2.5 mbar) ist als Aufreinigungsmethode hier nicht geeignet, da es dabei zu partieller Zersetzung kommt (Ausbeute: 21%)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$

M: 178.23 g/mol

DC: $R_f = 0.30$ (SiO_2 , $\text{CHex}/\text{EtOAc} = 2/1$), Cer-Reagenz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.62 (br s, 1H, OH); 3.37 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H-1'); 3.53 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 4H, H-1'); 4.34 (br s, 1H, H-2'); 4.56 (s, 2H, H-1); 5.18 (ddd, $^2J = 1.5$ Hz, $^3J = ^4J = 10.5$ Hz, 1H, H-4' *trans*), 5.35 (ddd, $^2J = 1.5$ Hz, $^3J = ^4J = 17.1$ Hz, 1H, H-4' *cis*); 5.83 (ddd, $^2J = 5.7$ Hz, $^3J_1 = 10.5$ Hz, $^3J_2 = 16.2$ Hz, 1H, H-3'); 7.24-7.36 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7).

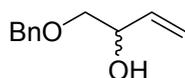
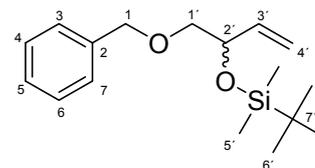
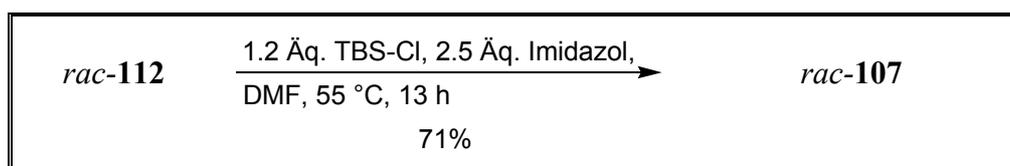
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 71.42 (C2'); 73.29 (C1); 73.95 (C1'); 116.35 (4); 127.71 (C4, C5, C6); 128.39 (C3, C7); 136.52 (C3'); 137.74 (C2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 (m, br), 3058 (w), 3023 (w), 2894 (w), 2853 (m), 1493 (m), 1449 (m), 1425 (w), 1361 (m), 1313 (m), 1245 (w, br), 1204 (m), 1102 (s, br), 1075 (s, br), 1024 (m), 990 (s), 922 (s), 875 (w), 817 (w), 735 (s, br), 695 (s), 671 (m), 606 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 39 (14), 51 (6), 57 (14), 65 (18), 77 (19), 91 (100) [Bn], 92 (34), 107 (6) [OBn].

HRMS (EI, 70 eV): nicht möglich, da kein Molekülmassen-Peak und keine charakteristischen Fragmente sichtbar

EA: berechnet: C, 74.13; H, 7.92; gefunden: C, 73.58; H, 7.89.

107 1-Benzoyloxy-2-tert-butylidimethylsilyloxy-3-buten**112****107**

In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 2.46 g des Alkohols *rac*-**112** (13.90 mmol, 1 Äq.) in 32 ml absolutem DMF gelöst. Die gelbliche Lösung wurde mit 2.37 g Imidazol (34.75 mmol, 2.5 Äq.) und 2.51 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (16.68 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 13 Stunden lang auf 55 °C erhitzt und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 20 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und 30 ml MTBE wurden die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden sukzessive mit 10%iger HCl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde eine gelbe Flüssigkeit Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 20/1) aufgereinigt erhalten, welche mittels wurde. So wurden 2.91 g des gewünschten Silylethers *rac*-**107** (9.94 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

C₁₇H₂₈O₂Si**M:** 292.49 g/mol**DC:** R_f = 0.43 (SiO₂, CHex/EtOAc = 20/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, H-5'); 0.08 (s, 9H, H-6'); 3.43 (d, ³J = 6.0 Hz, 2H, H1'); 4.31-4.37 (m, 1H, H-2'); 4.56 (s, 2H, H-1); 5.13 (d, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-4' *trans*); 5.31 (d, ³J = 17.1 Hz, 1H, H-4' *cis*); 5.88 (ddd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 10.5 Hz, ³J = 15.9 Hz, 1H, H-3'); 7.24-7.34 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7).

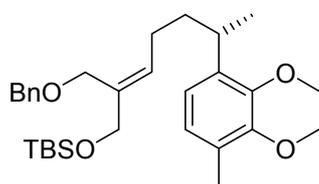
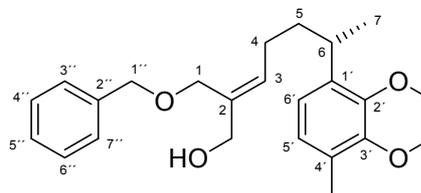
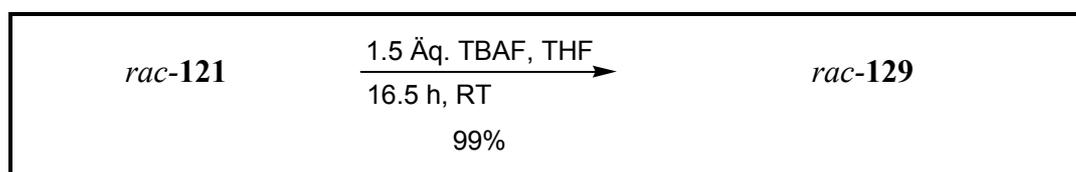
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.70 (C5'); 18.32 (C7'); 25.86 (C6'); 72.79 (C2'); 73.31 (C1); 74.97 (C1'); 115.03 (C4'); 127.44 (C5); 127.51 (C3 und C7 oder C4 und C6); 127.51 (C4 und C6 oder C3 und C7); 138.43 (C2); 138.53 (C3').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3085 (w), 3058 (w), 3023 (w), 2948 (s), 2921 (s), 2880 (m), 2853 (s), 1643 (w), 1493 (m), 1469 (s), 1457 (m), 1442 (m), 1418 (w), 1401 (m), 1384 (m), 1357 (s), 1306 (w), 1249 (s), 1201 (m, br), 1116 (s, br), 1092 (s, br), 1028 (s), 1004 (s), 987 (s), 960 (m), 922 (s), 834 (s, br), 810 (s), 776 (s), 729 (s), 695 (s), 671 (m), 606 (m).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 57 (6), 65 (7), 73 (24), 75 (9), 91 (100) [Bn], 92 (7), 99 (5), 115 (5), 129 (4), 143 (10), 171 (16), 235 (13) [M-^tBu]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): [M - ^tBu] = C₁₃H₁₉O₂Si, berechnet: 235.115, gefunden: 235.114.

5.2.17 VOM KUPPLUNGSPRODUKT 121 ZUR CYCLISIERUNGSVORSTUFE 129

129 (Z)-2-((Benzyloxy)-methyl)-6-(2,3-dimethoxy-4-methylphenyl)-hept-2-en-1-ol**121****129**

Zur farblosen Lösung aus 80.0 mg des TBS-geschützten Alkohols *rac*-121 (0.160 mmol, 1 Äq.) in 1.5 ml absolutem THF wurden bei Raumtemperatur 0.24 ml einer 1M Lösung aus TBAF in THF (0.240 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1N wässriger HCl versetzt. Nach Zugabe von MTBE wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer führte zu einem gelben Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 5/1 → 1/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden 60.9 mg des freien Alkohols *rac*-129 (0.16 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

C₂₄H₃₂O₄**M:** 384.51 g/mol**DC:** R_f = 0.10 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.16 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, H-7); 1.56-1.65 (m, 2H, H-5); 1.97 (ψ sept, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-4); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 2.35 (br s, 1H, OH); 3.10 (ψ sext, ³J = 7.2 Hz, 1H, H-6); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C2' oder an C3'); 3.79 (s, 3H, OCH₃ an C3' oder an C2'); 4.04 (s, 2H, H-1); 4.10 (s, 2H, CH₂ an C2); 4.44 (s, 2H, H-1'); 5.61 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-3); 6.77 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5' oder H-6'); 6.84 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-6' oder H-5'); 7.24-7.35 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'').

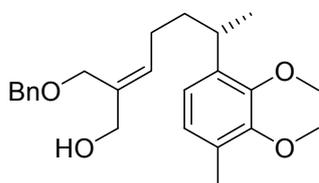
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.65 (CH_3 an $\text{C4}'$); 22.12 (C7); 25.84 (C4); 31.58 (C6); 37.26 (C5); 59.86 (OCH_3 an $\text{C2}'$ oder an $\text{C3}'$); 60.66 (OCH_3 an $\text{C3}'$ oder an $\text{C2}'$); 66.87 (C1); 67.08 (CH_2 an C2); 72.51 ($\text{C1}''$); 121.35 ($\text{C6}'$); 125.68 ($\text{C5}'$); 127.69 ($\text{C5}''$, $\text{C3}''$ und $\text{C7}''$ oder $\text{C4}''$ und $\text{C6}''$); 128.41 ($\text{C4}''$ und $\text{C6}''$ oder $\text{C3}''$ und $\text{C7}''$); 129.56 ($\text{C4}'$); 131.94 (C3); 134.91 (C2); 137.95 ($\text{C2}''$); 138.51 ($\text{C1}'$); 150.73 ($\text{C2}'$); 151.25 ($\text{C3}'$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 (w, br), 2948 (m), 2921 (m), 2860 (m), 1595 (w), 1486 (m), 1456 (m), 1405 (m), 1374 (w), 1340 (w), 1275 (m), 1218 (m), 1170 (w), 1065 (s, br), 1024 (s, br), 913 (w), 814 (m), 786 (w), 732 (m), 695 (m).

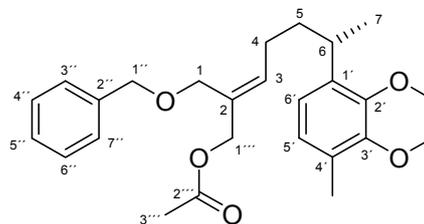
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 65 (8), 77 (13), 79 (13), 91 (94), 92 (9), 105 (11), 107 (7), 117 (5), 119 (8), 121 (7), 135 (5), 149 (21), 150 (5), 152 (6), 164 (29), 165 (13), 177 (11), 179 (100), 180 (15), 192 (10), 193 (5), 203 (5), 218 (5), 219 (8), 227 (7), 243 (6), 275 (6), 276 (18), 352 (5), 384 (2) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$, berechnet: 384.230, gefunden: 384.230.

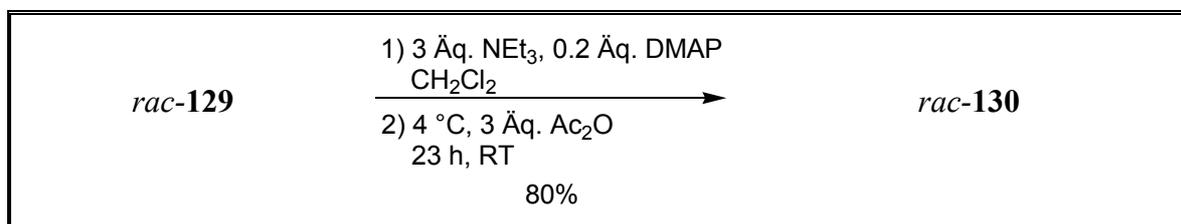
130 (E)-2-((Benzyloxy)-methyl)-6-(2,3-dimethoxy-4-methylphenyl)-hept-2-enyl-acetat



129



130

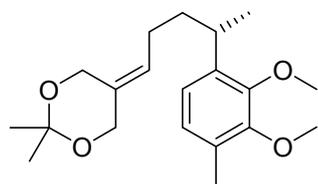
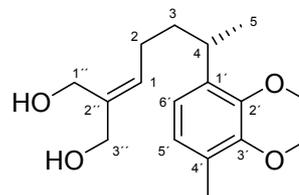
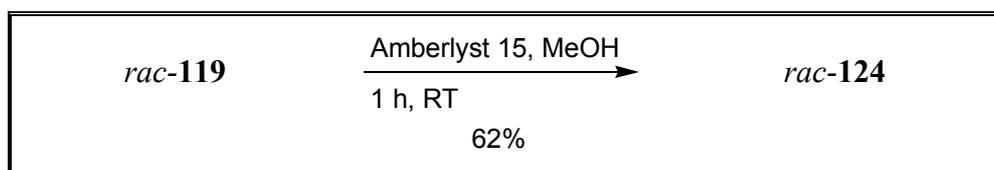


Zur gelben Lösung aus 52.0 mg des Alkohols *rac*-129 (0.135 mmol, 1 Äq.), 0.06 ml frisch destilliertem NEt_3 (0.406 mmol, 3 Äq.) und 3.3 mg DMAP (0.027 mmol, 0.2 Äq.) in 0.8 ml absolutem CH_2Cl_2 wurden unter Argon bei 4 °C (Eisbad) tropfenweise 0.04 ml frisch destilliertes Essigsäureanhydrid (0.406 mmol, 3 Äq.) gegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und die Mischung wurde 23 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von

Wasser wurden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 3%iger wässriger NaOH, 1N wässriger HCl und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein gelbes Öl erhalten, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden konnte. So konnten 46 mg des gewünschten Acetats *rac*-**130** (0.108 mmol, 80%) als farbloses Öl isoliert werden.

C₂₆H₃₄O₅**M:** 426.55 g/mol**DC:** $R_f = 0.20$ (SiO_2 , CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.17 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, H-7); 1.57-1.68 (m, 2H, H-5); 1.96-2.09 (m, 2H, H-4); 2.06 (s, 3H, H-3''); 2.23 (s, 3H, CH_3 an C4'); 3.10 (ψ sext, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-6); 3.80 (s, 6H, OCH_3 an C2' und an C3'); 3.99 (s, 2H, H-1); 4.41 (s, 2H, H-1'); 4.58 (s, 2H, H-1''); 5.72 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-3); 6.78 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'); 6.84 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-6'); 7.24-7.32 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'').**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.62 (CH_3 an C4'); 20.97 (C3''); 21.89 (C7); 25.96 (C4); 31.68 (C6); 37.32 (C5); 59.82 (OCH_3 an C2' oder an C3'); 60.58 (OCH_3 an C3' oder an C2'); 65.17 (C1); 66.88 (C1''); 72.03 (C1'); 121.30 (C6'); 125.62 (C5'); 127.55 (C5''); 127.65 (C3'' und C7'' oder C4'' und C6''); 128.30 (C4'' und C6'' oder C3'' und C7''); 129.55 (C4'); 130.90 (C2); 134.82 (C3); 138.18 (C2''); 138.46 (C1'); 150.74 (C2'); 151.24 (C3'); 170.77 (C2'').**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2948 (m), 2921 (m), 2853 (m), 1734 (s), 1602 (w), 1486 (m), 1452 (s), 1405 (s), 1371 (m), 1272 (s), 1221 (s, br), 1174 (m), 1072 (s, br), 1021 (s, br), 953 (m, br), 912 (m), 878 (m), 858 (m), 814 (m), 786 (m), 735 (s), 695 (s), 661 (w).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 65 (6), 77 (7), 79 (9), 91 (63), 92 (6), 105 (8), 107 (7), 119 (6), 121 (6), 149 (17), 150 (5), 152 (7), 164 (28), 165 (13), 177 (9), 179 (100), 180 (17), 192 (9), 193 (5), 203 (6), 219 (6), 227 (24), 228 (5), 243 (6), 257 (7), 258 (7), 269 (6), 275 (9), 318 (11), 366 (3) $[\text{M}-4\text{CH}_3]^+$, 426 (1) $[\text{M}]^+$.**HRMS** (EI, 70 eV): $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5$, berechnet: 426.241, gefunden: 426.240.

5.2.18 ACETALSPALTUNG DES KUPPLUNGSPRODUKTES 119

124 2-(4-(2,3-Dimethoxy-4-methylphenyl)-pentyliden)-propan-1,3-diol**119****124**

In einem 10 ml Spitzkolben wurden 20.0 ml des Acetals *rac*-119 (0.060 ml, 1 Äq.) in 1.3 ml destilliertem Methanol gelöst und mit 14.1 mg Amberlyst® 15 versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Nach einfacher Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (mit reinem EtOAc) aufgereinigt werden konnte. Auf diese Weise wurden 11 mg des gewünschten Diols *rac*-124 (0.037 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

C₁₇H₂₆O₄**M:** 294.39 g/mol**DC:** R_f = 0.39 (SiO₂, EtOAc), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, H-5); 1.55-1.75 (m, 2H, H-3); 1.90-2.04 (m, 2H, H-2); 2.11 (br s, 1H, OH); 2.22 (s, 3H, CH₃ an C4'); 2.33 (br s, 1H, OH); 3.12 (ψ sext, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-4); 3.80 (s, 6H, OCH₃ an C2' und an C3'); 4.05-4.17 (m, 4H, H-1'', H-3''); 5.48 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-1); 6.80 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-6'); 6.85 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.69 (CH₃ an C4'); 22.81 (C5); 25.54 (C2); 31.08 (C4); 37.28 (C3); 59.86 (C3'); 60.09 (OCH₃ an C2' oder an C3'); 60.96 (OCH₃ an C3' oder an C2'); 67.55 (C1''); 121.46 (C6'); 125.08 (C5'); 129.75 (C4'); 131.00 (C1); 137.46 (C2''); 138.52 (C1'); 149.69 (C2'); 150.66 (C3').

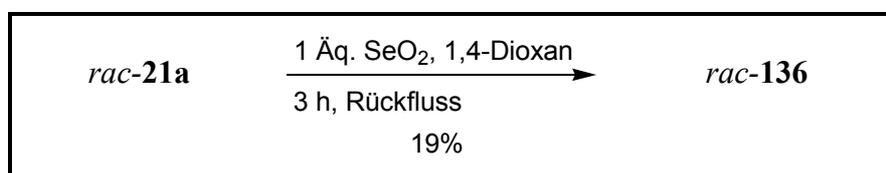
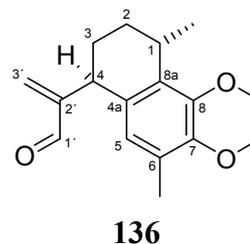
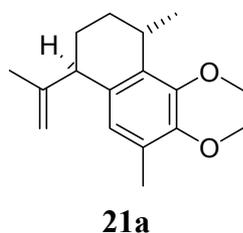
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3358 (m, br), 2948 (m), 2921 (m), 2860 (m), 1486 (m), 1456 (s), 1405 (s), 1374 (w), 1339 (w), 1275 (s), 1218 (m), 1174 (w), 1113 (w), 1065 (s), 1017 (s, br), 912 (w), 878 (w), 810 (m), 786 (m), 654 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 53 (5), 55 (12), 57 (7), 65 (4), 69 (5), 71 (4), 77 (8), 79 (7), 91 (18), 103 (5), 105 (8), 115 (6), 117 (6), 119 (8), 121 (7), 135 (5), 149 (25), 150 (6), 152 (12), 164 (34), 165 (8), 177 (7), 179 (100), 180 (16), 192 (6), 193 (5), 294 (5) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$, berechnet: 294.183, gefunden: 294.183.

5.2.19 FUNKTIONALISIERUNG DES CALAMENEN-DERIVATES **21a** DURCH ALLYLISCHE OXIDATION

136 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)-acrylaldehyd



In einem 10 ml Spitzkolben wurden 20.0 mg des Calamenen-Derivates **21a** (0.077 mmol, 1 Äq.) in 0.9 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 8.52 mg SeO₂ (0.077 mmol, 1 Äq.) versetzt. Beim nachfolgenden dreistündigen Erhitzen zum Rückfluss ging das SeO₂ langsam in Lösung, und es entstand eine orangefarbene Lösung. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde über etwas Kieselgel filtriert und mit MTBE nachgewaschen. Die Lösungsmittelmenge wurde am Rotationsverdampfer reduziert, und es wurde zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte ein gelbes Öl, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1) aufgereinigt werden konnte. So konnten 4.0 mg (0.015 mmol, 19%) des Aldehyds *rac*-**136** als gelbes Öl erhalten werden.

C₁₇H₂₂O₃

M: 274.35 g/mol

DC: R_f = 0.33 (SiO₂, CHex/EtOAc = 10/1), Cer-Reagenz.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 (d, ³J = 11.0 Hz, 3H, CH₃ an C1); 1.43 (br ψ d, J = 13.5 Hz, 1H, H-2); 1.49 (br ψ d, J = 13.9 Hz, 1H, H-2); 1.65 (ddt, ²J = 2.6 Hz, ³J₁ = 5.4 Hz, ³J₂ = 6.4 Hz, 1H, H-3); 2.07 (ddt, ²J = 2.6 Hz, ³J₁ = 9.1 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-3); 2.14 (s, 3H, CH₃ an C6); 3.10 (ψ quint, J = 6.5 Hz, 1H, H-1); 3.78 (s, 3H, OCH₃ an C7 oder an C8); 3.88 (s, 3H, OCH₃ an C8 oder an C7); 4.03 (ψ d, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-4); 5.54 (s, 1H, H-3'); 6.04 (s, 1H, H-3'); 6.40 (s, 1H, H-5); 9.54 (s, 1H, H-1').

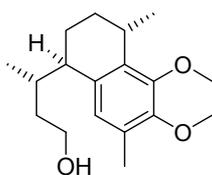
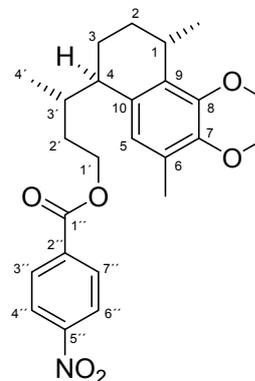
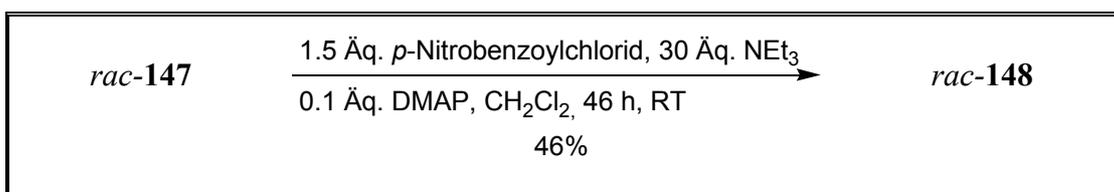
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.64 (CH₃ an C6); 21.51 (C3); 21.90 (CH₃ an C1); 24.55 (C2); 26.93 (C1); 36.01 (C4); 59.76 (OCH₃ an C7 oder an C8); 60.36 (OCH₃ an C8 oder an C7); 126.92 (C5); 129.74 (C6); 131.98 (C8a); 135.13 (C4a); 137.46 (C3'); 149.52 (C7); 150.58 (C8); 155.30 (C2'); 193.86 (C1').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (s), 2860 (m), 1690 (s), 1619 (w), 1480 (s), 1446 (m), 1401 (s), 1347 (m), 1320 (s), 1269 (m), 1235 (s), 1235 (s), 1194 (w), 1116 (m), 1072 (s), 1034 (s), 1004 (m), 936 (m), 920 (m), 899 (m), 871 (s), 814 (w), 797 (w), 725 (w), 705 (w), 637 (w).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 115 (11), 128 (11), 129 (7), 173 (12), 188 (7), 189 (10), 203 (9), 215 (11), 217 (10); 219 (7), 231 (15), 232 (9), 243 (100), 244 (20), 243 (10) [M-OCH₃]⁺, 259 (24) [M-CH₃]⁺, 274 (33) [M]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₂O₃, berechnet: 274.157, gefunden: 274.157.

5.2.20 EXPERIMENTE ZUR KONFIGURATIONSBESTIMMUNG

148 3-(1,2,3,4-Tetrahydro-7,8-dimethoxy-1,6-dimethylnaphth-4-yl)butyl-4-nitrobenzoat**147****148**

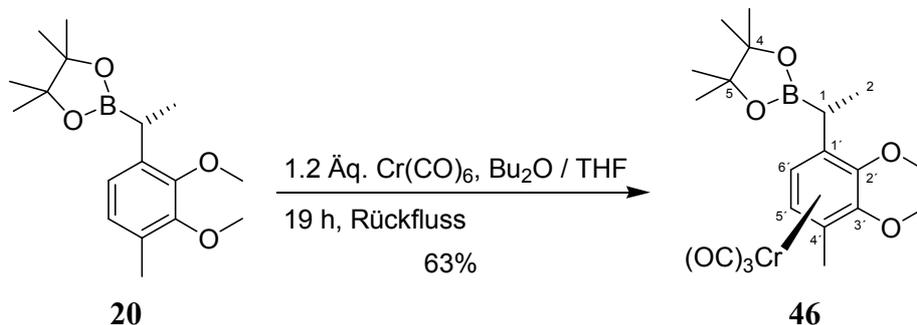
In einem 5 ml Spitzkolben wurden 48 mg des Alkohols *rac*-**147** (0.164 mmol, 1 Äq.) in 1.0 ml absolutem CH₂Cl₂ gelöst. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander 0.69 ml NEt₃ (4.92 mmol, 30 Äq.), 2.0 mg DMAP (0.016 mmol, 0.1 Äq.) und 45.7 mg *para*-Nitrobenzoylchlorid (0.246 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Das orangefarbene, klare Reaktionsgemisch wurde 46 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine orange-braune, trübe Suspension bildete. Es wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt, und die beiden Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der braune Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 10/1 → 5/1) aufgereinigt, wobei 33 mg des gewünschten Nitrobenzoates *rac*-**148** (0.075 mmol, 46%) als gelbliches Öl erhalten wurden. Außerdem konnten 22 mg des eingesetzten Alkohols *rac*-**147** (0.075 mmol, 45%) reisoliert werden.

