

**KATALYTISCHE DIHYDROXYLIERUNG
FUNKTIONALISierter OLEFINE IN DER ASYMMETRISCHEN
SYNTHESE**



Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

eingereichte
D i s s e r t a t i o n

von Sebastian Reuter
aus Leipzig.

1. Referent: Prof. Dr. Martin E. Maier
 2. Referent: Prof. Dr. Tschierske
 3. Referent: Prof. Dr. Koert
- verteidigt am: 15.10.1999

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1995 bis Dezember 1998 am Institut für Organische Chemie der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg unter der Leitung von Prof. Dr. Martin E. Maier angefertigt.

Teilergebnisse wurden in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

M. E. Maier, S. Reuter: Combination of the ADH with a Two-dimensional Synthesis, *Synlett* **1995**, 1029-1030; M. E. Maier, S. Reuter: Zweidimensionale Synthese und asymmetrische Hydroxylierung, *GIT Labor-Fachzeitschrift* **1997**, 41, 1108-1112; S. Reuter, S. Kruber, M. E. Maier: Diastereoselective Alkylation of γ -Lactones Obtained via Asymmetric Dihydroxylation, *J. Org. Chem.* **1999**, accepted for publication; Martin E. Maier, Sebastian Reuter: Double Asymmetric Dihydroxylation of 1,5-Hexadien, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 2043-2046.

DANKSAGUNG:

Bei Herrn Prof. Dr. Maier möchte ich mich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit zur selbstständigen wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Den MitarbeiterInnen der spektroskopischen und analytischen Einrichtung, sowie den technischen Angestellten der Anorganischen und Organischen Chemie der Universität Halle danke ich für die stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit. Bei Frau Brigitte Weise möchte ich mich besonders bedanken, da sie in jeder Hinsicht für eine gute Arbeitsatmosphäre sorgte und ihre große laborpraktische Erfahrung und Hilfe die Arbeit sehr erleichterte.

Mein Dank gilt den KollegInnen des Arbeitskreises Maier, im besonderen Tzvetelina Lapeva, für die ständige Diskussionsbereitschaft und die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre. Sehr große Unterstützung erhielt ich auch von Torsten Hegmann und von Karsten Pelz.

Weiterhin bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Eltern, Thomas und Karsten: –
love-peace-and-happiness-forever.

Außerdem möchte ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung bedanken.

| | |
|---|------------|
| 1 EINLEITUNG | 5 |
| 1.1 STEREOSELEKTIVE SYNTHESE UND ADH | 5 |
| 1.1.1 <i>Allgemeine Betrachtungen</i> | 5 |
| 1.1.2 <i>Mechanistische Betrachtungen zur ADH</i> | 6 |
| 1.1.3 <i>Literaturbeispiele zur Anwendung der ADH</i> | 8 |
| 1.2 AUFGABENSTELLUNG | 9 |
| 2 THEORETISCHER TEIL | 11 |
| 2.1 DOPPELTE ADH AN 1,5-HEXADIEN 5 | 11 |
| 2.2 SYNTHESE DER FÜR DIE ADH BENÖTIGTEN <i>E</i> -OLEFINE..... | 16 |
| 2.2.1 <i>Herstellung der Ausgangsstoffe</i> | 16 |
| 2.2.2 <i>Substituierte 4-Pentenoate und 5-Hexenoate</i> | 19 |
| 2.2.3 <i>Herstellung der 1,ω-funktionalisierten E-Olefinen</i> | 26 |
| 2.3 DIE ADH DER <i>E</i> -OLEFINE UND DEREN WEITERE UMWANDLUNG | 32 |
| 2.3.1 <i>Die 5-Aryl-4-pentensäurederivate</i> | 32 |
| 2.3.2 <i>Die ADH von Methyl-9-benzyloxy-E4-nonenoat 34b</i> | 35 |
| 2.3.3 <i>Lacton 51 und dessen Alkylierung</i> | 38 |
| 2.4 AUFBAU UND UMWANDLUNG VON <i>E5</i> -DECEN-1,9-DIIN (59) | 41 |
| 2.5 ADH EINES <i>E3</i> -HEXEN-1,6-DISÄUREESTERS 62 | 44 |
| 2.6 DIE FUNKTIONALISIERUNG DES BISLACTONS 65 | 45 |
| 3 PRAKTISCHER TEIL | 50 |
| 3.1 ALLGEMEINE ANGABEN..... | 50 |
| 3.2 DIE HERSTELLUNG DER LIGANDEN..... | 52 |
| 3.3 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZU KAPITEL 2.1 | 53 |
| 3.4 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE VON KAPITEL 2.2..... | 59 |
| 3.5 VERSUCHE ZU KAPITEL 2.3..... | 78 |
| 3.6 VERSUCHE ZU KAPITEL 2.4..... | 91 |
| 3.7 VERSUCHE ZU KAPITEL 2.5..... | 94 |
| 3.8 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZU KAPITEL 2.6 | 95 |
| 4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 101 |
| 5 LITERATURVERZEICHNIS | 105 |

1 Einleitung

1.1 Stereoselektive Synthese und ADH

1.1.1 Allgemeine Betrachtungen

Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen aus prochiralen Vorstufen sollen einen möglichst hohen Enantiomerenüberschuß erbringen. Ein neueres Beispiel für derartige Reaktionen ist die asymmetrische Dihydroxylierung (ADH) [1] nach SHARPLESS, die zudem noch die Umsetzung mannigfaltiger Substrate ermöglicht. Mit diesem Verfahren können prochirale Olefine in Gegenwart eines Osmates, eines chiralen Amins und eines Oxidationsmittels zu optisch aktiven Diolen umgesetzt werden. Die von SHARPLESS entwickelten Liganden erlauben im Unterschied zu vielen anderen bei dieser Reaktion genutzten Aminliganden eine katalytische Reaktionsführung. Die Reaktion liefert für eine große Anzahl von Olefinen sehr gute Resultate. Als Quelle der chiralen Information dienen die Aminoalkohole Dihydrochinin (DHQ) **1.1** und Dihydrochinidin (DHQD) **1.2**. Diese werden über einen bifunktionellen aromatischen Spacer zu den eigentlichen Liganden verknüpft. Einige dieser Liganden sind in **Abb. 1** dargestellt.

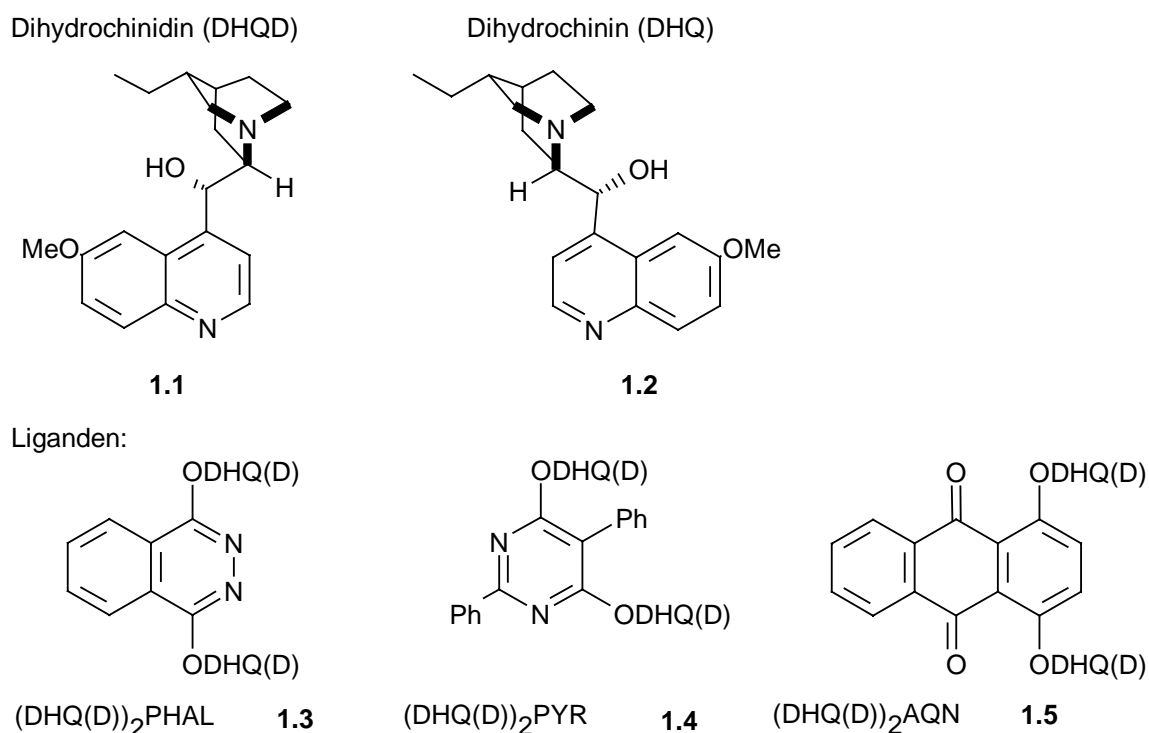


Abb. 1: Liganden für die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless.

Allerdings mangelt es teilweise noch an Anwendungsmöglichkeiten für optisch aktive Diole, wenn auch zunehmend interessante Umwandlungen bekannt werden. Im Hinblick auf

präparative Anwendungen sind insbesondere solche Substrate von Interesse, die eine spätere Differenzierung der beiden OH-Funktionen ermöglichen bzw. noch weitere funktionelle Gruppen enthalten.

1.1.2 Mechanistische Betrachtungen zur ADH

Die Oxidation von Olefinen mit Osmiumtetroxid ist schon lange bekannt. Früher mußte mit stöchiometrischen Mengen des sehr teuren, giftigen und durch seine Flüchtigkeit schwer handhabbaren Oxids gearbeitet werden. Intensive Forschung in den letzten Jahrzehnten führte zu einem Verfahren, in dem das Osmiumtetroxid durch Kaliumosmat (nicht flüchtig) ersetzt werden konnte [1]. Darüber hinaus bietet das Verfahren den Vorteil, enantioselektiv arbeiten zu können. Möglich wird dies durch:

- Einsatz eines reaktionsbeschleunigenden chiralen Katalysators;
- Zwei-Phasen-Reaktionsführung (*tert*-Butanol / Wasser);
- Reoxidation des Osmats mit rotem Blutlaugensalz;
- schnelle Spaltung des ersten Reaktionsproduktes durch zugegebenes Methansulfonsäureamid.

Bei der Oxidation eines Olefins mit Osmium(VIII) wird die Doppelbindung immer so angegriffen, daß geminale *cis*-Diole entstehen, d. h. der Angriff des Osmiums erfolgt von einer Seite.

Angriffsrichtung:

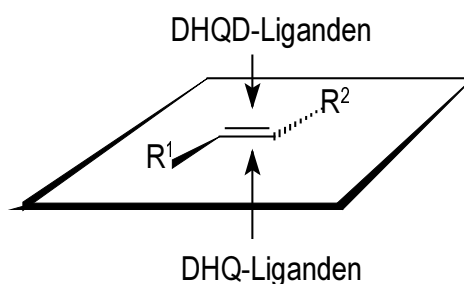


Abb. 2: Modell der Seitendifferenzierung bei der ADH.

Trotzdem entstehen racemische Diole, denn beide von der Doppelbindung festgelegten Seiten sind für den Angriff gleich wahrscheinlich. SHARPLESS [1] konnte zeigen, daß beim Einsatz spezieller Chinin- und Chinidinderivate [2] eine Seitendifferenzierung möglich wird. Je nach Katalysator wird der Angriff einer Seite so beschleunigt, daß er zum einzig offenen

Reaktionsweg wird. Die Erfahrungswerte ergeben ein Bild, das hervorragend geeignet ist, sich einen Überblick über die zu erwartende Stereochemie zu verschaffen, siehe **Abb. 2**. Über die während der Reaktion auf molekularer Ebene im Einzelnen ablaufenden Vorgänge existieren zwei Meinungen. Die vorgeschlagenen Modelle sind vollkommen verschieden, gründen sich aber auf plausible Fakten und erklären gleich gut die enantioselektive Katalyse. Einigkeit herrscht lediglich darüber, daß der Katalysator eine Art Tasche bildet, in der die Reaktanden in für die Reaktion günstigster Weise durch verschiedenartige Wechselwirkung festgehalten werden. Das Osmat bindet komplexartig am Chinuclidyl-Stickstoff des Chinins, und das Substrat wird durch hydrophobe Wechselwirkung mit den aromatischen Molekülteilen des Liganden fixiert. Das Modell von SHARPLESS basiert auf einem [2+2] Mechanismus für den eigentlichen Schritt des Osmatangriffs [1], während COREY et al. [3] einen [3+2] Mechanismus für wahrscheinlich hält. Der [2+2] Mechanismus ist ein in zwei Stufen ablaufender Prozess, in dem das Olefin erst in einer Cycloaddition an eine Os-O-Doppelbindung unter Bildung eines Osmaoxetans addiert und dann zum Osmatester umlagert, siehe **Abb. 3**.

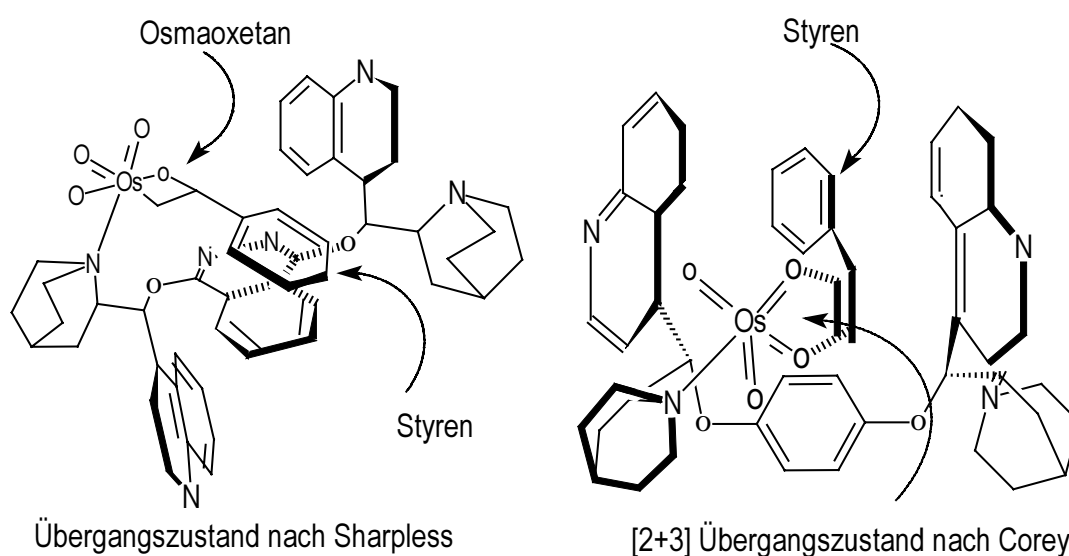


Abb. 3: Schematische Darstellung der favorisierten Übergangszustände.

Untersuchungen der Beziehung zwischen Reaktionstemperatur und Enantiomerenüberschuß ergaben eine nichtlineare EYRING-Gleichung. Ein in zwei Stufen verlaufender Mechanismus, bei dem jeder Schritt seine eigenen Aktivierungsparameter ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger und einen speziellen Anteil an der Selektivität hat, steht in Einklang mit diesem Ergebnis. Das Olefin, in diesem Fall als Beispiel Styren, liegt dabei so in der Ligandentasche, daß der Phenylring des Styrens parallel zu den Phtalazinringen liegt. Demgegenüber hält COREY einen [2+3] Übergangszustand für wahrscheinlich, in dem das

Styren hauptsächlich durch die Wechselwirkung mit den Ringsystemen der Chinineinheiten festgehalten wird. Beide Modelle stützen sich neben kinetischen und thermodynamischen Untersuchungen auch auf quantenmechanische Berechnungen.

1.1.3 Literaturbeispiele zur Anwendung der ADH

Wichtige Publikationen, die teilweise während dieser Arbeit veröffentlicht wurden, seien im Folgenden kurz vorgestellt, siehe **Abb. 4**:

- a) unsymmetrische, konjugierte Diene **4.1** lassen sich in einer Monoaddition regioselektiv an der elektronenreichsten Doppelbindung dihydroxylieren (1) [4, 17c],
- b) die ADH von 3-Alken-1-inen **4.3** ergibt Diole **4.4** mit einer intakten Dreifachbindung, welche z. B. in Butenolide und optisch aktive Furfurylalkohole überführt wurden (2) [5],
- c) die ADH von Alkenylfuranen **4.5** ergibt Diole **4.6**, welche oxidativ zu Hydroxypyran-3-onen **4.7** umgelagert werden können, die als Kohlenhydratvorstufen von Interesse sind (3) [6, 7],
- d) werden 1,3- und 1,4-ungesättigte Ester **4.8**, **4.10** der ADH unterworfen, cyclisieren die entstandenen Diole zu den entsprechenden γ -Lactonen **4.9**, **4.11** die sich ihrerseits vielseitig einsetzen lassen (4,5) [8, 9, 10],
- e) eine mit ADH durchgeführte Desymmetrierung von Cyclohexadienderivaten **4.12** ermöglicht interessante Synthesen von hochfunktionalisierten, sterisch einheitlichen Cyclohexylpolyolen (z.B. Conduritole und Carba-Zucker **4.14** (6) [11].

Desweiteren wurde in neuesten Arbeiten von SHARPLESS et al. die der ADH analoge Aminohydroxylierung von Olefinen beschrieben, mit deren Hilfe unter gleichen Bedingungen wie bei der ADH eine OH- und eine Aminogruppe eingeführt werden kann [12].

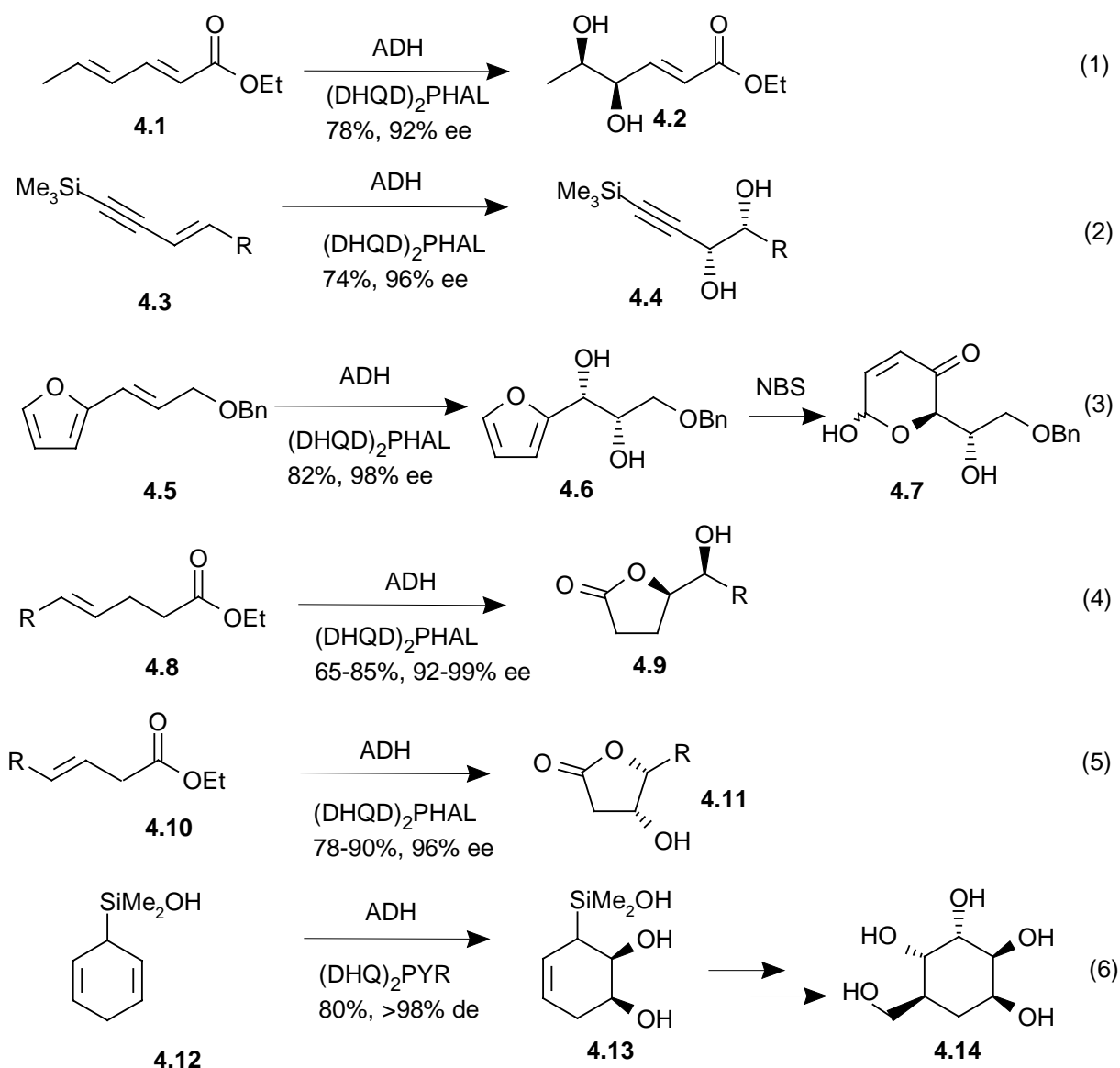


Abb. 4: Literaturbeispiele zur Anwendung der ADH.

1.2 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, die Anwendungsbreite der ADH in der organischen Synthese zu erweitern. Dazu wurden z.T. schon bekannte Substrate und Synthesewege ausgewählt, um zu zeigen, daß die ADH effizientere Wege bietet. Andererseits wurde versucht, neue rationale Synthesewege für enantiomerenreine oder -angereicherte Stoffe zu finden, bei denen die ADH zur Einführung der Chiralität den entscheidenden Schritt darstellt. Hierbei wurden, ausgehend von käuflichen Vorstufen, *E*-Olefine mit verschiedener Substitution und Symmetrie synthetisiert, aus denen dann mit Hilfe der ADH Diole hergestellt wurden. Wenn erforderlich und möglich, wurde anschließend der Versuch unternommen, die chirale Information der Diole durch interne asymmetrische

Induktion weiterzuleiten. Angestrebt wurde dabei, nach Möglichkeit den Prinzipien der zweidimensionalen Synthesestrategie zu folgen [13].

2 Theoretischer Teil

2.1 Doppelte ADH an 1,5-Hexadien 5

Ein Kernproblem bei der Synthese optisch aktiver Verbindungen von achiralen Vorstufen ist die Enantioselektivität. Nach dem Aufbau eines Stereozentrums wird oft versucht, die optische Reinheit mit Hilfe von physikalischen Methoden weiter zu erhöhen. Andererseits ist es möglich, den Enantiomerenüberschuß zu erhöhen, in dem z.B. in einem Molekül mit mehreren prochiralen Elementen gleichzeitig mehrere Stereozentren aufgebaut werden [14]. Findet dabei an allen diesen Stellen die gleiche Reaktion statt, werden im Vergleich zur sequentiellen Synthese Stufen eingespart. Eine andere Konsequenz ist, daß bei stereoisomeren Reaktionen das Hauptisomer in besonders hoher Konzentration anfällt. Dies kann durch folgende Überlegung vor Augen geführt werden [15]:

Geht an einem Molekül eine Reaktion n mal vonstatten und können dabei jeweils zwei Isomere ($R+S$) entstehen, so folgt die Isomerenverteilung einer Binominalverteilung $(R_1 + S_1)(R_2 + S_2) \dots (R_n + S_n)$, wenn R_i/S_i das Isomerenverhältnis am i -ten Reaktionszentrum ist, und die Reaktionszentren sich nicht gegenseitig beeinflussen. Zwar gibt es 2^n mögliche Isomere, aber das Verhältnis der entgegengesetzten Isomere ist groß.

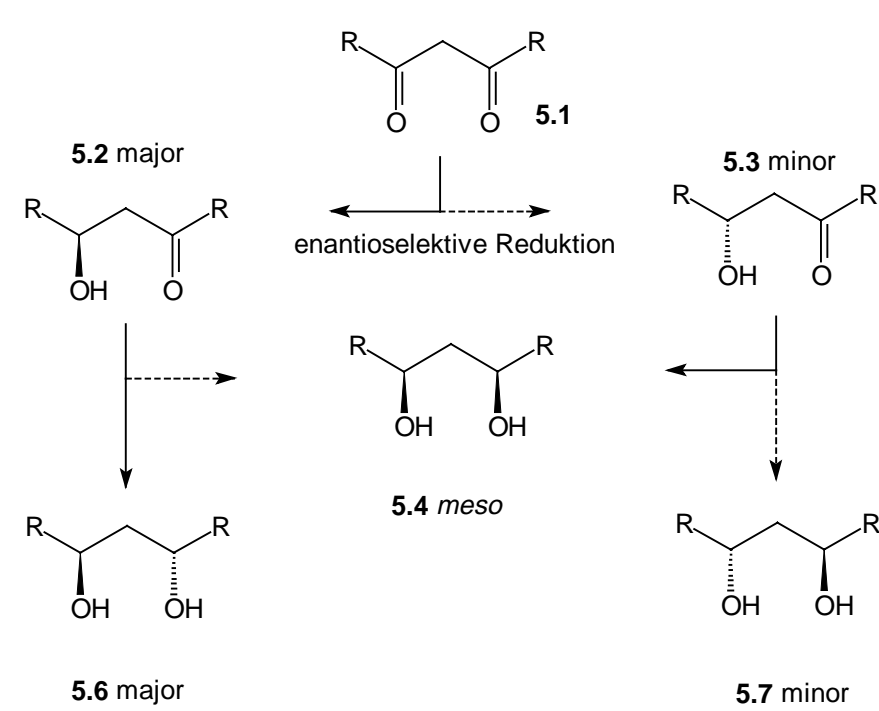


Abb. 5: Isomerenverteilung bei der Reduktion symmetrischer 1,3-Diketone 5.1.