Leider schlugen alle Versuche fehl, Verbindung *rac*-**148** zu kristallisieren, wodurch die Bestimmung der Stereochemie am Kohlenstoff 3' durch Röntgenstrukturanalyse auf dieser

Stufe nicht möglich war. Ebenso konnte hier auch keine chromatographische Trennung der beiden Diastereomere (an C3') erreicht werden.

C₂₅H₃₁NO₆**M:** 441.52 g/mol**DC:** R_f = 0.43 (SiO₂, CHex/EtOAc = 5/1), Cer-Reagenz.**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.82 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, H-4'); 1.15 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH₃ an C1); 1.46-1.53 (m, 1H, H-3); 1.65-2.02 (m, 5H, H-2, H'-3, H-2'); 2.10-2.16 (m, 1H, H-3'); 2.18 (s, 3H, CH₃ an C6); 2.67 (br s, 1H, H-4); 3.13-3.16 (m, 1H, H-1); 3.78 (s, 3H, OCH₃ an C7); 3.86 (s, 3H, OCH₃ an C8); 4.39-4.50 (m, 2H, H-1'); 6.69 (s, 1H, H-5); 8.18-8.30 (m, 4H, H-3'', H-4'', H-6'', H-7'').**¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.88 (CH₃ an C6); 16.47 (C4'); 18.60 (C3); 22.25 (CH₃ an C1); 27.16 (C1); 27.74 (C2); 34.22 (C2'); 36.14 (C3'); 39.80 (C4); 59.78 (OCH₃ an C7); 60.35 (OCH₃ an C8); 64.99 (C1'); 123.53 (C4'', C6''); 125.35 (C5); 128.81 (C6); 130.62 (C3'', C7''); 134.48 (C10); 134.92 (C9); 135.80 (C5''); 149.04 (C7); 150.50 (C8 oder C2''); 150.54 (C2'' oder C8); 164.69 (C1'').**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949 (m), 2923 (m, br), 2859 (w), 1722 (s), 1603 (m), 1523 (s), 1475 (m), 1453 (m, br), 1402 (m), 1344 (s), 1316 (s), 1271 (s, br), 1236 (m), 1111 (s), 1098 (s), 1073 (s), 1028 (m), 1015 (m), 955 (w), 913 (m), 872 (m), 833 (w), 782 (m), 718 (s).**MS** (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (9), 76 (4), 104 (5), 150 (6), 173 (5), 188 (10), 189 (6), 204 (6), 219 (100), 220 (16), 441 (8) [M]⁺.**HRMS** (EI, 70 eV): C₂₅H₃₁NO₆, berechnet: 441.215, gefunden: 441.214.

46 (1*R*,1'*R*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -2-(1-(2,3-Dimethoxy-4-methyl-phenyl)-ethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan]-chrom(0)



In einem zuvor inertisierten 10 ml Spitzkolben wurden unter Lichtausschluss 100.0 mg des Borolans **20** (3.310 mmol, 1 Äq., 93% ee) in 1.7 ml Dibutylether (frisch über Alox B filtriert, entgast) gelöst und bei Raumtemperatur mit 892 mg Cr(CO)_6 (3.972 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde viermal kurz durch Anlegen von Vakuum entgast und mit 0.3 ml absolutem THF versetzt. Nach erneutem kurzen viermaligen Entgasen wurde unter Lichtausschluss 19 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt, wobei sich am Kühler abscheidendes sublimiertes Cr(CO)_6 durch vorsichtiges Klopfen der Reaktionsmischung wieder zugeführt wurde. Sobald sich aus der intensiv gelben Lösung dunkelgrüne Chrom(III)-Ablagerungen bildeten, wurde die Reaktion abgebrochen und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Gemisch wurde ca. 10 Minuten lang unter Argon in einem Eisbad gekühlt und anschließend über etwas Kieselgel filtriert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer zu einer gelben Flüssigkeit eingengt, welche mittels Flash-Säulenchromatographie (CHex/EtOAc = 4/1) aufgereinigt werden konnte. So wurden insgesamt 92 mg des Diastereomergemischs aus dem Chrom-Komplexe **46a** und seinem Diastereoisomer **46b** (2.08 mmol, 63%) als gelbes Öl isoliert. Die Trennung der beiden Diastereoisomere ist prinzipiell möglich; eine saubere Fraktion von **46a** wurde zu Analysezwecken aus *n*-Pentan kristallisiert, wobei gelbe Blättchen und Nadeln erhalten wurden.

Durch Röntgenstrukturanalyse konnte auf dieser Stufe die absolute Konfiguration an C1 bestätigt werden (3-malige Messung mit verschiedenen Kristallen).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BCrO}_7$

M: 442.23 g/mol

DC: **46a:** $R_f = 0.33$; **46b:** 0.22 (SiO₂, CHex/EtOAc = 4/1); Cer-Reagenz.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975 (w, br), 1948 (s), 1862 (s, br), 1450 (m), 1370 (m), 1351 (m), 1323 (m), 1262 (m), 1227 (w), 1163 (w), 1221 (m), 1141 (m), 1096 (w), 1054 (m), 1010 (m), 994 (w), 1968 (w), 904 (m), 860 (m), 837 (w), 671 (m).

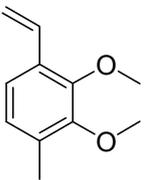
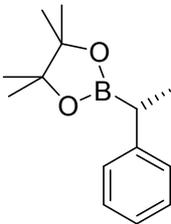
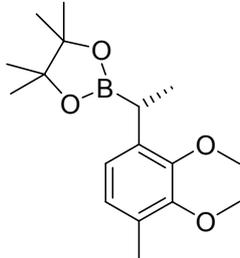
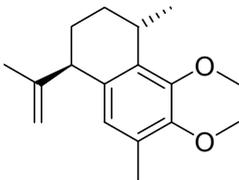
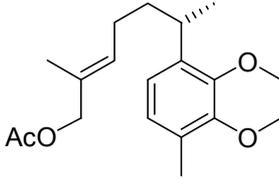
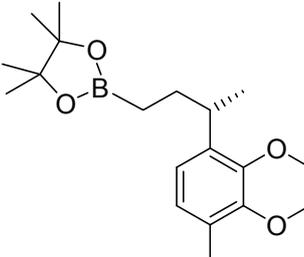
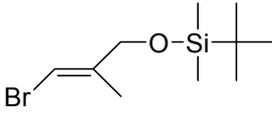
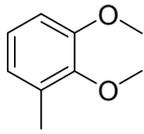
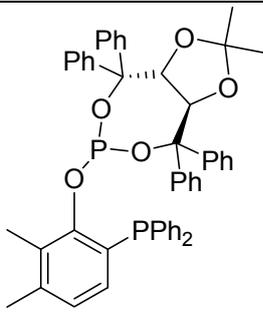
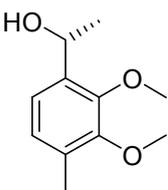
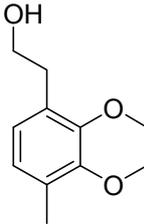
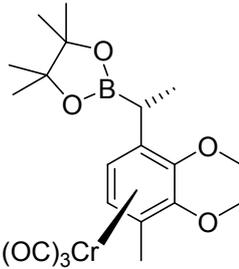
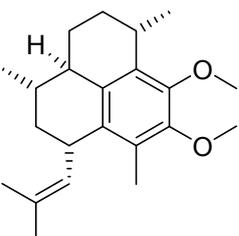
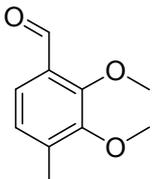
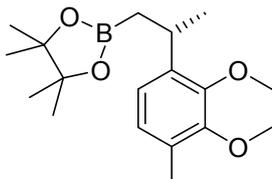
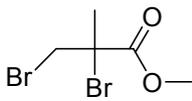
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 52 (27), 80 (7), 83 (9), 110 (14), 165 (8), 166 (7), 184 (7), 199 (7), 200 (27), 201 (26), 228 (16), 242 (18), 243 (20), 244 (18), 258 (23), 259 (8), 357 (23), 358 (100) $[\text{M}-3(\text{CO})]^+$, 359 (29), 442 (7) $[\text{M}]^+$.

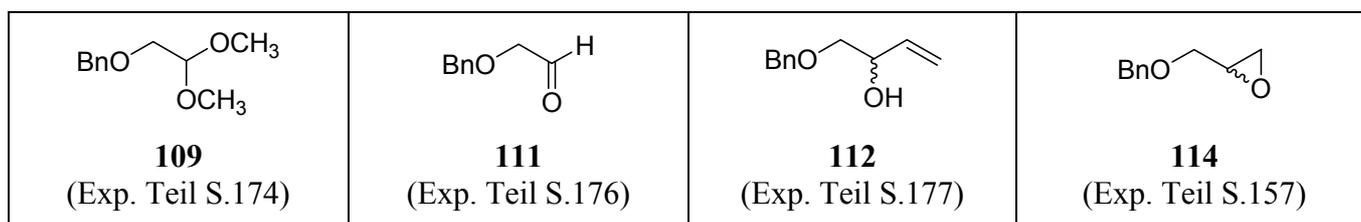
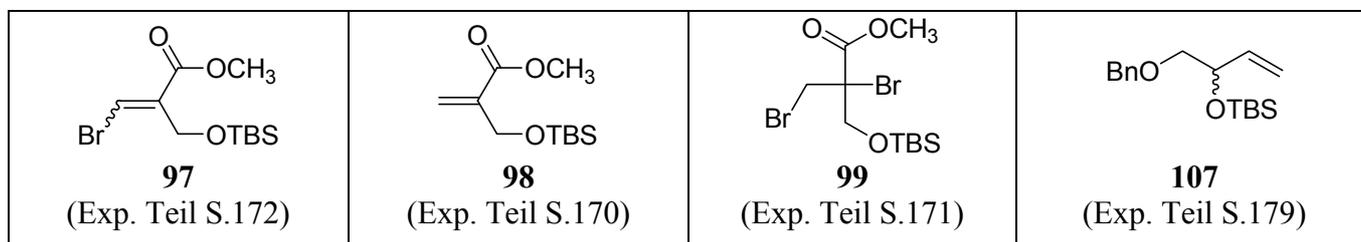
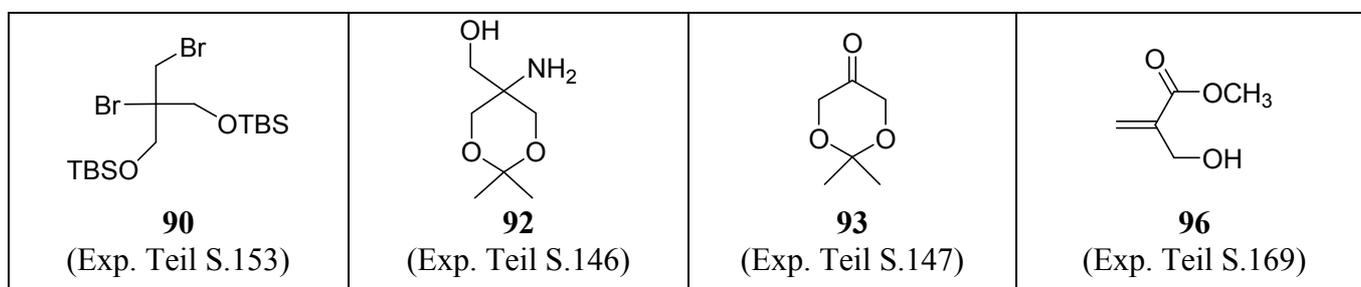
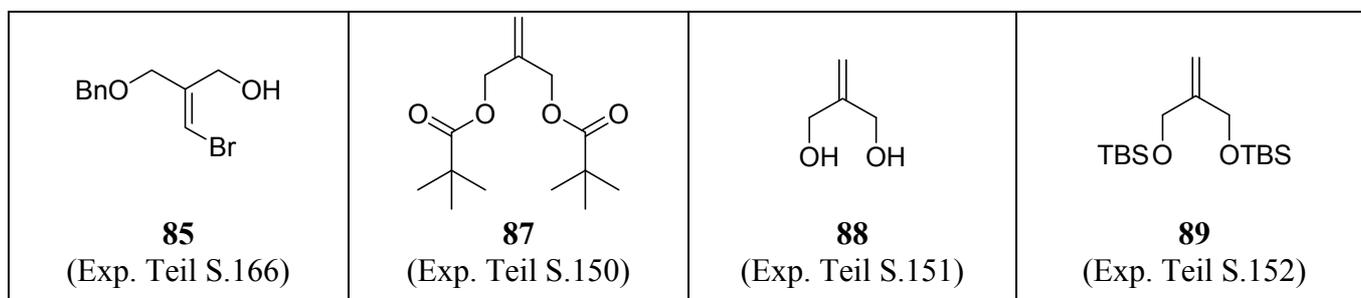
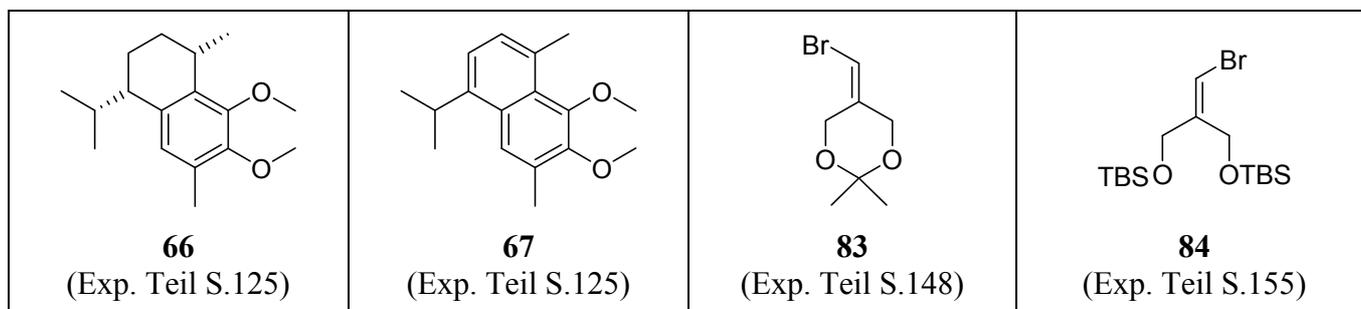
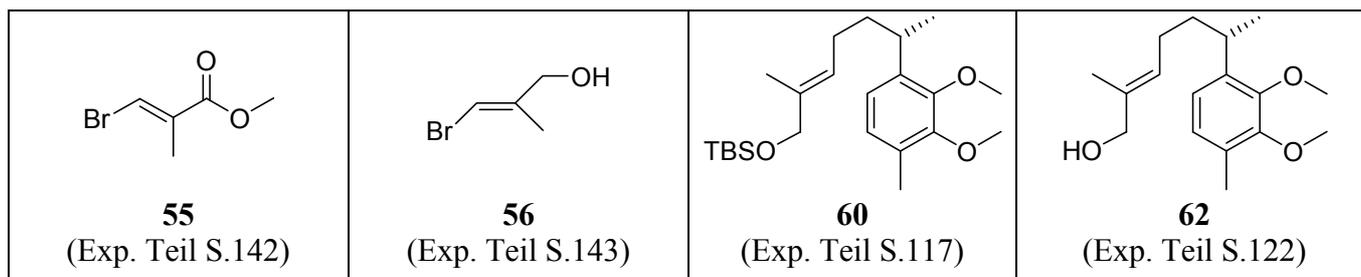
X-Ray: Es wurde eine Kristallstruktur aufgenommen, Datensatz siehe Anhang.

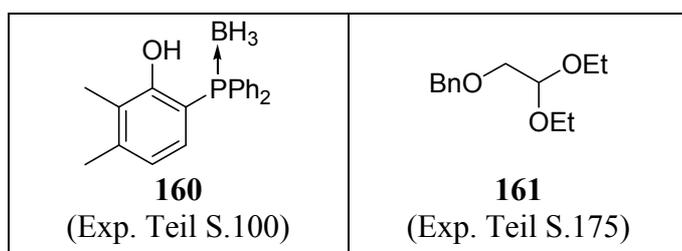
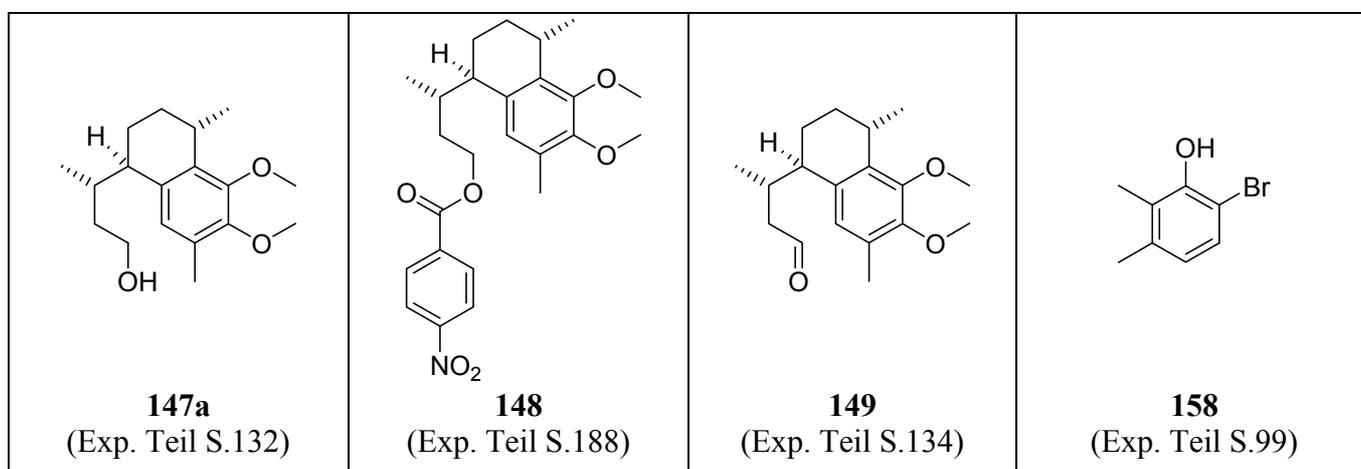
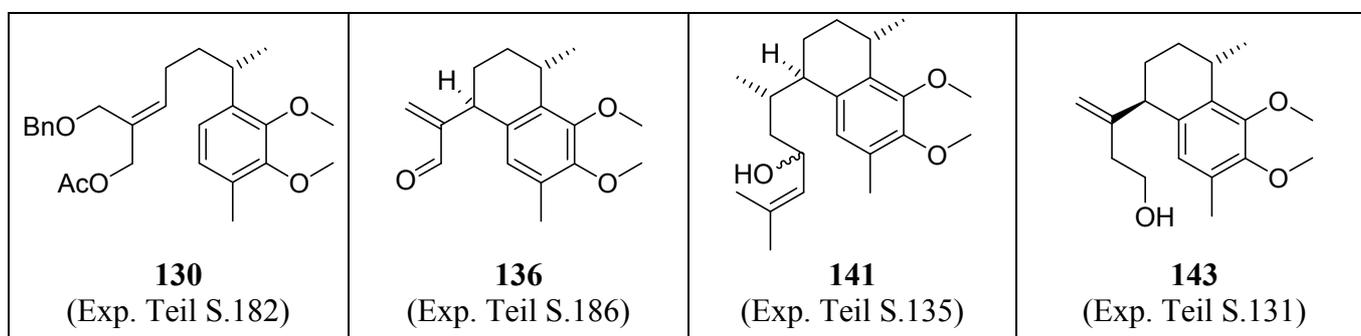
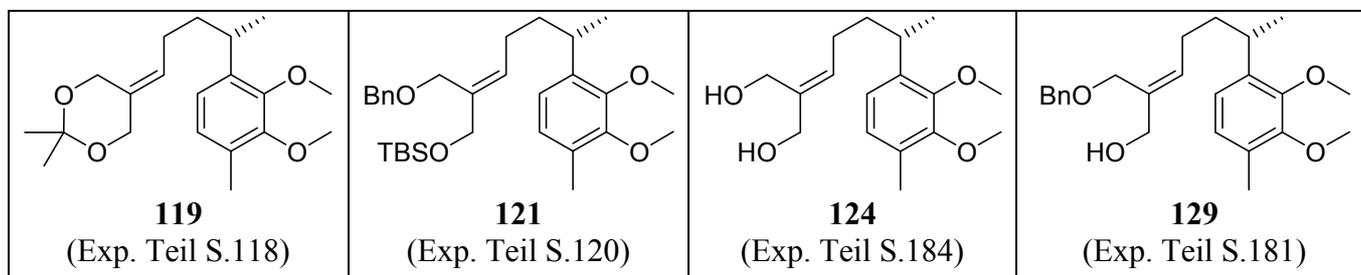
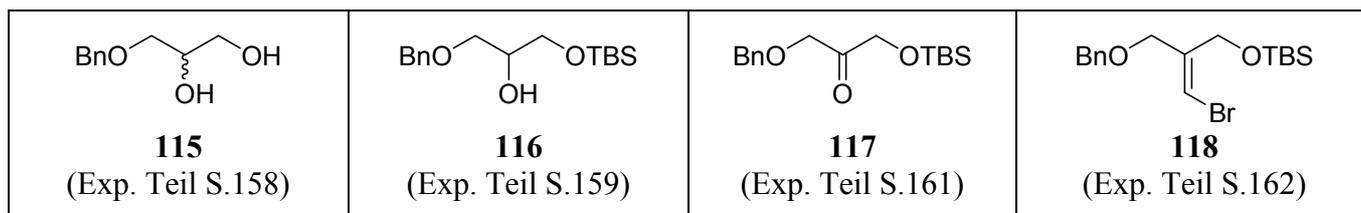
Anmerkung: Leider konnten keine NMR-Messungen aufgenommen werden, da sich die Substanz in Lösung (CDCl_3) zersetzte. Somit wurde auch die Diastereoselektivität der Komplexierungsreaktion nicht bestimmt.

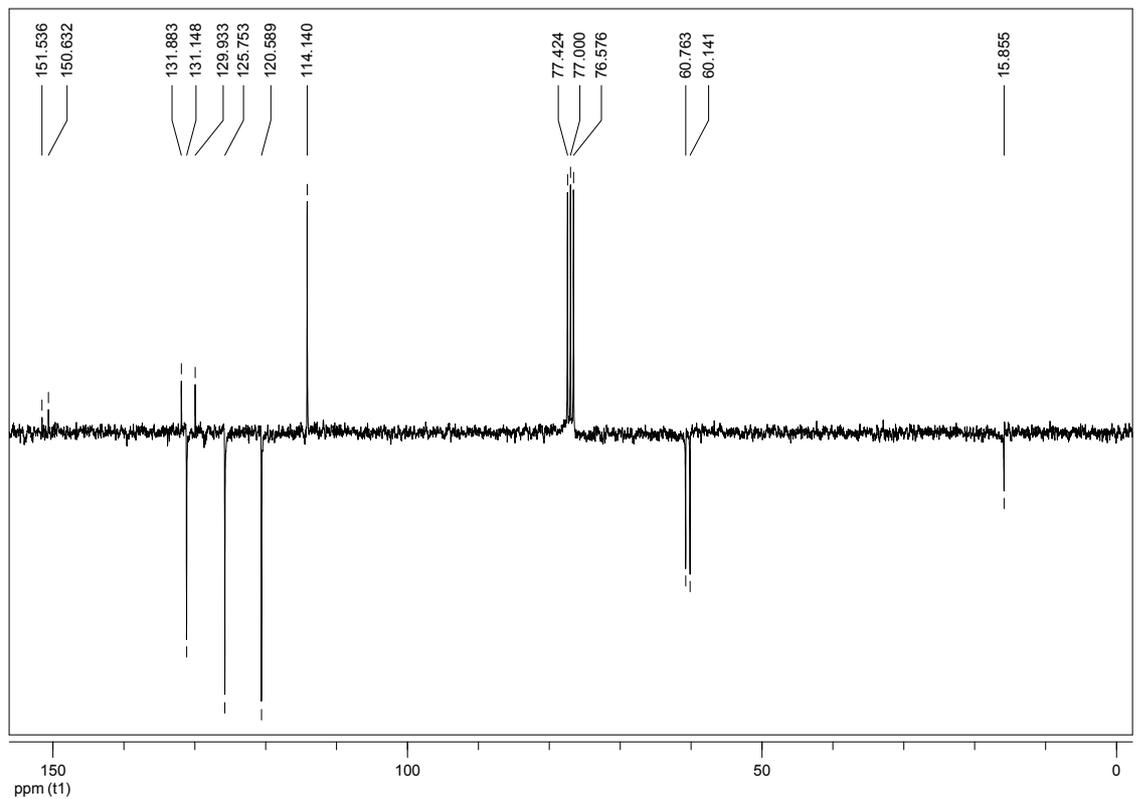
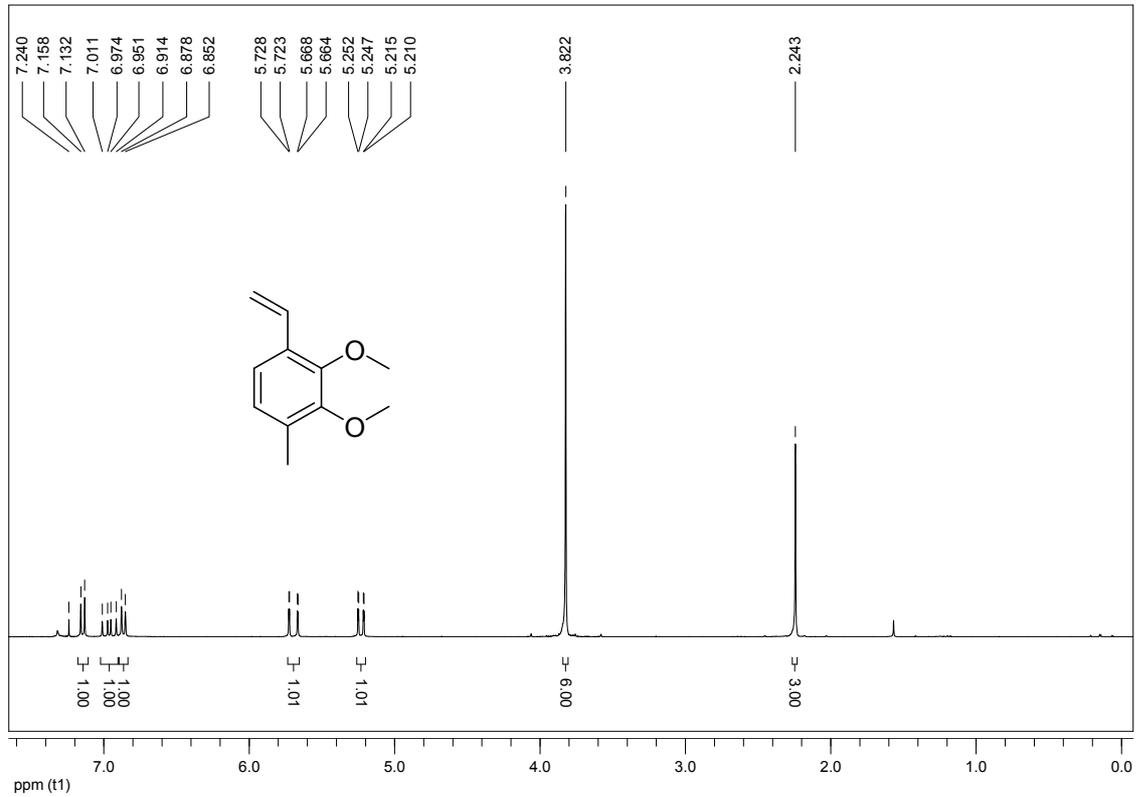
6. ANHANG

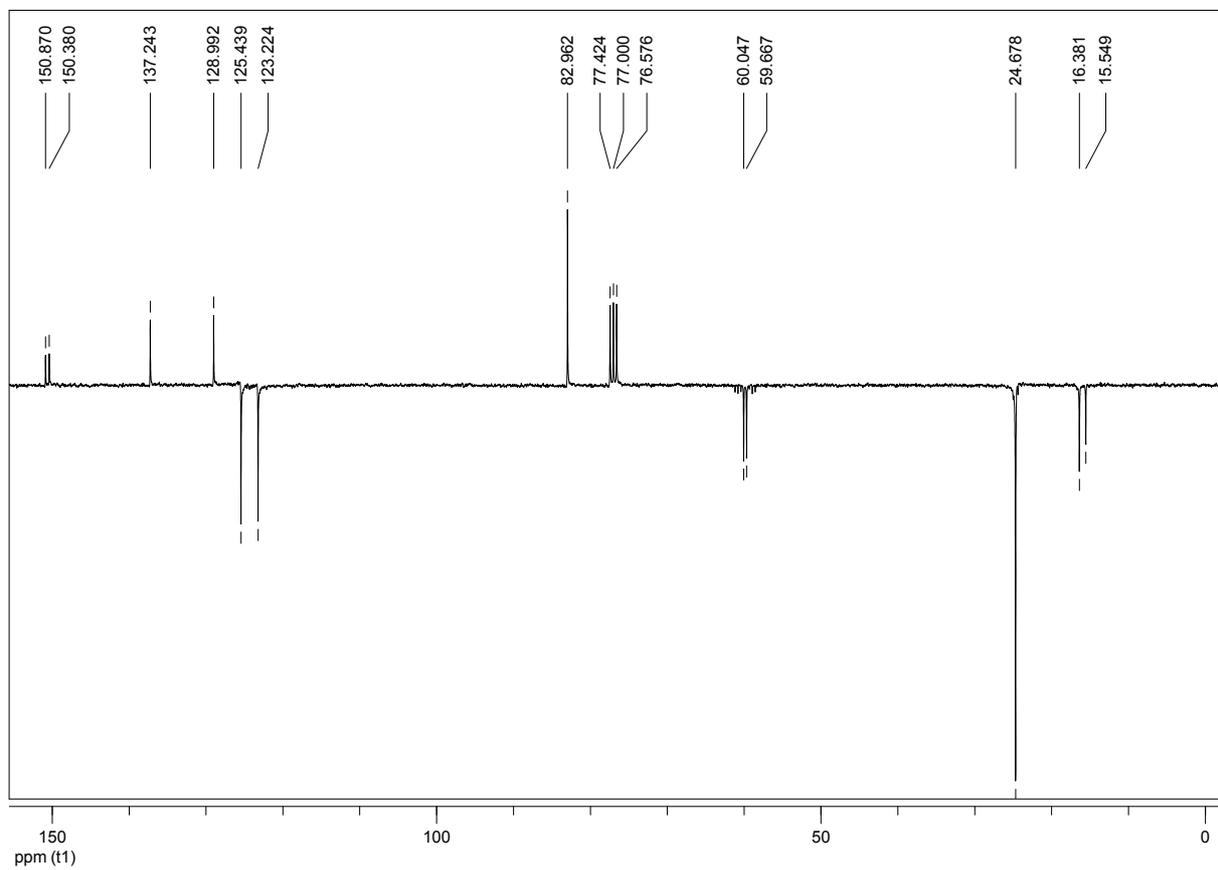
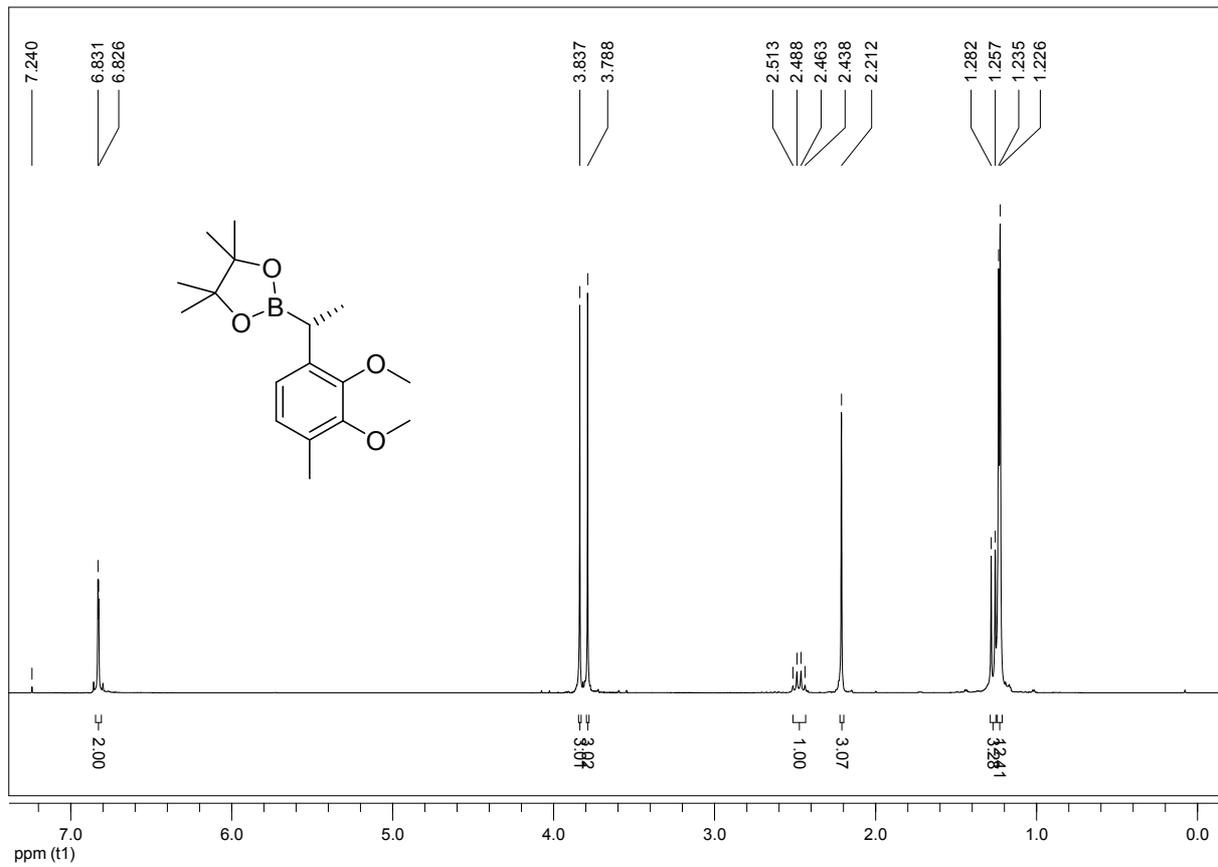
6.1 ÜBERSICHT ÜBER DIE BESCHRIEBENEN VERBINDUNGEN

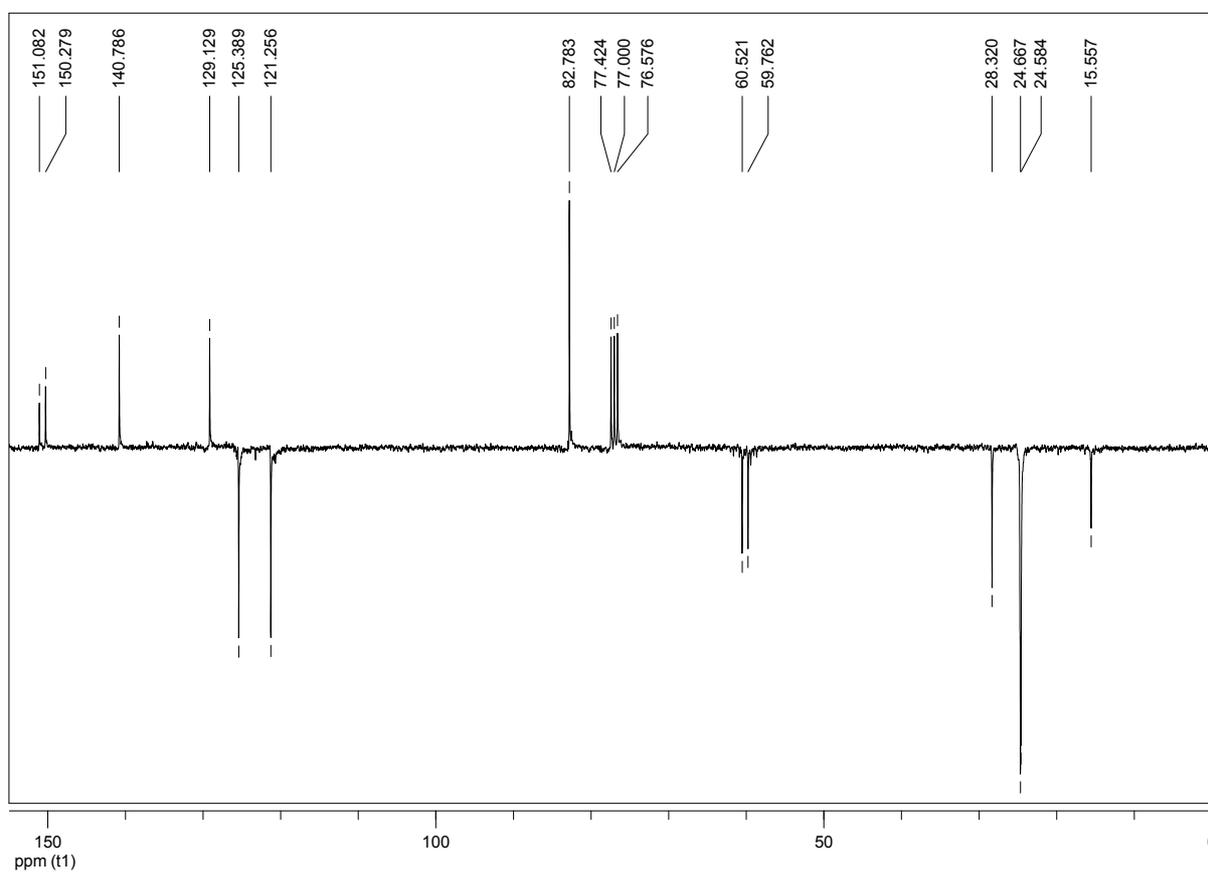
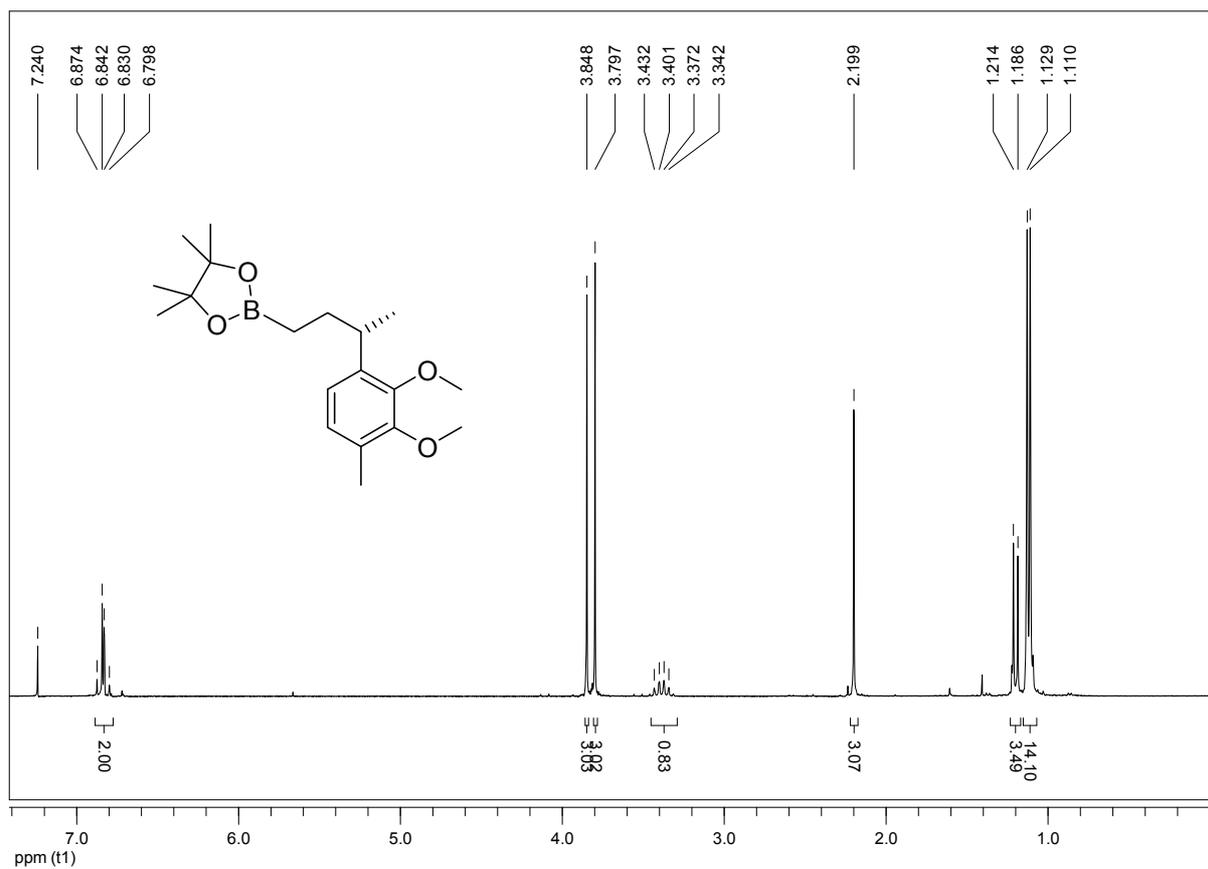
 <p>18 (Exp. Teil S.97)</p>	 <p>19a (Exp. Teil S.110)</p>	 <p>20a (Exp. Teil S.106)</p>	 <p>21a (Exp. Teil S.128)</p>
 <p>25 (Exp. Teil S.123)</p>	 <p>26 (Exp. Teil S.114)</p>	 <p>27 (Exp. Teil S.144)</p>	 <p>28 (Exp. Teil S.94)</p>
 <p>33 (Exp. Teil S.102)</p>	 <p>44 (Exp. Teil S.108)</p>	 <p>45 (Exp. Teil S.109)</p>	 <p>46 (Exp. Teil S.190)</p>
 <p>47 (Exp. Teil S.137)</p>	 <p>50 (Exp. Teil S.95)</p>	 <p>51 (Exp. Teil S.113)</p>	 <p>54 (Exp. Teil S.141)</p>

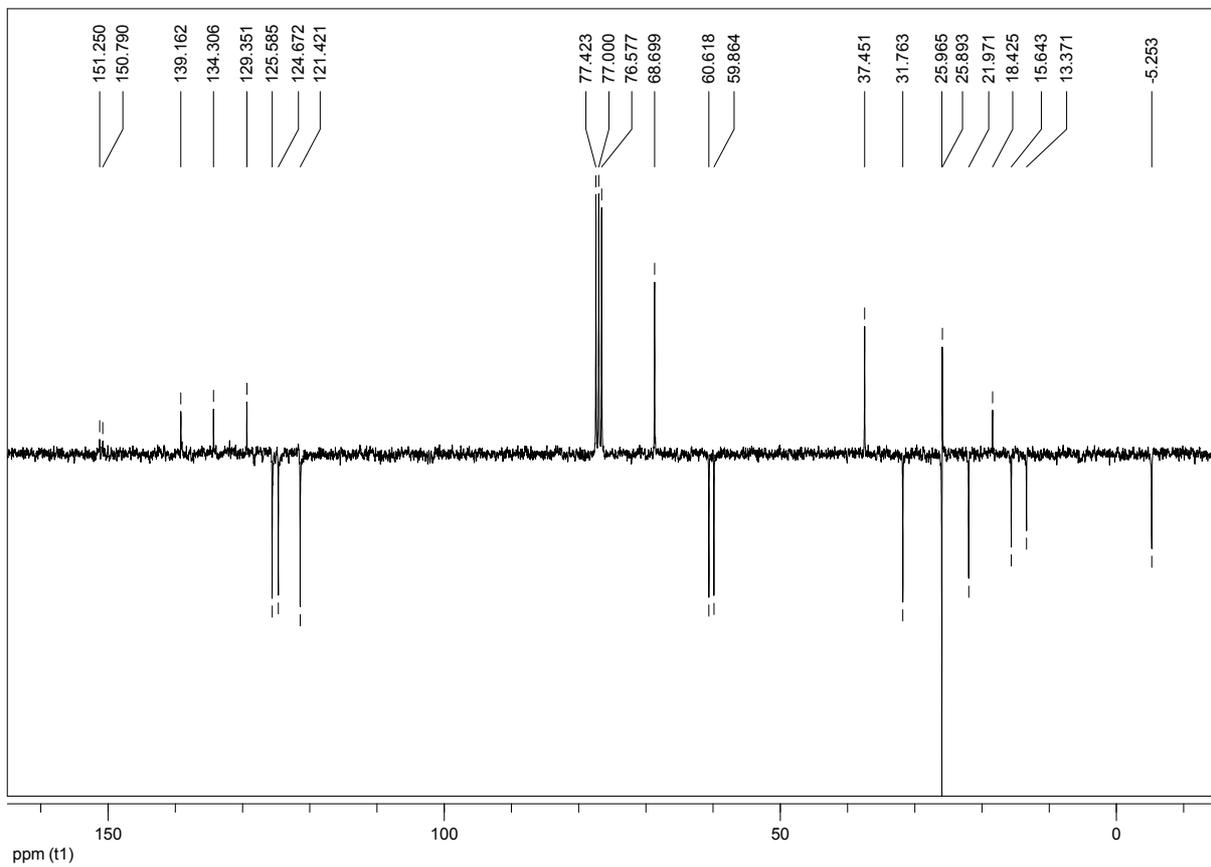
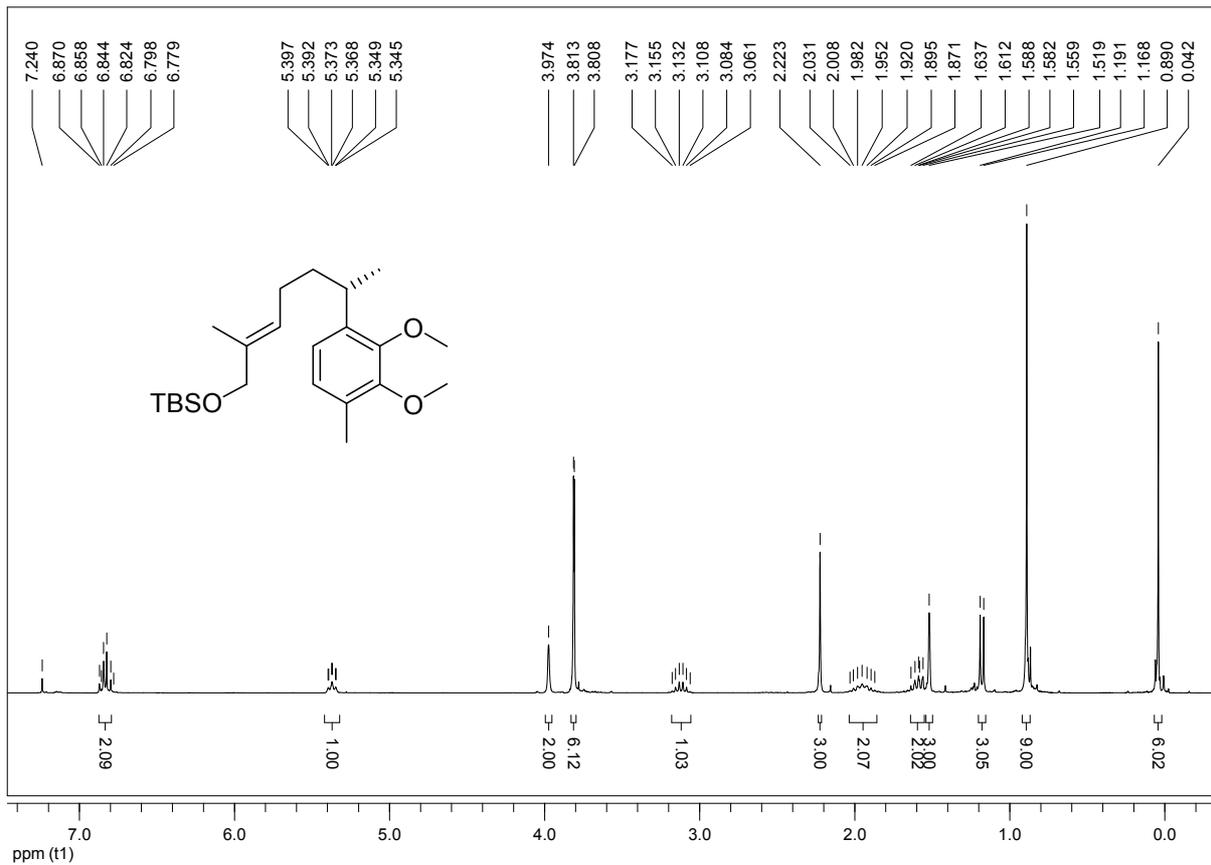