Bei zwei reaktiven Stellen im Molekül, z.B. der Reduktion des symmetrischen Diketons 5.1 in **Abb. 5**, ergibt sich eine Isomerenverteilung von $(R_1 + S_1)(R_3 + S_3) = R_1R_3 + R_1S_3 + S_1R_3 +$

S_1S_3 [16]. R_1R_3 **5.6** und S_1S_3 **5.7** sind Enantiomere, aber R_1S_3 und S_1R_3 sind als *meso*-Verbindungen **5.4** in diesem Fall identisch. Angenommen, die Reaktion verläuft mit einer Selektivität von 4 : 1, dann ergibt die Rechnung: $(4 + 1)(4 + 1) = 16 + 8 + 1$. Das heißt, die Enantioselektivität erhöht sich von 4 : 1 auf 16 : 1. Für diese Verbesserung der Selektivität muß aber ein erhöhter Anteil der *meso*-Verbindung **5.4** in Kauf genommen werden: $(16 + 1) : 8$ d. h., Summe der Enantiomeren **5.6** + **5.7** zu *meso*-**5.4**. Da aber Enantiomere **5.6**, **5.7** und *meso*-Verbindung **5.4** Diastereomere sind, sollte in den meisten Fällen die Trennung des Substanzgemisches keine große Schwierigkeit bereiten.

Da im Rahmen dieser Arbeit zweidimensionale Synthesen [13] unter Einbeziehung der ADH untersucht werden sollten, wurde Hexadien **5** als Ausgangsmaterial gewählt. Es ist billig und mit sechs Kohlenstoffatomen wahrscheinlich das erste Diolefin der homologen Reihe, in welchem die ADH ihre volle Leistungsfähigkeit erreicht. An der systematischen Untersuchung der Reihe der Monoolefine wurde festgestellt, daß ab einer Kettenlänge von sechs der Enantiomerenüberschuß nicht weiter ansteigt [1]. Von symmetrischen Dienen wurden bereits verschiedene ungeradzahlige und geradzahlige ab der Kettenlänge sieben einer doppelten Dihydroxylierung unterworfen [17].

Bei der ADH des Hexadiens **5** entsteht ein Tetraol **6**, dessen konventionelle Synthese mit *D*-Mannitol **7** startet und recht aufwendig ist [18]. Außerdem wurde aus dem Tetraol **6** enantiomerenreines (2*R*,5*R*)-Dihydroxyhexan (**13**) synthetisiert. Für die Synthese des Diols **13** sind prinzipiell drei Verfahren entwickelt worden, die entweder über Tetraol **6** und Mannitol **7**, oder über enzymatische Veresterung / Esterspaltung bzw. Reduktion von 2,5-Hexandion verlaufen [19]. Weiterhin wurde nach einer Strategie von KIBAYASHI et al. [20] über **6** (2*S*,5*S*)-1,2,5,6-Diepoxyhexan (**14**) aufgebaut. Interessant an dieser Methode zur Synthese von **14** ist, daß sie erlaubt, aus dem gleichen Ausgangsmaterial **6** beide Enantiomeren des Diepoxyhexans **14** herzustellen.

Die Funktionalisierung von 1,5-Hexadien (**5**) wurde unter den üblichen, von SHARPLESS entwickelten Bedingungen [1] durchgeführt, wobei als Katalysator das extra für terminale Doppelbindungen entwickelte (DHQ)₂PYR **1.4** zum Einsatz kam [21]. Das die Chinineinheiten tragende Grundgerüst, ein Pyrimidinderivat, wurde nach einer Vorschrift von ZASCHKE et al. [22] aus Phenylmalonsäureester **1** und Benzamidinhydrochlorid **2** in Methanol / Natriummethoxid hergestellt. Dabei entsteht zunächst das 2,6-Dihydroxy-Derivat **3**, welches mit Phosphorylchlorid mit *N,N*-Diethylanilin als Base in das Dichlorderivat **4** überführt wird. Die Kondensation mit Chinin wird in Toluol unter Einwirkung von

Kaliumhydroxid / Kaliumcarbonat durchgeführt, und man erhält **1.4** mit akzeptablen Ausbeuten (**Abb. 6**).

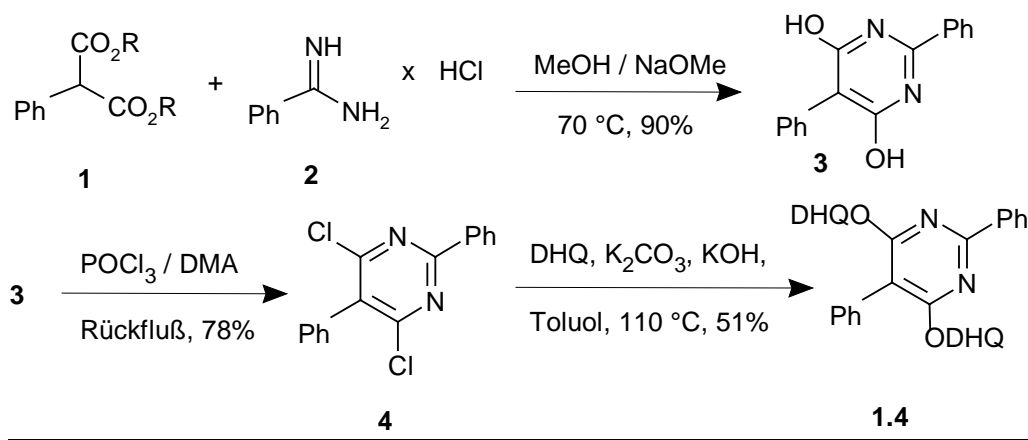


Abb. 6: Herstellung von (DHQ)₂PYR **1.4**.

Zur Hydroxylierung wird **5** mit 0.4 mol% Kaliumosmatdihydrat K₂[OsO₂(OH)₄], 6.0 Äquivalenten Trikaliumhexacyanoferrat K₃[Fe(CN)₆] und 1.5 mol% des chiralen Liganden (DHQ)₂PYR **1.4** in Wasser / *t*-Butanol 24 h bei 0 °C gerührt. Das bei der Hydroxylierung entstehende sehr polare Tetraol **6** wird aus der Reaktionslösung mit Hilfe von Isopropanol extrahiert. Man erhält nach Umkristallisation aus Essigester / Isopropanol ca. 50 % Tetraol **6** als farbloses Pulver vom Schmelzpunkt 75-78 °C. Dieser liegt niedriger als der in der Literatur [18a] angegebene von 84 °C, obwohl das ¹H-NMR Spektrum nicht auf die Anwesenheit der *meso*-Form von **6** hinweist. Diese zeigt sich aber ganz klar im ¹³C-Spektrum. Hier sind die Signale für CH₂ (δ = 29.83) und für die C-2/C-5 Kohlenstoffatome (δ = 72.87) der (2*S*,5*S*)-Verbindung von kleineren Signalen der *meso*-Verbindung **6** (δ = 29.83 und 73.19) flankiert. Die optische Drehung für **6** beträgt [α]₂₀^D = -16.8 (c = 1.25 in MeOH). Einige Literaturwerte für die optische Drehung für das Tetraol **6** aus D-Mannitol **7** sind [α]₂₀^D = -25.0 (c = 2.5 in CHCl₃) [18a], und [α]₂₀^D = -24.0 (c = 1.69 in MeOH) [18e]. Bemerkenswert ist die Unlöslichkeit von Tetraol **6** aus Hexadien **5** in Chloroform im Gegensatz zu Literaturangaben.

Zur Bestimmung der diastereomeren Reinheit, d.h. des Verhältnisses *d,l/meso* wurde das 1,2,5,6-Di-*O*-isopropyliden-Derivat **8** von **6** durch Einwirkung von 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure hergestellt (**Abb. 7**) [23]. An Hand der Integration des ¹³C-NMR Spektrums konnte an den Signalen (CH₂: δ = 29.35, 29.86; CH: δ = 75.30, 75.71) ein *d,l/meso* Verhältnis von 3.4 : 1 (77.3 : 22.7) ermittelt werden. Hieraus läßt sich die Seitenselektivität jeder Hydroxylierung berechnen. Mit x² : 2x (*meso*) :

1 ist das *d,l/meso* Verhältnis gleich $(x^2 + 1)/2x$. In diesem Fall ist $(x^2 + 1)/2x = 3.4$. Die Lösung dieser quadratischen Gleichung ist 6.65. Andere Untersuchungen zeigen, daß das typische Verhältnis der Selektivität bei terminalen Olefinen in Gegenwart von $(\text{DHQ})_2\text{Pyr}$ **1.4** meistens um 9 : 1 liegt [1]. Da obige Rechnung nur für den Fall der Unabhängigkeit beider Reaktionen voneinander gilt, ist zu vermuten, daß bei der Hydroxylierung der zweiten Doppelbindung die Enantioselektivität durch die schon vorhandenen Hydroxylgruppen im Molekül verschlechtert wird.

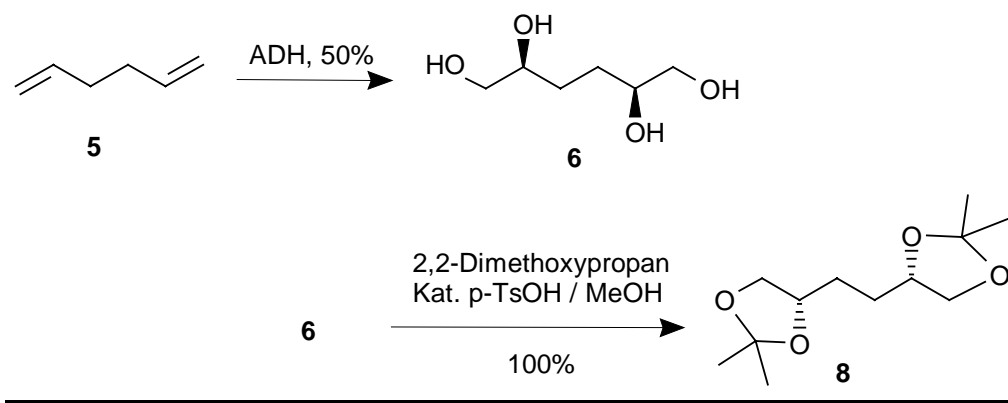


Abb. 7: ADH von Hexadien **5** und Herstellung des Acetonids **8**.

Um zu zeigen, daß die zusätzlichen Signale im ^{13}C -NMR Spektrum tatsächlich von der *meso*-Verbindung hervorgerufen werden, wurde auf dem Wege über D-Mannitol **7** das Di-*O*-isopropyliden-Derivat **8** dargestellt, siehe **Abb. 8**. Dazu wurde das Mannitol **7** in das 1,2,5,6-Diisopropyliden-Derivat **9** überführt [24]. Von den zahlreichen erschienenen Vorschriften zur Herstellung dieser Verbindung wurde schließlich die von BAER und FISCHER gewählt, die zwar nicht die höchsten Ausbeuten liefert, dafür aber ein reines Produkt, das nicht erst umständlich gereinigt werden muß [24e]. In der Literatur [25] wird das Diisopropylidenmannitol **9** nun in das Bistosylat überführt. Dies erwies sich wegen der äußerst schlechten Reproduzierbarkeit der Reaktion als ungeeigneter, zeitraubender Schritt. Daher wurde das Bisdithiocarbonat **10** dargestellt [26] und nach BARTON et al. [27] durch Erhitzen mit Tri-*n*-butylstannan in das *E*-Olefin **11** umgewandelt. Durch Hydrierung in Essigester mit Hilfe von Palladiumoxid auf Aktivkohle erhält man das reine Diacetonid **8**. Da Spuren von Säure zur Spaltung des Ketals führen, wurde der Katalysator vor Gebrauch mehrmals mit Essigester gewaschen. Wie erwartet, zeigt das ^{13}C -NMR Spektrum nur sechs Signale.

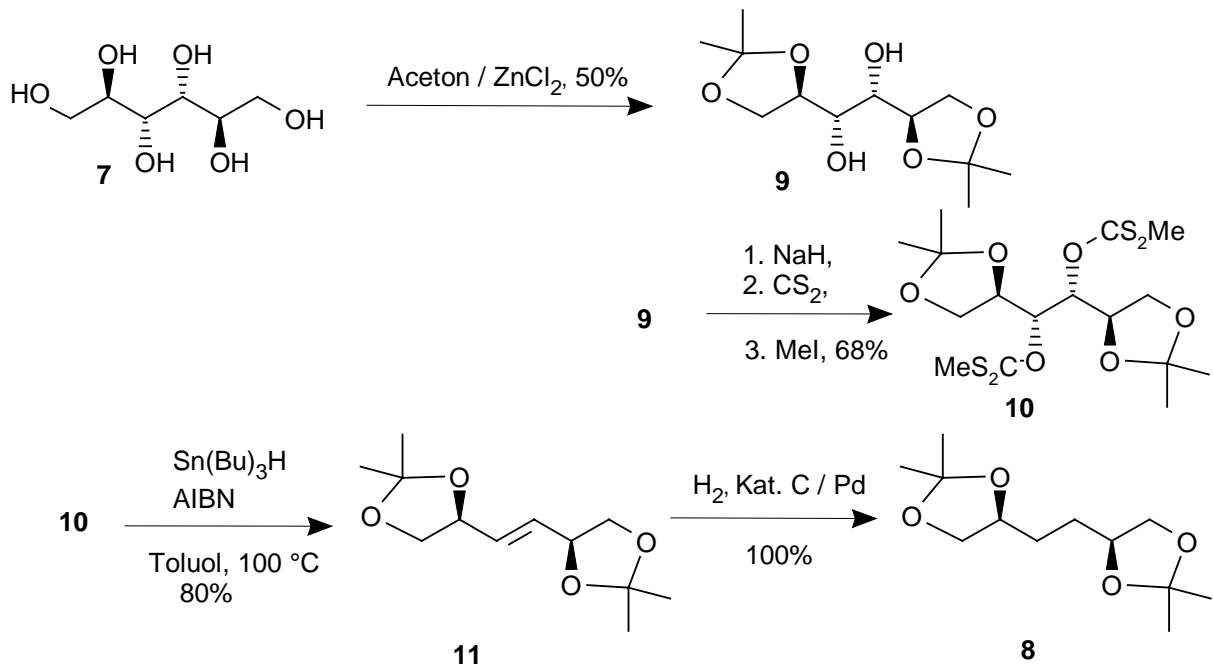


Abb. 8: Synthese des Acetonids **8** aus *D*-Mannitol **7**.

Obwohl eine Trennung der Diastereomere nicht gelang, wurde das Tetraol **6** aus der ADH zur Herstellung von enantiomerenangereicherten (*2S,5S*)-1,2,5,6-Diepoxyhexan (**14**) und (*2R,5R*)-Dihydroxyhexan (**13**) nach einer Vorschrift von KIBAYASHI [20], bzw. KEINAN [17] et al. genutzt. Dazu wird **6** durch Behandlung mit 30%iger HBr in Eisessig bei ca. 0 °C in das 1,6-Dibrom-2,5-diacetoxyderivat **12** überführt.

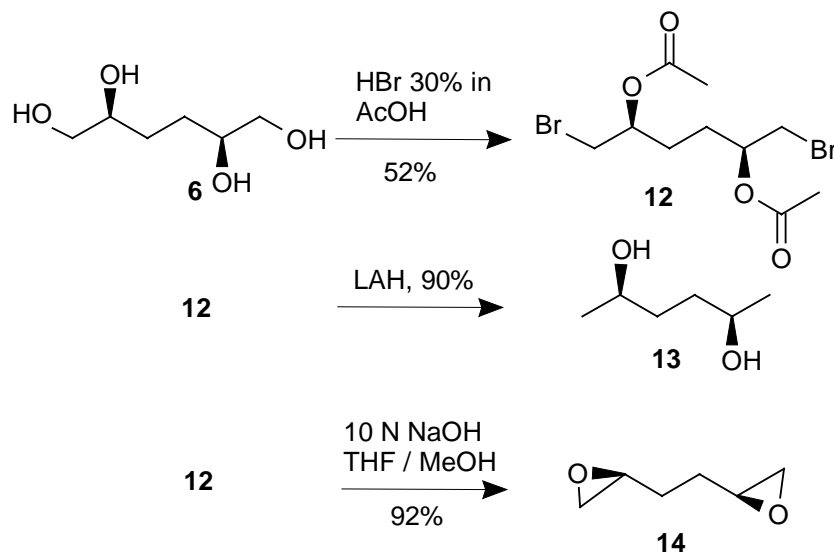


Abb. 9: Produkte aus dem Tetraol **6**.

Dieses liefert nun durch Behandlung mit wäßriger Natronlauge das Epoxid **14** oder durch Reduktion mit Lithiumalanat das Diol **13**, siehe **Abb. 9**. Beide Verbindungen enthalten allerdings noch die *meso*-Verbindung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die doppelte ADH von 1,5-Hexadien (**5**) eine Mischung aus *dl/meso*-Tetraolen **6** im Verhältnis von 3.4 : 1 liefert. Aus diesem Verhältnis wurde eine Seitenselektivität von 6.65 : 1 für jede Doppelbindung berechnet. Als Folge der doppelten Reaktion kann ein *d/l*-Verhältnis von mindestens 44 : 1 angenommen werden. Aus dem Tetraol wurden enantiomerenreines (*2R,5R*)-Dihydroxyhexan und (**13**) (*2S,5S*)-1,2,5,6-Diepoxyhexan (**14**) hergestellt. Diese beiden Produkte enthalten zwar noch das *meso*-Isomer, aber ihre Herstellung ist einfach und mit guten Ausbeuten möglich. Eine Abtrennung der *meso*-Verbindung könnte bei den Folgeprodukten möglich sein.

2.2 Synthese der für die ADH benötigten *E*-Olefine

Ziel dieses Vorhabens war, einfache Verbindungen unter Einsatz der ADH in wertvolle optisch aktive Folgeprodukte umzusetzen. Ein Synthesekonzept sieht vor, symmetrische *E*-Olefine, die zu beiden Seiten von funktionellen Gruppen flankiert sind, in die entsprechenden Diole umzuwandeln und anschließend die chirale Information durch eine interne asymmetrische Induktion weiterzugeben.

Die Methoden zum Aufbau der Olefine variieren in Abhängigkeit des Abstandes der funktionellen Gruppe von der Doppelbindung. Für einen Abstand von drei Kohlenstoffatomen bietet sich die Claisenumlagerung an. Für größere Abstände kommen u.

a. Kreuzkupplungen oder die WITTIG-Olefinierung in Frage, siehe **Abb. 10**.

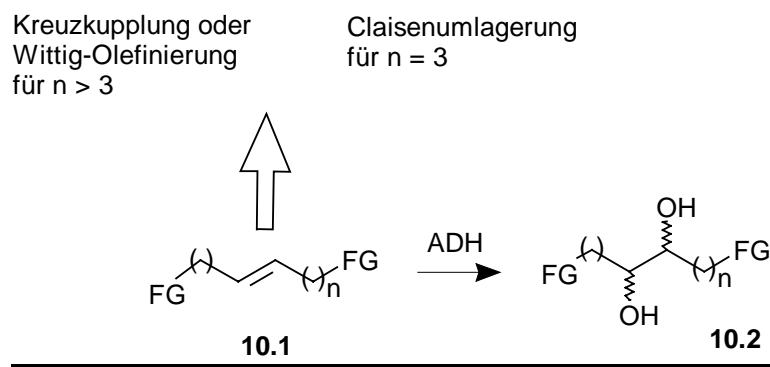


Abb. 10: Schematische Darstellung der Substrate.

2.2.1 Herstellung der Ausgangsstoffe

2.2.1.1 Herstellung von Methyl-6-iod-E5-hexenoat (**17**)

Der Weg über die Ozonolyse von Cyclopenten:

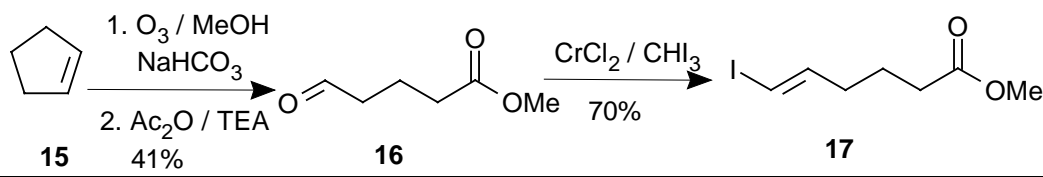


Abb. 11: Ozonolyse von Cyclopenten zur Herstellung von **17**.

Als erstes wurde versucht, das Vinyljodid **17** über eine Ozonolyse von Cyclopenten (**15**) darzustellen (**Abb. 11**). Nach einer Vorschrift von Schreiber lassen sich cyclische Alkene durch Ozonolyse und geeignete Aufarbeitung in aliphatische Verbindungen mit unterschiedlichen Oxidationsstufen an beiden Enden herstellen [28]. Sie liefert für Ringe > 6 sehr gute und für Cyclopenten (**15**) akzeptable Ausbeuten. Das Alken wird in absolutem Methylenchlorid / absolutem Methanol 1:1 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Gegenwart von Soda bis zur Blaufärbung ozonisiert. Zur Entfernung des überschüssigen Ozons wird der Ansatz mit Argon gespült, bis die Blaufärbung verschwindet. Nachdem die Mischung Raumtemperatur erreicht hat, wird vorsichtig, ohne zu erwärmen, das Lösungsmittel und das Methanol im Vakuum abrotiert und der verbleibende Rückstand, dem Triethylamin zugegeben wird, bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Acetanhydrid versetzt und solange gerührt, bis ein Peroxidtest negativ ist. Nach Aufarbeitung erfolgt eine Destillation, bei der, bezogen auf das eingesetzte **15**, maximal 50% Methyl-5-oxopentanoat **16** anfallen. Der Aldehyd **16** wird nun mit Chrom(II)chlorid und Iodoform in das Vinyljodid **17** umgewandelt [29]. Die Ausbeute an Verbindung **17** liegt allerdings bei nur 70%, bezogen auf eingesetztes **16** und es werden 6 Äquivalente an teurem Chrom(II)chlorid benötigt.

2.2.1.2 Synthese des Vinyljodids **17** über Hexinsäure

Daher wurden weitere Wege zur Synthese von **17** etabliert. Ausgehend von 2-Hydroxymethyltetrahydropyran **18** wurde über das Chlorderivat **19** durch doppelte Eliminierung mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak 5-Hexin-1-ol **20** mit 90%iger Ausbeute dargestellt [30]. Dieses wurde mit Chromtrioxid / Schwefelsäure zur Säure oxidiert [31] und mit Methanol und Schwefelsäure in den Methylester **21** in 47% Gesamtausbeute umgewandelt, siehe **Abb. 12**.

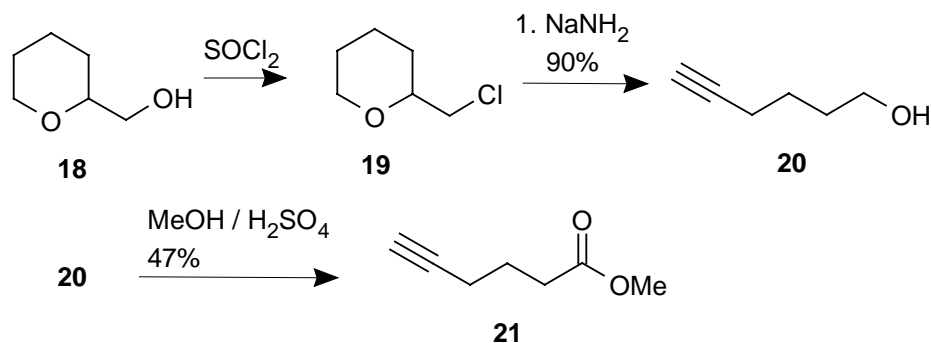


Abb. 12: Umwandlung von Hydroxymethyltetrahydropyran **18** in Methylhexinoat **21**.

Die zweite getestete Möglichkeit zur Synthese von **17** bestand in der Umsetzung des Hexinsäuremethylesters **21**, welche mit Catecholboran und nachfolgender Hydrolyse mit Wasser, die Vinylboronsäure **22** ergäbe [32]. Deren anschließende Umsetzung mit Iod sollte zum Vinyljodid **17** führen [33]. Allerdings war es nicht möglich, die Vinylboronsäure **22** wie in der Vorschrift beschrieben, durch Kristallisation vom Brenzkatechin abzuscheiden, was eine Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung der Iodierung ist (**Abb. 13**).

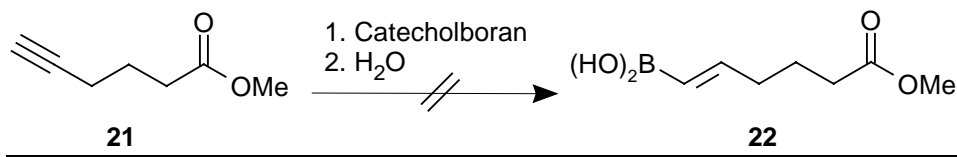


Abb. 13: Versuch zur Umsetzung des Hexinsäureesters mit Catecholboran.

Aus diesem Grund wurde der Weg über die radikalische Addition von Tributylstannan gewählt [34]. Dazu wurde der Hexinsäureester **21** in Toluol mit dem Stannan in Gegenwart von etwas AIBN vorsichtig auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Unter plötzlichem Aufwallen fand die Radikalreaktion unter Bildung von 91% **23** statt. Wie Untersuchungen gezeigt haben und wie anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Daten feststellbar ist, führt die Reaktion unter diesen Bedingungen streng regio- und stereospezifisch zur Bildung des terminalen *E*-Vinylstannans. Dabei ist die Produktverteilung der radikalischen Addition abhängig von den molaren Verhältnissen Alkin / Stannan und von der Art der Reaktion. Werden molare Mengen eingesetzt, so entstehen bei radikalischen Reaktionen die möglichen Isomere *E*, *Z*, *sec*. im Verhältnis von ca. 22 : 62 : 15. Ein Überschuss an Stannan führt zur fast quantitativen Bildung des *E*-Isomers neben kleinen Anteilen an *sec*-Produkt (*E* / *sec* = 93 : 7) [34]. Mit Palladiumkatalysatoren steht im Gegensatz dazu das *sec*-Additionsprodukt im Vordergrund [35]. Zur Kontrolle des richtigen Verlaufes der Reaktion wurde ein kleiner Ansatz katalytisch mit $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ umgesetzt. Der

Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren der entstandenen Produkte mit dem Spektrum von **23** bestätigte die Richtigkeit der hier dargestellten Ergebnisse.