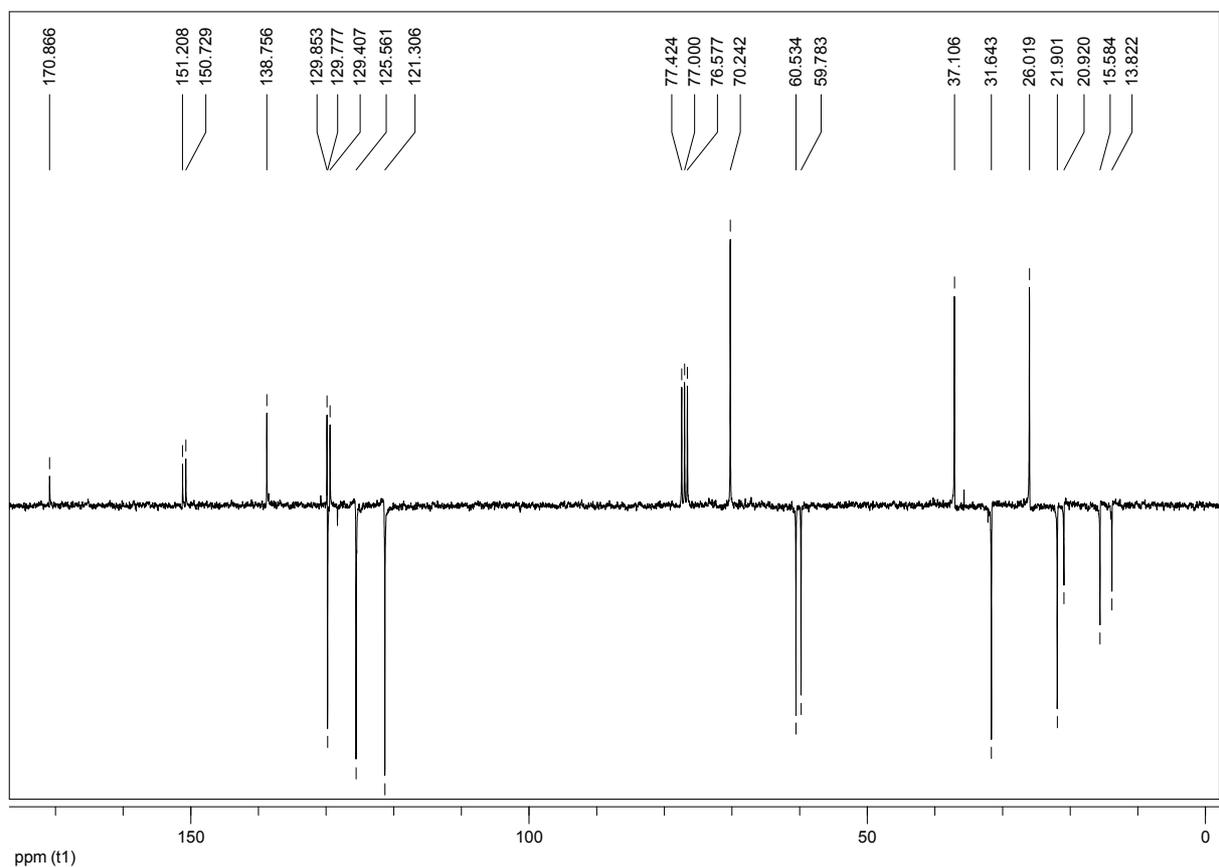
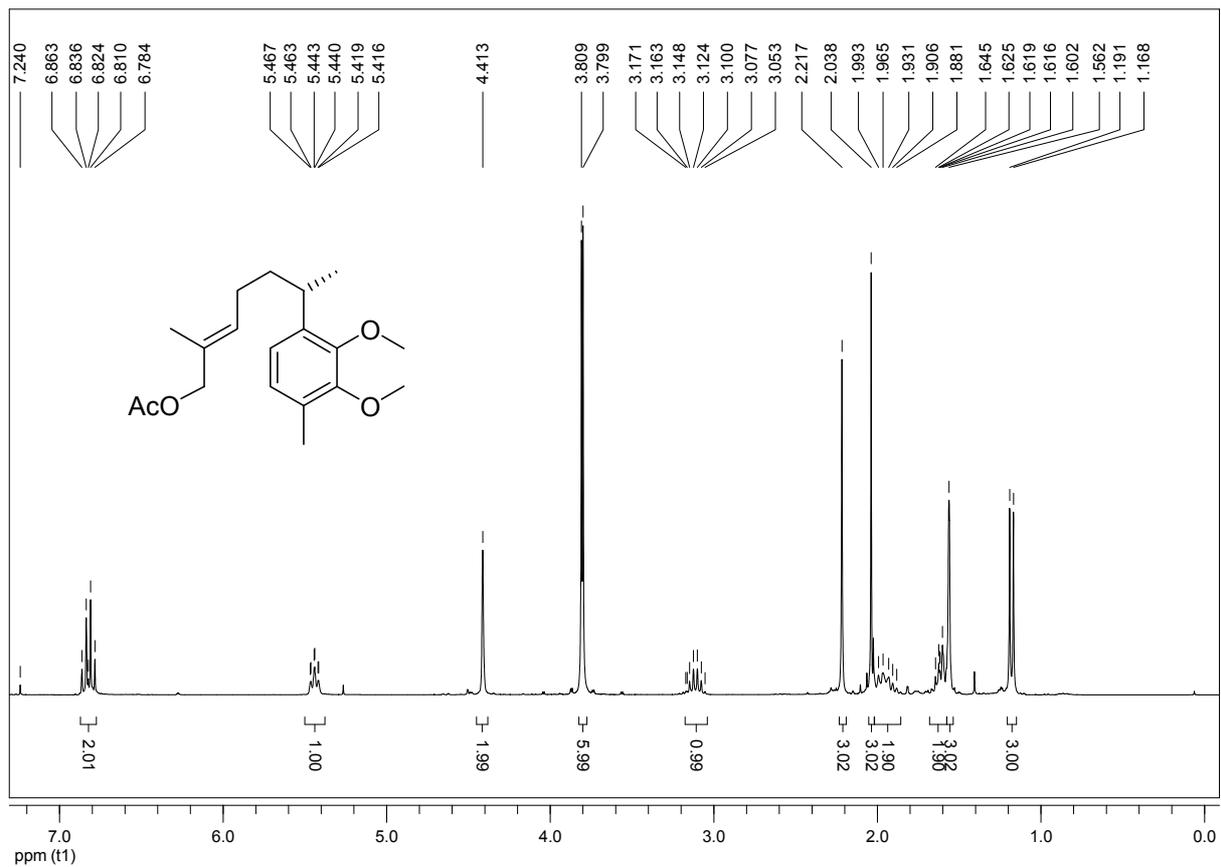


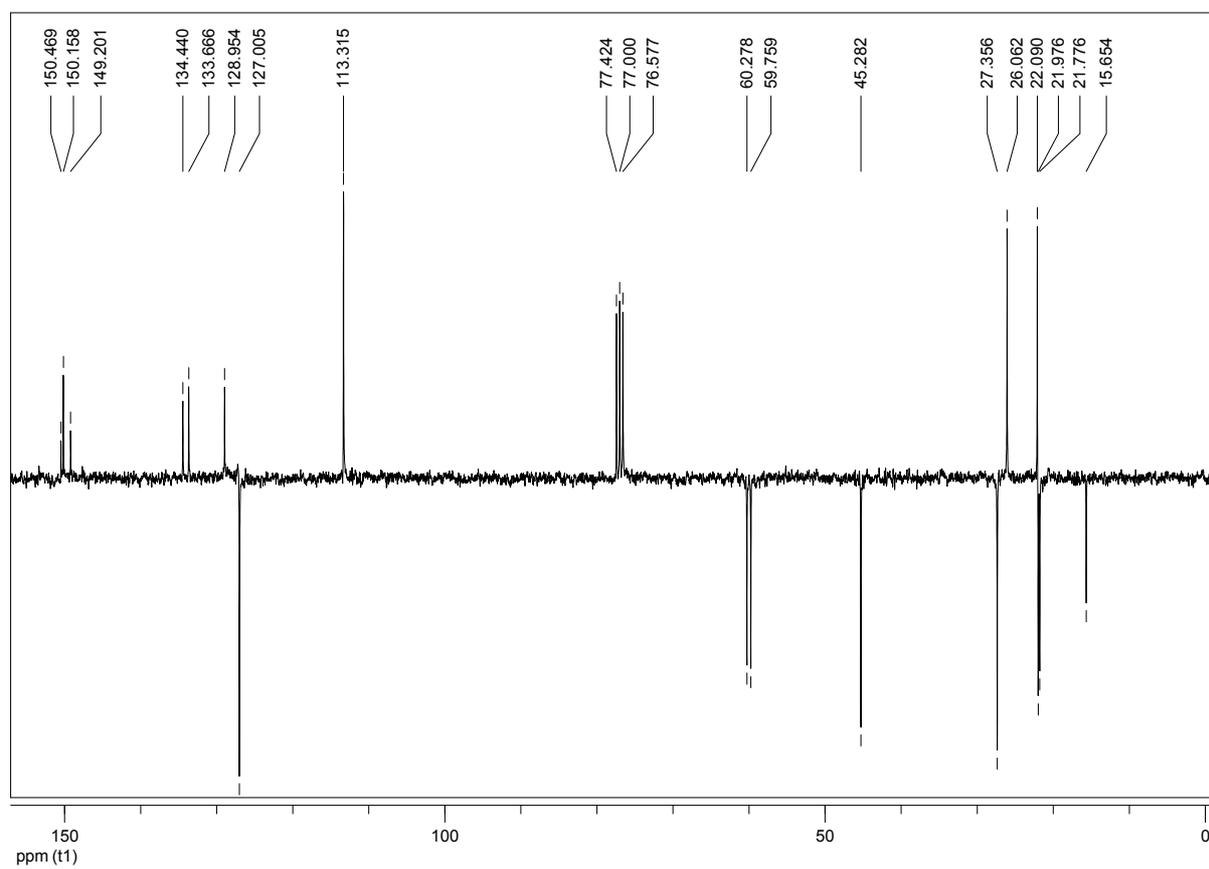
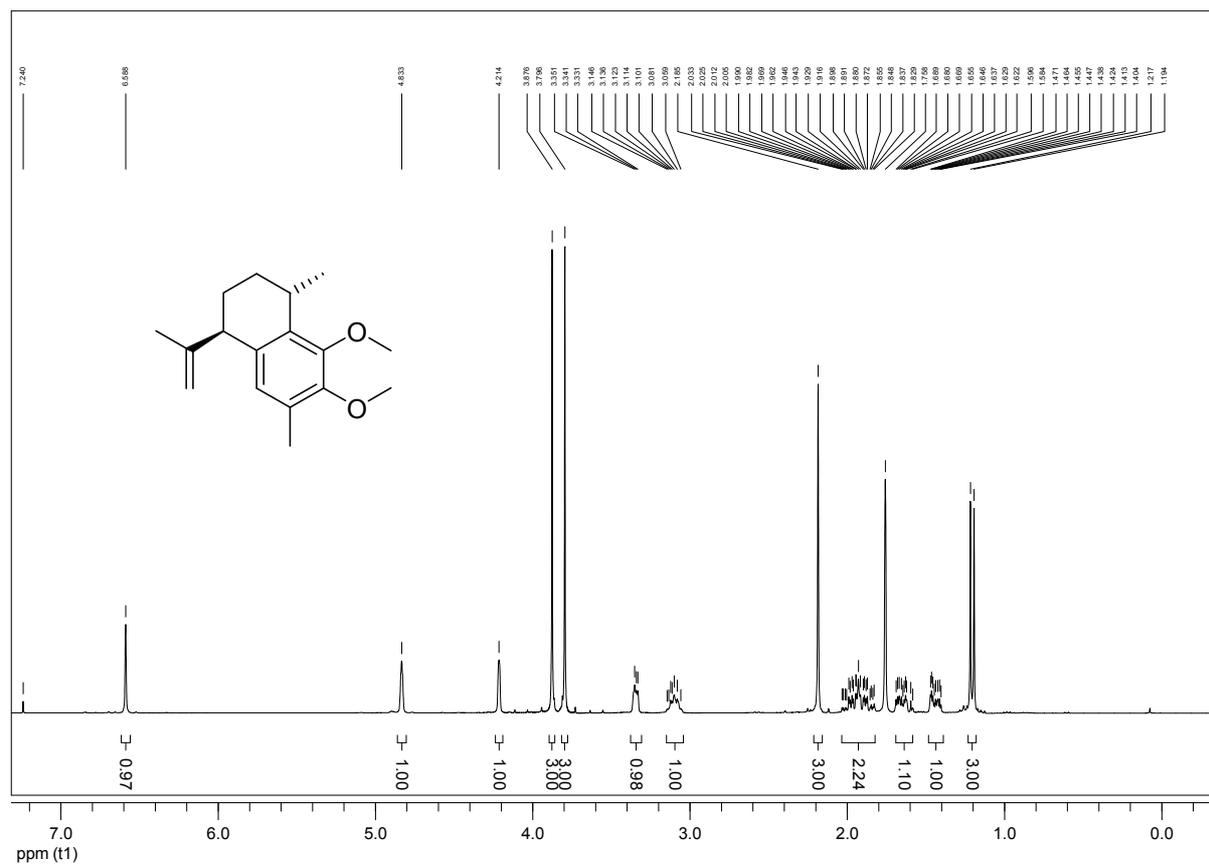
6.2 ^1H - UND ^{13}C -SPEKTREN AUSGEWÄHLTER VERBINDUNGEN ^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 18

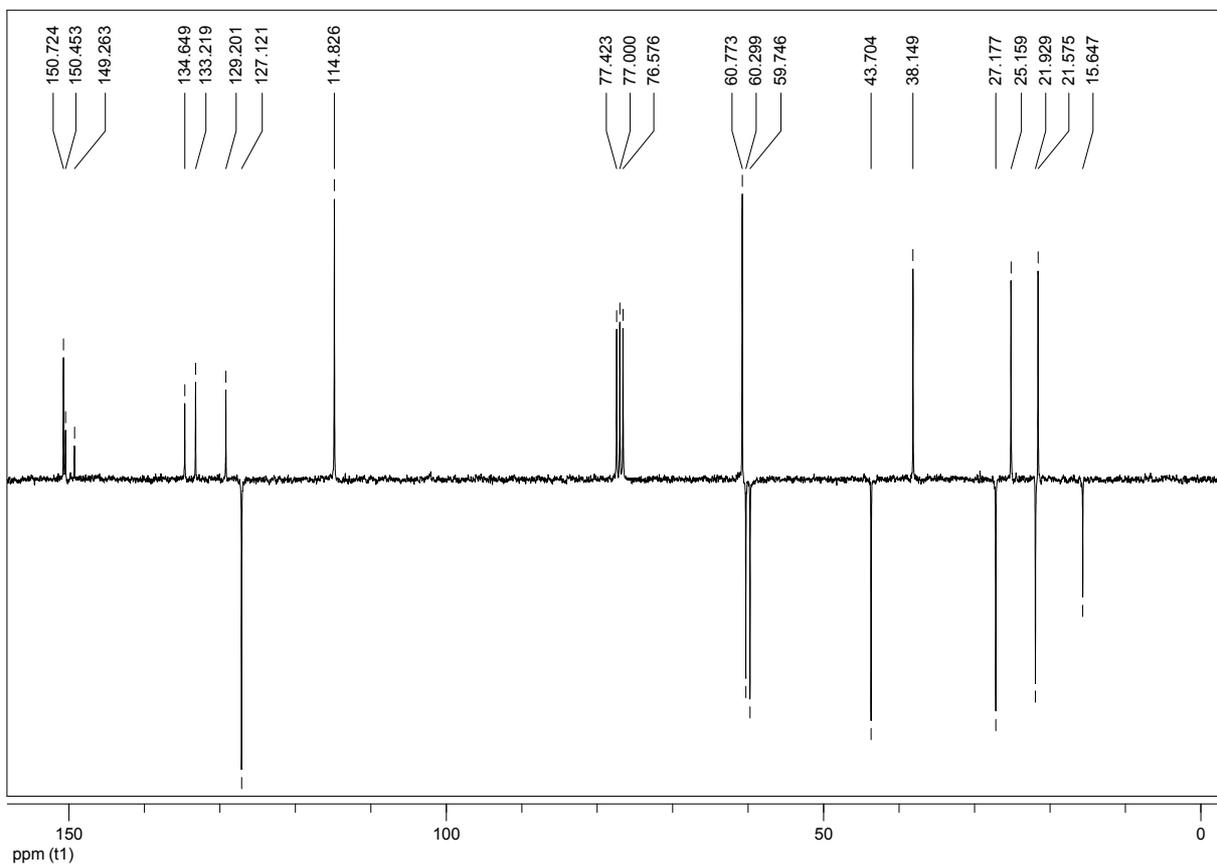
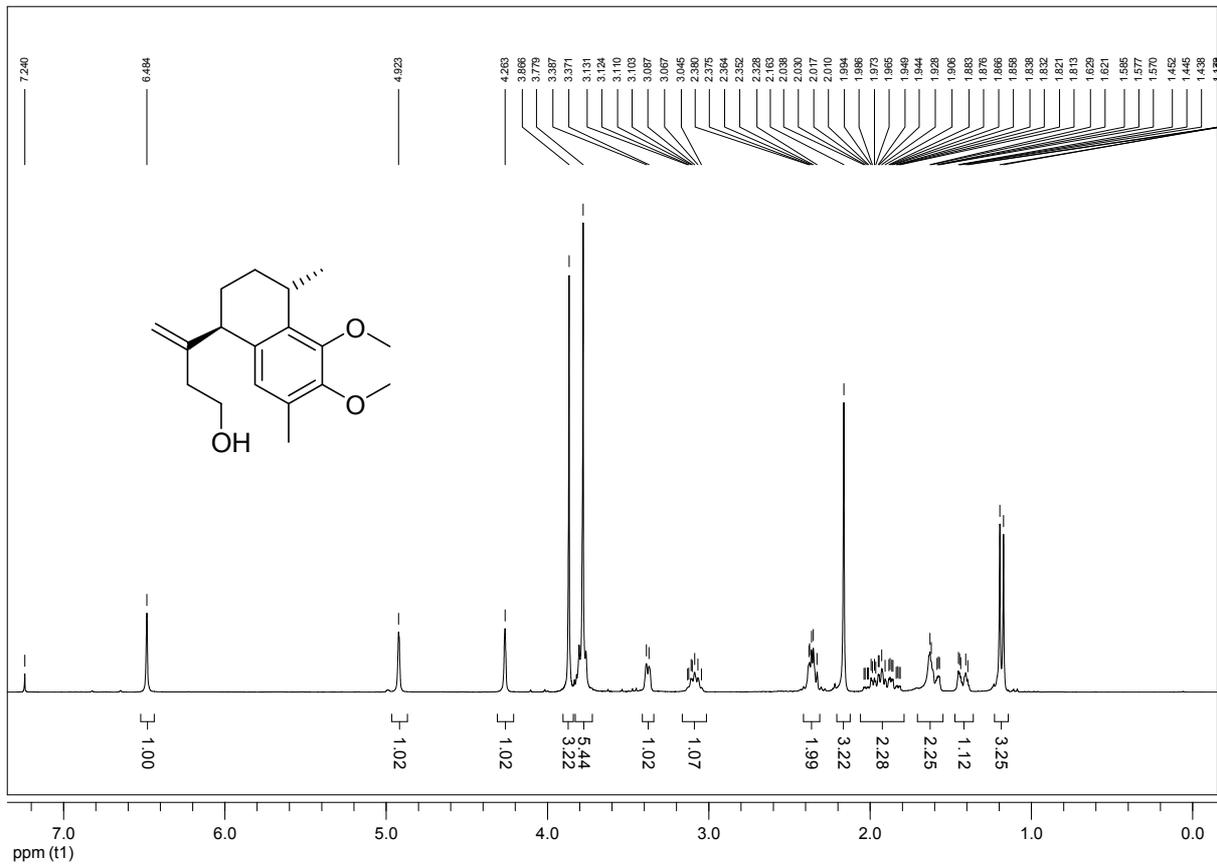
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 20

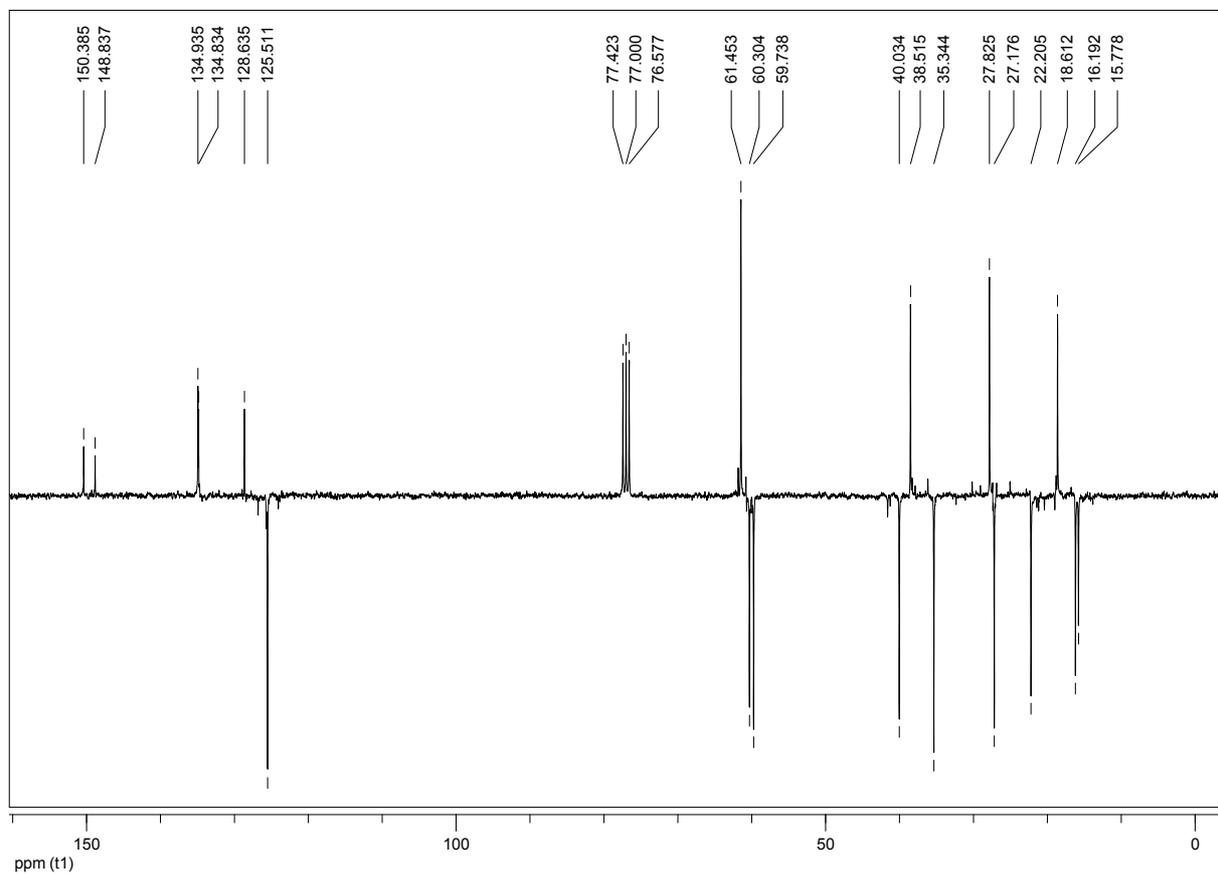
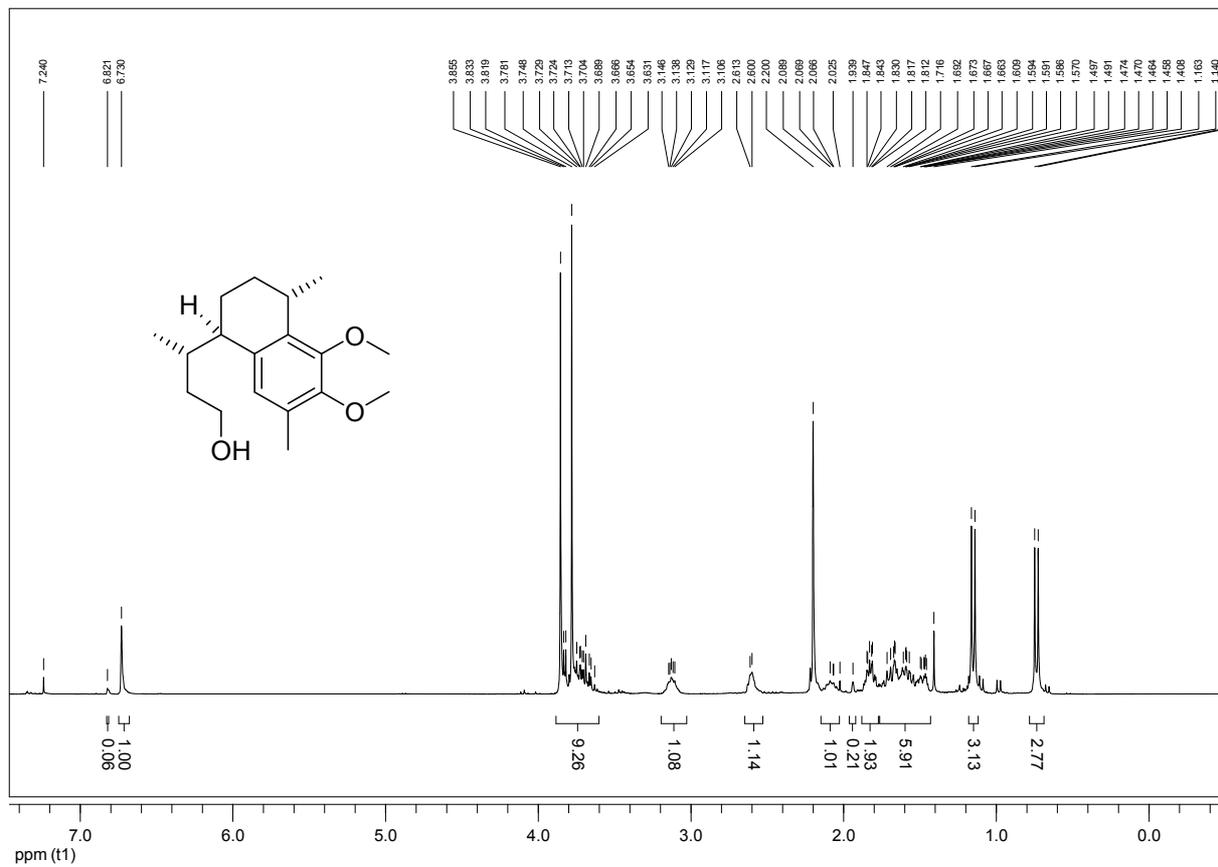
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 26

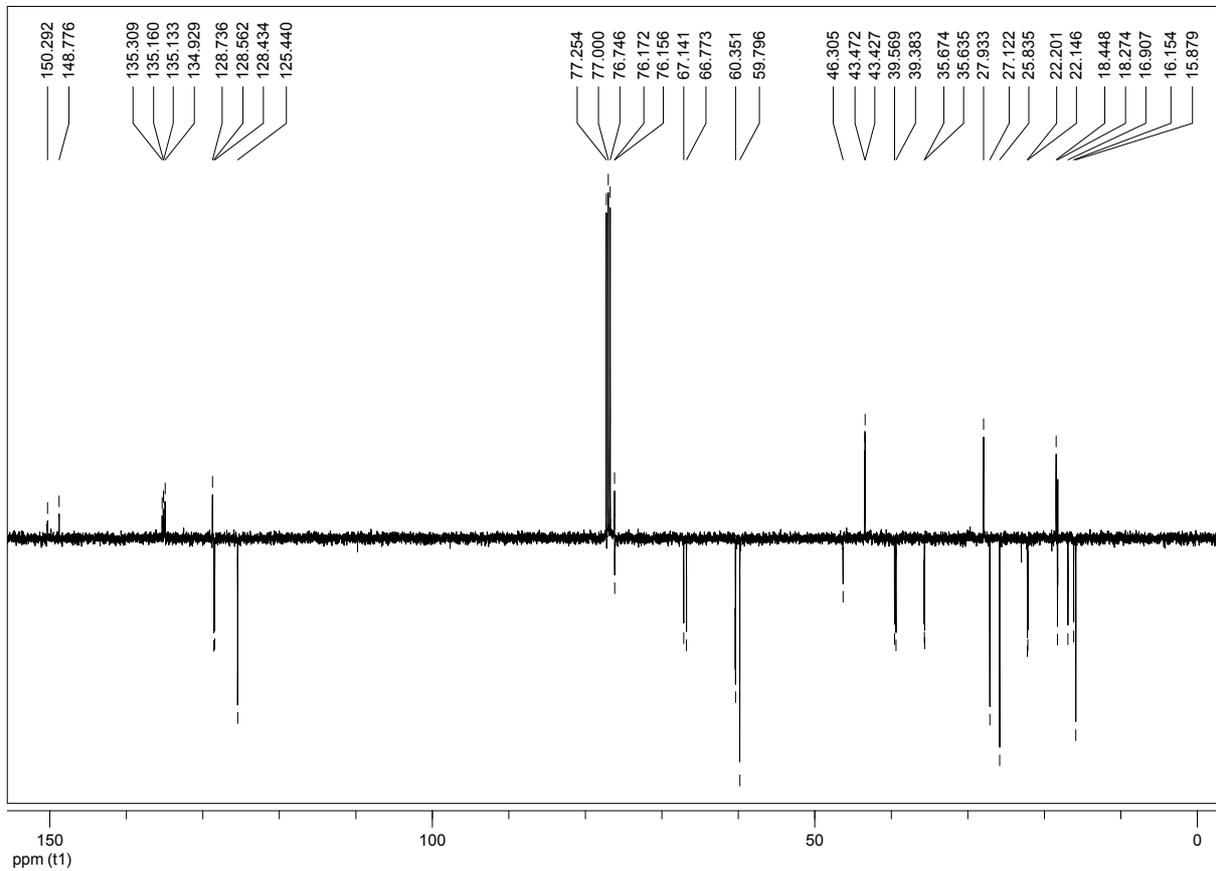
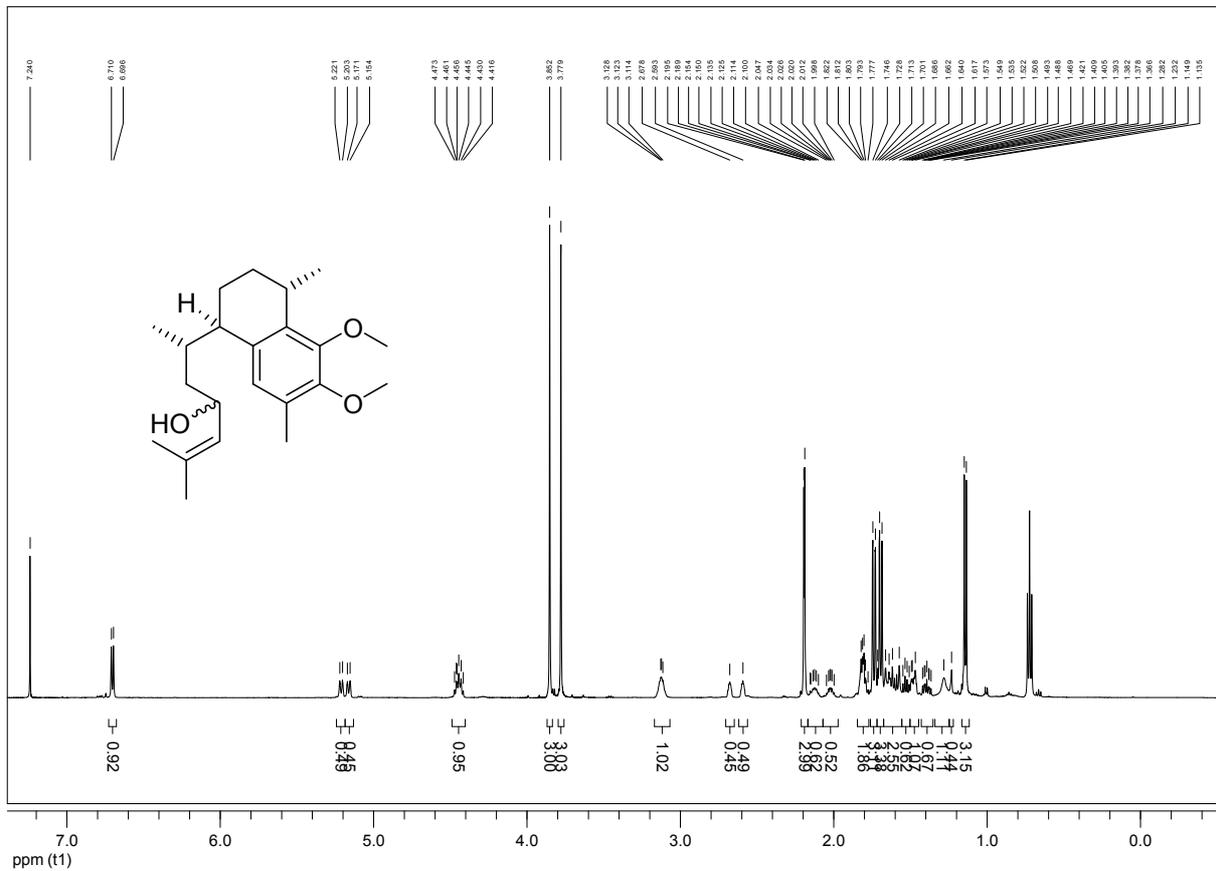
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 60

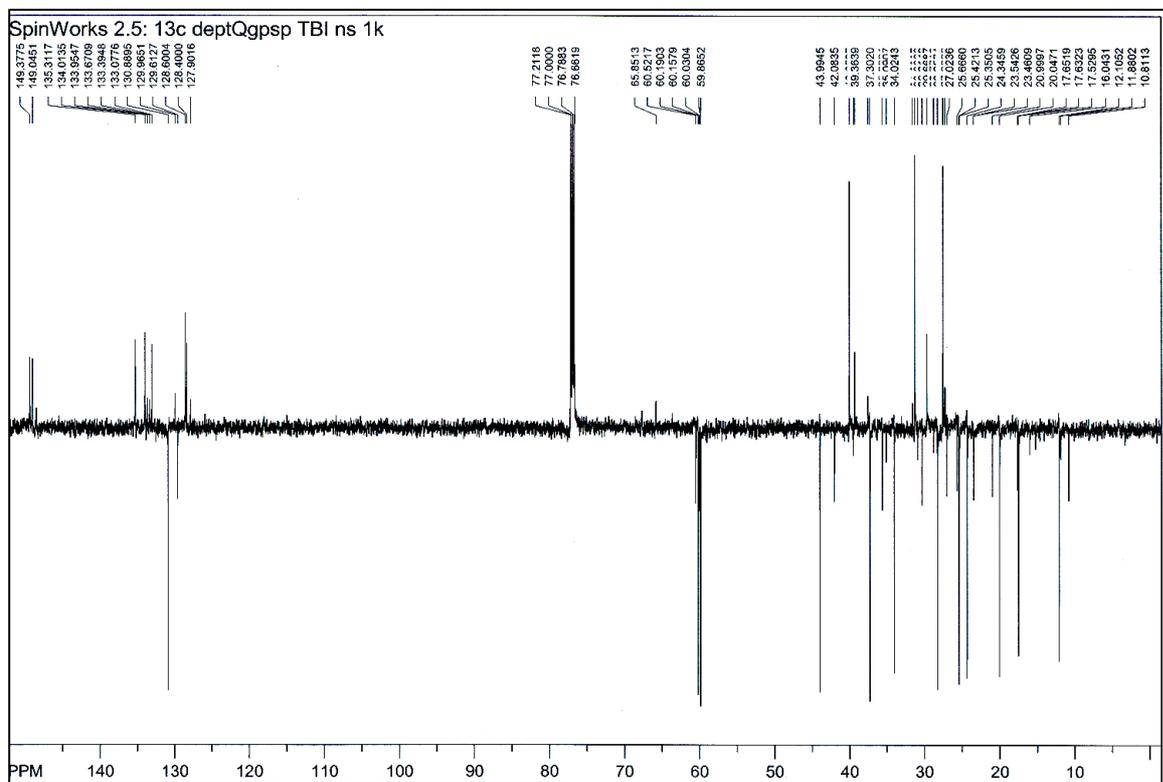
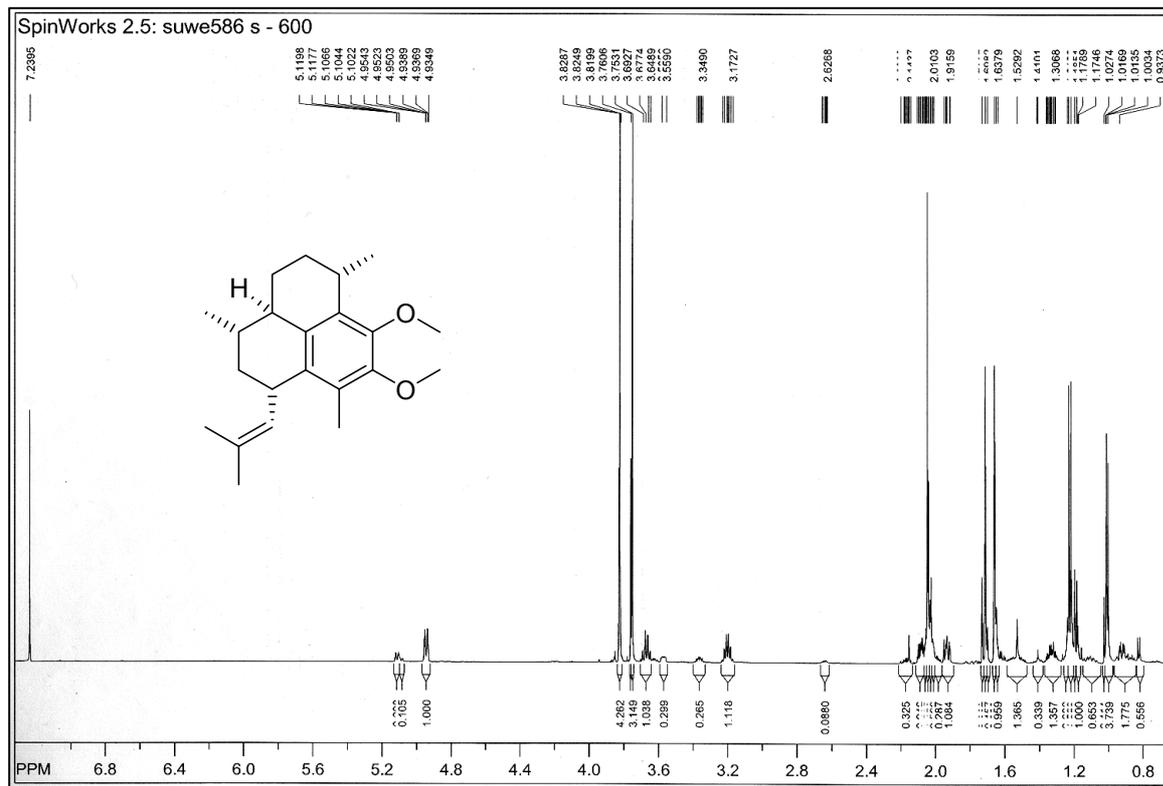
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 25

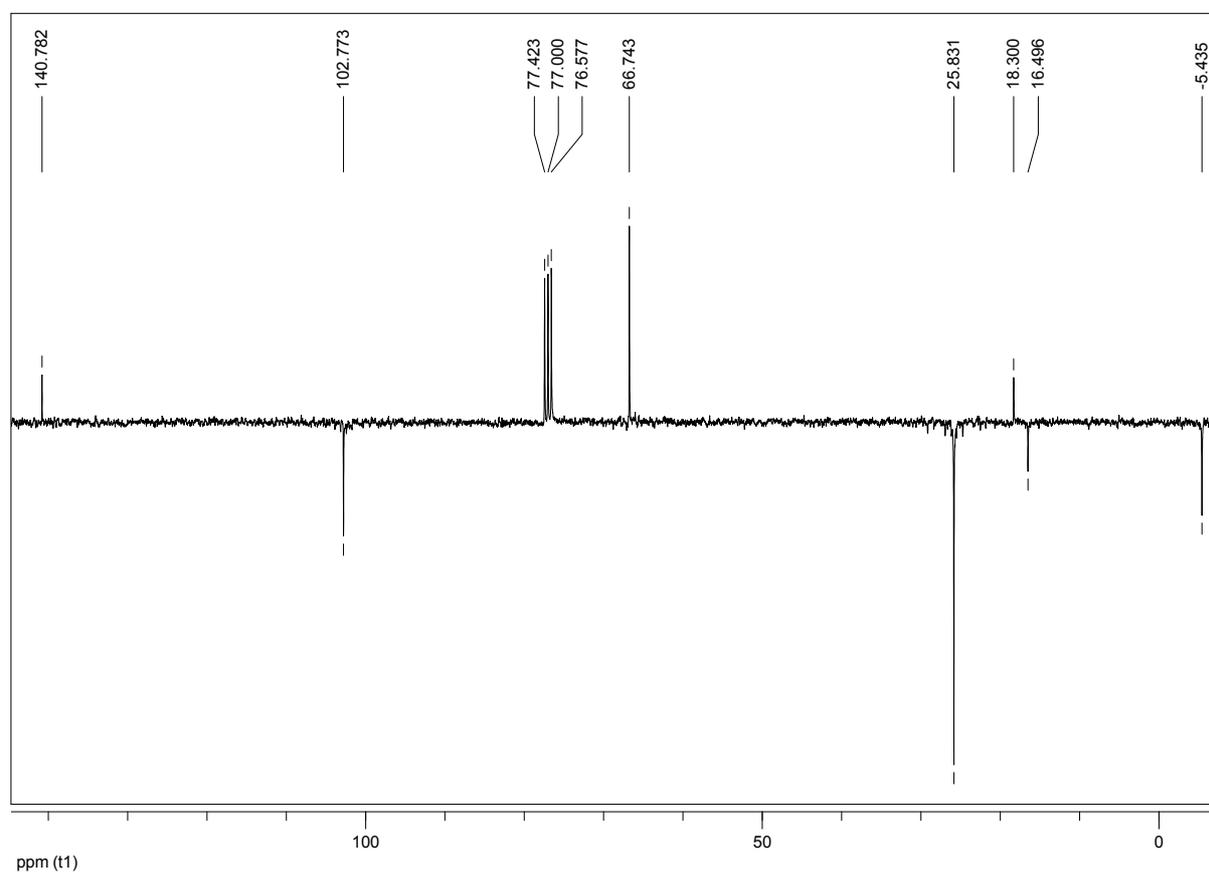
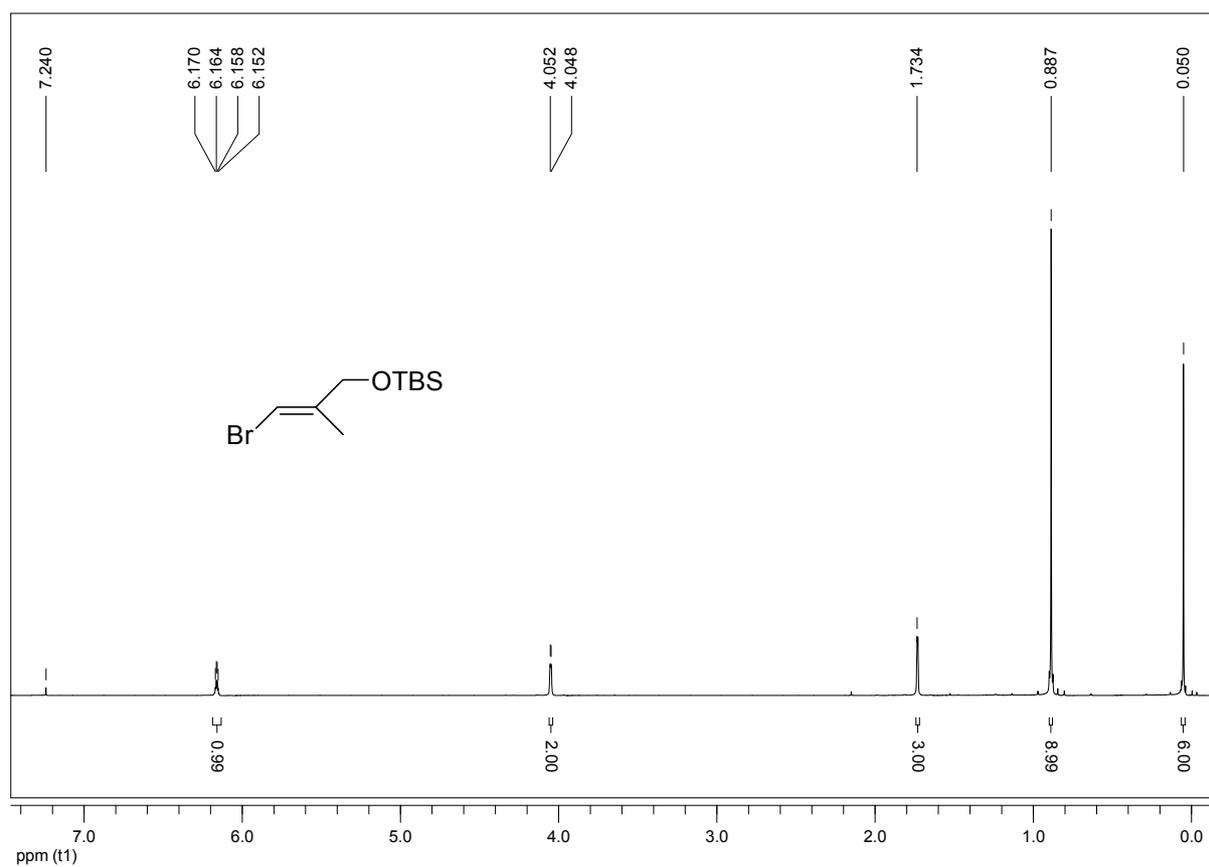
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 21a

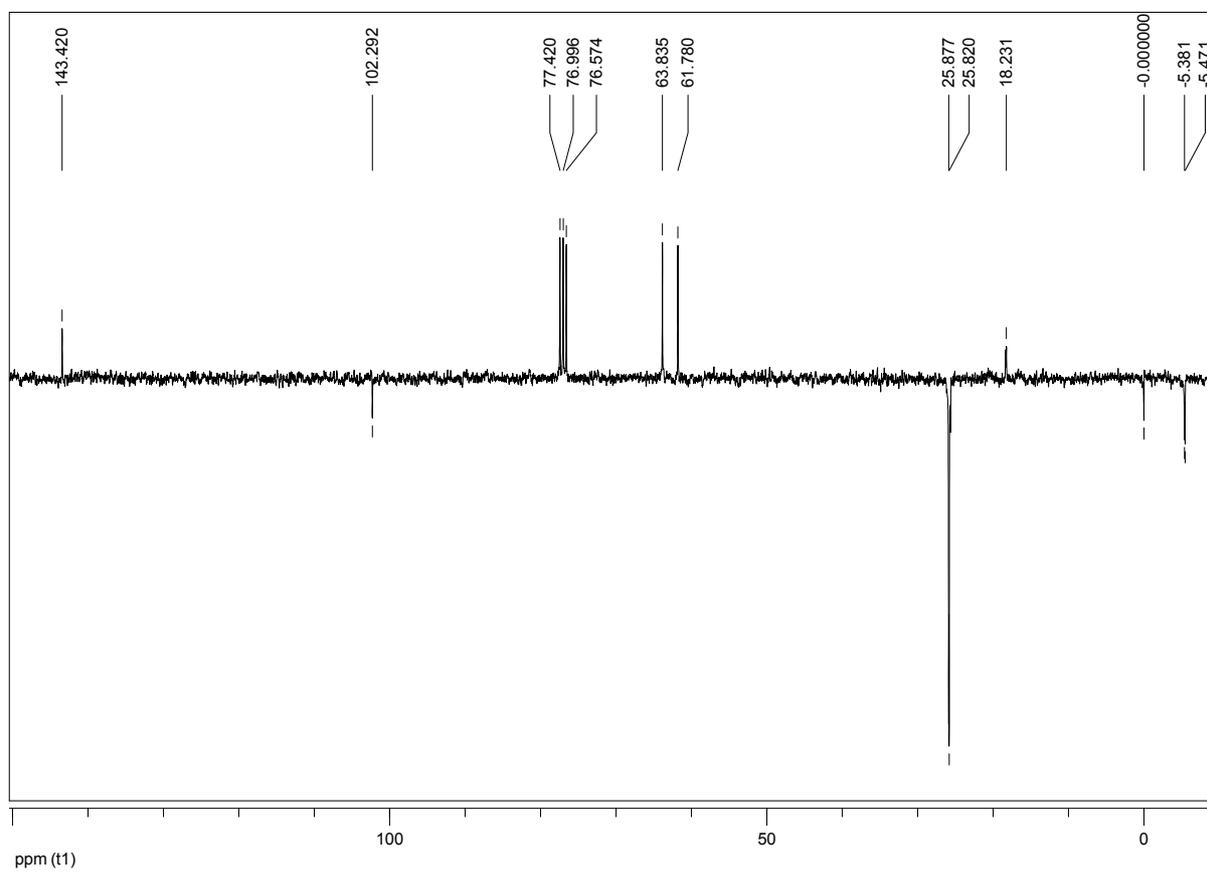
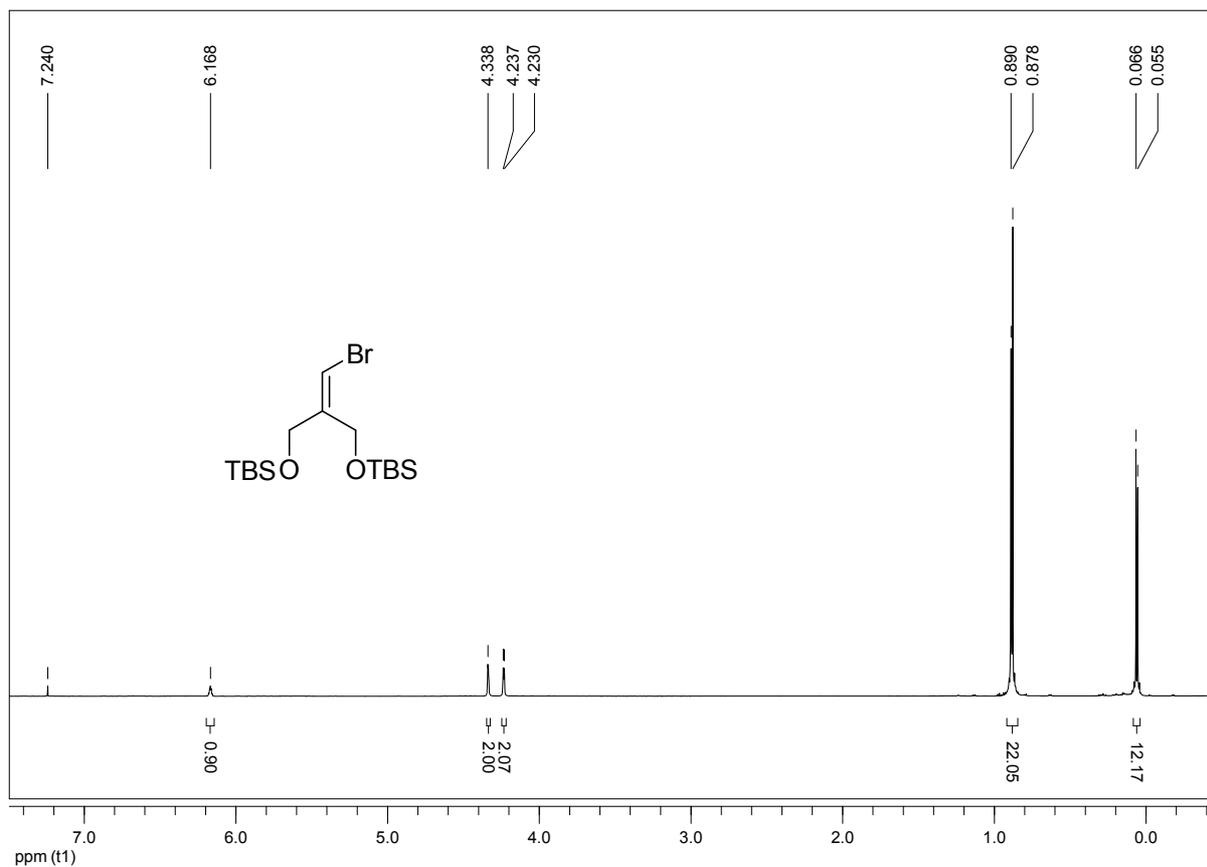
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 143