Die Umsetzung von **23** mit Iod in Methylenchlorid ergibt fast quantitativ das Vinyljodid **17** unter Erhalt der Stereochemie, siehe **Abb. 14** [34].

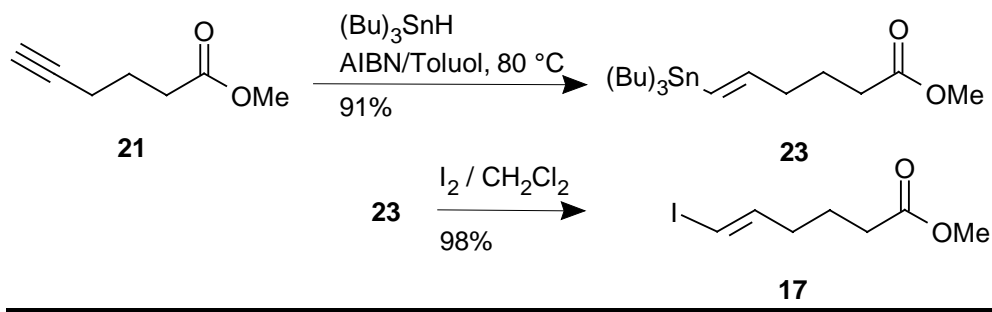


Abb. 14: Herstellung von **17** über radikalische Addition eines Stannans.

2.2.2 Substituierte 4-Pentenoate und 5-Hexenoate

2.2.2.1 Versuche zur Herstellung von 5-Furyl-4-pentenoat **16.1/16.4**

Der zentrale Reaktionsschritt der ersten Strategie zum Aufbau von **16.1/16.4** war eine Claisenumlagerung [36]. Diese Umlagerung ist eine sigmatrope 1,4-Umlagerung, die meistens über einen sesselförmigen Übergangszustand **15.3** verläuft und dann *E*-Olefine liefert. Typische Substrate sind Allylvinylother bzw. Ketenacetale von Allylalkoholen zum Aufbau von γ -Alkenalen bzw. γ -Alkensäureestern. In diesem Fall entsteht intermediär aus dem Orthoester und dem Vinylcarbinol durch Alkoholabspaltung das Ketenacetal **15.3**. Eine Säure muß zugesetzt werden, da die Alkoholabspaltung protonenkatalysiert verläuft. Sie ist eine typische Gleichgewichtsreaktion und kann durch Abdestillieren des Alkohols leicht auf die Seite des Ketenacetals verschoben werden. Für die irreversibel thermisch erfolgende Umlagerung des Ketenacetals zum Olefin **15.4** sind Temperaturen von $150\text{-}200\text{ }^\circ\text{C}$ erforderlich, siehe **Abb. 15**.

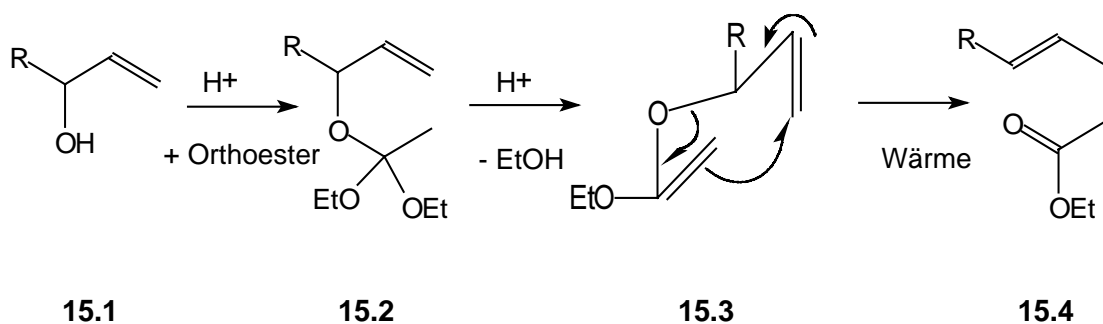


Abb. 15: Mechanismus der Claisenumlagerung.

Der erste Schritt zum Aufbau von Ethyl-5-furyl-4-pentenoat **16.1** sollte, ausgehend von Vinylcarbinol **25**, über eine Claisenumlagerung zum Ester führen. Zur Herstellung von **25** wurde Furfural **24** in THF mit einer Vinylmagnesiumchloridlösung umgesetzt. Die Reaktion verlief ohne Schwierigkeiten und liefert ein praktisch reines Produkt, das durch Destillation sauber erhalten wurde.

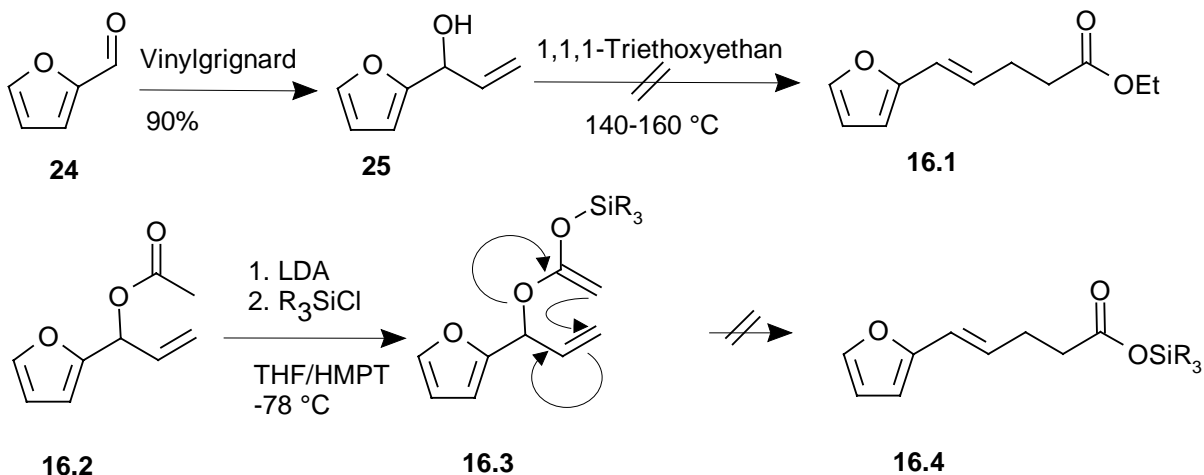


Abb. 16: Versuche zur Herstellung von 5-Furylpent-5-enoat **16.1/16.4**.

Eine Claisenumlagerung von **25** war nicht möglich. Die Umsetzung mit Triethylorthoacetat und einer schwachen Säure bei 160 °C bewirkte ausschließlich die Bildung polymerer Produkte, siehe **Abb.16**. Zum Einsatz kamen Valeriansäure, Propionsäure und Phenol (**Tab. 1**).

Als weitere Möglichkeit, zu γ -Alkensäurederivaten zu gelangen, ist die Umlagerung des aus dem Carboxylat von Vinylcarbinolen hergestellten Silylketenacetals [37]. Der Mechanismus ist dem der Claisen-Umlagerung identisch, geschieht aber schon bei Raumtemperatur oder darunter. Dazu wurde das Acetat **16.2** und daraus mit LDA das Enolat hergestellt. Durch Zugabe von TBDMS-Cl bzw. TMS-Cl sollte das Silylketenacetal **16.3** entstehen, das sich durch Rühren bei Raumtemperatur in das Pentensäurederivat **16.4** umlagern sollte. Auch diese Versuche führten nur zu polymeren Produkten, siehe **Abb. 16** und **Tab. 1**.

| Edukte | Katalysatoren, Hilfsstoffe | LM | Temp. / Zeit | Bemerkung |
|--------------------------------------|---|----------------------|--------------|-------------------------------|
| Carbinol 25 | Valeriansäure | 1,1,1-Triethoxyethan | 140 °C, 6 h | Kein brauchbarer Umsatz |
| s. o. | s. o. | s. o. | 140 °C, 12 h | s. o. |
| s. o. | s. o. | s. o. | 160 °C, 6 h | Polymerisiert |
| s. o. | Phenol | s. o. | 140 °C, 12 h | Polymerisiert |
| Vinylcarbinyl- acetat 16.2 | LDA / TBDMS-Cl 2. MeOH / H ⁺ | THF | -78-25 °C | Polymerisiert |
| s. o. | 1. LDA / TMS-Cl 2. MeOH / H ⁺ | THF / HMPT | s. o. | Polymerisiert |

Tab. 1: Versuche zur Herstellung von 5-Furyl-4-pentensäureestern **16.1/16.4**.

Da zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts die Claisenumlagerung versagte, wurde eine zweite Strategie angewandt. Durch Pd-katalysierte C-C-Bindungsknüpfung sollten die entsprechenden Substrate für die ADH hergestellt werden.

Ein genereller Katalysezyklus von palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wird in **Abb. 17** gezeigt. Die bei diesen Reaktionen nacheinander ablaufenden Schritte beinhalten die oxidative Addition des organischen Halogenids, die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung des gebildeten Alkens. Obwohl diese Zwischenstufen innerhalb komplizierter Prozesse auftreten, besteht kein Zweifel über das Erscheinen der Verbindungen **17.1** und **17.2**. Es ist bemerkenswert, dass sich nahezu alle durch Ni(0), Pd(0) und Fe(I) katalysierten Kreuzkupplungen mit diesem allgemeinen Katalysezyklus darstellen lassen. Die oxidative Addition von 1-Alkenyl-, 1-Alkynyl-, Allyl-, Benzyl- und Arylhalogeniden an den Pd(0)-Komplex führt zu einem stabilen *trans*- σ -Palladium(II)-Komplex **17.1**. Die Reaktion geschieht mit vollständiger Retention der Konfiguration an Alkenylhalogeniden und unter Inversion an Allyl- und Benzylhalogeniden. Alkylhalogenide, die β -Wasserstoff enthalten, addieren sehr langsam und die β -Hydrideeliminierung tritt in den Vordergrund des

Reaktionsgeschehens. Der oxidativen Addition folgt die Ummetallierung, indem der Übergangsmetallkomplex **17.1** unter Verlust des Halogens X einen weiteren organischen Rest aufnimmt. Über diesen Schritt ist weniger bekannt als über die anderen Reaktionsschritte, da er abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen und Substraten ist. In der sich anschließenden reduktiven Eliminierung wird die neue C-C-Bindung unter Rückbildung des Pd(0)-Komplexes gebildet. Die Bindungsknüpfung erfolgt dabei meist aus einem *cis*-Komplex unter vorheriger Dissoziation eines Liganden.

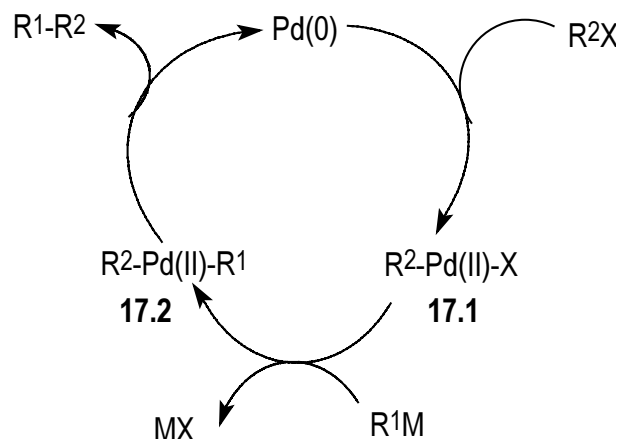


Abb. 17: Allgemeiner Katalysezyklus der Kreuzkupplung.

Die von den vielen bekannten Kreuzkupplungsreaktionen am geeignetsten erscheinende ist die STILLE-Kupplung. Bei der STILLE-Kupplung werden Vinylstannane mit Vinyliodiden durch einen Palladiumkatalysator zur Reaktion gebracht [38]. Es entstehen mit guten Ausbeuten die entsprechenden stereoisomerenreinen unsymmetrischen Diene. Dabei können mit Palladiumkatalysatoren in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedliche Substrate bei Raumtemperatur hergestellt werden. Die Ausbeuten variieren dabei in Abhängigkeit von den gewählten Bedingungen und Substraten. Die aktivsten Katalysatoren sind Bisacetonitril-palladium(II)-chlorid und Bistriphenylphosphin-palladium(II)-chlorid. Sie liefern in DMF als Lösungsmittel die besten Ausbeuten, wobei der erste der aktivere ist, d. h., die kürzesten Reaktionszeiten benötigt, der zweite aber etwas höhere Ausbeuten ergibt. Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0) gibt zufriedenstellende Ausbeuten. DMF scheint das Lösungsmittel der Wahl zu sein, denn in THF sind die Ausbeuten bei allen Katalysatoren deutlich niedriger [38].

Zur schnellen Prüfung der Gangbarkeit dieses Weges wurde das Vinyliodid **17** gewählt, das schon an anderer Stelle der Arbeit für Kupplungsreaktionen synthetisiert wurde.

| Edukte Stannan 26 /Vinyl-iodid 17 | Katalysator | zusätzliche Liganden | Temperatur Zeit | LM | Ergebnis |
|--|--|--------------------------|------------------------|-----|--|
| 1:1 | 2 mol% Pd[Ph ₃ P] ₄ | | 2 Tage r.t. | DMF | 4% Produkt |
| 1.1:1 | 3.5 Pd[Ph ₃ P] ₂ Cl ₂ | | 24 h r.t. | DMF | im Produkt (44%) ca. 6 Stoffe, 3* mit d. MZ 194, d.h. 10% Produkt (GC-MS) |
| 1.1:1 | 3.5 Pd[CH ₃ CN] ₂ Cl ₂ | | 24 r.t. | DMF | im Produkt (40%) ca. 6 Stoffe, 3* mit d. MZ 194, d.h. 10% Produkt (GC-MS) |
| 1.1:1 | 2 mol% Pd[dba] ₃ | Ph ₃ As | 12 h r.t. 2 h 50 °C | THF | Produkt scheint das HECK- Kupplungsprodukt des Vinylodids 17 zu sein (MZ>360) |
| 1.1:1 | 2 mol% Pd[dba] ₃ | (2-Furyl) ₃ P | 3 Tage r.t. | THF | mind. 10 verschiedene Produkte, 2.5*%Produkt |
| 1.1:1 | 3.5 Pd[Ph ₃ P]Cl ₂ | | 18 h 50 °C | THF | Produkt scheint das Heck- Kupplungsprodukt des Vinylodids 17 zu sein(MZ>360) |

*3 Peaks mit der MZ des gewünschten Produktes (ca. 20:20:3, möglicherweise das *E* / *Z* - Gemisch und das 5-Kupplungsprodukt).

Tab. 2: Ausgewählte STILLE-Kupplungsbedingungen.

Die Reaktion wurde so ausgeführt, daß zum entgasten DMF bzw. THF der Katalysator, dann die Organozinnverbindung **26** und schließlich das Vinyljodid **17** gegeben wurde (siehe **Abb. 18**). Der Verlauf der Reaktion wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt, und nach Verbrauch der Ausgangsstoffe wurde die Reaktion durch Flashchromatographie mit Petrolether / Ether = 7 : 1 aufgearbeitet. Das so getrennte Gemisch wurde mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie und GC-MS soweit als möglich analysiert. Die isolierten Fraktionen enthielten alle möglichen Verbindungen, vor allem das HECK-Kupplungsprodukt **18.2** [39] des Vinyljodids **17** und das Furylstannan **26** als unverändertes Ausgangsmaterial. Das erwartete Produkt **18.1** befindet sich in den mittleren Fraktionen. Es entstand, wenn überhaupt, nur in Anteilen von höchstens 10% und war von durch Chromatographie nicht abtrennbaren Verbindungen verunreinigt. Die Auswertung der GC-MS-Spektren ergab außerdem, daß offensichtlich kein stereo- und regioselektives Produkt entsteht, da mehrere Peaks mit der Molmasse von 194 auftraten.

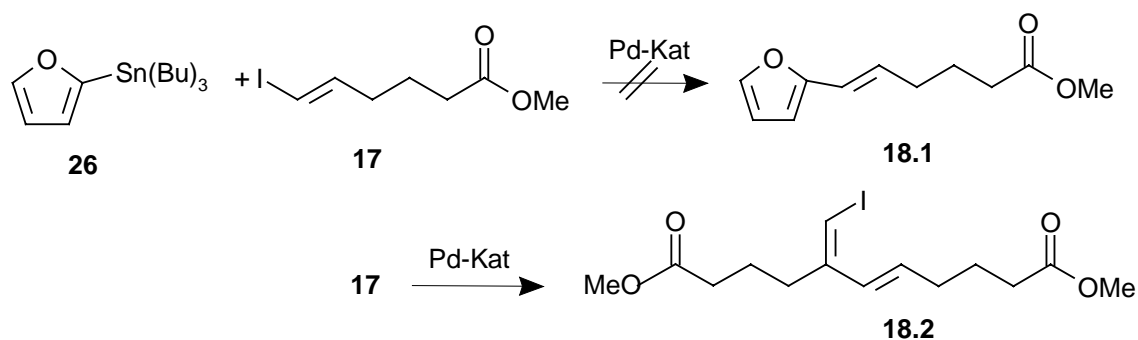


Abb. 18: Kupplung des Vinyljodids **17** mit Furylstannan.

Da die Ausbeuten 10% nicht übersteigen und sich in Folge der Kupplung die Molmasse halbiert, wurde aus ökonomischen Gesichtspunkten entschieden, das Experiment nicht weiterzuführen. In der **Tab. 2** sind die gewählten Reaktionsbedingungen noch einmal im Überblick dargestellt.

Da die Kupplung mit Vinyljodid **17** zu keinem brauchbaren Ergebnis führte, wurde auf die Umsetzung mit dem entsprechend kürzeren homologen Vinyljodid zu Verbindung **16.1** verzichtet.

2.2.2.2 5-Aryl-5-pentensäurederivate

Der Aufbau von Verbindungen der Art **19.1** erfolgte mit der Intention, nach einem Konzept von EVANS et al. [40] zu einer offenkettigen 1,3-Diketoverbindung **19.2** zu gelangen. Der ADH würde eine BIRCH-Reduktion mit anschließender Ozonolyse folgen, wobei mit Hilfe der 3-Methoxygruppe die Spaltung des Moleküls gesteuert wird. Zwar würde die benzyliche

OH-Gruppe durch die BIRCH-Reduktion verloren gehen, die verbleibende Hydroxygruppe könnte aber zur diastereoselektiven Reduktion der Ketogruppe unter Bildung von **19.3** genutzt werden [41].

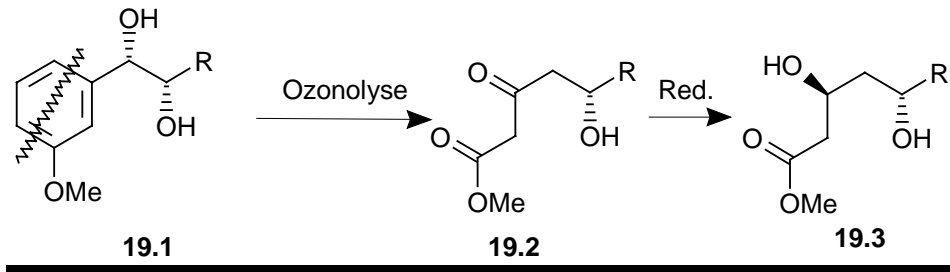


Abb. 19: Ziel des Aufbaus von 3-Methoxyphenylderivaten **19.1**.

Der Aufbau dieser Substanzklasse erfolgte analog zu den Furylderivaten. Zunächst wurde aus 3-Methoxybenzaldehyd **27** und Vinylgrignardlösung das Vinylcarbinol **28** mit 77% Ausbeute hergestellt. Dessen Umsetzung mit Triethylorthoacetat und Propionsäure bei 180 °C verläuft ohne Probleme, wenn auch die Ausbeute mit 40% nur zufriedenstellend ist, siehe **Abb. 20**.

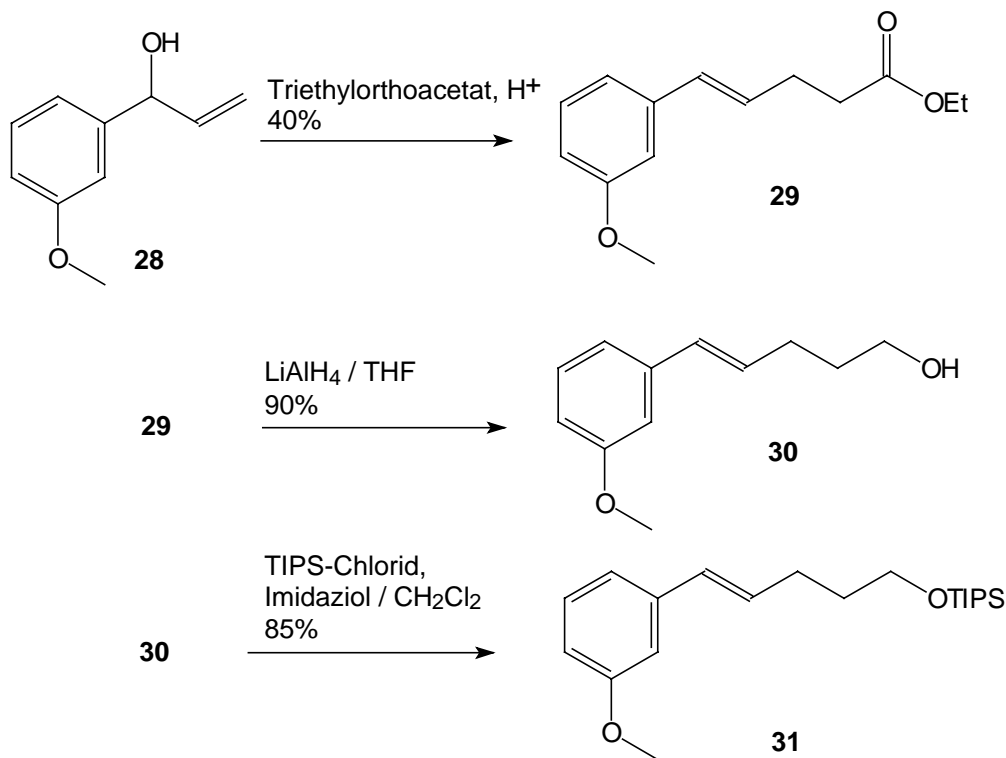


Abb. 20: Aufbau des Methoxyphenylpentenoats **29**.

Verbindung **29** wurde mit Hilfe von Lithiumalanat zum Alkohol **30** reduziert, der nach Umsetzung mit Triisopropylchlorsilan den Silylether **31** ergibt.

2.2.3 Herstellung der 1, ω -funktionalisierten *E*-Olefinen

2.2.3.1 Herstellung von Methyl-9-benzyloxy-*E*-5-nonenoat (**34b**)

Die Synthese der Methyl-9-*E*-nonenoatderivate **34a** / **34b** erfolgte mit dem Ziel, einen effizienten Weg zum C-10-C-18 **22.2** Baustein des FK-506 **21.1** [42,43] zu zeigen. In **Abb. 22** ist die Struktur von FK 506 (**22.1**) dargestellt.

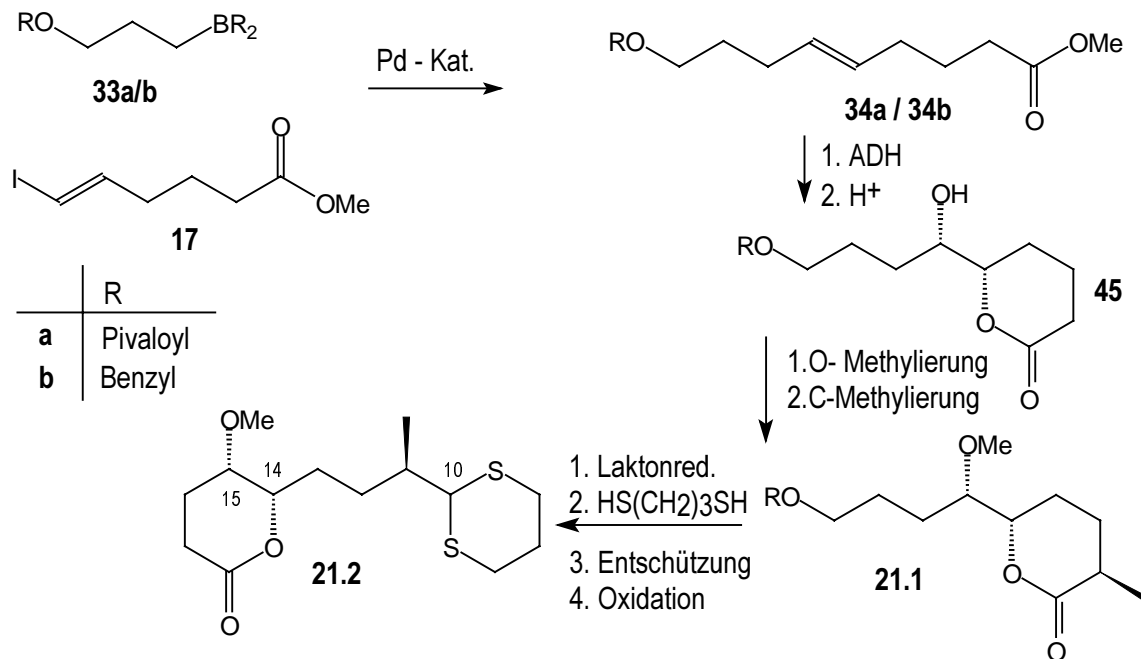


Abb. 21: Geplante Darstellung eines δ -Lactons **45** durch ADH und dessen Modifizierung.

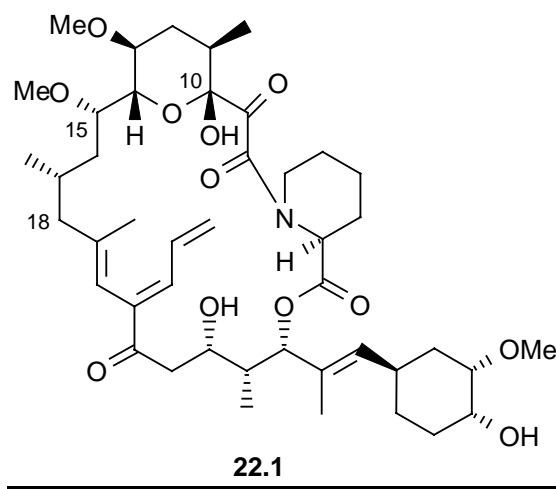


Abb. 22: FK 506.