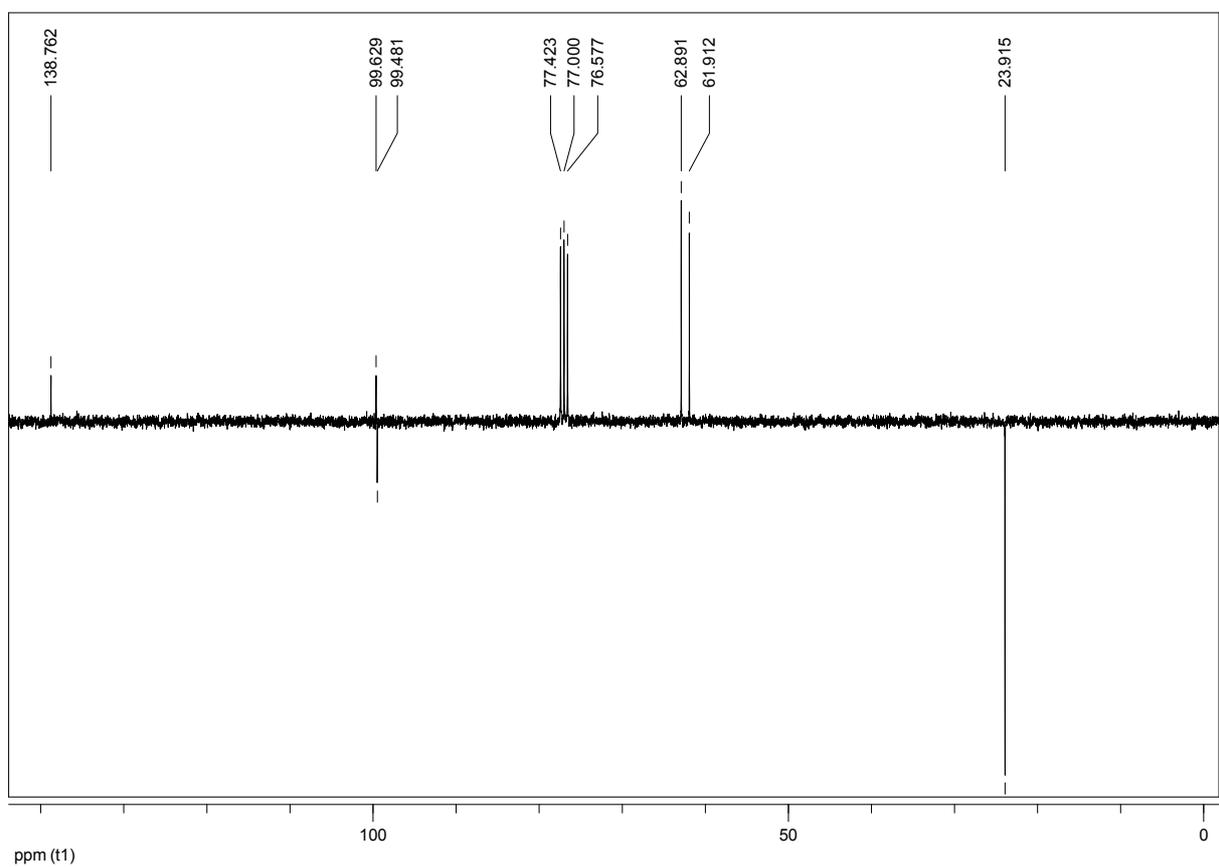
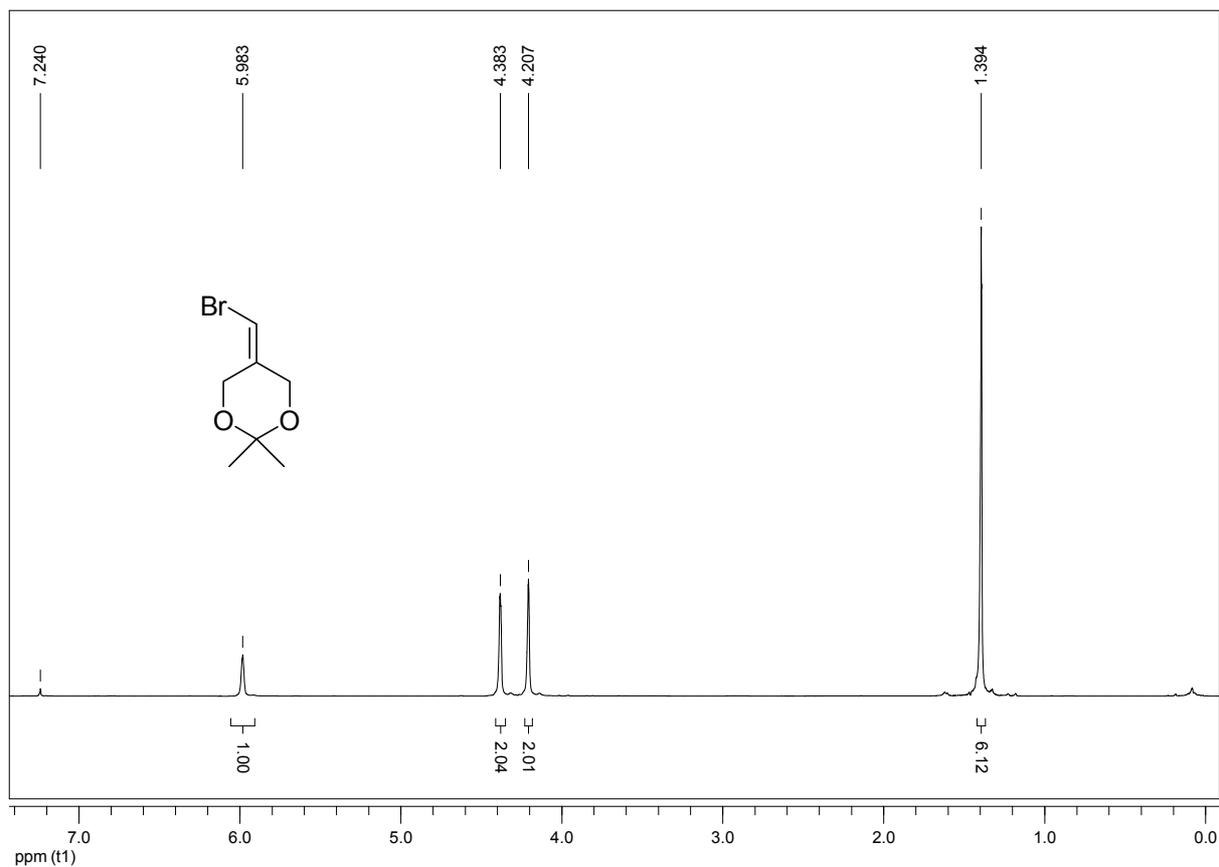
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 147

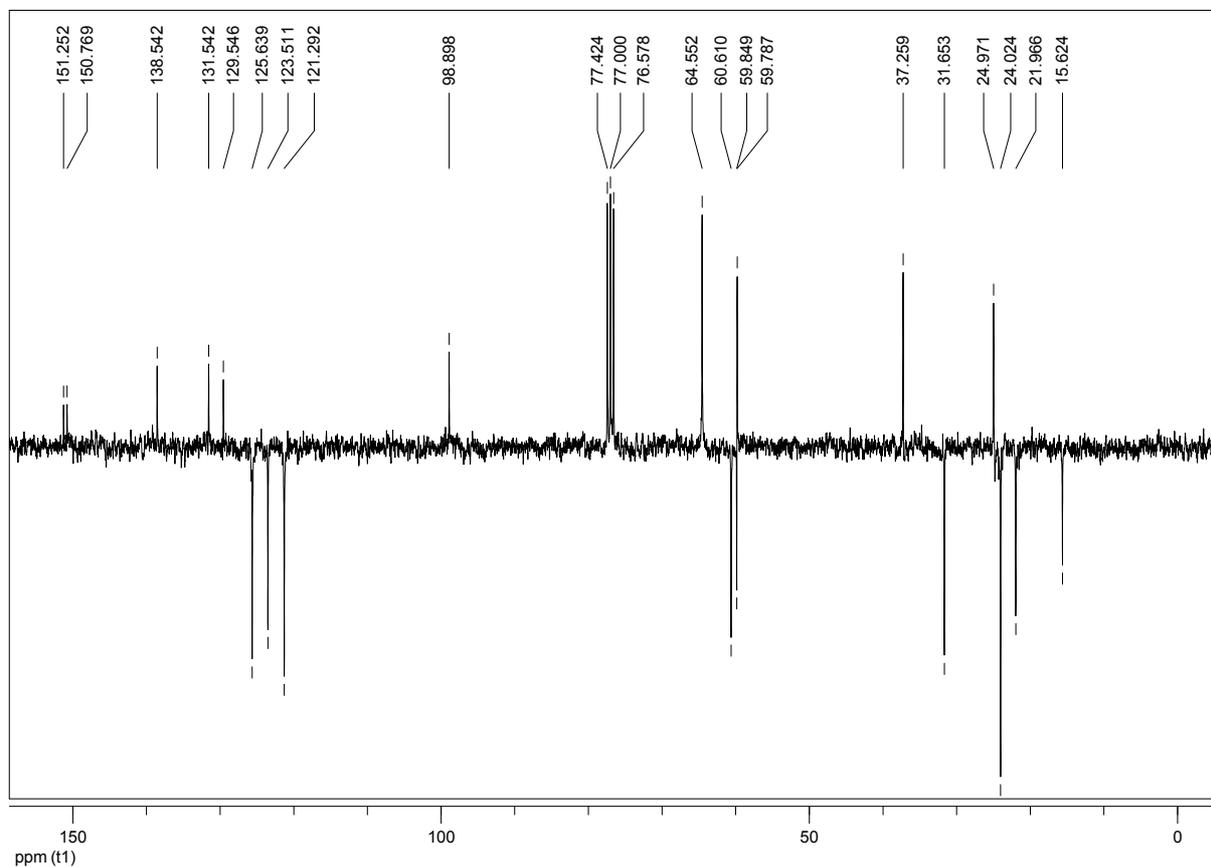
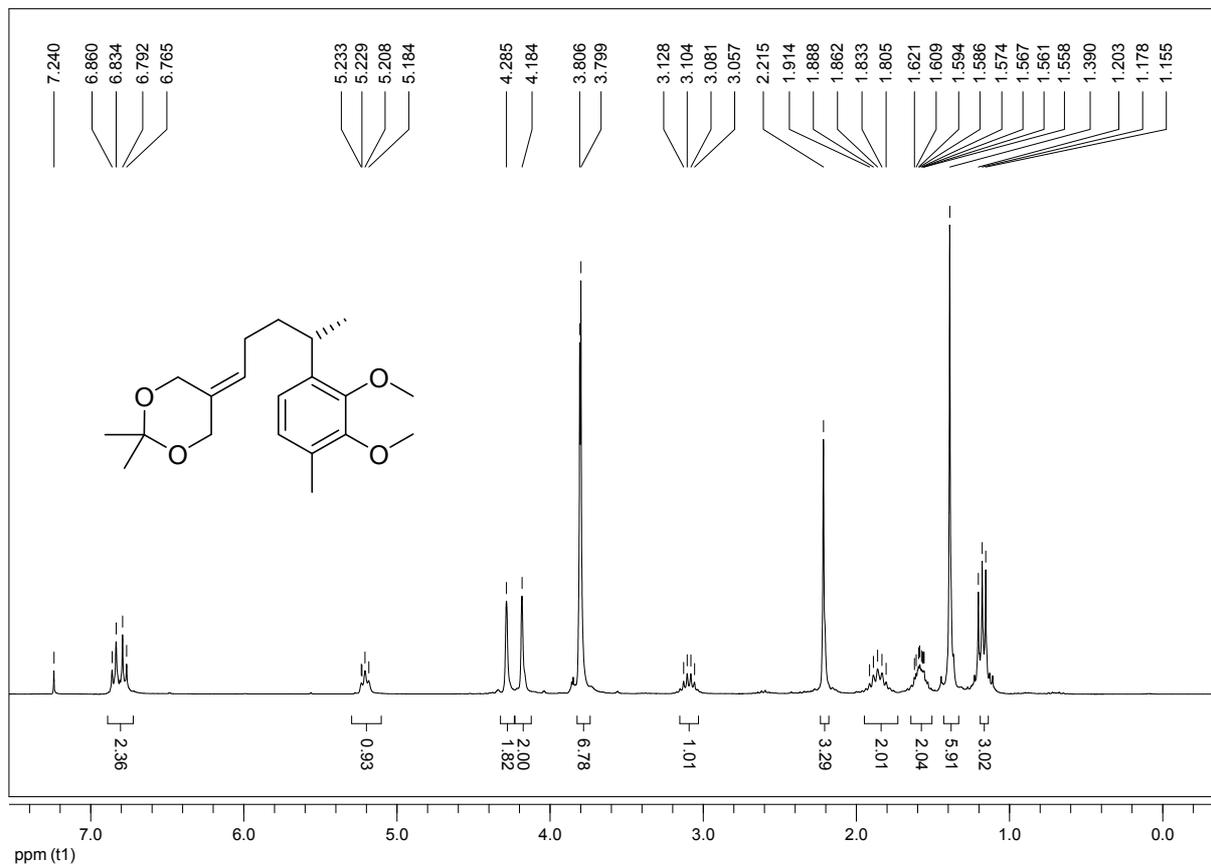
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 141

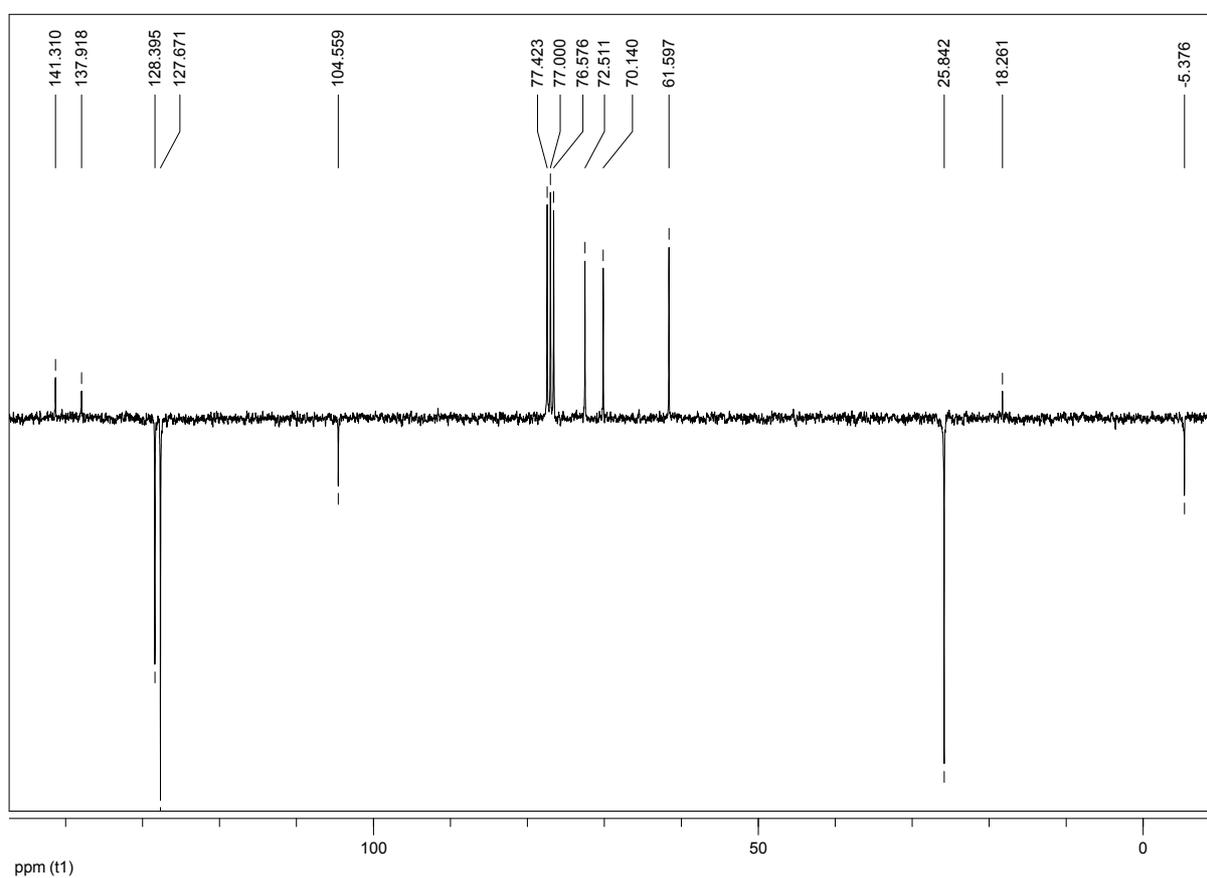
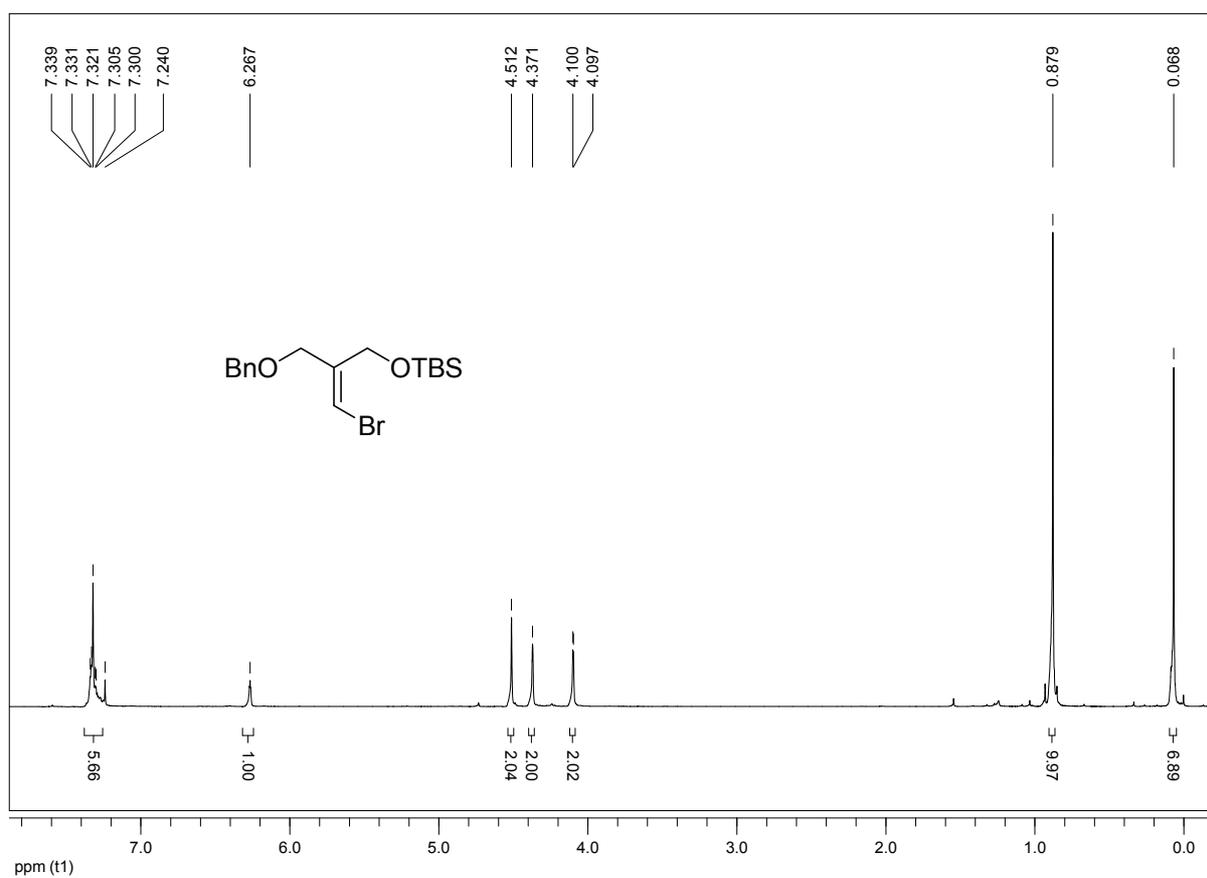
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 47