FK 506 (**22.1**) ist der bekannteste Vertreter einer ganzen Reihe von Verbindungen mit ähnlichen Strukturmerkmalen und immunsuppressiven Eigenschaften [44].

Das Olefingerrüst **34** sollte durch Kupplung eines geeigneten C-3-Bausteins **32** mit Vinylhalogenid **17** aufgebaut werden. Die Kreuzkupplung von organischen Elektrophilen mit organometallischen Reagenzien in Gegenwart eines Übergangsmetalle ist eine äußerst milde und direkte Methode, um C-C-Bindungen zu knüpfen. Obwohl Methoden für organometallische Zwischenstufen mit Alkyl-, 1-Alkenyl-, 1-Alkynyl-, und Arylgruppen existieren, bereiten Kupplungsreaktionen, in denen das dem Reaktionszentrum benachbarte Kohlenstoffatom ein sp^3 -hybridisierter-Kohlenstoff ist, an dem sich Wasserstoffatome befinden, Schwierigkeiten. Hier kommt es, bedingt durch die β -Eliminierung von Wasserstoff, zu erheblichen Nebenreaktionen, falls überhaupt eine Kupplung zustande kommt. Ein allgemeiner Katalysezyklus ist in **Abb. 17** dargestellt.

Geleitet vom Gedanken der Ummetallierung und mit dem Wissen über das Verhalten vieler verschiedener Katalysatorsysteme, konnte SUZUKI 1989 zeigen, daß auch die Kupplung von Alkylboranen mit Vinyljodiden möglich ist (SUZUKI-Kupplung) [48]. Die SUZUKI-Kupplung ermöglicht im Gegensatz zu den sonstigen Kupplungsmethoden den Aufbau von aliphatischen Monoolefinen. Daß heißt, diese Kupplungsmethode ist eine der wenigen, mit deren Hilfe man Olefine herstellen kann, deren Doppelbindung nicht mit anderen Doppelbindungen oder Aromaten benachbart ist. Auch die erforderlichen Substrate sind relativ einfach und mit guten Ausbeuten darstellbar.

Bei der Kupplung reagieren 1-Alkylborane mit Vinylbromiden oder Vinyljodiden mit einem Palladiumkatalysator in Gegenwart einer starken Base. Wahrscheinlich bewirkt die Base durch Wechselwirkung am Bor eine Erhöhung der Nukleophilie der Borverbindung, die dadurch leichter mit dem Palladiumkomplex reagiert. Außerdem werden Hydroxo- oder Alkoxypalladium(II)komplexe als Intermediate diskutiert und auch aus solchen Reaktionsmischungen isoliert [45]. Das Alkylboran wird praktischerweise vorher intermediär aus einem Alken und einem Boran hergestellt. Zum Einsatz kommen vor allem 9-BBN und andere *sec*-Alkylgruppen tragende Borane. Die Kupplung von *prim*-Alkyl in Gegenwart von *sec*-Alkyl am Bor bereitet keine Schwierigkeiten, da nur *prim*-Alkylgruppen übertragen werden. Befinden sich drei *prim*-Alkylgruppen am Bor, wird in der Regel nur eine übertragen. Die Reaktion wird normalerweise am Rückfluß in Wasser/THF und mit NaOH als Base durchgeführt.

Hat man basenempfindliche funktionelle Gruppen im Molekül, z. B. einen Ester, so kann in DMF/THF mit Kaliumcarbonat oder Trikalium-*o*-phosphat gearbeitet werden. Der Einsatz

von CsCO_3 als Base soll eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur ermöglichen [46]. Die verwendbaren Katalysatoren sind z. B. $\text{Pd}[\text{dppf}]\text{Cl}_2$ [47] oder $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$. Die höchsten Ausbeuten liefert in der Literatur $\text{Pd}[\text{dppf}]\text{Cl}_2$ [48]. Wie Untersuchungen [47] gezeigt haben, ist das Palladium in diesem Komplex so von dem Liganden umgeben, daß die reduktive Eliminierung des Kupplungsproduktes viel schneller verläuft, als die β -Eliminierung von Wasserstoff.

Das Kohlenstoffskelett wurde wie in **Abb. 23** dargestellt, mit Hilfe der Suzuki-Kupplung [48,49] aufgebaut. Die durchgeführten Synthesen sind im folgenden beschrieben.

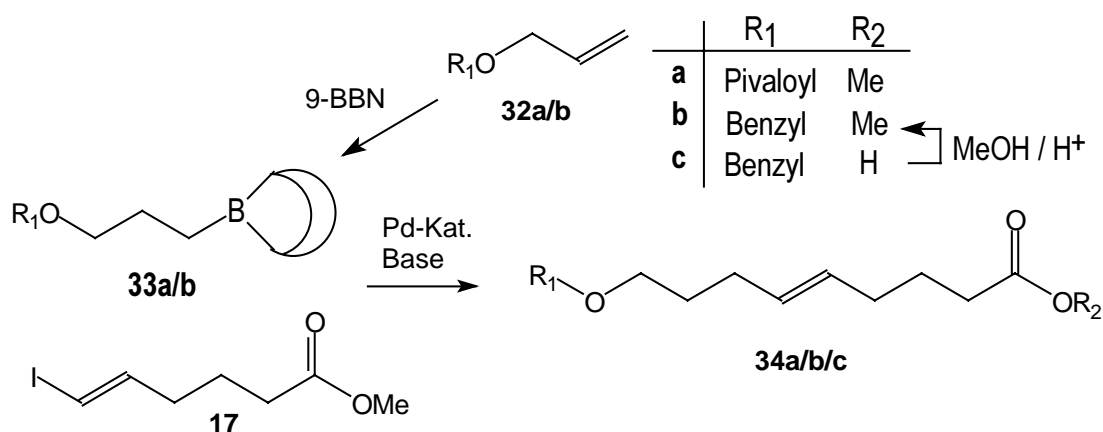
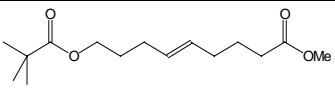
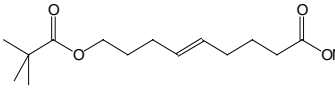
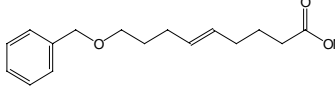
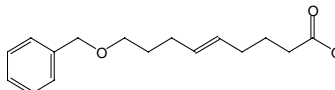


Abb. 23: Reaktionsschema der Suzuki-Kupplung.

Die Reaktion wurde im allgemeinen so durchgeführt, daß zuerst bei 0 °C das Alkylboran **33a/b** durch Zutropfen einer Lösung von 9-BBN in THF zum Allylpivalat **32a** bzw. zum Allylbenzylether **32b** hergestellt wurde. Die Mischung wurde zur Vervollständigung der Reaktion 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die restlichen Reagenzien, zuletzt der Katalysator, zugegeben und die Mischung auf die angegebene Temperatur erwärmt. Bei den mit Wasser durchgeführten Reaktionen entstanden zwei Phasen. Alle Reaktionen wurden mindestens zweimal durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß die Ausbeuten stark variieren bzw. schlecht reproduzierbar sind. Da sie unter den die Esterfunktion unangegriffen lassenden Bedingungen nicht über 22% hinausgingen, wurde eine Kupplung mit Natronlauge als Base durchgeführt, was eine Steigerung der Ausbeute auf das Dreifache bewirkte. Daher wurde der Umweg über die nachfolgende Wiederveresterung in Kauf genommen. Ein klarer Unterschied in der Effizienz der Katalysatoren ließ sich nicht erkennen, und auch nach Zusatz von Coliganden (Ph_3P , Ph_3As) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Reaktionsgeschehens. Die Liganden sollten die β -Hydrideliminierung weiter zurückdrängen und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen, vgl. **Tab. 3** [50].

| Edukte | Katalysator | Zusätzliche Liganden | Base | LM | Ergebnis |
|---|---|-------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Allylpivalat / Vinylidid = 1.1:1 | 10 mol% Pd[Ph ₃ P] ₄ | Ph ₃ P | K ₃ PO ₄ | THF/H ₂ O 4 h kochen |  34a 22% Ausbeute |
| 1.1:1 | 10 mol% Pd[Ph ₃ P] ₄ | Ph ₃ P | K ₂ CO ₃ | THF/H ₂ O 4 h kochen | Wie in der Literatur empfohlen mit H ₂ O ₂ aufgearbeitet, kein Produkt entstanden |
| 1.1:1 | 10 mol% Pd[Ph ₃ P] ₄ | Ph ₃ P | K ₃ PO ₄ | THF/DMF 6 h kochen |  34a 5% Ausbeute |
| Allylbenzyl- ether/Vinyl- iodid = 1:1 | 3 mol% Pd[dppf]Cl ₂ | 10 mol% Ph ₃ As | K ₃ PO ₄ | THF/DMF 12 h 50 °C | Kein Produkt entstanden Reste vom Vinylidid |
| 1:1 | 3 mol% Pd[dppf]Cl ₂ | 10 mol% Ph ₃ As | K ₂ CO ₃ | THF/DMF 12 h kochen | Kein Produkt entstanden Reste vom Vinylidid |
| 1:1 | 3 mol% Pd[dppf]Cl ₂ | 10 mol% Ph ₃ As | CsCO ₃ | THF/DMF H ₂ O 12eq 12 h 25 °C | Kein Produkt entstanden, Katalysator wird zerstört |
| 1:1 | 3 mol% Pd[dppf]Cl ₂ | 10 mol% Ph ₃ As | K ₃ PO ₄ | DMF 5 h 50 °C |  34b 22% Ausbeute |
| 4:1 | 3 mol% Pd[dppf]Cl ₂ | | 6 eq. 3M NaOH | THF/H ₂ O 20 h kochen |  34c 76% Ausbeute |

Tab. 3: Kupplungsbedingungen.

Die bei der Kupplung mit Natronlauge als Natriumsalz anfallende Säure **34c** wurde isoliert und mit Methanol / Schwefelsäure in den Methylester **34b** umgewandelt.

Da sich die Synthesestrategie über die SUZUKI-Kupplung als umständlicher Weg erwies, dessen Ausbeute am Ende unbefriedigend ist, wurde versucht, weitere Strategien zur Herstellung von 1, ω -funktionalisierten *E*-Olefinen zu entwickeln.

Bei den in der Literatur beschriebenen Synthesen des Grundgerüsts des Nonensäureesters **34a/b** werden zehngliedrige Lactone durchlaufen, die durch Fragmentierung aus cyclischen Vorstufen aufgebaut wurden [51]. Bei den Überlegungen zur Synthese des Nonensäureester **34a/b** wurde deutlich, daß die Abstände der Doppelbindung zu den funktionellen Gruppen mit deren Oxidationsstufe im Konflikt stehen. Es ist z. B. leicht möglich, einen δ -ungesättigten Ester durch Claisenumlagerung herzustellen, dann jedoch entsteht an der Stelle, an der sich die niedrigere Oxidationsstufe befinden sollte, eine Esterfunktion. Nachfolgende Reduktions/Oxidations-Manipulationen sind umständlich und meist nicht selektiv.

Daher wurde zunächst versucht, über einen durch MICHAEL-Addition von Acrolein an Diethylmalonat hergestellten Aldehyd **35** [52], mit Vinylgrignard ein Vinylcarbinol **36** aufzubauen. Dieses sollte mit Hilfe von Butylvinylether in einer CLAISEN-COPE-Umlagerung zu einem Nonenal **24.1** umgewandelt werden [53].

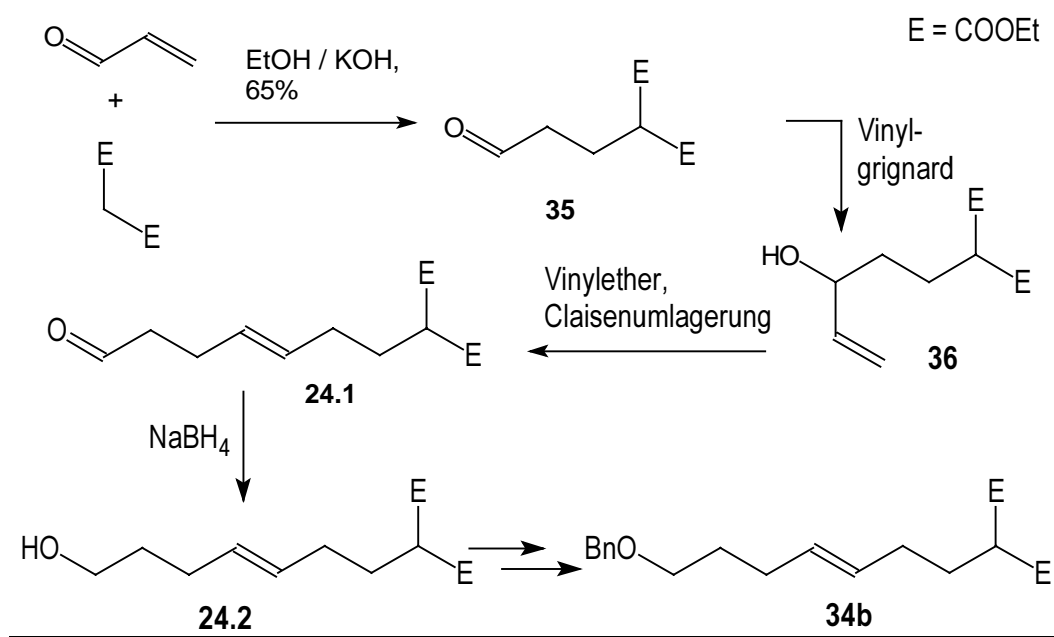


Abb. 24: Synthesekonzept mit Claisenumlagerung von Allylvinylethern.

Die Carbonylgruppe am Ende würde eine leichte Differenzierung der funktionellen Gruppen sicherstellen. Durch Zugabe von Natriumborant könnte der Alkohol **24.2** hergestellt

werden, dessen Überführung in die Zielverbindung **34b** durch Decarboxylierung und Veretherung keine Probleme ergäbe, siehe **Abb. 24**.

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Durchführung dieser Claisenumlagerung: Die Addition des Vinylethers an den Allylalkohol kann protonenkatalysiert [54] oder unter Anwesenheit von Hg-Salzen [55] erfolgen. Die Umlagerung erfolgt thermisch. In **Tab. 4** sind die Versuche zur Claisenumlagerung von **36** dargestellt. Alle erprobten Bedingungen führten entweder zur Polymerisation oder die Aldehydbildung fand nur in Spuren statt.

| Vinylether | Katalysator | LM / Temperatur | Dauer | Bemerkung |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|-------|---|
| Ethylvinylether | H ₃ PO ₄ | Ethylvinylether, Rückfluß | 10 h | Polymerisiert |
| Butylvinylether | Hg(OAc) ₂ / NaOAc | Butylvinylether, Rückfluß | 24 h | Kein Umsatz |
| Butylvinylether | Hg(OAc) ₂ / NaOAc | Xylol / 120 °C (Rückfluß) | 48 h | Aldehyd - Signal im ¹ H-NMR, Umsatz so gering, daß Produkt nicht isolierbar ist. |
| Butylvinylether | Hg(OAc) ₂ / NaOAc | Decalin / 150 °C (Rückfluß) | 72 h | Erst kein Umsatz, am Ende Polymerisation |

Tab. 4: Reaktionsbedingungen bei der Claisenumlagerung von Allylvinylethern.

2.2.3.2 Herstellung von Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**)

Folgende Überlegungen führten zur Darstellung des Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**): Da die Ausbeute der SUZUKI-Kupplung, besonders im Hinblick auf die recht aufwendige Synthese des Methyl-6-iod-E5-hexenoats (**17**), als zu gering erschien, wurde das Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**) aufgebaut, um es unter anderem in einer Homologisierungssequenz zur Herstellung des Lactons **45** zu nutzen. Zur Synthese von **40** ist es möglich, z. B. ausgehend von selektiv zum Aldehyd reduziertem γ -Butyrolacton oder δ -Valerolacton, durch deren WITTIG-Olefinierung zum Ziel zu gelangen. Die Sicherstellung der E-Geometrie der Doppelbindung schien jedoch zu ungewiß. Deshalb wurde 1,4-Butandiol als Ausgangsstoff für einen ähnlichen Weg, aber unter Umgehung einer WITTIG-Reaktion, gewählt. Das Synthesekonzept ist in **Abb. 25** dargestellt. Zuerst wurde aus Butandiol und Benzylchlorid in einer WILLIAMSON-Veretherung Benzyloxybutanol **37** mit 90% Ausbeute hergestellt [73]. Dieses wurde mit Dichromat / Schwefelsäure mit 56% Ausbeute in den Aldehyd **38** überführt. Die Oxidation mit Dichromat und Schwefelsäure in Gegenwart von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) lieferte ein sehr reines Produkt [56] und

die einzige bemerkbare Nebenreaktion war die Bildung des symmetrischen Esters, der durch Oxidation des Halbacetals entstand.

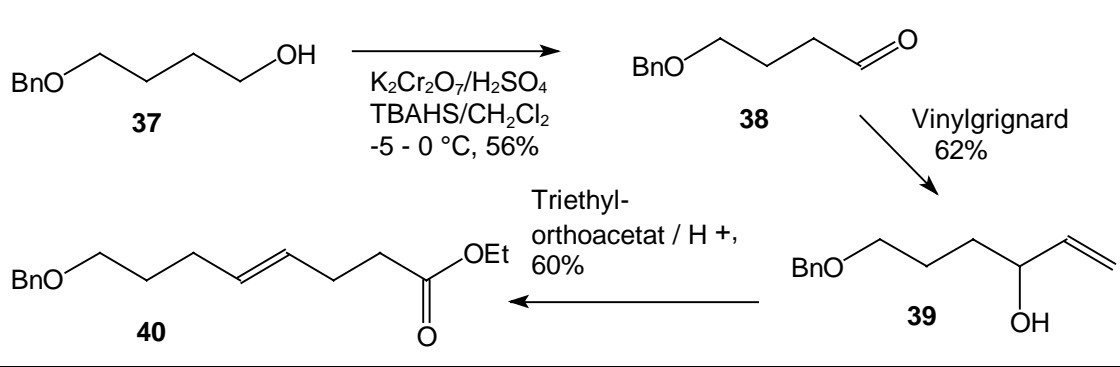


Abb. 25: Herstellung von Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**).

Der Aldehyd **38** wurde anschließend mit Vinylmagnesiumchlorid in das Carbinol **39** umgesetzt. Die Ausbeute lag bei 62%.

Aus dem Carbinol **39** wurde anschließend in einer Claisenumlagerung mit Triethylorthoacetat Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**) mit 60% Ausbeute aufgebaut [57].

2.3 Die ADH der *E*-Olefine und deren weitere Umwandlung

2.3.1 Die 5-Aryl-4-pentensäurederivate

Nach erfolgreicher Synthese des *m*-Methoxyphenylpentensäureesters **29** wurde die Dihydroxylierung in Angriff genommen (**Abb. 26**). Die Reaktion mit dieser Verbindung verläuft schlecht, denn es mußte 60 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt werden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (DC-Kontrolle). Das Lacton **41** wurde durch 24-stündiges Rühren des rohen Hydroxylierungsproduktes in 1 N Salzsäure hergestellt. Andere Versuche der Lactonisierung, z. B. durch Erhitzen in Toluol mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure, führten auf Grund erheblicher Nebenproduktbildung zu starken Substanzverlusten (**Abb. 26**).

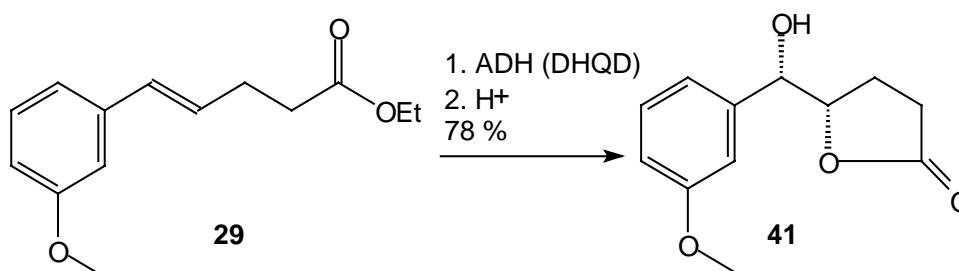


Abb. 26: ADH und nachfolgende Lactonisierung von **29**.

Danach sollte das durch die Hydroxylierung entstehende Lacton **41** in einer BIRCH-Reduktion mit anschließender Ozonolyse in ein β -Ketoester **27.1** überführt werden (**Abb. 27**).

Bei dem Versuch, **41** dieser Reaktionssequenz zu unterziehen, wurde festgestellt, daß durch die Ozonolyse zwar ein Abbau des Moleküls stattgefunden hatte, dieser aber sehr unspezifisch war. Außerdem mußte festgestellt werden, daß in allen entstandenen Fraktionen das aromatische System, erkennbar an den Signalen zwischen 7 und 8 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, erhalten geblieben war. Anhand der Spektren handelt es sich um die Ausgangsverbindung **41** und in der Seitenkette abgebaute Verbindungen. Vermutlich war **41** aus Gründen der Löslichkeit durch die BIRCH-Reduktion gar nicht angegriffen worden. Denn obwohl das Lacton **41** in THF gelöst dem flüssigen Ammoniak zugegeben wurde, fiel sofort ein schleimiger Niederschlag aus, der sich trotz aller durchgeführten Manipulationen nicht wieder in Lösung begab.

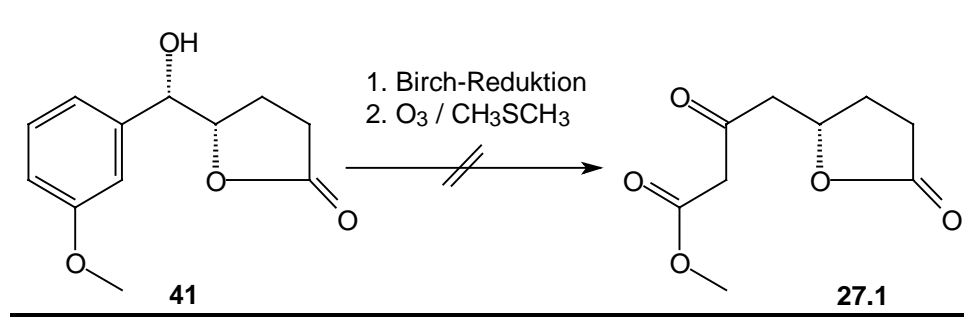


Abb. 27: Darstellung der 1,3-Diketoverbindung **27.1**.

Die von EVANS [40] der BIRCH-Reduktion mit nachfolgender Ozonolyse unterworfenen Verbindungen waren Triisopropylsilylether von epoxydierten Zimtalkoholen. Daher wurde das Lacton **41** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Triol **42** reduziert, und mit Imidazol und Triisopropylsilylchlorid (TIPS-Cl) in Methylenchlorid in das Silyletherderivat **43** umgewandelt [58]. In einem späteren Versuch wurde der bei der Claisenumlagerung entstandene Ester **29** zuerst mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **30** reduziert, danach mit TIPS-Cl in den Silylether **31** umgewandelt und erst dann der ADH unterworfen. Dieser Weg erwies sich als einfacher und besser, denn die ADH verlief wie gewöhnlich mit 98% Ausbeute. So fällt auch die mit Verlusten verbundene Lactonisierung weg. Man erhält also Verbindung **43** auf bequemerem Weg und mit höherer Ausbeute (**Abb. 28**). Außerdem bestand nicht die Gefahr, daß bei der Silylschätzung, die eine bessere Löslichkeit im flüssigem Ammoniak gewährleisten sollte, die sekundären OH-Gruppen angegriffen werden. EVANS verwendete in seiner Arbeit ebenfalls die TIPS-Gruppe, woraus hervorgeht, daß sie den Bedingungen der BIRCH-Reduktion standhält.

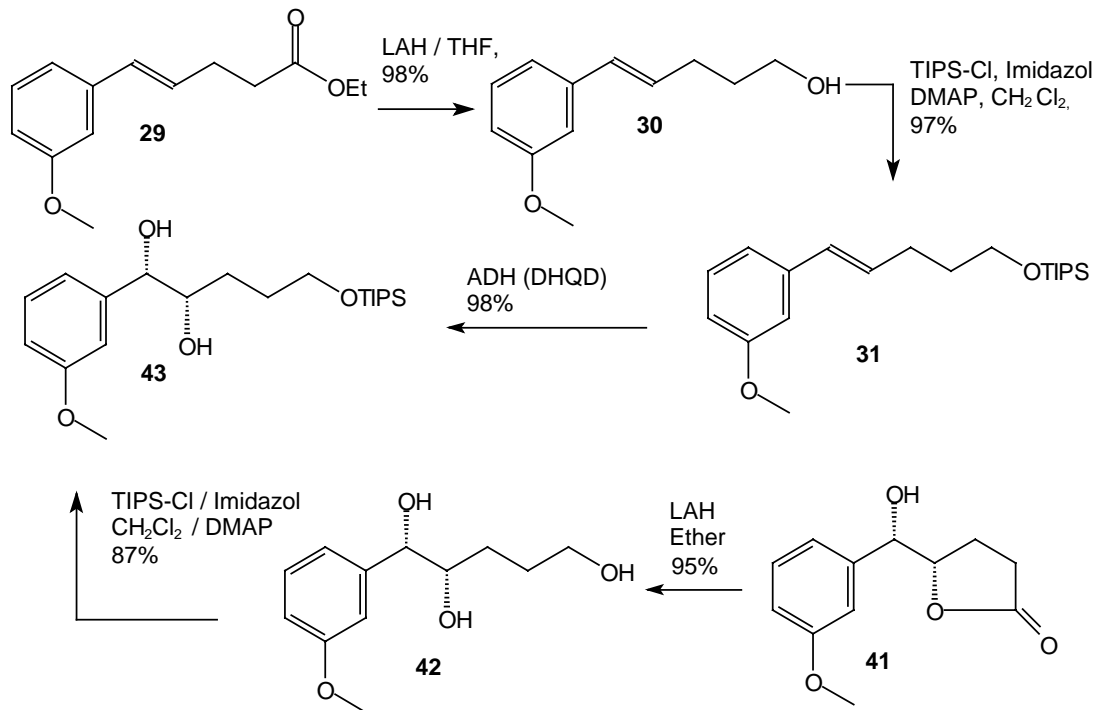


Abb. 28: Herstellung des Triisopropylsilyl ethers **43**.

Nach vier erfolglosen Versuchen, den Silylether **43** durch die Reaktionssequenz BIRCH-Reduktion mit nachfolgender Ozonolyse in die offenkettige 1,3-Diketoverbindung **29.1** umzuwandeln, mußte der Schluß gezogen, daß auch der Triisopropylsilylether **43** nicht unter diesen Bedingungen reagiert (**Abb. 29**).

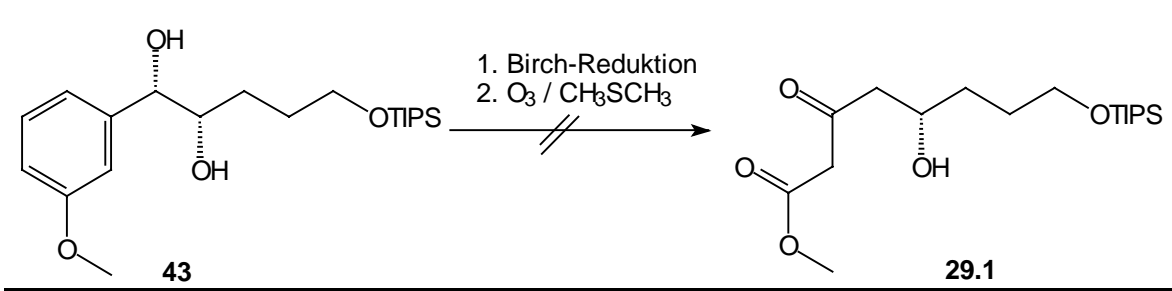


Abb. 29: Darstellung der 1,3-Diketoverbindung **29.1** aus dem Silylether **43**.

Es konnte jedoch nicht genau festgestellt werden, auf welcher Stufe dieser Reaktionssequenz die Umwandlung scheiterte. Ein ¹H-NMR-Spektrum des BIRCH-reduzierten Zwischenproduktes weist im erwarteten Bereich für die Doppelbindung Signale auf. Allerdings sind ebenfalls im Aromatenbereich Signale sichtbar, die eindeutig nicht nur vom als Lösungsmittel eingesetzten Hexadeuterobenzol stammen.

Wahrscheinlich erfolgte neben einer unvollständigen BIRCH-Reduktion eine Rearomatisierung des 1,3-Cyclohexadiensystems während der Ozonolyse. In allen

Fractionen des Reaktionsproduktes sind $^1\text{H-NMR}$ Signale von Aromaten vorhanden. Wie daraus hervorgeht, bestanden die isolierten Produkte hauptsächlich aus Edukt und in der Seitenkette abgebauten Produkten.

2.3.2 Die ADH von Methyl-9-benzyloxy-E4-nonenoat **34b**

2.3.2.1 Die Herstellung des Lactons **45**

Die ADH des Esters **34b** unter Standardbedingungen lieferte ein Diol **44**, dessen Lactonisierung sich als nicht ganz einfach erwies. Behandelte man das Diol in der Wärme mit *p*-Toluolsulfonsäure als Umesterungskatalysator in Toluol, so trat Verharzung ein.

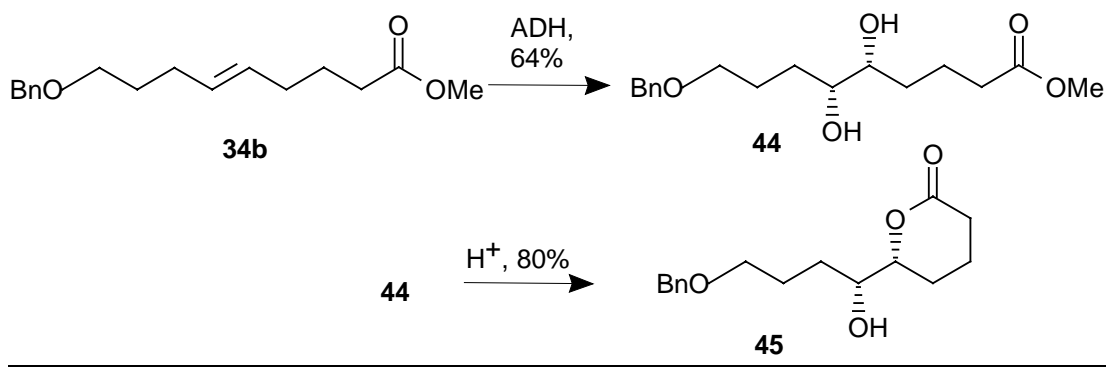


Abb. 30: ADH und Lactonisierung von **34b**.

Die anschließend versuchte Umsetzung mit Natriummethoxid als Katalysator in THF bewirkte keine Veränderung des Produktes. Schließlich wurde festgestellt, daß bei der salzsauren Aufarbeitung der letzten Reaktion ein neuer, tieferlaufender Fleck in der DC, das Lacton **45**, entstand. Also wurde das Diol **44** in Gegenwart von 1% Salzsäure 48 h bei Raumtemperatur gerührt, und das Lacton **45** bildete sich mit 80%iger Ausbeute (**Abb. 30**).

2.3.2.2 Alternativer Aufbau des Lactons **45**

Der, wie im Abschnitt 2.2.3.2 beschrieben, synthetisierte und als Zwischenstufe anfallende Ester **40** wurde mit Lithiumalanat in THF zum Alkohol **46** reduziert [73]. Dessen Reaktion mit Tosylchlorid führt zum Tosylat [59]. Durch Umsetzung mit Natriumcyanid in Ethanol entstand das homologe Nitril **47** mit 70% Gesamtausbeute [73]. Dieses wurde mit Hilfe der ADH hydroxyliert und anschließend mit konz. Natronlauge verseift. Nach saurer Aufarbeitung entsteht das Lacton **45** mit 60% Ausbeute, siehe **Abb. 31**.

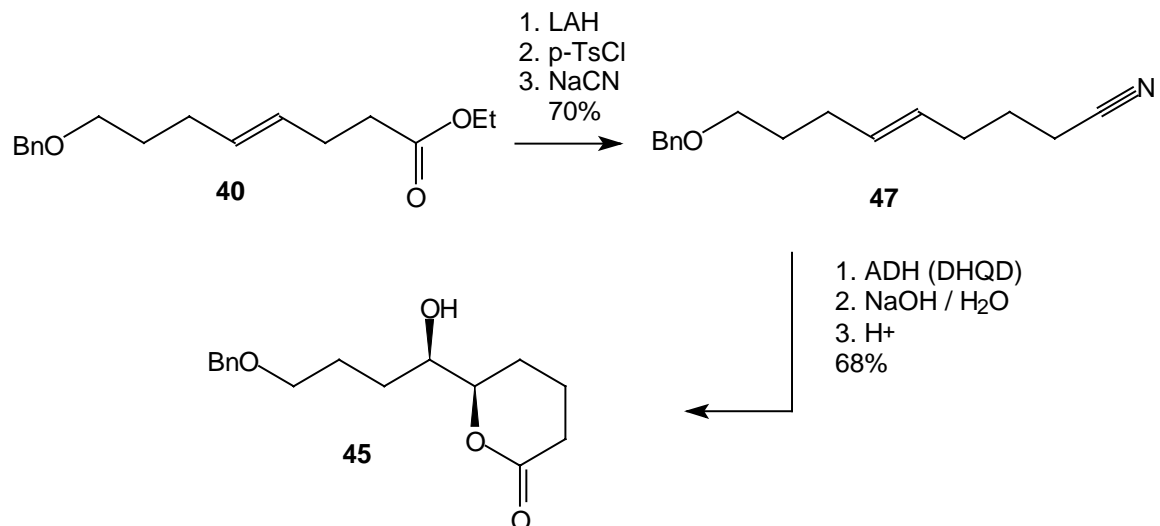


Abb. 31: Lacton **45** aus Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**).

2.3.2.3 Untersuchungen zur Herstellung des 6-Methoxyderivats **48**

Das Problem bei der Einführung einer Methoxygruppe in Position 6 des Moleküls ist der relativ labile Lactonring, der unangegriffen bleiben muß. Die erfolgreiche Methylierung ist eine Voraussetzung für die als nächstes geplante Alkylierung des Lactons in 2-Stellung. Zur Herstellung des 6-Methoxyderivates **48** wurden vier verschiedene Methoden getestet. Die Umsetzung ist möglich mit:

- Methyltriflat in Gegenwart von Kaliumcarbonat [60],
- Diazomethan in Gegenwart von HBF₄ [61],
- Diazomethan in Gegenwart von Kieselgel [62],
- Methyljodid in Gegenwart von Silber(I)-oxid [63].

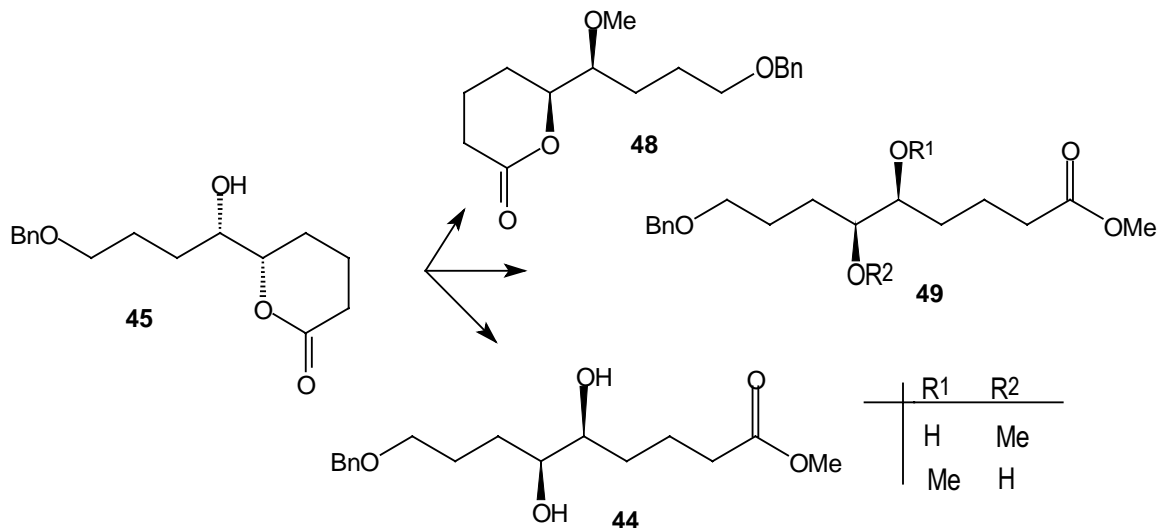


Abb. 32: Produkte der Methylierung von Verbindung **45**.

Alle vier Reaktionen bewirkten die Einführung einer Methylgruppe an jeder möglichen Position des Moleküls, siehe **Abb. 32**. Die Reaktionsbedingungen sind in **Tab. 5** zusammengefaßt. Es entstand ein schwer trennbares Gemisch von Dihydroxymethylester **44**, dem gewünschten Methoxylacton **48** und beiden möglichen Methoxyhydroxymethylestern **49**. Je nach Reaktionsbedingungen entstanden die Verbindungen **44**, **48**, **49**, im Verhältnis von 1 : 2 : 1 bis 1 : 1 : 1. Bemerkenswert ist, daß der Dimethoxymethylester bei keiner der Reaktionen zu entstehen scheint.

Untersucht wurden die Verhältnisse mit Hilfe der GC-MS-Technik und durch quantitative Auswertung von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, da nur das gewünschte Methoxylacton **48** einigermaßen sauber aus dem Produktgemisch isoliert werden konnte. Die Ausbeute an gewünschtem Produkt **48** übersteigt bei keiner Reaktion 40%. Somit mußte der Versuch in Folge immensen Substanzverlustes abgebrochen werden, da reine Substanz nur in für die Analytik ausreichenden Mengen erhalten werden konnte.

| Reaktion | 44 | 45 | 48 | 49 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Gesamtumsatz, plus Zurückgewonnenes Ausgangsmaterial | | | | |
| Methyltriflat / K ₂ CO ₃ , 80% | 25% | | 50% | 25% |
| Mel / Ag ₂ O, 75% | 20% | 50% | 25% | 5% |
| CH ₂ N ₂ / Kieselgel, 67% | 22% | | 30% | 22% |
| CH ₂ N ₂ / HBF ₄ , 85% | 25% | | 50% | 25% |

Tab. 5: Die Methylierung des δ -Lactons **45**.

Sollte noch einmal der Aufbau eines solchen Moleküls geplant werden, so ist die Methylierung auf jeden Fall vor der Etablierung des δ -Lactons vorzunehmen, z. B. auf der Stufe des viel stabileren γ -Lactons **51**.

2.3.3 γ -Lacton **51** und dessen Alkylierung

2.3.3.1 Die ADH von Ester **40** und die Bestimmung der optischen Reinheit des daraus gebildeten Lactons **51**

Die ADH von Ethyl-8-benzyloxy-E4-octenoat (**40**) unter Standardbedingungen lieferte ein Diol **50**, daß sich leicht in das zugehörige γ -Lacton **51** umwandeln ließ, siehe **Abb. 33**.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde aus dem Ester **40** das *rac*-Lacton **51** durch Hydroxylierung unter VANRHEENEN-Bedingungen [72] hergestellt. Dann wurden an einer chiralen Phase HPLC-Läufe durchgeführt. Das Lacton **51** zeigte nur einen Peak mit einer Retentionszeit von 20.67 min und einer Linksdrehung des Chiralysers. Das *rac*-**51** hingegen führte zu zwei Peaks in einem ungefähren Verhältnis von 1 : 1 mit einer Retentionszeit von 17.92 min für das rechtsdrehende bzw. 19.57 min für das linksdrehende Lacton. Dieses Ergebnis läßt auf eine sehr hohe optische Reinheit schließen. Von den Peaks aufgenommene UV/VIS-Spektren beweisen die Identität der Verbindungen.

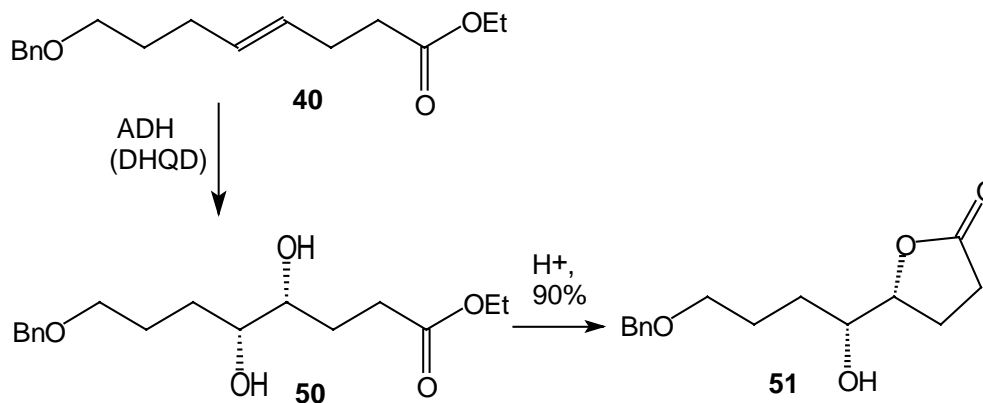


Abb. 33: ADH des Benzyl octenoats **40**.

Die Messungen wurden an *S,S*-konfiguriertem Säulenmaterial (Whelk 01 - *S, S*) durchgeführt. Erfahrungsgemäß haben die *S*-Isomere gegenüber den *R*-Isomeren eine längere Retentionszeit. Da der Peak der Verbindung **51** identisch mit dem letzten der beiden Peaks von *rac*-**51** ist, handelt es sich vermutlich um das *S*-Isomer, was in Einklang mit dem von SHARPLESS entwickelten Modell der ADH [1] stände.

2.3.3.2 Alkylierung des silylgeschützten Lactons **52**

Nach dem Schützen der freien OH-Gruppe von **51** wurde die Stereochemie der Alkylierung des Enolates des Lactons **52** untersucht. Dazu wurde das Lacton **51** mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol mit Hilfe von DMAP als Katalysator in Methylenchlorid in das TBDMS-Derivat **52** überführt [58]. Die Reaktion benötigte zum vollständigen Umsatz einen großen Überschuß an TBDMS-Cl und dauerte 7 Tage. Daß das entstehende Silanol ungefähr die gleiche Polarität aufweist wie das silylierte Lacton **52** und da das Silanol in der DC nicht anfärbt, war es nur unvollständig vom Produkt abzutrennen. Deshalb enthielt das geschützte Lacton **52** ungefähr 10% Silanol. Ein Versuch, die Schutzgruppe mit Hilfe von TBDMS-triflat und Lutidin als Base einzuführen [58], brachte gegenüber der ersten Variante keine entscheidenden Vorteile.

Mit dem geschützten Lacton **52** konnte nun die Alkylierung vorgenommen werden. Die Ergebnisse der Alkylierung entsprechen nicht den Erwartungen. Während die Einführung der Methylgruppe den Vorstellungen über die Alkylierung von 4-substituierten γ -Lactonen entspricht [64], verläuft die Alkylierung mit Allyl- bzw. Benzylbromid unter Bildung des entgegengesetzten Diastereomeren als Hauptprodukt. Außerdem ist bemerkenswert, daß soviel Ausgangsstoff zurückgewonnen werden konnte, obwohl ein Überschuß an LDA angewendet wurde, vgl. **Abb. 34** und **Tab. 6**.

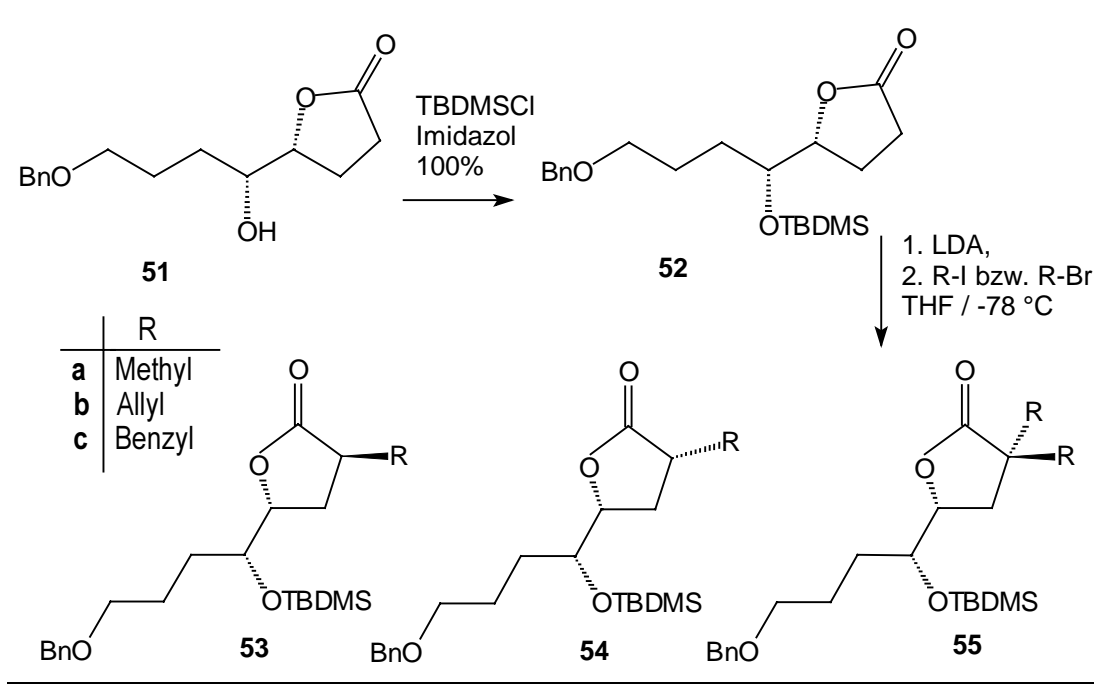


Abb. 34: Alkylierung des Lactons **52**.

| Alkylierungsmittel | LDA eq. | Lacton 52 Eq. | Diastereomeren Verhältnis 53 : 54 cis : trans | Dialkyliertes Produkt 55 | Bemerkungen, Ausbeute |
|-----------------------|---------|----------------------|---|---------------------------------|--|
| a Methyljodid | 1.5 | 1.0 | 95 : 5 | 22% | 2.5% Ausgangsstoff zurückgewonnen, 61% |
| b Allylbromid | 1.5 | 1.0 | 1 : 3 | | 24% Ausgangsstoff zurückgewonnen, 50% |
| c Benzylbromid | 1.5 | 1.0 | 2 : 3 | | 30% Ausgangsstoff zurückgewonnen, 52% |

Tab. 6: Alkylierung des Lactons **52**.

Die Diastereomerenverhältnisse sind aus den ^{13}C -NMR-Spektren sowie aus HPLC-Läufen ermittelt worden. Im ^{13}C -NMR von **53a** (Methyl) ist ein Satz von Signalen sichtbar, was darauf hinweist, daß der Diastereomerenüberschuß > 90% ist. In der HPLC erscheint ein Peak bei 6.38 min (Acetonitril/Wasser, 4:1, RP-18, 260 nm, 1.0 ml/min). In den ^{13}C -NMR-Spektren von **53b/54b** (Allyl) und **53c/54c** (Benzyl) sind jeweils zwei Sätze von Signalen sichtbar. Es erscheinen für **53b/54b** C-2 Signale bei $\delta = 39.1$ und 40.3 und C-4 Signale bei $\delta = 79.4$ und 80.1 , und für **53c/54c** C-2 Signale bei $\delta = 42.3$ und 42.6 und C-4 Signale bei $\delta = 79.3$ und 80.8 . Es konnte gezeigt werden, daß die Signale der C2- und C4-Atome des Lactonrings der *trans*-Isomere gegenüber denen der *cis*-Isomeren hochfeldverschoben sind

[65]. Da die jeweils bei tieferem Feld erscheinenden Signale die intensiveren sind, ist anzunehmen, daß die jeweiligen *cis*-Isomere im Überschuß vorliegen. Die ^{13}C -NMR-Ausschnitte sind in **Abb. 35/36** dargestellt. Die genauen Verhältnisse lassen sich den HPLC-Läufen entnehmen. Danach liegen **53b/54b** im Verhältnis von 1:3 (Acetonitril/Wasser, 65:35, RP-18, 260 nm, 1.0 ml/min) und **53c/54c** im Verhältnis von im Verhältnis 2:3 (Acetonitril/Wasser, 70:30, RP-18, 260 nm, 1.0 ml/min) vor. Eine präparative Trennung der Diastereomeren war nicht möglich.

Abb. 35: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrums von **53b/54b**, in ppm.

Abb. 36: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrums von **53c/54c**, in ppm.

2.4 Aufbau und Umwandlung von *E5*-Decen-1,9-diin (59)

Die Dihydroxylierung von Substanzen, die in einer geraden Kohlenstoffkette neben der zentralen Doppelbindung noch latente Doppelbindungen in Form von Dreifachbindungen enthalten, führt zu Verbindungen, in denen die Dreifachbindung, anschließend an die ADH, einfach und stereoselektiv durch Hg-Salz-katalysierte intramolekulare Addition der Diol-OH-Gruppen an die Dreifachbindung zur weiteren Umwandlung des Moleküls genutzt werden kann [66] (**Abb. 37**).

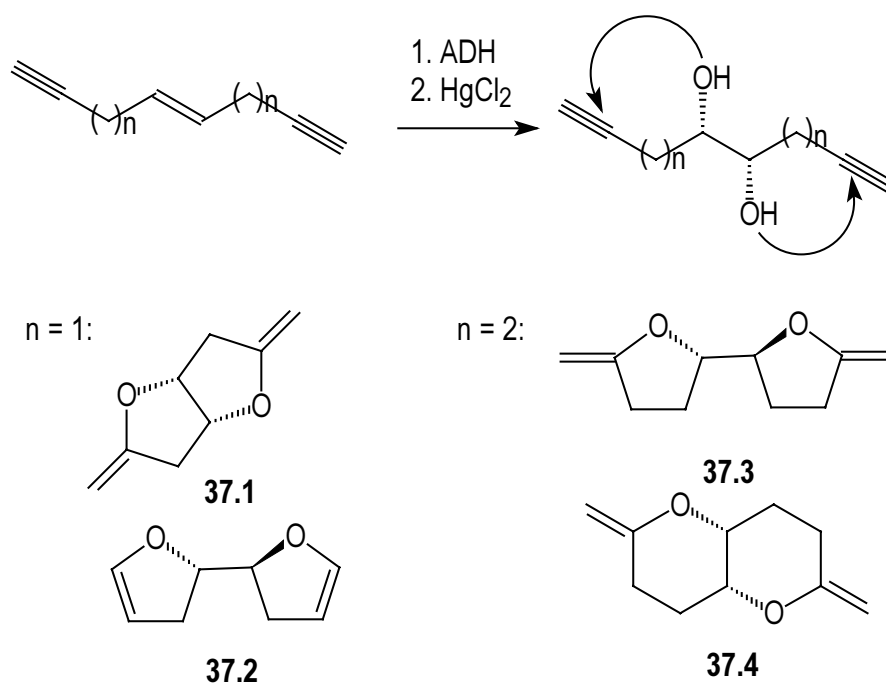


Abb. 37: Mögliche Umwandlung von Dindiolen.

Dabei sollten cyclische Ether entstehen, von denen sich die fünfgliedigen besonders leicht bilden sollten.

Das Molekül **37.3** wäre mit der *bis*-THF-Struktur, die dem zentralen Annoningerüst **38.1** [67] (**Abb. 38**) nicht unähnlich ist, ein interessantes Synthesziel.