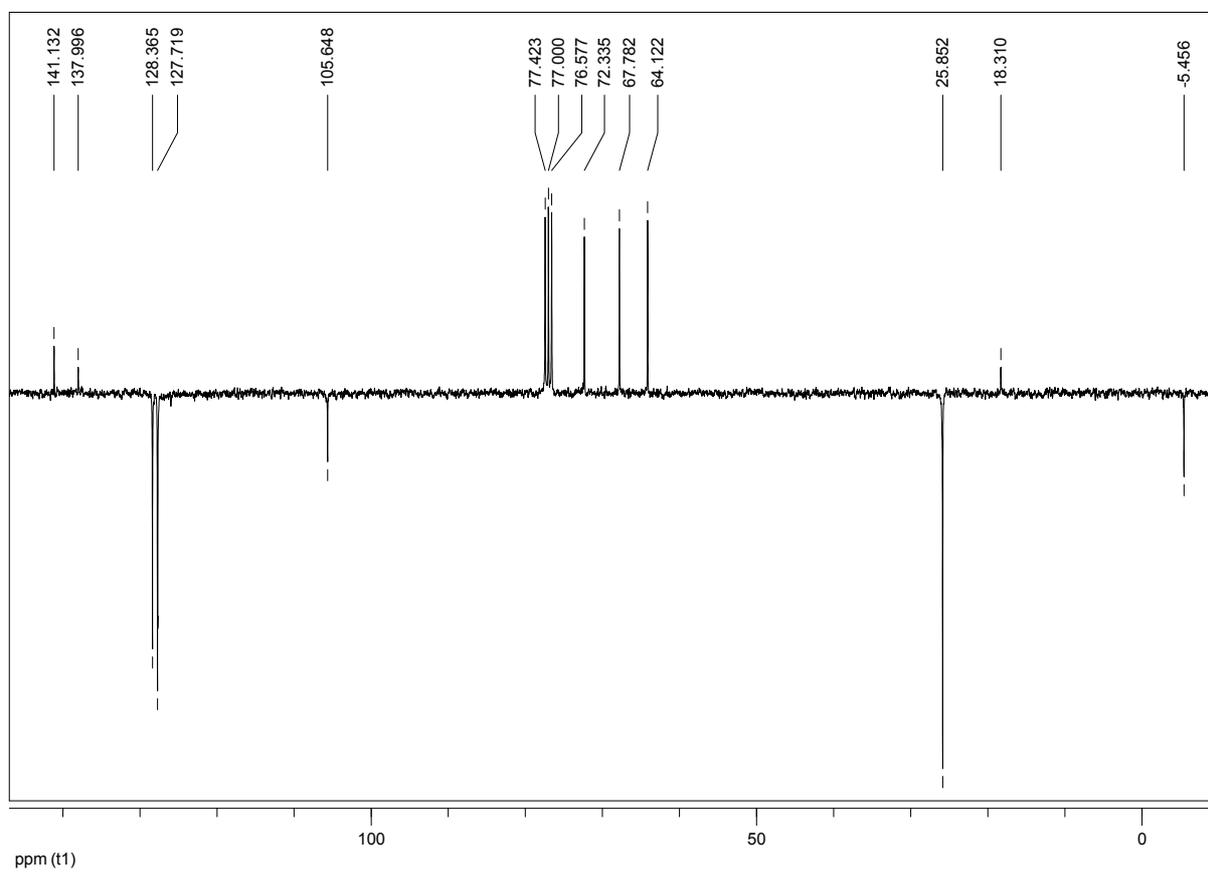
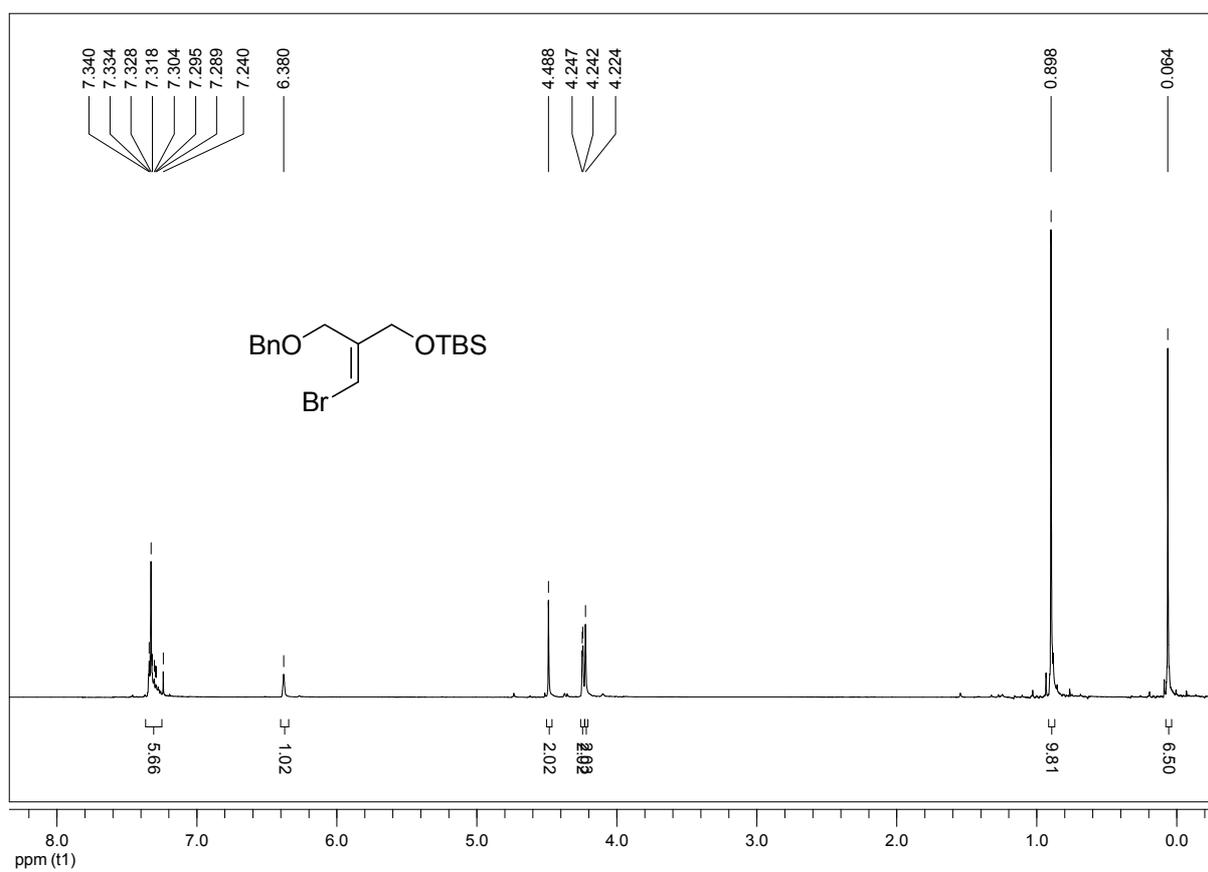
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 27

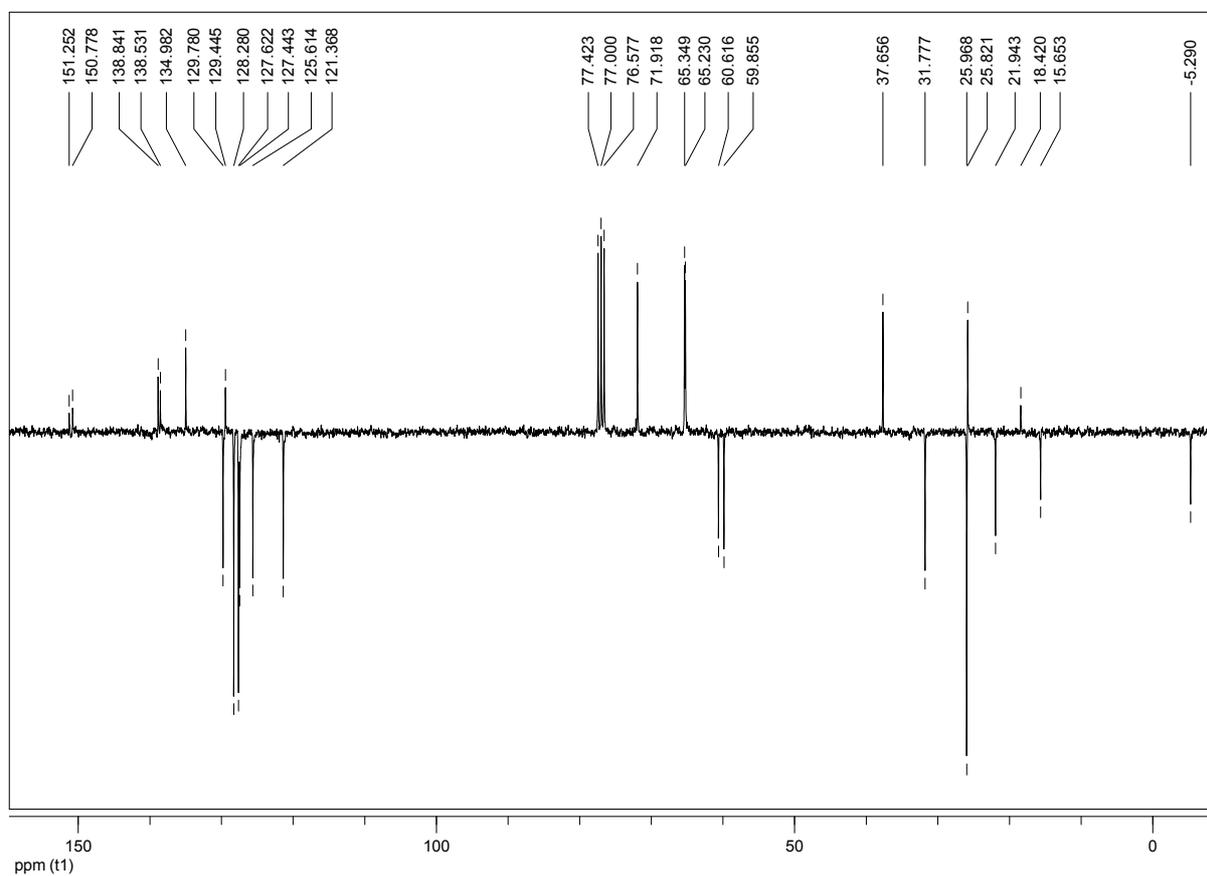
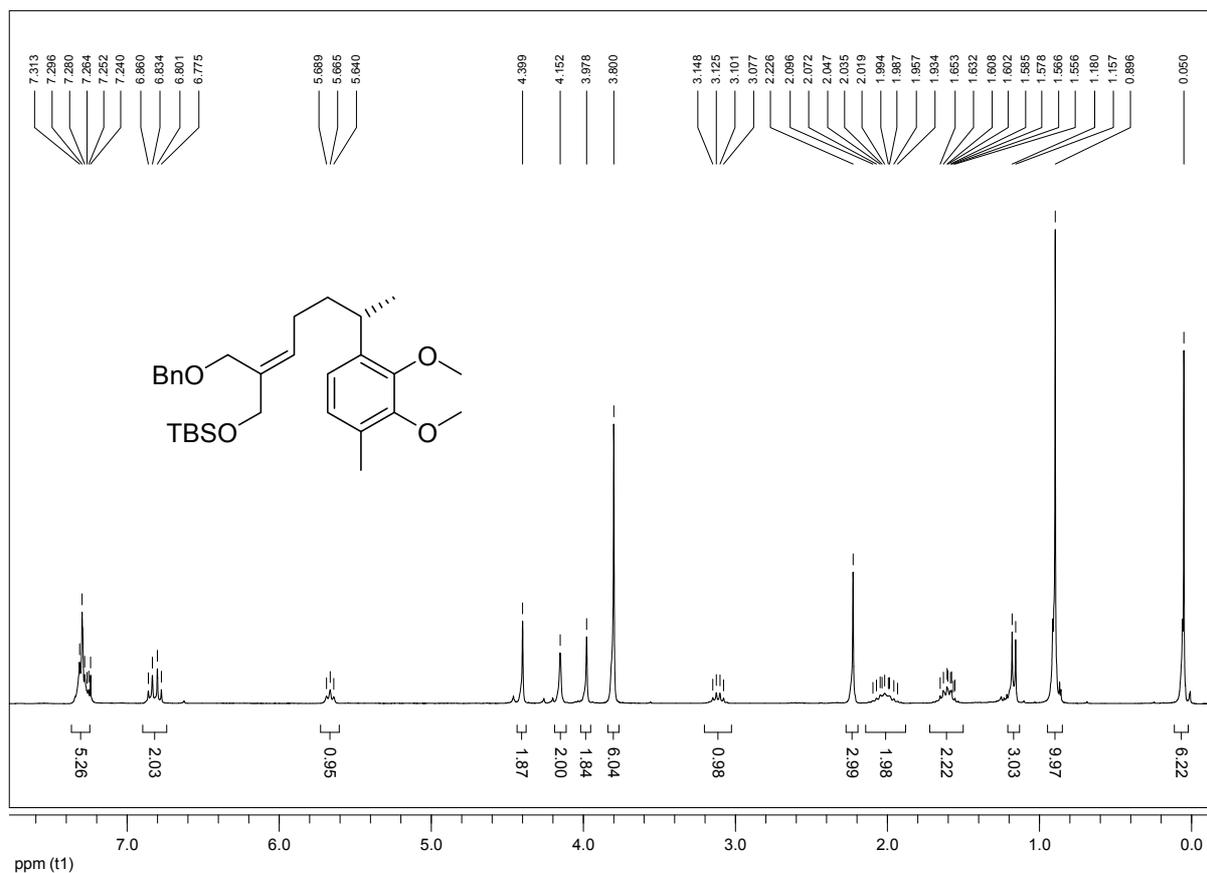
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 84

H- und ^{13}C -Spektren von Verbindung 83

^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 119

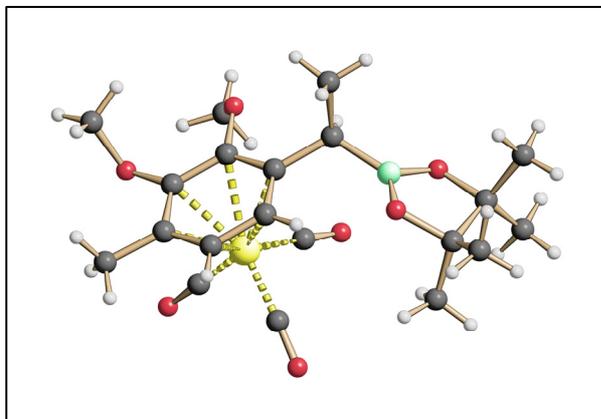
^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung *cis*-118

^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung *trans*-118

^1H - und ^{13}C -Spektren von Verbindung 121

6.3 RÖNTGENSTRUKTUR-DATEN

Daten der Röntgenstrukturanalyse für Verbindung 46



Empirical formula	C ₂₀ H ₂₇ B Cr O ₇
Formula weight	442.23
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 7.8913(3) Å alpha = 90 deg. b = 9.4563(5) Å beta = 90 deg. c = 29.9244(10) Å gamma = 90 deg.
Volume	2233.03(16) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.315 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.548 mm ⁻¹
F(000)	928
Crystal size	.3 x .3 x .07 mm
Theta range for data collection	2.26 to 27.00 deg.
Limiting indices	-7<=h<=10, -12<=k<=7, -37<=l<=38
Reflections collected/unique	9812/4809 [R(int) = 0.0492]
Reflection observed	[I>2sigma(I)] 3274
Completeness to theta = 27.00	99.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	4809/0/270
Goodness-of-fit on F ²	0.923
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0731
R indices (all data)	R1 = 0.0782, wR2 = 0.0799
Absolute structure parameter	-0.018(19)
Largest diff. peak and hole	0.414 and -0.335 e.Å ⁻³

Table 1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z2_b. U(eq) is defined as one third of the trace of the ortho-gonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
Cr (1)	-1820 (1)	5999 (1)	746 (1)	18 (1)
O (1)	-5383 (2)	5856 (2)	412 (1)	27 (1)
O (2)	-2171 (3)	9156 (2)	768 (1)	42 (1)
O (3)	-3030 (3)	5975 (3)	1696 (1)	39 (1)
O (4)	-845 (2)	2699 (2)	1054 (1)	22 (1)
O (5)	-2450 (2)	3011 (2)	214 (1)	21 (1)
O (6)	2510 (3)	7331 (2)	1487 (1)	45 (1)
O (7)	1336 (3)	6345 (2)	2103 (1)	41 (1)
C (1)	-4003 (4)	5907 (4)	551 (1)	20 (1)
C (2)	-2014 (3)	7933 (3)	763 (1)	28 (1)
C (3)	-2568 (3)	5970 (4)	1330 (1)	25 (1)
C (4)	-585 (3)	3864 (3)	796 (1)	17 (1)
C (5)	-2568 (4)	2331 (3)	1176 (1)	27 (1)
C (6)	-1314 (3)	4002 (3)	368 (1)	18 (1)
C (7)	-1616 (4)	1798 (3)	18 (1)	25 (1)
C (8)	-925 (4)	5176 (3)	85 (1)	19 (1)
C (9)	233 (3)	6185 (3)	244 (1)	18 (1)
C (10)	973 (3)	6038 (3)	673 (1)	19 (1)
C (11)	579 (4)	4910 (3)	956 (1)	17 (1)
C (12)	1362 (3)	4752 (3)	1415 (1)	19 (1)
C (13)	3002 (4)	3845 (3)	1374 (1)	29 (1)
C (14)	2397 (5)	8478 (3)	1818 (1)	37 (1)
C (15)	2126 (4)	7677 (4)	2255 (1)	40 (1)
C (16)	3781 (5)	7293 (5)	2490 (1)	62 (1)
C (17)	921 (5)	8325 (4)	2584 (1)	58 (1)
C (18)	906 (6)	9379 (4)	1671 (1)	83 (2)
C (19)	4007 (5)	9328 (4)	1785 (1)	74 (1)
C (20)	-1691 (4)	5279 (3)	-374 (1)	26 (1)
B (1)	1742 (4)	6175 (4)	1665 (1)	25 (1)

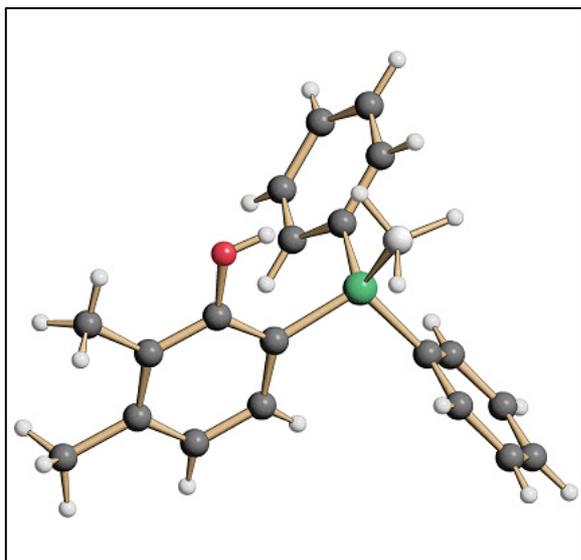
Table 2. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for z2_b. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cr (1)	19 (1)	15 (1)	19 (1)	0 (1)	2 (1)	2 (1)
O (1)	18 (1)	28 (1)	36 (1)	3 (1)	-1 (1)	1 (1)
O (2)	56 (1)	16 (1)	55 (2)	-2 (1)	-3 (1)	3 (1)
O (3)	43 (1)	53 (2)	22 (1)	-3 (1)	7 (1)	15 (2)
O (4)	22 (1)	17 (1)	27 (1)	4 (1)	2 (1)	-2 (1)
O (5)	19 (1)	20 (1)	24 (1)	-9 (1)	0 (1)	-1 (1)
O (6)	75 (2)	34 (1)	26 (1)	-5 (1)	-8 (1)	-23 (1)
O (7)	61 (2)	35 (2)	26 (1)	-8 (1)	3 (1)	-5 (1)
C (1)	25 (2)	13 (2)	22 (2)	-2 (2)	7 (1)	3 (2)
C (2)	26 (2)	25 (2)	31 (2)	3 (2)	0 (2)	1 (2)
C (3)	21 (2)	26 (2)	28 (2)	-6 (2)	-4 (1)	10 (2)
C (4)	15 (1)	15 (2)	20 (2)	2 (2)	6 (1)	3 (1)
C (5)	26 (2)	22 (2)	33 (2)	5 (2)	7 (2)	-6 (2)
C (6)	16 (2)	18 (2)	19 (2)	-4 (2)	2 (1)	1 (2)
C (7)	26 (2)	18 (2)	31 (2)	-10 (2)	4 (2)	1 (2)
C (8)	20 (2)	20 (2)	19 (2)	-1 (2)	-1 (1)	6 (1)
C (9)	20 (2)	17 (2)	18 (2)	5 (2)	5 (1)	0 (1)
C (10)	15 (1)	19 (2)	22 (2)	-1 (2)	4 (1)	1 (1)
C (11)	17 (2)	14 (2)	19 (2)	1 (1)	1 (1)	4 (1)
C (12)	17 (2)	26 (2)	15 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (1)
C (13)	36 (2)	29 (2)	23 (2)	3 (2)	-6 (2)	5 (2)
C (14)	53 (2)	23 (2)	34 (2)	-8 (2)	-7 (2)	-7 (2)
C (15)	59 (3)	33 (2)	27 (2)	-13 (2)	-1 (2)	-2 (2)
C (16)	54 (2)	92 (4)	41 (2)	-1 (3)	-4 (2)	20 (3)
C (17)	57 (2)	73 (3)	44 (2)	-28 (2)	11 (2)	0 (2)
C (18)	119 (4)	60 (3)	69 (3)	1 (3)	-35 (3)	29 (3)
C (19)	102 (3)	64 (3)	56 (3)	-5 (3)	-5 (3)	-42 (3)
C (20)	31 (2)	27 (2)	19 (2)	0 (2)	-2 (2)	-3 (2)
B (1)	26 (2)	28 (2)	20 (2)	1 (2)	-2 (2)	2 (2)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z2_b.

	x	y	z	U (eq)
H (5A)	-3087	3121	1338	41
H (5B)	-2558	1490	1367	41
H (5C)	-3223	2135	905	41
H (7A)	-871	2111	-225	38
H (7B)	-2469	1146	-101	38
H (7C)	-943	1316	247	38
H (9)	523	6972	63	22
H (10)	1763	6730	771	22
H (12)	542	4207	1603	23
H (13A)	2716	2914	1251	44
H (13B)	3514	3728	1670	44
H (13C)	3807	4320	1175	44
H (16A)	3544	6645	2738	93
H (16B)	4316	8154	2606	93
H (16C)	4546	6834	2276	93
H (17A)	-188	8452	2442	87
H (17B)	1358	9246	2680	87
H (17C)	805	7702	2843	87
H (18A)	1017	9599	1352	124
H (18B)	890	10259	1843	124
H (18C)	-151	8859	1721	124
H (19A)	4978	8723	1856	111
H (19B)	3962	10119	1996	111
H (19C)	4128	9694	1480	111
H (20A)	-1540	6240	-490	38
H (20B)	-2904	5059	-358	38
H (20C)	-1130	4604	-574	38

Daten der Röntgenstrukturanalyse für Verbindung 160



Empirical formula	C ₂₀ H ₂₂ B O P
Formula weight	320.16
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Pna21
Unit cell dimensions	a = 18.8091(8) Å alpha = 90 deg. b = 12.9232(6) Å beta = 90 deg. c = 7.2675(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1766.54(13) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.204 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.157 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	.2 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	1.91 to 26.99 deg.
Limiting indices	-24 ≤ h ≤ 19, -16 ≤ k ≤ 15, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected/unique	9297/3820 [R(int) = 0.0509]
Reflection observed [I > 2σ(I)]	2794
Completeness to theta = 26.99	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3820/1/296
Goodness-of-fit on F ²	0.923
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0384, wR2 = 0.0620
R indices (all data)	R1 = 0.0642, wR2 = 0.0668
Absolute structure parameter	0.09(8)
Largest diff. peak and hole	0.343 and -0.262 e.Å ⁻³

Table 1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters $A^2 \times 10^3$ for $z2_b$. $U(eq)$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
P (1)	-7199 (1)	-10056 (1)	-5427 (1)	19 (1)
O (1)	-8782 (1)	-9808 (1)	-4274 (2)	32 (1)
C (1)	-7943 (1)	-9614 (1)	-6795 (3)	18 (1)
C (2)	-8627 (1)	-9521 (2)	-6046 (3)	22 (1)
C (3)	-9190 (1)	-9108 (2)	-7045 (3)	24 (1)
C (4)	-9066 (1)	-8782 (2)	-8863 (3)	26 (1)
C (5)	-8395 (1)	-8902 (2)	-9633 (3)	28 (1)
C (6)	-7842 (1)	-9304 (2)	-8620 (3)	23 (1)
C (7)	-9652 (2)	-8291 (2)	-9982 (4)	43 (1)
C (8)	-9915 (1)	-8997 (2)	-6182 (5)	37 (1)
C (9)	-6544 (1)	-10497 (2)	-7073 (3)	21 (1)
C (10)	-6652 (1)	-11436 (2)	-7944 (3)	29 (1)
C (11)	-6172 (1)	-11810 (2)	-9217 (3)	36 (1)
C (12)	-5566 (1)	-11248 (2)	-9612 (3)	35 (1)
C (13)	-5447 (1)	-10318 (2)	-8748 (3)	33 (1)
C (14)	-5934 (1)	-9936 (2)	-7491 (3)	25 (1)
C (15)	-6826 (1)	-8910 (1)	-4364 (3)	18 (1)
C (16)	-6486 (1)	-9010 (2)	-2669 (3)	23 (1)
C (17)	-6177 (1)	-8146 (2)	-1849 (3)	28 (1)
C (18)	-6205 (1)	-7198 (2)	-2699 (3)	27 (1)
C (19)	-6545 (1)	-7093 (2)	-4387 (3)	26 (1)
C (20)	-6857 (1)	-7943 (2)	-5214 (3)	23 (1)
B (1)	-7412 (2)	-11124 (2)	-3660 (4)	28 (1)