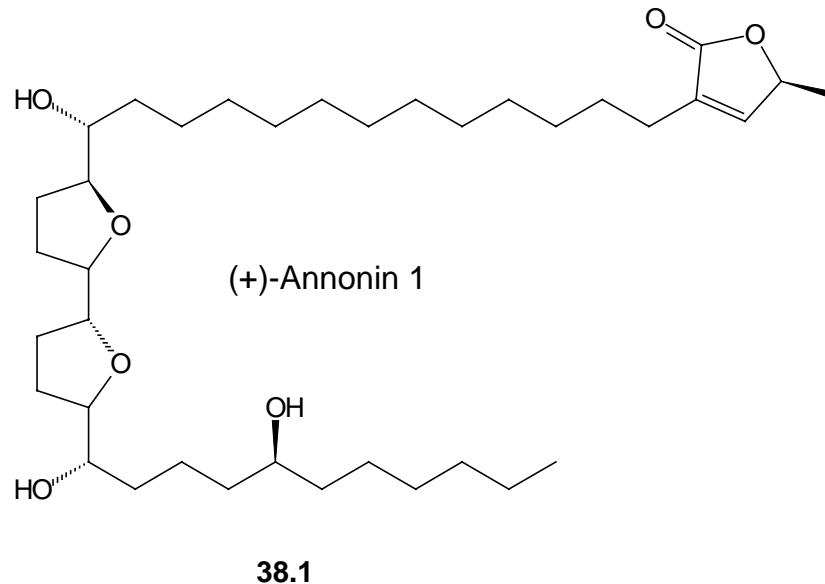


Abb. 38: (+)-Annonin (**38.1**).

Als Substrat wurde *E5*-Decen-1,9-diin (**58**) synthetisiert. Die Synthese dieser Verbindung erfolgte nach einer Vorschrift von F. SONDHEIMER aus dem Jahre 1961 [68]. Danach wird Propargylmagnesiumbromid (**56**) bei 0 °C mit 1,4-Dibrom-*E2*-buten (**57**) in THF umgesetzt. Als Katalysator muß Quecksilber(I)-chlorid und Kupfer(I)-chlorid zugegeben werden (**Abb. 39**). Das Problem dieser Reaktion ist das Gleichgewicht zwischen Alkin- und Allenform der Dreifachbindung. Allerdings finden sich Allenspezies im ¹H-NMR des Reaktionsproduktes nur in Spuren. Trotzdem scheint das Reaktionsprodukt ein Gemisch isomerer Verbindungen mit *E5*-Decen-1,9-diin (**58**) als Hauptprodukt zu sein. Eine Trennung der entstandenen Isomere war weder durch Destillation noch durch Chromatographie zu erreichen. Die einzige Möglichkeit schien, die unerwünschten Nebenprodukte durch die ADH zu verlieren bzw. abtrennbar zu machen. Doch auch das dihydroxylierte Produkt **59** erwies sich als nicht einheitlich und als untrennbar. Eine GC-MS Analyse zeigte zwei Stoffe mit dem Massepeak $m/z = 129$ und 169 im Verhältnis von ungefähr 1 : 1, wobei das Diol **59** eine Molmasse von 166 besitzt.

Zur Strukturaufklärung wurden COSY- und DEPT-Spektren aufgenommen, deren Auswertung aber letztlich an der uneinheitlichen Zusammensetzung der Probe scheiterte. Abgesehen von einem Triplet mit der Intensität von zwei Protonen, sowie ein CH₃-Signal bei 3.4 ppm, ein CH₂-Signal bei 24 ppm und vier kleinen Signalen zwischen 76-82 ppm, die nicht im DEPT-Spektrum erschienen, entsprachen die Spektren den Erwartungen.

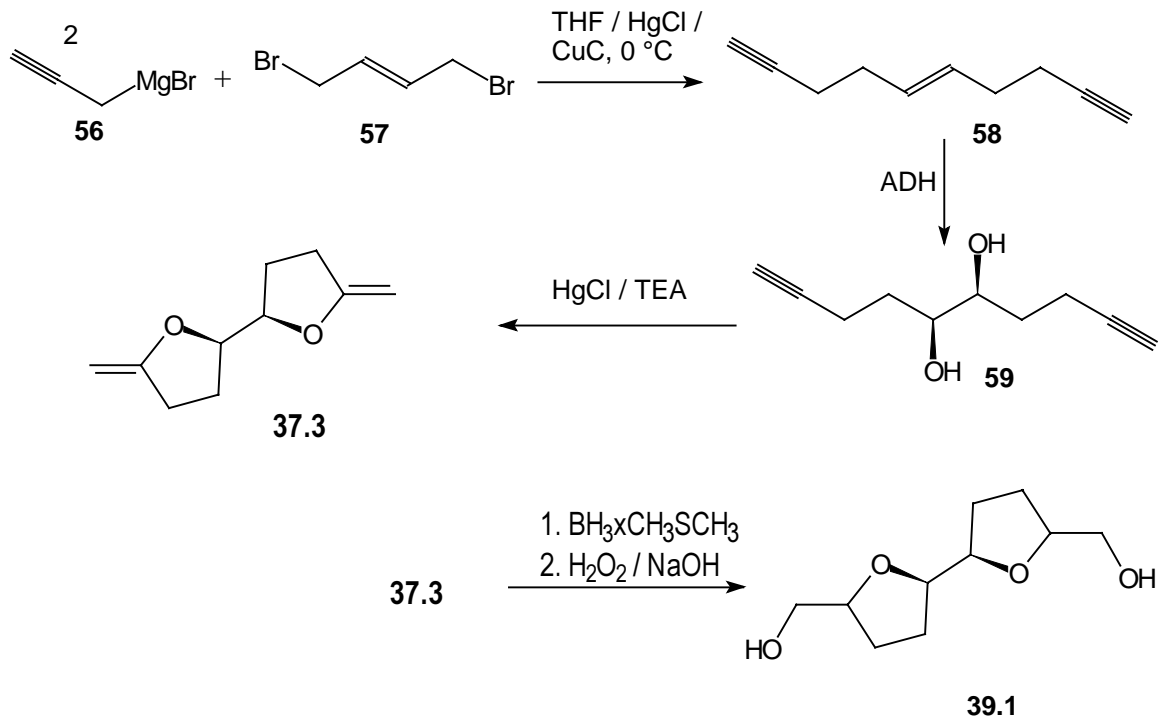


Abb. 39: Synthese der Endiinderivate.

Es folgte der Versuch, durch Herstellung verschiedener Derivate zu Verbindungen zu gelangen, die sich trennen und charakterisieren lassen. So wurden das Di-*p*-methoxybenzoat [73] und das Acetonid **60** [23] hergestellt (**Abb. 40**). Jedoch konnten auch aus diesen Verbindungen keine neuen Informationen erhalten werden, da hier ebenfalls keine Trennung gelang.

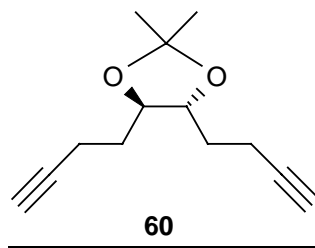


Abb. 40: Acetonid **60**.

Die Umsetzung mit Quecksilber(I)chlorid und Triethylamin [66] mit anschließender Hydroborierung [77] ergab ein neues Produkt, das nach Flashchromatographie in einer Ausbeute von 60% rein vorlag (**Abb. 39**). Eine Struktur konnte diesem auf Grund des unklaren Aufbaus des Ausgangsstoffes nicht zugeordnet werden. Im $^1\text{H-NMR}$ erscheinen nur wenige Signale, was auf eine hohe Symmetrie schließen läßt.

2.5 ADH eines *E3*-Hexen-1,6-disäureesters **62**

Beim Durcharbeiten der Literatur zur ADH [1] fiel auf, daß die homologe Reihe der Olefine bereits untersucht ist und das zur ADH kurzkettiger Alkendisäureester wenig Informationen verfügbar sind. Bei kurzkettigen Derivaten sind die Grenzen der Leistungsfähigkeit der ADH in vielen Fällen erreicht. Besonders erwähnenswert sind hier Allylalkohole, die vor der ADH in spezielle Derivate überführt werden müssen, da ihre Dihydroxylierung mit Problemen verbunden ist [69].

Es wurde untersucht, ob sich die ADH auch auf einen *E3*-Hexen-1,6-disäureester **62a**, **62b** anwenden läßt. Nach dem in **Abb. 41** gezeigten Schema sollte (*S*)-(+)-3-Hydroxyisobuttersäureester (**41.4**) hergestellt werden. Dazu sollte aus dem durch ADH entstehenden Dihydroxyester **41.1** ein Bislacton **41.2** hergestellt werden, das sich durch diastereoselektive Methylierung des Enolates in 2- und 2'-Stellung in Verbindung **41.3** umwandeln läßt, die durch Glycolspaltung und Veresterung das gewünschte Produkt **41.4** ergäbe. Dieses ist ein wertvoller Ausgangsstoff für die Synthese chiraler Verbindungen [70].

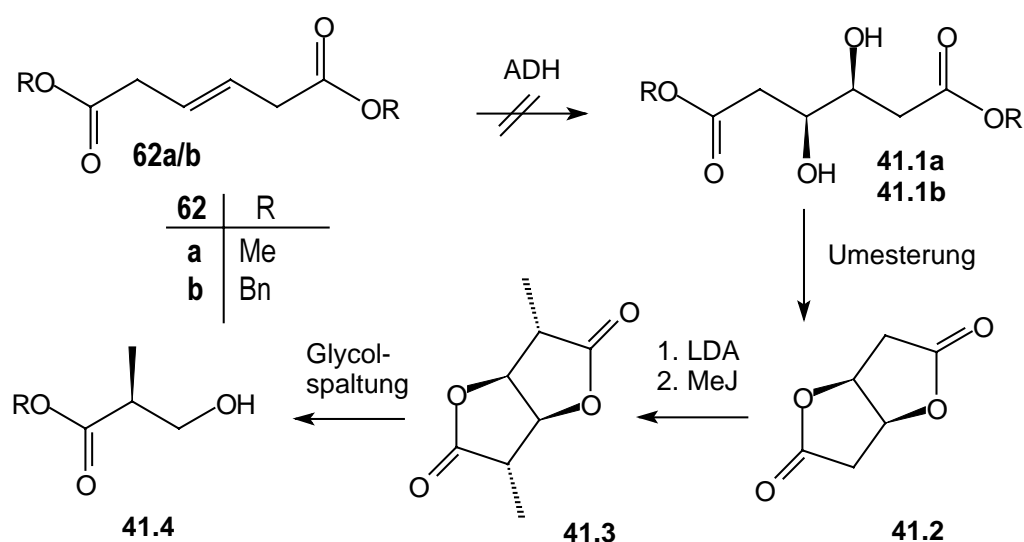


Abb. 41: Herstellung von (*S*)-(+)-3-Hydroxyisobuttersäure (**41.4**).

Zwar ist von SHARPLESS et al. [71] ein 3,4-Dihydroxyadipinsäureester durch osmatvermittelte Oxidation aus einem Hexendisäureester hergestellt worden, jedoch nicht

mit Hilfe der von ihm entwickelten chiralen Hydroxylierungskatalysatoren, sondern als Racemat mit NMNO (*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid) unter konventionellen Bedingungen [72].

Zur Hydroxylierung der *E*3-Hexen-1,6-disäure (**61**) wurde zuerst deren Methylester **62a** durch einfache Veresterung der Säure mit Methanol und Schwefelsäure hergestellt [73,74] und der ADH unterworfen. Da der Ester **62a** unter den Bedingungen der ADH unverändert blieb, wurde der Dibenzylester **62b** durch DCC-vermittelte Synthese hergestellt. Dieser sollte durch die großen lipophilen Benzylreste besser in die enzymartige Tasche des Liganden passen. Trotzdem wurde auch **62b** aus dem ADH-Ansatz, selbst nach dreifacher Reaktionszeit, unverändert zurückgewonnen. Wahrscheinlich sind die beiden Carboxylgruppen zu polar und oder zu groß, als daß sie die nötige Wechselwirkung, die für eine erfolgreiche Hydroxylierung erforderlich ist, mit dem chiralen Katalysator [1] eingehen könnten.

Demzufolge versagt die ADH, wenn nur eine Methylengruppe zwischen Ester und Doppelbindung im Molekül vorhanden ist.

2.6 Die Funktionalisierung des Bislactons **65**

Das Bislacton **65** ist relativ leicht und in hohem Enantiomerenüberschuß durch ADH aus *E*4-Octendisäureestern zugänglich [75]. In **Abb. 42** ist schematisch dargestellt, zu welchen Verbindungen das Bislacton **65** umgewandelt werden soll.

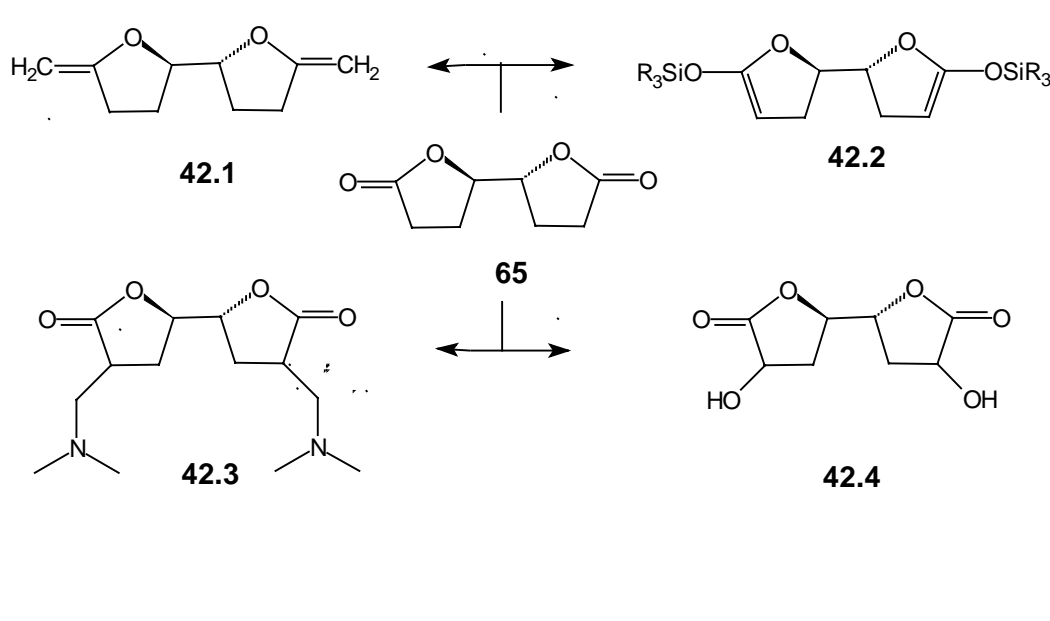


Abb. 42: Geplante Derivatisierungen von Verbindung **65**.

Der durch doppelte Methylierung [76] entstehende Bisenolether **42.1** könnte als Ausgangsstoff für die Herstellung von Annoninderivaten **38.1** dienen (**Abb. 38**) [67]. Aus

dem Bislacton **65** würde so in einfacher Weise die *bis*-THF-Einheit der Annonine **38.1** zugänglich sein. Zur Methylenierung der Carboxylfunktion von **65** wurden zwei verschiedene Methoden angewandt, siehe **Tab. 7**.

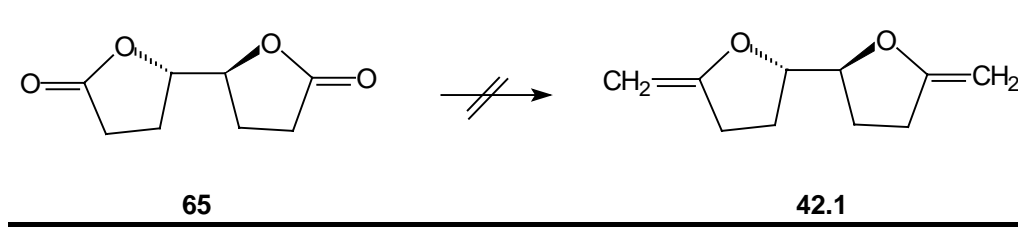


Abb. 43: Einführung von Methylengruppen.

Zunächst wurde versucht, mit Hilfe einer modifizierten TEBBE-Reaktion [76] unter Verwendung von Dimethyltitanocen **64** die beiden Sauerstoffatome durch jeweils eine Methylengruppe zu substituieren. Der Vorteil dieser Reaktion besteht in der Verwendung des relativ einfach zu synthetisierenden und stabilen Titanocenderivates, welches den Einsatz des äußerst empfindlichen und schwer zugänglichen TEBBE-Reagenz' umgeht. Weder bei der vorschriftsmäßigen Umsetzung in Benzol bei 60 °C, noch in Toluol bei 110 °C konnte ein definiertes Produkt erhalten werden. Auch die Ausgangsverbindung war nicht mehr isolierbar.

| Methylenierungs-Reagenz, eq. | LM | Temp. Dauer | Bemerkung |
|--|---------------|-------------------|--|
| Dimethyltitanocen 64 2.1 | Benzol | 60 °C 48 h | weder Edukt noch identifizierbare Produkte isoliert |
| siehe 2. Zeile | Toluol | 110 °C 6 h | siehe 2. Zeile |
| Titanocendichlorid 64 / Trimethylaluminium, 2.1 | Toluol THF | 0 °C 30 min | siehe 2. Zeile |
| siehe 4. Zeile | Toluol THF | 0 °C → RT 12 h | mit Borandimethylsulfid-Komplex reduziert, Ergebnis wie oben |

Tab. 7: Die Methylenierung des Bislakons **65**.

Daher wurde versucht, die Methylengruppen durch ein intermediär erzeugtes TEBBE-Reagenz einzuführen. Dazu erzeugte man zunächst das TEBBE-Reagenz aus Titanocendichlorid **63** und Trimethylaluminium in trockenem Toluol und gibt anschließend

das Bislacton **65** in THF zu. Auch bei dieser Reaktionsführung konnte weder das Edukt noch ein Produkt gefunden werden.

Ein weiterer Versuch wurde von der Idee geleitet, den offensichtlich sehr instabilen Bisenolether **42.1** nicht zu isolieren, sondern sofort mit Borandimethylsulfid [77] zu hydroborieren und anschließend oxidativ zum Diol aufzuarbeiten. Dazu wurde **65** wie oben beschrieben mit dem aus Titanocendichlorid **63** und Trimethylaluminium hergestelltem TEBBE-Reagenz umgesetzt und dann Borandimethylsulfid zugesetzt. Nach Zugabe von Natronlauge und Wasserstoffperoxid wurde normal aufgearbeitet. Auch dieser Versuch führte nicht zum gewünschten Ergebnis.

Um die Richtigkeit der Reaktionsbedingungen zu überprüfen, wurde Phenylbenzoat (**66**) mit den letztgenannten Reagenzien zur Reaktion gebracht (**Abb. 44**) [78]. Bei dieser Reaktion konnte 1-Phenoxy-1-phenylethen (**67**) in 67%iger Ausbeute isoliert werden.

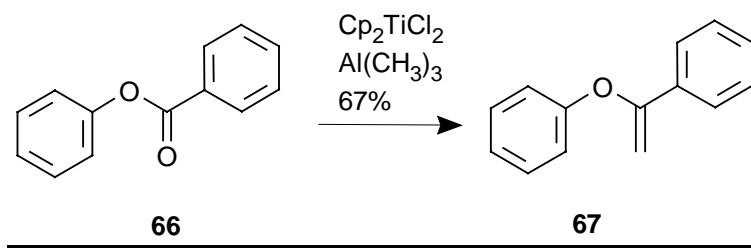


Abb. 44: Methylenierung von Phenylbenzoat (**66**).

Das Bislacton **65** reagiert unter den gegebenen Bedingungen nicht in gewünschter Weise. Vermutlich ist der entstehende Bisvinylether **42.1** so reaktiv, dass er nicht isoliert werden kann. Die Herstellung der Silylketenacetale **42.2** erfolgte, um sie anschließend oxidativ in einer RUBOTTOM-Oxidation zu α -Silylethern umzulagern [79]. Die entstehende α -Hydroxyverbindung **42.4** könnte zur Herstellung von desoxyzuckerähnlichen Molekülen dienen. Das α -Hydroxylacton **42.4** kann auch durch Oxidation des Enolates des Bislactons **65** mit Übergangsmetall-Peroxid-Komplexen [80] hergestellt werden.

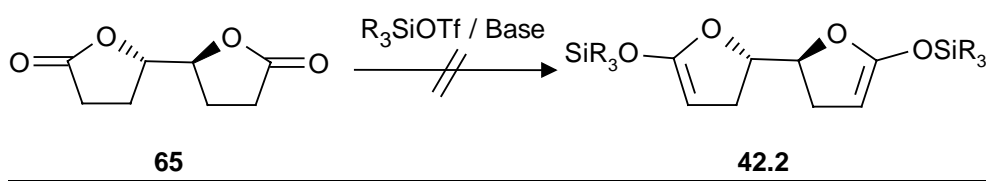


Abb. 45: Versuche zur Herstellung von Silylketenacetalen.

Zur Herstellung von Silylketenacetalen sind in der Literatur zwei Verfahren beschrieben worden. Das ältere ist die Silylierung von Esterenolaten mit Trialkylsilylhalogeniden [81]. EMDE und SIMCHEN haben die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Trialkylsilyltriflaten in Gegenwart von Triethylamin in Ether eingehend untersucht und eine ganze Reihe von Carbonsäurederivaten hergestellt [82]. Sie berichten, daß sich Lactone mit 5-7 Kohlenstoffatomen schneller als einfache Ester zu Ketenacetalen mit Trimethylsilyltriflat in Gegenwart von Triethylamin umsetzen. Die Lactone werden zweifach silyliert, so daß α - und *O*-silylierte Verbindungen entstehen. Die Untersuchungen wurden mit den reaktionsfähigeren Triflaten begonnen. Die Umsetzung des mit LDA in THF bei -78 °C erzeugten Dianions des Lactons **65** verlief sowohl mit Trimethylsilyltriflat, als auch mit *t*-Butyldimethylsilyltriflat negativ. Die untersuchten Reaktionsbedingungen sind in **Tab. 8** zusammengefaßt

| Silylierungsreagenz, eq. | Weitere Reagenzien | Bemerkungen |
|--------------------------|--|--|
| TMS-triflat, 1.1 | LDA, 1.1 eq., -78 °C | Spuren vom Edukt, sonst keine identifizierbaren Produkte isoliert |
| TBDMS-triflat, 1.1 | LDA, 1.1 eq., -78 °C | Spuren vom Edukt, sonst keine identifizierbaren Produkte isoliert |
| TBDMS-triflat, 1.1 | LDA, 1.1 eq., -78 °C | Durch Zugabe von <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure intermediäre Oxidation, Ergebnis wie oben |
| TBDMS-triflat, 1.1 | Triethylamin / CH ₂ Cl ₂ -10 °C | Ergebnis wie oben |
| TMS-triflat | LDA, 1.1 eq., -78 °C, RT | Durch Zugabe von <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure intermediäre Oxidation, Ergebnis wie oben |

Tab. 8: Versuche zur Silylketenacetalherstellung.

Es entstand ein Gemisch mit der ungefähren Polarität des Lactons (DC), aus dem aber weder ein Produkt noch ein Edukt isoliert werden konnte. Daraus resultierte die Vermutung, daß das Ketenacetal **42.2** so reaktiv ist, daß seine wäßrige Aufarbeitung mißlingt. Aber auch eine vor der Aufarbeitung durchgeführte Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure oder mit MoO₅·Py·HMPT (MoOPH) [80] führte zu keinem positiven Ergebnis. Das Gleiche gilt für die Umsetzung des Lactons **65** mit Trialkylsilyltriflat in Gegenwart von Triethylamin: weder eine Reaktionsführung bei -10 °C noch bei 25 °C, noch die gleich anschließend vorgenommene Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure bzw. mit MoOPH führten zu einem brauchbaren Resultat, vgl. **Tab. 8**.

EMDE und SIMCHEN trennten ihre Produkte aus der Reaktionsmischung in jedem Falle durch Destillation [82]. Ein Versuch, die Reaktionsansätze zu destillieren, wurde nicht unternommen. Infolge des negativen Verlaufs der Reaktionen mit Trialkylsilyltriflaten wurde die Umsetzung mit den entsprechenden Chloriden nicht durchgeführt.

Die Einführung einer α,α' -*N,N*-Dimethylaminogruppe in Nachbarschaft zu einer Carbonyl / Carboxylgruppe erfolgt meist mit der Intention, durch HOFFMANN-Eliminierung der Aminogruppe eine Methylengruppe aufzubauen. Mit Aldehyden und Ketonen gelingt die Einführung bereits durch Reaktion mit wässrigem Formaldehyd und sekundärem Amin (MANNICH-Reaktion) [73]. Um unter wasserfreien Bedingungen arbeiten zu können, wurde das *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (Eschenmosersalz) dargestellt [83]. Damit können auch Enolate von Carbonsäureestern aminomethyliert werden, was unter normalen Bedingungen nicht gelingt. Die doppelte Einführung der α -Methylengruppen via α -*N,N*-Dimethylaminogruppen in Bislactone ist 1976 von DANISHEFSKY et al. beschrieben worden [84]. Er benutzte diese Methode zur Herstellung von Vernolepin und Vernomenin. Das aus **42.3** entstehende α,α' -Bismethylenbislacton könnte für DIELS-ALDER-Reaktionen genutzt werden.

Zum Aufbau dieses Derivates wurde mit Hilfe von LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Dianion von **65** erzeugt. Die Zugabe von Eschenmosersalz, suspendiert in THF, soll zur Bildung von **43.3** führen. Aus dem Reaktionsansatz konnte jedoch nur das Edukt isoliert werden. Auch ein Zusatz von HMPT, wie von [84] beschrieben, bewirkt keine Veränderung dieses Ergebnisses (**Abb. 46**).

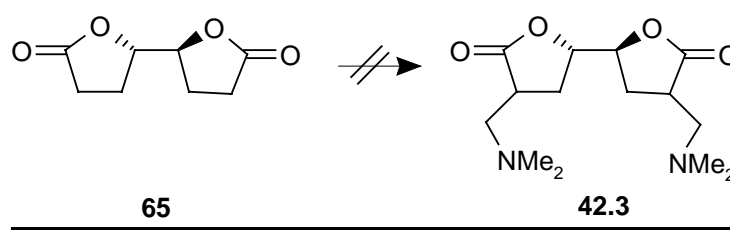


Abb. 46: Versuche zur Herstellung des α,α' -Bis-(*N,N*-dimethylaminomethyl)lactons **42.3**.

3 Praktischer Teil

3.1 Allgemeine Angaben

Lösungsmittel und Reagenzien wurden vor Gebrauch gereinigt und, falls angegeben, entsprechend den Literaturangaben absolutiert [85]. THF, Ether, Benzol und Toluol wurden mit Natrium/Benzophenon, Methylenchlorid und HMPT mit Calciumhydrid getrocknet und direkt vor Gebrauch abdestilliert. Entsprechend der Literatur wurden hergestellt: Allylpivalat **32a**, Allylbenzylether **32b**, Furylvinylcarbonylacetat **16.2** [73], MoOHP [80], Pd[(Ph)₃P]₄ [86], Pd[CH₃CN]Cl₂ [87], Pd[dppf]Cl₂ [47], (DHQD)₂PHAL [88]. 2-(Tri-n-butylstannyl)furan **26** ist ein Produkt der Sigma-Aldrich Chemie GmbH.

Lösungsmittel für die Chromatographie wurden destilliert, der Petrolether wurde in einem Siedebereich von 35-65 °C verwendet.

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden „Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄“, der Firma Merck verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Bestrahlen mit UV-Licht (254 nm) (uv) sowie durch Anfärben mit einem der folgenden Reagenzien und nachfolgender Wärmebehandlung auf einer Heizplatte oder einer Rotlichtlampe.

- eine Lösung von 20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer-(IV)-sulfat in 400 ml 10%iger Schwefelsäure (blau);
- eine Lösung aus 12.5 g KMnO₄ und 62.5 g Na₂CO₃ in 1250 ml Wasser (rot).

Das verwendete Anfärbereagenz ist durch uv, blau bzw. rot angegeben.

Präparative Flashchromatographie wurde mit Überdruck (0.1 bar) an Kieselgel 30-60 µm der Firma J.-T. Baker, Deventer Holland durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Boetius Heitzschmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

Massenspektren sind mit einem AMD Intectra GmbH AMD 402 Spektrometer aufgenommen. Die ESI-Spektren wurden mit einem Finnigan MAT LCQ Spektrometer aufgenommen. Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem AMD-Intectra-modifiziertes MAT-711A Sektorfeld Massenspektrometer der Firma Finnigan aufgenommen. Die Massen der Fragmente sind in der Einheit m/z , gefolgt von den relativen Intensitäten in Prozent (Basispeak = 100%) angegeben. Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einer Toleranz von 3 ppm bestimmt. Die GC-MS-

Untersuchungen wurden mit einem HP 5972 A-Gerät (Quadrupol, 70 eV), gekoppelt mit einem Kapillargaschromatographen des Typs HP 5890 II (Kapillarsäule HP-5MS: 30 m x 0.25mm), durchgeführt.

IR-Spektren wurden mit einem Spectrum 1000 Spektrometer der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Lage der charakteristischen Banden ist in ν [cm^{-1}] angegeben. Die Bandenintensitäten sind qualitativ angegeben (s: stark, m: mittelstark, w: schwach, b: breit).

Die Optische Drehung wurde an einem Perkin-Elmer Polarimeter 341 gemessen. Sie sind angegeben in $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Temperatur}}$ (Konzentration, Lösungsmittel).

^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian Unity 500 Spektrometer mit 500 MHz, einem Varian Gemini 2000 Spektrometer mit 400 MHz oder mit einem Varian Gemini 200 Spektrometer mit 200 MHz aufgenommen. Als interner Standard dienten die Restprotonensignale der angegebenen Lösungsmittel ([D_1]-Chloroform: 7.24 ppm, [D_6]-Benzol 7.2 ppm). Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgte in ppm (δ -Skala). Die Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben. Die Beschreibung der Aufspaltungsmuster entspricht den üblichen Konventionen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, dd = Dublett von einem Dublett usw.

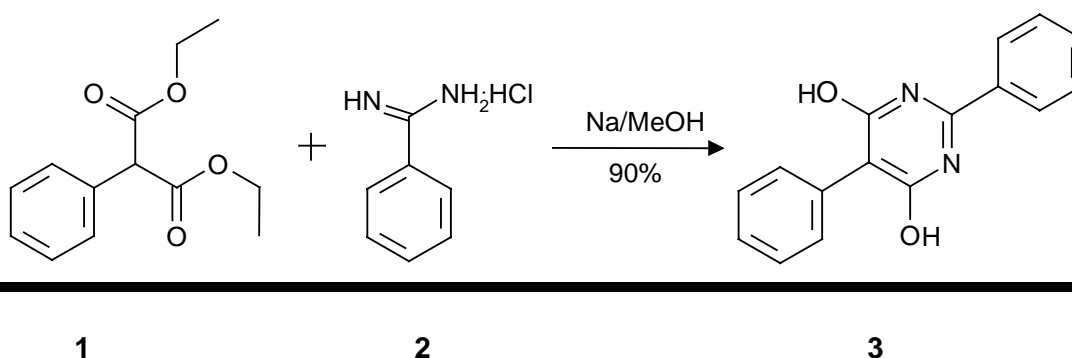
^{13}C -NMR Spektren wurden mit einem Varian Unity 500 Spektrometer mit 125 MHz; einem Varian Gemini 2000 Spektrometer mit 100 MHz oder einem Varian Gemini 200 Spektrometer mit 50 MHz aufgenommen und sind ^1H breitbandentkoppelt. Als interner Standard dienten die Lösungsmittel ([D_1]-Chloroform: 77.0 ppm, [D_6]-Benzol: 128 ppm). Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgte in ppm (δ -Skala). Der Protonierungsgrad der Kohlenstoffatome wurde zum Teil mit Hilfe der DEPT- oder der APT-Technik bestimmt.

HPLC (High-performance liquid chromatography) wurde mit einem Merck-Hitachi Chrom La, mit einem Autosampler L 7250, einer Pumpe L 7100, einem DAD L 7450, einem Peltier Kolonnenthermostat Jet Steam 2 unter Verwendung von Merck-Lösungsmitteln für die HPLC, durchgeführt. Racemattrennungen wurden mit einer Whelk 01 *R,R*-, bzw. *S,S*-Kolonnen unter Verwendung eines D 7000 HSM Chiralysers durchgeführt.

Elementaranalysen wurden am Institut für Organische Chemie der MLU Halle mit einem Leco CHN-932 oder einem Hereaus Instruments Elementaranalysesystem Vario EL durchgeführt.

3.2 Die Herstellung der Liganden

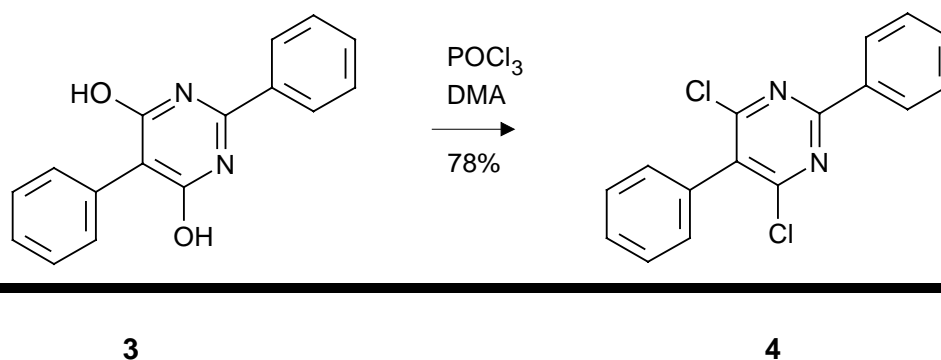
1,4-Diphenyl-2,6-dihydroxypyrimidin (**3**) [22]:



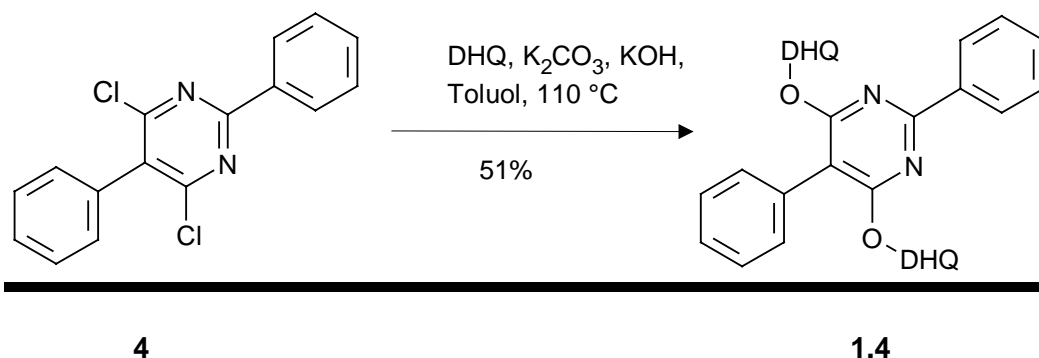
Zu einer Lösung von 1.50 g (63.60 mmol) Natrium in 40 ml absolutem Methanol werden nacheinander 5.00 g (21.20 mmol) Phenylmalonsäurediethylester **1** und 3.00 g (21.20 mmol, 85%) Benzamidinhydrochlorid **2** (über P_2O_5 getrocknet) gegeben, für 8 h auf 80 °C erhitzt und über Nacht stehen gelassen.

Mit konzentrierter Salzsäure wird das Pyrimidin **3** gefällt, abgesaugt, nacheinander mit wenig Wasser, Ethanol und schließlich Ether gewaschen. Man erhält 5.00 g (90%) **3** als farblose Kristalle, die sich oberhalb 300°C zersetzen.

1,4-Diphenyl-2,6-dichlorpyrimidin (**4**):

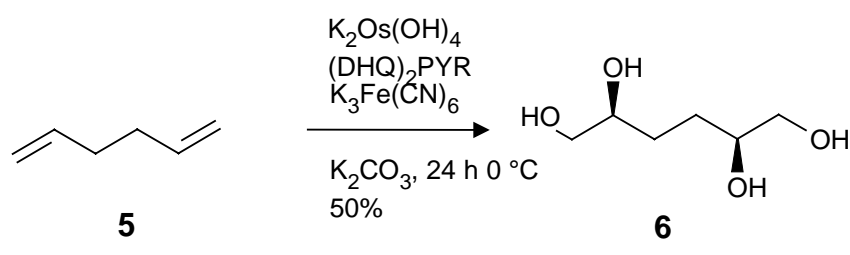


In 34 ml $POCl_3$ werden 4.50 g (17.00 mmol) 1,4-Diphenyl-2,6-dihydroxypyrimidin **3** und 5 ml *N,N*-Dimethylanilin 50 h am Rückfluß gekocht. Dann wird das überschüssige $POCl_3$ abdestilliert, das heiße Gemisch auf 13 g NaOH in 150 g Eis gegossen und danach 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert, je zweimal mit 15%iger Salzsäure, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und im Vakuum einrotiert. Der feste Rückstand wird aus 125 ml Ethanol umkristallisiert. Es verbleiben 3.88 g (78%) **4** als weiße Kristallnadeln vom Schmp. 133°C.

2,6-Di-(dihydrochininoxy)-1,4-diphenylpyrimidin (1.4) [21]:

Ein Gemisch aus 4.00 g (13.30 mmol) 1,4-Diphenyl-2,6-dichloropyrimidin **4**, 8.67 g (26.60 mmol) Dihydrochinin und 5.52 g (40.00 mmol) frisch geglühtem K_2CO_3 in 85 ml trockenem Toluol wird 6 h unter Argon am Wasserabscheider gekocht. Dann werden 2.24 g (40.00 mmol) fein gepulvertes KOH zugegeben und die Mischung wird weitere 48 h gekocht.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen (3 x), über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird aus 50 ml Essigester durch Fällen mit Ether umkristallisiert. Das Produkt ist nahezu unlöslich in Ether. Man erhält 4.00 g (51%) **1.4** als rosafarbene Kristalle vom Schmp. 243-248 °C (Ref. [21]: 245-248 °C); $-\ [\alpha]_{20}^{\text{D}} = + 450^\circ$ (1.2% in Methanol) {Ref. [21]: $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = + 460^\circ$ (1.2% in Methanol)}.

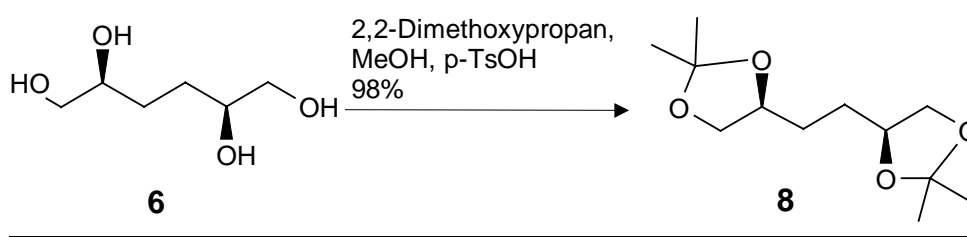
3.3 Beschreibung der Versuche zu Kapitel 2.1**1,2S,5S,6-Tetrahydroxyhexan (6):**

Eine Lösung aus 19.60 g (60.00 mmol) $\text{K}_3[\text{Fe(CN)}_6]$, 8.30 g (60.00 mmol) K_2CO_3 , 15 mg (41 μmol) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, 125 mg (0.15 mmol) $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$ **1.4** in 50 ml Wasser und 50 ml *t*-Butanol wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird 1.17 ml (0.82 g, 1.00 mmol) 1,5-Hexadien **5** zugegeben und 24 h bei 0 °C gerührt. Der Mischung werden 30 g Na_2SO_3 zugegeben und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von 10 g NaCl gesättigt und 4 x mit 100 ml Isopropanol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über K_2CO_3 getrocknet, gefiltert und einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird aus 10 ml Isopropanol/Essigester 1 : 1 umkristallisiert. Man erhält 750 mg (50%) des gewünschten

Tetraols **6** als feine weiße Nadeln mit einem Schmp. von 75-78 °C (Ref. [18a]: 84 °C, Ref. [18b]: 93-94 °C). – DC (CHCl₃/MeOH, 7:3, blau): R_f = 0.30. – [α]²⁰_D = -16.8 (c = 1.25 in MeOH) {Ref. [18a]: [α]²⁰_D = -25.0 (c = 2.5 in CHCl₃), Ref. [18b]: [α]²⁰_D = -24.0 (c = 1.69 in MeOH)}. – ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.39-1.70 (m, 4 H, CH₂), 3.28-3.61 (m, 6 H). – ¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ = 29.60 (CH₂, Hauptisomer), 29.83 (CH₂, *meso*-), 66.63, 66.69 (CH₂OH), 72.87 (C-2, C-5, Hauptisomer), 73.19 (C-2, C-5, *meso*-).

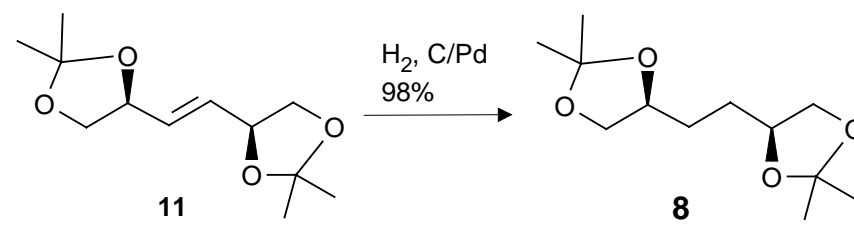
1,2-Bis[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethan (**8**):

a) über Hexadien **17** aus Tetraol **6**:



Zu einer Lösung aus 150 mg (1.00 mmol) Tetraol **6** in 2 ml Methanol werden 20 ml 2,2-Dimethoxypropanol und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat gegeben. Nachdem die Mischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, werden 3 Tropfen Triethylamin zugegeben und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Ether aufgenommen und filtriert. Nach Abtrennung des Ethers im Vakuum verbleiben 225 mg (98%) reines **8** als farblose Flüssigkeit. – DC (Ether/Petrolether, 1:1, blau): R_f = 0.6. – [α]^D₂₀ = 7.72 (c = 2.0 in MeOH). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 25.45 (CH₃), 26.75 (CH₃), 29.35 (CH₂, Hauptisomer), 29.86 (CH₂, *meso*-), 108.57 (C-2). Das Integral deutet auf ein Isomerenverhältnis von 3.4 : 1.

b) über Mannitol **7** aus Olefin **11**:



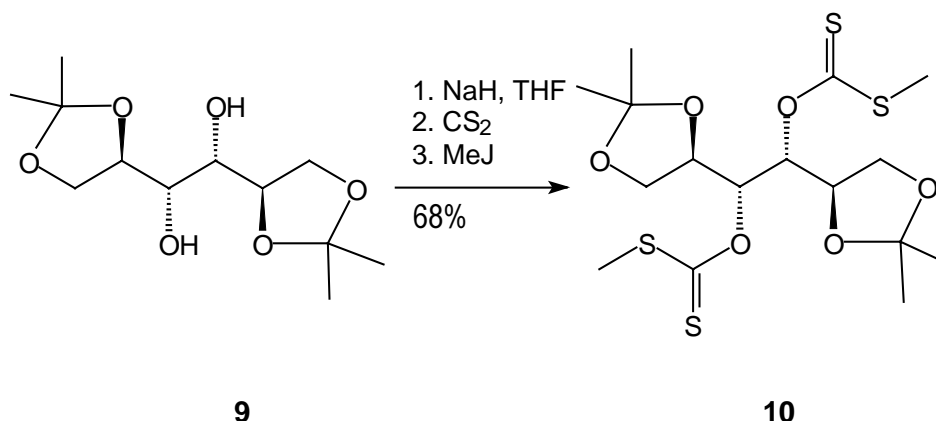
Eine Lösung von 200 mg (0.88 mmol) Olefin **11** in 5 ml Essigester und einer Spatelspitze Palladium-Kohle, die vor Gebrauch 6 x mit Essigester gewaschen wurde, werden 1 h in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Man filtriert ab, dampft ein und erhält 200 mg (100%) reines **8** als farbloses Öl. – [α]²⁰_D = 10.22 (c = 2.0 in MeOH) {Ref. [18b]: [α]²⁰_D = 17.50 (c = 5.78 in CHCl₃)}. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (s, 6 H, CH₃), 1.33 (s, 6 H, CH₃),

1.48-1.74 (m, 4 H, CH₂), 3.45 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H, CHO), 3.93-4.11 (m, 4 H, CH₂O). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.57, 26.83, 29.43, 69.17, 75.40, 108.71$.

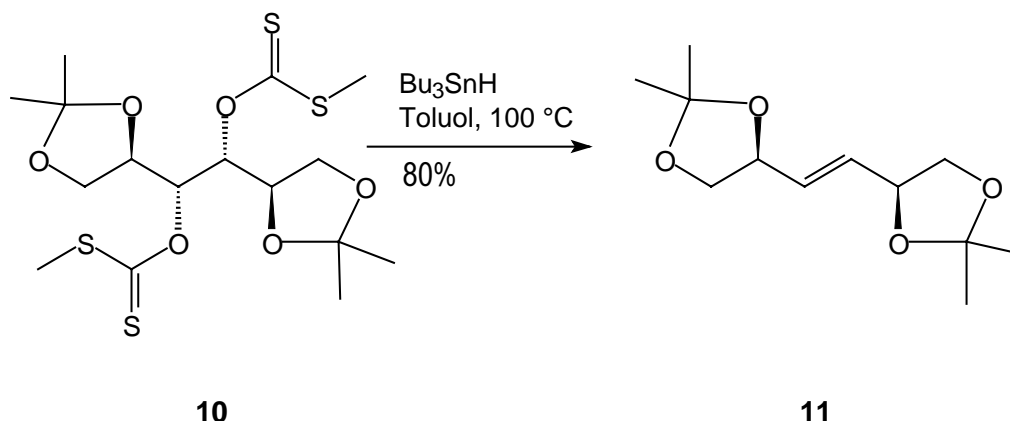
Diisopropylidenmannitol **9** [24e]:



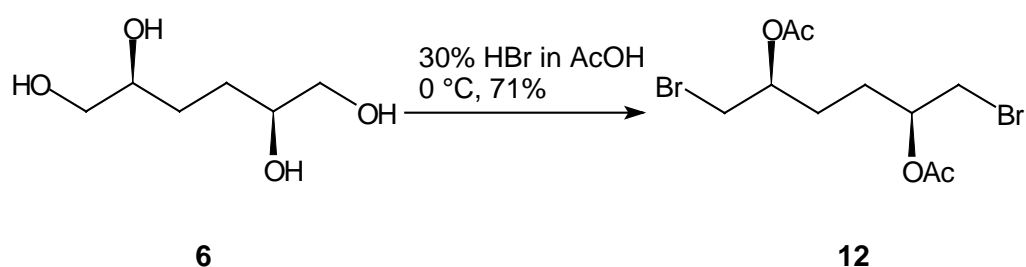
In einem Kolben werden mit einem Gasbrenner unter Vakuum 57.00 g (0.42 mol) Zinkchlorid zum Schmelzen gebracht und unter Ar abgekühlt. Dann fügt man 350 ml trockenes Aceton hinzu (leichte Erwärmung). Die Lösung wird auf 20 °C gekühlt und 36.40 g (0.20 mol) D-Mannitol (**7**) in mehreren Portionen zugegeben. Unter Rühren geht das Mannitol **7** in 20-22 h in Lösung. Ist nur noch eine leichte Trübung vorhanden, gibt man die Lösung zu einer heftig gerührten Suspension von 58 g Calciumcarbonat in 60 ml Wasser und gibt weitere 80 ml Wasser dazu. Nach 30 min wird das Gemisch vom entstandenen weißen Niederschlag abgesaugt, der mit 200 ml Chloroform nachgewaschen wird. Das Filtrat wird mit konz. NH₃-Lösung basisch gemacht und nochmals vom entstandenen Niederschlag abgesaugt. Es entstehen zwei Phasen, von denen die wässrige verworfen wird. Die organische Phase wird im Vakuum einrotiert und der Rückstand in heißem Tetrachlorkohlenstoff gelöst, heiß filtriert und zum Abkühlen stehen gelassen. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 26.20 g (50%) feine weiße Kristalle **9** vom Schmp. 114-118 °C (Ref. [24e]: 117-118 °C). Zur weiteren Reinigung kann **9** aus Ether/Essigester, 10:1 umkristallisiert werden. – DC (Petrolether/Essigester, 1:1, blau): $R_f = 0.27$. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (s, 3 H, CH₃), 1.37 (s, 3 H, CH₃), 2.80 (d, br, $J = 5.7$ Hz, 1 H, CH), 3.70 (t, br, $J = 5.3$ Hz, 1 H, CH), 3.88-3.99 (m, 1 H, CH), 4.00-4.18 (m, 2 H, CH₂).

1,2,5,6-Diisopropyliden-3,4-di-O-[(S-methyl)thiocarbonyl]-D-mannitol (10):

Unter heftigem Rühren einer Lösung von 5.24 g (2.00 mmol) **9** und 13.6 mg (0.60 mmol) Imidazol in 40 ml THF gibt man vorsichtig 1.80 g (60.00 mmol) NaH 80%ig in Paraffin. Dabei findet eine stürmische Wasserstoffentwicklung statt. Nach einer Stunde werden 4.57 g (60.00 mmol, 3.62 ml) Schwefelkohlenstoff zugegeben und die Mischung 1 h gerührt. Dann tropft man 17.10 g (120.00 mmol, 7.50 ml) Methyljodid zu. Nach Rühren über Nacht werden vorsichtig 30 ml gesättigte NH_4Cl zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige noch 3 x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Filtern und Einrotieren im Vakuum verbleibende Rückstand wird aus Benzin umkristallisiert. Es entstehen 6.00 g (68%) **10** leicht gelbe Kristalle vom Schmp. 82-83 °C (Ref.[26]: 82-84 °C, aus wässrigem Ethanol). – DC (Ether/Petrolether, 1:1, rot): $R_f = 0.80$. – $[\alpha]_D^{20} = 97.4$, ($c = 2.0$ in CHCl_3) {Ref. [26]: $[\alpha]_D^{20} = 101.0$ ($c = 2.0$ in CHCl_3)}. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 2.10 (s, 3 H, SCH_3), 3.85 (dd, $J = 6.44, 8.60$ Hz, 1 H, CH_2), 4.10 (dd, $J = 5.70, 8.60$ Hz, 1 H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, C_6D_6): $\delta = 18.79, 25.19, 26.43, 65.56, 74.98, 109.76, 216.22$. – $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_4$ (442.62): ber. C 43.42, H 5.92; gef. C 43.76, H 5.48.

1,2-Bis[(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethen (11):

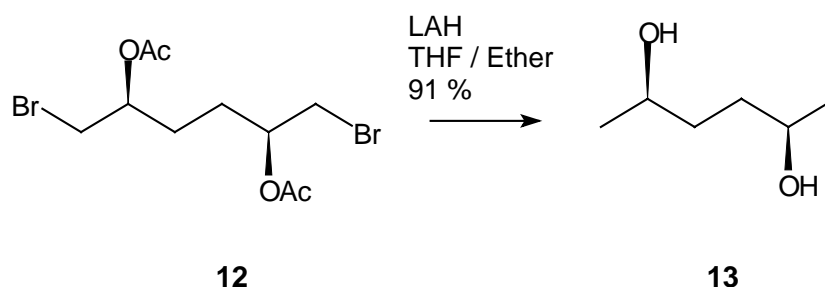
Eine Lösung aus 8.15 g (28.00 mmol, 7.42 ml) Tri-*n*-butylstannan und 4.42 g (10.00 mmol) Bisdithiocarbonat **10** wird in trockenem Toluol 48 h am Rückfluß gekocht (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Toluol im Vakuum entfernt. Der sirupöse Rückstand (11 g) wird aus 5 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.80 g (80%) von **11** als weiße Kristalle vom Schmp. 75-78 °C (Ref. [26]: 78-80 °C). – DC (Ether/Petrolether, 1:1, rot): $R_f = 0.62$. – $[\alpha]_D^{20} = 57.8$, ($c = 1.02$ in CHCl_3) {Ref. [26]: $[\alpha]_D^{20} = 51$ ($c = 0.7$)}. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32, 1.36$ (2 s, 2 x 6 H, CH_3), 3.53 (dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz, 2 H, CH_2), 4.03 (dd, $J = 6.2, 8.2$ Hz, 2 H, CH_2), 4.46-4.47 (m, 2 H, CHO), 5.74 (dd, $J = 1.9, 3.7$ Hz, 2 H, olefinische H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.70, 26.46, 69.28, 75.94, 109.42, 130.86$.