Table 2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z2. b. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
P (1)	20 (1)	19 (1)	18 (1)	1 (1)	-2 (1)	0 (1)
O (1)	24 (1)	47 (1)	25 (1)	2 (1)	3 (1)	0 (1)
C (1)	22 (1)	12 (1)	21 (1)	-2 (1)	-2 (1)	-2 (1)
C (2)	23 (1)	18 (1)	25 (1)	-4 (1)	-1 (1)	-2 (1)
C (3)	22 (1)	18 (1)	32 (1)	-6 (1)	-4 (1)	-2 (1)
C (4)	23 (1)	19 (1)	36 (1)	-2 (1)	-9 (1)	1 (1)
C (5)	36 (2)	23 (1)	24 (1)	4 (1)	-6 (1)	-2 (1)
C (6)	22 (1)	20 (1)	26 (1)	1 (1)	2 (1)	-1 (1)
C (7)	32 (2)	46 (2)	50 (2)	5 (1)	-16 (1)	5 (1)
C (8)	22 (1)	41 (2)	48 (2)	-6 (1)	-1 (1)	2 (1)
C (9)	22 (1)	21 (1)	20 (1)	2 (1)	-5 (1)	6 (1)
C (10)	27 (1)	28 (1)	34 (1)	-2 (1)	1 (1)	-2 (1)
C (11)	46 (2)	26 (1)	36 (2)	-9 (1)	2 (1)	6 (1)
C (12)	35 (2)	36 (1)	34 (1)	-1 (1)	11 (1)	12 (1)
C (13)	25 (1)	36 (1)	37 (1)	-1 (1)	3 (1)	5 (1)
C (14)	24 (1)	24 (1)	26 (1)	-3 (1)	2 (1)	1 (1)
C (15)	16 (1)	20 (1)	19 (1)	-3 (1)	2 (1)	1 (1)
C (16)	23 (1)	24 (1)	21 (1)	2 (1)	-3 (1)	2 (1)
C (17)	23 (1)	32 (1)	28 (1)	-4 (1)	-7 (1)	1 (1)
C (18)	23 (1)	25 (1)	33 (1)	-9 (1)	-2 (1)	-2 (1)
C (19)	24 (1)	20 (1)	33 (1)	2 (1)	-2 (1)	1 (1)
C (20)	23 (1)	24 (1)	21 (1)	0 (1)	-2 (1)	1 (1)
B (1)	38 (2)	25 (1)	22 (1)	4 (1)	-3 (1)	-5 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z2_b.

	x	y	z	U (eq)
H (1)	-7729 (10)	-10762 (15)	-2550 (30)	29 (6)
H (2)	-6575 (10)	-6493 (16)	-5010 (30)	28 (6)
H (3)	-4998 (13)	-9904 (19)	-9070 (40)	62 (8)
H (4)	-7387 (10)	-9321 (13)	-9190 (30)	21 (5)
H (5)	-5835 (10)	-9306 (16)	-6960 (30)	26 (6)
H (6)	-9924 (14)	-9160 (20)	-4900 (50)	75 (11)
H (7)	-6912 (12)	-11430 (16)	-3050 (30)	46 (7)
H (8)	-6263 (10)	-12433 (16)	-9880 (30)	33 (6)
H (9)	-6468 (11)	-9685 (16)	-2020 (30)	33 (6)
H (10)	-6024 (9)	-6611 (14)	-2190 (30)	16 (5)
H (11)	-9513 (12)	-8249 (17)	-11340 (30)	41 (7)
H (12)	-7737 (10)	-11752 (15)	-4430 (30)	35 (6)
H (13)	-5943 (11)	-8251 (16)	-680 (30)	45 (7)
H (14)	-7058 (11)	-11782 (15)	-7690 (30)	26 (6)
H (15)	-10093 (13)	-8646 (17)	-9890 (30)	41 (7)
H (16)	-10260 (14)	-9500 (20)	-6780 (30)	64 (8)
H (17)	-8445 (14)	-10092 (18)	-3750 (40)	49 (9)
H (18)	-8309 (10)	-8680 (15)	-10860 (30)	18 (6)
H (19)	-7094 (10)	-7883 (15)	-6330 (30)	24 (6)
H (20)	-9768 (14)	-7590 (20)	-9510 (40)	84 (10)
H (21)	-5226 (11)	-11514 (16)	-10480 (30)	42 (6)
H (22)	-10119 (15)	-8350 (20)	-6380 (40)	70 (10)

6.4 ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME

Äq.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl, aromatisch
ber.	Berechnet
9-BBN	9-Borabicyclononan
Bn	Benzyl
Chex	Cyclohexan
COD	1,5-Cyclooctadien
d	Tag(e)
DABCO	1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie / Dünnschichtchromatogramm
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIP	Direkteinlass (Massenspektroskopie)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan-Reagenz (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on)
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
FG	funktionelle Gruppe
GC-MS	Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HBCat	Catecholboran
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie
inkl.	inklusive / einschließlich
IR	Infrarot-Spektroskopie
Lsg	Lösung
M	Molare Masse [g / mol]

Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
MSOH	Methansulfonsäure
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Magnetische Kernresonanzspektroskopie
<i>o</i> -	<i>ortho</i> -
OTf	Trifluormethansulfonat
<i>p</i> -	<i>para</i> -
Ph	Phenyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>sek</i> -BuLi	<i>sek</i> -Butyllithium
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin

6.5 ABBILDUNGSNACHWEIS

- **Abbildung der Titelseite und Abbildung 1, S.1:**

Pseudopterogorgia elisabethae,

mit freundlicher Genehmigung von Dr. Harry Erhardt, Institut für Zoologie und Vergleichende Anatomie, D-34109 Kassel.

- **Abbildung 4, S. 3:**

Heliopora coerulea, entnommen aus: <http://www.starfish.ch/>

mit freundlicher Genehmigung von Teresa Zuberbühler (Starfish).

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] <http://www.uni-duesseldorf.de/home/Jahrbuch/2003/PDF/Proksch.pdf> (15.03.08).
- [2] (a) S. A. Look, W. Fenical, R. S. Jacobs, J. Clardy *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 6238-6240.
(b) S. A. Look, W. Fenical, G. K. Matsumoto, J. Clardy *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5140-5145.
(c) C. A. Harvis, M. T. Burch, W. Fenical *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4361-4364.
(d) V. Roussis, Z. Wu, W. Fenical, S. A. Strobel, G. Van Duyne, J. Clardy *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4916-4922.
(e) C. Duque, M. Puyana, G. Narváez, O. Osorno, N. Hara, Y. Fujimoto *Tetrahedron* **2004**, *60*, 47, 10627-10635.
(f) I. I. Rodríguez, Y.-P. Shi, O. J. García, A. D. Rodríguez, A. M. S. Mayer, J. A. Sánchez, E. Ortega-Barria, J. González *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 10, 1672-1680.
- [3] Die Nummerierung entspricht der üblichen Bezifferung der Pseudopterosine.^[2b]
- [4] (a) W. S. Ettouati, R. S. Jacobs *Mol. Pharmacol.* **1987**, *31*, 5, 500-505.
(b) R. S. Jacobs, W. Fenical *PCT Int. Appl. WO 89 01,334* **1989** (CA 112: 48793).
- [5] <http://www.marinebiotech.org/pseudopterosins.html> (15.03.08).
- [6] R. S. Thornton, R. G. Kerr *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 10, 2083-2090.
- [7] J. Tanaka, N. Ogawa, J. Liang, T. Higa *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4, 811-822.
- [8] Die Nummerierung der bicyclischen Helioporine entspricht derer, die Fenical ursprünglich für die *seco*-Pseudopterosine anwendete, siehe: S. A. Look, W. Fenical *Tetrahedron* **1987**, *43*, 15, 3363-3370. Für die Nummerierung der tricyclischen Helioporine wird die der Pseudopterosine verwendet.^[2a-d]
- [9] (a) T. Geller, H.-G. Schmalz *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 12, 1537-1540.
(b) T. Geller, J. Jakupovic, H.-G. Schmalz *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 12, 1541-1544.
- [10] S. E. Lazerwith, T. W. Johnson, E. J. Corey *Org. Lett.* **2000**, *2*, 15, 2389-2392.
- [11] B. C. M. Potts, D. J. Faulkner *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 12, 1701-1717.
- [12] E. S. Luedke, Dissertation, University of California, 1991.
- [13] A. M. S. Mayer, P. B. Jacobson, W. Fenical, R. S. Jacobs, K. B. Glaser *Life Sci.* **1998**, *62*, 26, 401-407.
- [14] L. D. Mydlarz, R. S. Jacobs, J. Boehnlein, R. G. Kerr *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1051-1056.
- [15] A. C. Coleman, R. G. Kerr *Tetrahedron* **2000**, *56*, 49, 9569-9574.
- [16] T. A. Ferns, R. G. Kerr *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 16, 6152-6157.

- [17] T. Ferns, R. G. Kerr *Tetrahedron* **2005**, *61*, 52, 12358-12365.
- [18] T. J. Heckrodt, J. Mulzer *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 1-41 und zitierte Literaturstellen.
- [19] Für unvollendete Synthesen bzw. Synthesen von Vorstufen oder Derivaten siehe:
- (a) A. P. Kozikowski, J.-P. Wu *Synlett* **1991**, *7*, 465-468.
 - (b) S. W. McCombie, C. Ortiz, B. Cox, A. K. Ganguly *Synlett* **1993**, *8*, 541-547.
 - (c) M. E. Jung, C. S. Siedem *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9, 3822-3823.
 - (d) D. C. Harrowven, S. T. Dennison *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 24, 4243-4246.
 - (e) H.-G. Schmalz, A. Majdalani, T. Geller *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 27, 4777-4780.
 - (f) L. Eklund, I. Sarvary, T. Frejd *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, *4*, 303-305.
 - (g) A. Majdalani, H.-G. Schmalz *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 26, 4545-4548.
 - (h) D. C. Harrowven, G. E. M. Sibley *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 47, 8299-8300.
 - (i) F. Benoit-Marquie, A. G. Csáky, G. Esteban, M. E. Martínez, J. Plumet *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 18, 3355-3358.
 - (j) M. E. Jung, B. S. Lee *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 26, 9241-9244.
- [20] (a) H.-G. Schmalz, S. Siegel, A. Schwarz *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 17, 2947-2950.
- (b) R. Chow, P. J. Kocienski, A. Kuhl, J.-Y. LeBrazidec, K. Muir, P. Fish *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, *19*, 2344-2355.
- (c) D. C. Harrowven, J. D. Wilden, M. J. Tyte, M. B. Hurstouse, S. J. Coles *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6, 1193-1195.
- [21] S. Gill, P. Kocienski, A. Kohler, A. Pontiroli, L. Qun *Chem. Commun.* **1996**, *15*, 1743-1744.
- [22] J.-Y. LeBrazidec, P. J. Kocienski, J. D. Conolly, K. W. Muir *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, *16*, 2475-2477.
- [23] (a) J. P. Davidson, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 44, 13486-13489.
- (b) M. Harmata, X. Hong *Org. Lett.* **2005**, *7*, 16, 3581-3583.
- [24] Für die Totalsynthese von Elisabethin C siehe:
- (a) H. Miyaoka, D. Honda, H. Mitome, Y. Yamada *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 43, 7773-7775.
- Für die Synthese von Elisabethin A siehe:
- (b) T. J. Heckrodt, J. Mulzer *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16, 4680-4681.
- Für die Synthese von Elisapterosin B siehe:

- (c) N. Waizumi, A. R. Stankovic, V. H. Rawal *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 43, 13022-13023.
- (d) A. A. Boezio, E. R. Jarvo, B. M. Lawrence, E. N. Jacobsen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 37, 6046-6050.
- Für die Synthese von Colombiasin A: siehe auch [24d]
- (e) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 13, 2543-2547.
- Für die Synthese von Erogorgiaene siehe:
- (f) R. R. Cesati, III., J. de Armas, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1, 96-101.
- [25] C. A. Broka, S. Chan, B. Peterson *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 7, 1584-1586.
- [26] H. C. Brown, C. D. Pfaffenberger *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 21, 5475-5477.
- [27] E. J. Corey, S. E. Lazerwith *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 49, 12777-12782.
- [28] E. J. Corey, P. Carpino *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 14, 5472-5474.
- [29] E. J. Corey, P. Carpino *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 27, 3857-3858.
- [30] A. K. Ganguly, S. W. McCombie, B. Cox, S. Lin, A. T. McPhail *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 7, 1289-1291.
- [31] K. R. Buszek, D. L. Bixby *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 50, 9129-9132.
- [32] A. Majdalani, H.-G. Schmalz *Synlett* **1997**, 1303-1305.
- [33] P. J. Kocienski, A. Pontiroli, L. Qun *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 19, 2356-2366.
- [34] D. C. Harrowven, M. J. Tyte *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 10, 2089-2091.
- [35] H. C. Brown, B. C. Subba Rao *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 21, 5694-5695.
- [36] D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 854-855.
- [37] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 21, 5178-5179.
- [38] Zur jüngsten Isolierung von π -Benzylkomplexen, siehe: U. Nettekoven, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7, 1166-1167.
- [39] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 7, 601-612.
- [40] (a) A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9, 4062-4066.
- (b) S. A. Westcott, H. P. Blom, T. B. Marder, R. T. Baker, J. C. Calabrese *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 7, 930-936.

- [41] Für einen Review über atropisomere Liganden, siehe (a) P. J. Guiry, M McCarthy *Tetrahedron* **2001**, *57*, 18, 3809-3844.
Für einen aktuellen Überblick siehe: (b) A.-M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 5, 609-631.
- [42] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 27, 7932-7934.
- [43] S. Demay, F. Volant, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 7, 1235-1238.
- [44] H. Doucet, E. Fernandez, T. P. Layzell, J. M. Brown *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 4, 1320-1330.
- [45] (a) R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 15, 2874-2894.
(b) F. Blume, S. Zemolka, T. Fey, R. Kranich, H.-G. Schmalz *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 8, 866-883.
(c) I. Weidner, J. Velder, unveröffentlichte Ergebnisse, 2007.
- [46] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1, 92-138.
- [47] T. Fey, Dissertation, Universität zu Köln, Köln, 2004.
- [48] T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9, 3426-3428.
- [49] A. C. Chen, L. Ren, C. M. Crudden *Chem. Commun.* **1999**, 7, 611-612.
- [50] Yoshikazu Horino, Universität zu Köln, Köln, 2005.
- [51] (a) S. Matsubara, S. Masakazu, K. Utimoto *Synlett* **1998**, 3, 313-315. siehe auch:
(b) L. N. Nysted, US Patent 3 865 848, **1975**.
(c) *Chem. Abstr.* 1975, 83, 10406q.
- [52] Methylierung von Ketonen mittels des Nysted-Reagenzes: a) W. Tochtermann, S. Bruhn, M. Meints, C. Wolff, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6, 1623-1630. b) R. Gleiter, T. Herb, J. Hofmann *Synlett* **1996**, 10, 987-989.
- [53] I. Marek, J.-F. Normant *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 8, 3241-3267.
- [54] (a) A. C. Ren, L. Ren, C. M. Crudden *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 26, 9704-9710.
(b) L. Ren, C. M. Crudden *Chem. Commun.* **2000**, 8, 721-722.
- [55] G. Zou, J. R. Falck *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 34, 5817-5819.
- [56] P. Nielsson, K. Olofsson, M. Larhed *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 103-144.
- [57] (a) S. Ma, J. Zhang *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 18, 3435-3438.
(b) S. Ma, J. Zhang *Tetrahedron* **2003**, *59*, 33, 6273-6283.
- [58] W.-D. Z. Li, K. Wei *Org. Lett* **2004**, *6*, 8, 1333-1335.

- [59] (a) H.-G. Schmalz, M. Arnold, J. Hollander, J. W. Bats *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1, 109-111.
(b) H.-G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. Dürner *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 39, 6259-6262.
(c) M. Arnold, Dissertation, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, 1994.
- [60] Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Karras, M.; Kirk, T. C.; Deutsch, E. A.; Cordova, R.; Price, R. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3927-3934.
- [61] S. Wahyouno, J. J. Hoffmann, R. B. Bates, S. P. McLaughlin *Phytochemistry* **1991**, *30*, 7, 2175-2182.
- [62] G. A. Kraus, I. Jeon *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23, 5315-5316.
- [63] P. L. M. Beckwith, E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, C. L. Raston, A. H. White *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 351-364.
- [64] Die Rechnungen wurden bzw. werden durchgeführt von A. Pflöschinger, Universität zu Köln.
- [65] Für die Atome C, H und O wurde der Splitvalence Basissatz D95 von Dunning verwendet.
- [66] A. Majdalani, Dissertation, Technische Universität Berlin, Berlin, 1997.
- [67] Die Rechnungen wurden durchgeführt von N. El Fassi-Benasroune, Universität zu Köln, 2006.
- [68] S. Searles, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; W. Lwowski, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.: Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 7, Chapter 5.13.
- [69] D. C. Forbes, D. G. Ene, M. P. Doyle *Synthesis* **1998**, *6*, 879-882.
- [70] B. M. Trost, J. Dumas *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845.
- [71] F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. Silva Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam *Tetrahedron* **2002**, *58*, 37, 7437-7447.
- [72] (a) Y.-S. Hon, S. W. Lin, Y. J. Chen *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 11, 1543-1553.
(b) Y.-S. Hon, S. W. Lin, L. Lu, Y. J. Chen *Tetrahedron* **1995**, *51*, 17, 5019-5034.
(c) Y.-S. Hon, Y.-C. Wong *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8, 1365-1368.
- [73] A. Guillemonat *Ann. Chim. Appl.* **1939**, *11*, 143-211.
- [74] L. Kürti, B. Czakó *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Syntheses*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo 2005, ISBN-13: 978-0-12-429785-2.

- [75] M. Rettig, A. Sigrist, J. Rétey *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 9, 2246-2265.
- [76] J. M. Warrington, L. Barriault *Org. Lett.* **2005**, *7*, 21, 4589-4592.
- [77] (a) G. D. Paderes, W. L. Jorgensen *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6, 1904-1916.
(b) O. Achmatowicz, E. Bialecka-Florjanczyk *Tetrahedron* **1996**, *52*, 26, 8827-8834.
- [78] B. B. Snider, E. Ron *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 26, 8160-8164.
- [79] (a) N. Gathergood, K. A. Jorgensen *Chem. Commun.* **1999**, 18, 1869-1870.
(b) T. Nakai, K. Mikami, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5, 1940-1941.
(c) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 10, 3949-3954.
- [80] (a) T. Okachi, K. Fujimoto, M. Onaka *Org. Lett.* **2002**, *4*, 10, 1667-1669.
(b) B. B. Snider, G. B. Phillips *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4, 464-469.
- [81] J. P. Benner, G. B. Gill, S. J. Parrot, B. Wallace, M. J. Begley *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 315-329.
- [82] (a) K. Mikami, T. Yajima, M. Terada, T. Uchimaru *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 47, 7591-7594.
(b) K. Mikami, T. Yajima, T. Takasaki, S. Matsukawa, M. Terada, T. Uchimaru, M. Maruta *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1, 85-98.
- [83] B. B. Snider *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 11, 426-432 und darin zitierte Literaturstellen.
- [84] (a) R. H. Crabtree, M. W. Davis *Organometallics* **1983**, *2*, 5, 681-682.
(b) R. H. Crabtree, M. W. Davis *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 14, 2655-2661.
(c) R. H. Crabtree *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 9, 331-337.
- [85] S. J. Roseblade, A. Pfaltz *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 12, 1402-1411.
- [86] Reviews: (a) A. D. Rodriguez *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571-4618. zusätzliche wichtige Synthesen: (b) I. I. Rodriguez, Y.-P. Shi, O. J. Garcia, A. D. Rodriguez, A. M. S. Mayer, J. A. Sanchez, E. Ortega-Barria, J. Gonzalez *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1672-1680.
(c) A. Ata, H. Y. Win, D. Holt, P. Holloway, E. P. Segstro, G. S. Jayatilake *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1090-1098.
- [87] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 2, 281-283.
- [88] Analytische Daten siehe auch: T. S. Kaufmann *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1996**, *20*, 2497-2506.
- [89] Analytische Daten und ähnliche Herstellung: K.-W. Yang, F. C. Golich, T. K. Sigdel, M. W. Crowder *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 23, 5150-5153.

- [⁹⁰] Analytische Daten bei ähnlicher Herstellung, aber unter Verwendung von LiAlH₄: Y. Murakami, M. Nakano, T. Shimofusa, N. Furuichi, S. Katsumara *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 8, 1372-1374.
- [⁹¹] D. C. Forbes, D. G. Ene, M. P. Doyle *Synthesis* **1998**, 6, 879-882.
- [⁹²] Die Verbindung ist literaturbekannt, wurde aber durch Bromierung und HBr-Eliminierung von 2,2-Dimethyl-5-methylen-1,3-dioxan hergestellt, siehe: G. Riehs, E. Urban, H. Voellenkle *Tetrahedron* **1996**, 52, 26, 8725-8732.
- [⁹³] Die Durchführung erfolgte analog einer Vorschrift von Trost: B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9836-9845.
- [⁹⁴] G. Grue-Sorensen, I. M. Nielsen, C. K. Nielsen *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 6, 1174-1178.
- [⁹⁵] H. S. Kim, D. Barak, T. K. Harden, J. L. Boyer, K. A. Jacobson *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 19, 3092-3108.
- [⁹⁶] S. J. Danishefsky, N. Mantlo *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8129-8133.
- [⁹⁷] Vorschrift übernommen von: N. Brugat, J. Duran, A. Polo, J. Real, Á. Álvarez-Larena, J. F. Piniella *Tetrahedron Asym.* **2002**, 13, 6, 569-577.
- [⁹⁸] Zum Vergleich der analytischen Daten, siehe: T. Tsujigami, T. Sugai, H. Ohta *Tetrahedron Asym.* **2001**, 12, 18, 2543-2549.
- [⁹⁹] Obwohl die Verbindung literaturbekannt ist, wurde kein vollständiger analytischer Datensatz gefunden. Folgende Publikationen beinhalten die Synthese des selektiv TBS-geschützten Alkohols **116** auf eine andere Art und Weise: a) M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7, 1409-1411. b) O. Steiner, C. Tamm *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 42, 6729-6732.
- [¹⁰⁰] Darstellung des Produktes durch Oxidation mit PCC: O. Steiner, C. Tamm *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 42, 5729-6732.
- [¹⁰¹] Vorschrift übernommen aus: C. Yu, B. Liu, L. Hu *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 16, 5413-5418.
- [¹⁰²] Analytische Daten finden sich in: F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam *Tetrahedron* **2002**, 58, 37, 7437-7447.
- [¹⁰³] Analytische Daten zu finden bei: S. Brass, H.-D. Gerber, S. Doerr, W. E. Diederich *Tetrahedron* **2006**, 62, 8, 1777-1786.

- [104] Es wurden keine vollständigen analytischen Daten dazu gefunden, obwohl die Verbindung literaturbekannt ist: J. G. Stuart, K. M. Nicholas *Heterocycles* **1991**, 32, 5, 949-963.
- [105] L.-Y. Hsu, C.-H. Lin *Heterocycles* **1996**, 43, 12, 2687-2700.
- [106] M. T. Crimmins, B. H. Brown, H. R. Plake *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4, 1371-1378.

CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Susen Werle
Geburtstag: 14.02.1980
Geburtsort: Ottweiler
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

SCHULBILDUNG

1986–1990 Grundschole Neumünster in Ottweiler
1990–1999 Staatliches Gymnasium Ottweiler
06/1999 Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM

10/1999–09/2001 Grundstudium (Diplomstudiengang Chemie), *Universität des Saarlandes*, Saarbrücken
10/2001 Diplom-Vorprüfung
1990–1999 Hauptstudium der Chemie mit Schwerpunkt in Organischer Chemie, *Universität des Saarlandes*, Saarbrücken
04/2003–07/2003 Vertiefungsarbeit in Organischer Chemie, *Université Bordeaux I*, Bordeaux, Frankreich
01/2004 Diplom-Hauptprüfung
02/2004–08/2004 Diplomarbeit in Organischer Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Y. Landais, *Université Bordeaux I*, Bordeaux (Frankreich): „Entwicklung einer neuen photolabilen Silylgruppe und ihre Anwendung als Hydroxyl-Äquivalent“ (Kooperation mit Prof. Dr. U. Kazmaier, *Universität des Saarlandes*)
10/2004-05/2008 Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Universität zu Köln, Köln: „Ein neuer enantioselektiver Zugang zu marinen Diterpenoiden mit Amphilectan-Gerüst: Formale Totalsynthese des Pseudopterosin Aglykons“

Köln, den 29.03.08

(Susen Werle)

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. H.-G. Schmalz betreut worden.

(Susen Werle)