(2*S*,5*S*)-1,6-Dibrom-2,5-diacetoxyhexan (12):

Zu 5 ml auf 0 °C gekühlter HBr 30% in Eisessig werden 300 mg (2.00 mmol) Tetraol **6** gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 20 h gerührt, bevor man sie in 100 ml kaltes Wasser gibt, mit festem Na_2CO_3 neutralisiert und 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Anteile werden mit wenig Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 562 mg (71%) von **12** als gelbliches Öl, welches für die nächsten Stufen rein genug ist. – DC (Petrolether/Essigester, 4:1, blau): $R_f = 0.41$. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.71-1.72$ (m, 4 H, CH_2), 2.07 (s, 6 H,

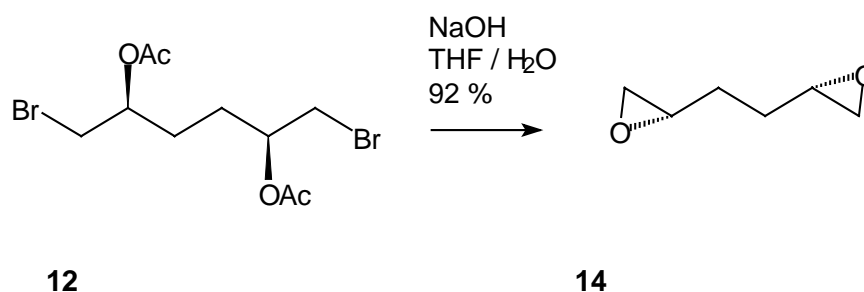
CH₃COO), 3.38-3.47 (m, 4 H, CH₂Br), 4.94-5.02 (m, 2 H, CHO). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 20.61 (CH₃CO, *meso*-), 20.83 (CH₃COO, Hauptisomer), 27.88 (CH₂, Hauptisomer), 27.98 (CH₂, *meso*-), 33.38 (CH₂Br, *meso*-), 33.49 (CH₂Br, Hauptisomer), 71.53 (CHOAc, Hauptisomer), 71.82 (CHOAc, *meso*-), 170.25.

(2R,5R)-Dihydroxyhexan (13):



Eine Lösung von 400 mg (1.02 mmol) **12** in 10 ml THF/Ether 1 : 1 wird bei 0 °C mit 231 mg (38.60 mmol) LiAlH₄ behandelt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung 16 h gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird nacheinander mit 0.23 ml Wasser, 0.23 ml NaOH 15% in Wasser und 0.69 ml Wasser vorsichtig zersetzt. Der gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt und noch einmal sorgfältig mit Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum einrotiert und man erhält 110 mg (91%) **13** als farbloses Öl. – DC (Essigester, blau): R_f = 0.20. – [α]²⁰_D = -18.60, (c = 1.25 in MeOH) {Ref. [20f]: [α]²⁰_D = -36.2 (c = 1.0 in CHCl₃)}. – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 6 H, CH₃), 1.49-1.60 (m, 4 H, CH₂), 2.08 (s, br, 2 H, OH), 3.80-3.86 (m, 2 H, CHOH). – ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.46 (Hauptisomer), 28.46 (*meso*-), 46.69 (CH₂O), 51.27 (CHO, Hauptisomer), 51.50 (CH₂, *meso*-). Das Integral läßt auf eine Isomerenverteilung (*d,l* : *meso*-) von 3.4 : 1 schließen.

(2S,5S)-1,2,5,6-Diepoxyhexan (14):

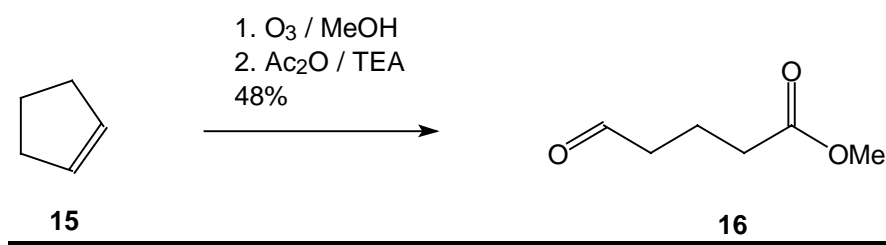


Zu einer Lösung von 2.00 g (5.08 mmol) 1,6-Dibrom-2,5-diacetoxycyclohexan **12** in 30 ml THF / MeOH 2 : 1 gibt man bei 0 °C 4.8 ml 10 N Natronlauge. Nach der Zugabe wird so lange gerührt, bis durch DC kein Edukt mehr erkennbar ist. Die Mischung wird mit 200 ml CH₂Cl₂

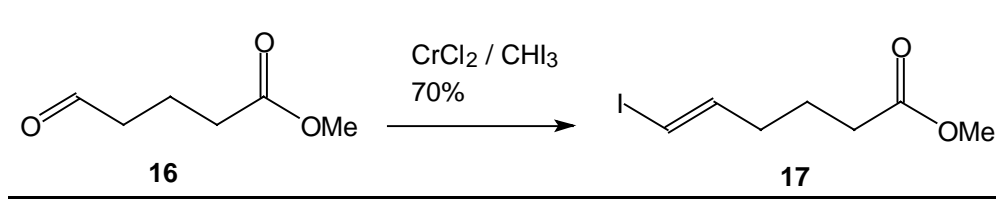
verdünnt und vom sich bildenden weißen Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird 2 x mit wenig Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abgesaugt und vorsichtig einrotiert (das Epoxid ist recht flüchtig). Zurück bleiben 533 mg (92%) **14** als schwach gelbes Öl. – DC (Methylenchlorid, blau): $R_f = 0.20$. – $[\alpha]_D^{20} = -18.20$, ($c = 2.2$ in CHCl_3) {Ref. [20]: $[\alpha]_D^{20} = -26.40$ ($c = 1.86$ in CHCl_3)}. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57-1.80$ (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.46 (dd, $J = 4.9, 2.69$ Hz, 2 H), 2.70 (dd, $J = 4.9, 4.0$ Hz, 2 H), 2.91-2.95 (m, 2 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.46$ (Hauptisomer), 28.46 (meso-), 46.69 (CH_2O), 51.27 (CHO, Hauptisomer), 51.50 (CH_2 , meso-). Das Integral läßt auf eine Isomerenverteilung (*d,l* : meso-) von 3.4 : 1 schießen.

3.4 Beschreibung der Versuche von Kapitel 2.2

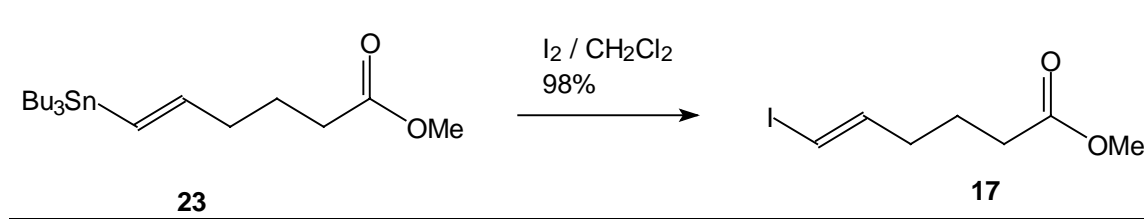
Methyl-5-oxopentanoat (**16**):



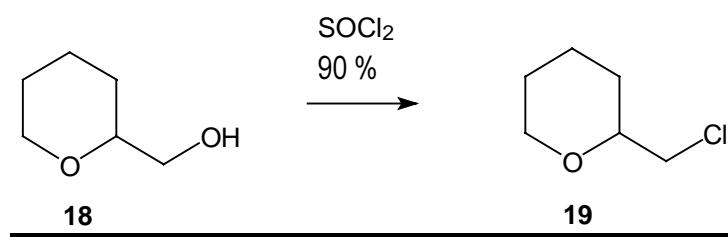
Eine Mischung aus 10.22 g (0.15 mol) Cyclopenten (**15**), 100 ml absolutem Methanol, 500 ml absolutem CH_2Cl_2 und 4.00 g Na_2HCO_3 wird in einem Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Gaseinleitungsrohr, einem mit CaCl_2 gefülltem Trockenrohr und einem Magnetrührer, auf -78 °C abgekühlt. Unter Rühren leitet man Ozon ein, bis die Lösung blau wird. Der Ozonüberschuß wird nun durch Einleitung von Argon beseitigt, was am Verschwinden der blauen Farbe erkennbar ist. Die Mischung wird vom Soda abgesaugt und nach Zugabe von 160 ml Benzol bei Raumtemperatur im Vakuum vorsichtig auf ca. 100 ml eingeeengt. Die Lösung wird mit 400 ml CH_2Cl_2 verdünnt, auf 0 °C gekühlt und es werden 32 ml (0.23 mol) absolutes Triethylamin und 42.48 ml (0.45 mol) Acetanhydrid zugegeben. Nach 15 min. Rühren wird das Eisbad entfernt und die Mischung über Nacht, bzw. bis ein Peroxidtest negativ ist, bei Raumtemperatur weitergerührt. Sind nach 24 h noch Peroxide vorhanden, wird vorsichtig mit 10 g Dithionit in 150 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und 5 min. gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Schicht mehrmals mit 150 ml 0.1 N HCl, 10%iger NaOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird abgesaugt, im Vakuum einrotiert und bei 9 Torr destilliert. Man erhält 8.00 g (41%) Methyl-5-oxopentanoat (**16**) als farblose Flüssigkeit vom Sdp. (9 Torr) = $65-70$ °C. – DC (Petrolether/Ether, 5:1, rot): $R_f = 0.2$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.85-2.10$ (m, 2 H, CH_2), 2.37 (t, $J = 7.07$ Hz, 2 H, CH_2), 2.51 (dt, $J = 1.7, 6.01$ Hz, 2 H CH_2), 3.67 (s, 3 H, CH_3), 9.76 (t, $J = 1.30$ Hz, 1 H, CHO).

Methyl-6-iod-*E*-5-hexenoat (17):a) aus dem Aldehyd **16**:

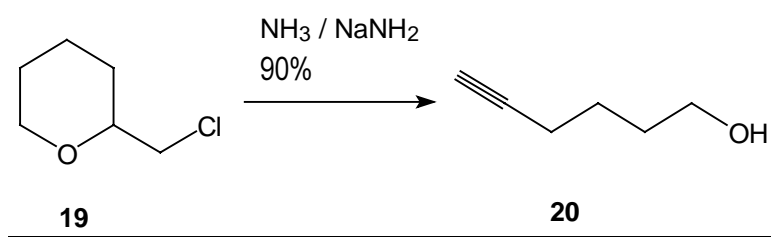
In einem securierten 25 ml Kolben wird eine Suspension von 0.74 g (6.00 mmol) CrCl_2 in 10 ml THF auf 0 °C gekühlt. Dazu gibt man eine Lösung von 0.130 g (1.00 mmol) Methyl-5-oxopentanoat (**16**) und 0.79 g (2.00 mmol) Iodoform in 5 ml THF. Dabei färbt sich die Lösung von Dunkelgrün nach Schwarzbraun. Nach 2.5 h wird das THF im Vakuum abrotiert, der Rückstand in 50 ml Petrolether/Ether (1:1) aufgenommen und zur Abtrennung des Chroms mit Hilfe einer Silicagel-Celite-Fritte abgesaugt. Nach dem Einrotieren und der Reinigung durch Flashchromatographie (Petrolether/Ether, 5:1) verbleiben 180 mg (70%) Methyl-6-iod-5-hexenoat (**17**) als farblose Flüssigkeit, die sich am Licht schnell rotfärbt. – DC (Petrolether/Ether, 5:1, rot): $R_f = 0.42$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.64\text{-}1.79$ (m, 2 H, CH_2), 2.00-2.19 (m, 2 H, CH_2), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 3.65 (s, 3 H, CH_3), 6.00 (dt, $J = 1.4, 14.5$ Hz, 1 H, CH), 6.49 (dt, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1 H, CHI). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.8, 32.8, 34.9$ (CH_2), 51.9 (CH_3), 75.9, 83.8, 140, 144.5 ($\text{CH}=\text{CHI}$), 174 (CO). Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

b) aus dem Vinylstannan **23**:

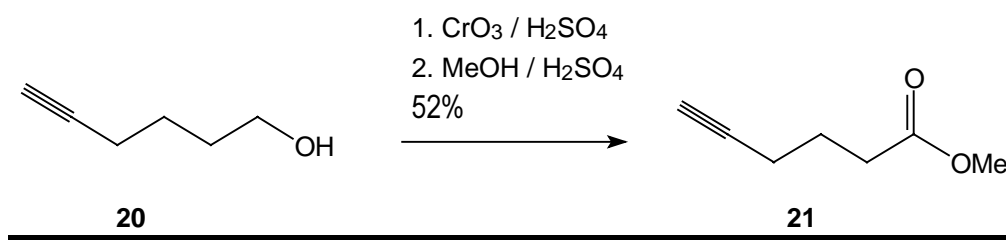
Zu 50 ml Methylenchlorid und 7.50 g (1.80 mmol) Vinylstannan **23** wird so viel I_2 , gelöst in Methylenchlorid, gegeben, bis eine schwache Rosafärbung ca. 10 min. stabil bleibt und in der Dünnschicht kein Ausgangsstoff mehr zu sehen ist. Das Gemisch wird im Vakuum einrotiert und das verbleibende Öl durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) getrennt. Man erhält 3.42 g (75%) **17** als farbloses, im Licht schnell rotbraun werdendes Öl. – DC (Petrolether/Ether, 5:1, rot): $R_f = 0.5$.

2-Chlormethyltetrahydropyran (19) [30]:

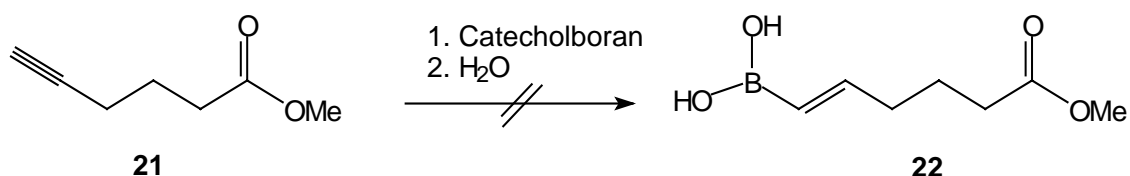
Zu 100 ml (0.88 mol) 2-Hydroxymethyltetrahydropyran (**18**) gibt man unter Kühlung mit Eis die Hälfte von 70.8 ml (0.96 mol, 115.70 g) Thionylchlorid. Dann wird auf 50 °C erwärmt, und der Rest des Thionylchlorides zugegeben. Anschließend erwärmt man für 1 h auf 140 °C. Bei all diesen Operationen findet eine starke Gasentwicklung statt. Im Vakuum wird das überschüssige Thionylchlorid abgezogen, der Ansatz mit Ether verdünnt, mit gesättigter Sodalösung neutral und gesättigter NaCl-Lösung trocken gewaschen, der Ether abrotiert und der Rückstand destilliert. Man erhält 100 g (84%) **19** als farblose Flüssigkeit vom Sdp. (13 Torr) = 52 °C {Ref. [30]: 55 °C (6 Torr)}.

5-Hexin-1-ol (20) [30]:

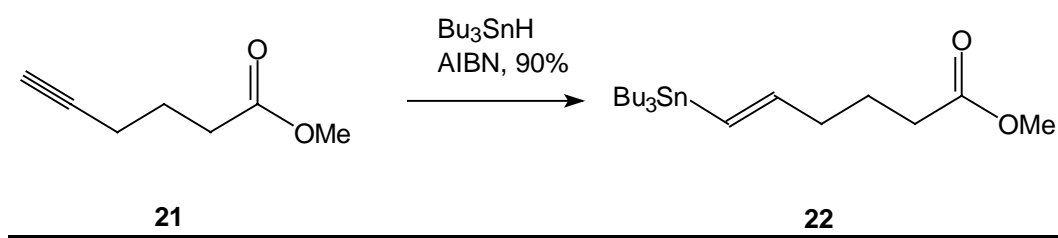
In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Einleitungsrohr und Ausgang mit Blasenähler und einem mit KOH versehenem Trockenrohr werden 600 ml Ammoniak kondensiert. Das Einleitungsrohr wird daraufhin entfernt und Argon übergeleitet. Dazu gibt man portionsweise vorsichtig 100.00 g (2.56 mol) kristallines Natriumamid. Nach 2 h Rühren werden 80.00 g (0.60 mol) von **19** hinzugegeben und die Mischung wird weitere 6 h gerührt. Über Nacht werden ca. 2/3 des Ammoniaks abgedampft. Dazu gibt man äußerst vorsichtig 100 g festes NH₄Cl in kleinen Portionen und zwischendurch ungefähr 500 ml Ether, so daß der Ansatz rührbar bleibt. Nach dem das NH₃ vollständig verdunstet ist, gießt man die obere Schicht ab und extrahiert den weißen Niederschlag noch 3 x mit jeweils 100 ml Ether. Nach Einrotieren des Ethers im Vakuum erhält man 52.00 g (90%) Hexinol **20** als farbloses, stechend grün riechendes Öl, dessen Reinheit für den nächsten Schritt ausreichend ist. – DC (Petrolether/Ether, 3:1, rot): R_f = 0.21.

5-Hexinsäuremethylester (21):

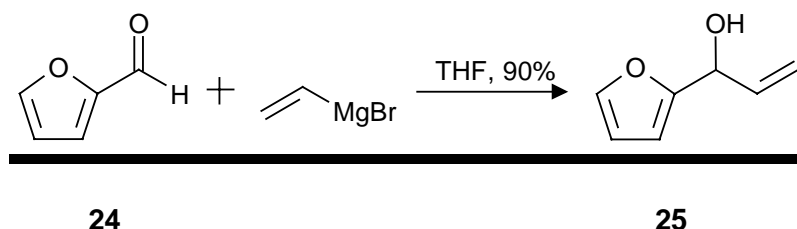
In 310 ml 10 N H₂SO₄ werden 24.90 g (248.00 mmol) CrO₃ gelöst und die Mischung wird mit Hilfe von MeOH / Eis auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden innerhalb von 1 h 12.20 g (124.00 mmol) Hexinol **20**, gelöst in 125 ml Aceton, zugetropft. Das Aceton wird im Vakuum abrotiert und die organischen Anteile werden 3 x mit jeweils 50 ml CH₂Cl₂ aus der Mischung extrahiert. Der nach dem Einrotieren verbleibende Rückstand wird in 120 ml Methanol, zu dem 3 ml konz. H₂SO₄ gegeben wurden, gelöst und am Rückfluß 5 h erhitzt. Danach wird im Vakuum der größte Teil des MeOH vorsichtig abgezogen. Nach Verdünnen mit 100 ml Ether wird nacheinander 2 x mit Wasser, 2 x mit gesättigter Sodalösung und 2 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt und einrotiert. Man destilliert den Rückstand bei 20 Torr und fängt den bei 58-63 °C siedenden Ester **21**, 8.20 g (52%) gesondert auf. Der Ester ist eine farblose, scharf fruchtig grün riechende Flüssigkeit. – Gehalt: >95% (GC-MS). – DC (Petrolether/Ether, 5:1, rot): R_f = 0.4. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.80-1.94 (m, 2 H, CH₂), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1 H, CH), 2.25 (dt, J = 2.7, 9.6, 2 H, CH₂), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂), 3.66 (s, 3 H, CH₃).

Hydroborierung des Methylhexinoats 21:

In einem securierten Kolben mit Magnetrührer werden zu 3.25 g (25.00 mmol) Methylhexinoat **21** 25 ml (25.00 mmol) einer 1 M Lösung von Benzodioxaboran in THF getropft. Anschließend wird 1 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 25 ml Wasser hinzugegeben und es wird 2 h gerührt, um durch Hydrolyse die freie Vinylboronsäure zu erhalten. Laut Vorschrift soll nun Vinylboronsäure **22** als weißer Feststoff entstehen. Im Kolben befand sich aber eine zweiphasige, ölige Mischung, welche auch nach Abtrennung des Wassers und des THF und längerem Stehen bei 0 °C sowie bei -30 °C nicht kristallisierte. Daher ist es unmöglich, das Brenzkatechin von der Boronsäure **22** zu trennen, was eine Voraussetzung für das Gelingen der Iodierung ist.

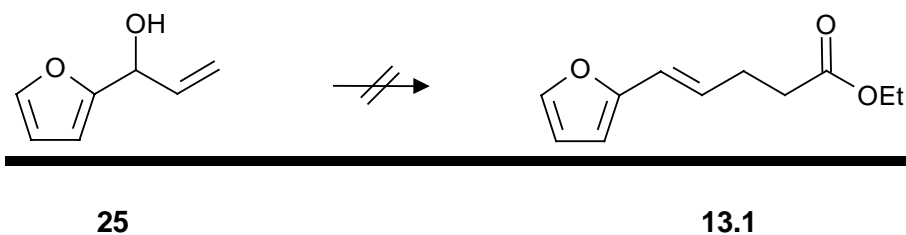
Methyl-6-(tri-*n*-butylstannyl)-*E*-5-hexenoat (23):

In einem securierten 50 ml Kolben werden 5.04 g (0.04 mol) 5-Hexinsäuremethylester (**21**), 17.46 g (0.06 mol) Tri-*n*-butylstannan, 200 mg AIBN und 30 ml Toluol 90 min. lang auf 80 °C erhitzt. Nach Abrotieren des Toluols im Vakuum wird das Gemisch mit Petrolether/Ether (19:1) auf Aluminiumoxid flashchromatographisch getrennt. Man erhält 15.00 g (90%) Produkt **23** als ölige Flüssigkeit. – DC (Petrolether/Ether, 19:1, rot): $R_f = 0.32$. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80\text{-}1.00$ (m, 9 H, Butyl- CH_3), $1.31\text{-}1.40$ (m, 6 H, CH_2), $1.52\text{-}1.59$ (m, 6 H, CH_2), 1.70 (tt, $J = 7.4, 14.65$ Hz, 2 H, CH_2), 2.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 3.33 (s, 3 H, CH_3), $5.91\text{-}6.10$ (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 9.49$ (Butyl- CH_2), 13.68 (Butyl- CH_3), 24.18 (CH_2), 27.46 (Butyl- CH_2), 29.37 (Butyl- CH_2), 29.44 , 33.13 (CH_2), 50.72 (OCH_3), 128.65 ($\text{C}=\text{C}$), 173.188 ($\text{C}=\text{O}$). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 361 (M^+ -Butyl) [100]. – $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Sn}$ (417.20): C ber. 54.7, H 9.18, gef. C 55.18, H 8.62.

Furylvinylcarbinol (25) [89]:

Zu einer Lösung von 9.70 g (0.10 mol) Furfural **24** in 40 ml THF werden bei 0 °C unter Eiskühlung 100 ml (0.10 mol) einer Vinylmagnesiumbromidlösung (1 M in THF) getropft. Dann wird 2 h gerührt, während sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit 50 ml gesättigter NH_4Cl Lösung versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige noch 3 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Einrotieren im Vakuum verbleiben 24.00 g (90%) praktisch reines Furylvinylcarbinol **25**. – DC (Ether/Petrolether, 1:1, rot): $R_f = 0.65$.

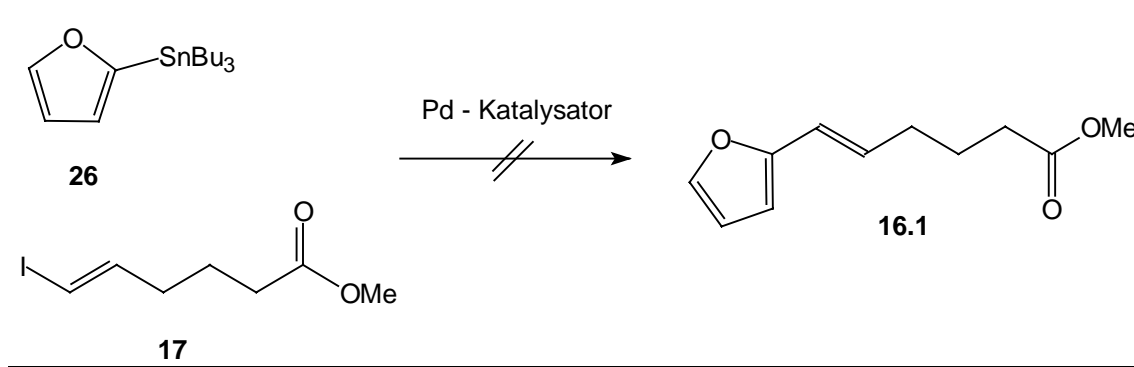
Versuche zur Claisen-Umlagerung des Vinylcarbinols **25**



- a) Eine Mischung aus 6.30 g (0.05 mol) Furfurylvinylcarbinol **25**, 9.00 g (0.06 mol) 1,1,1-Triethoxyethan und 0.5 ml Valeriansäure wird unter Argon und Rühren innerhalb von ca. 2 h langsam auf 140 °C erhitzt und dann weitere 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit ist etwas mehr als die berechnete Menge Ethanol abdestilliert. Das DC (Ether/Petrolether, 1:1) zeigt einen nur unvollständigen Umsatz. Bei dem Versuch, das Gemisch zu destillieren, trat vollständige Polymerisation ein.
- b) Reaktionsansatz wie oben, aber 12 h 140 °C. Die DC (Ether/Petrolether, 1:1) zeigt eine Bahn von Punkten (Polymerisation). Es entsteht ein hellbraunes Öl aus dem kein Produkt zu isolieren ist. Ergebnis siehe oben.
- c) Reaktionsansatz wie oben, aber 6 h 160 °C. Die DC (Ether/Petrolether, 1:1) zeigt eine Bahn von Punkten (Polymerisation). Es entsteht ein hellbraunes Öl aus dem kein Produkt zu isolieren ist. Ergebnis siehe oben.
- d) Reaktionsansatz wie oben, Reaktionsbedingungen siehe b, statt Valeriansäure wurde Phenol als Protonenquelle zugegeben, das Ergebnis ist aber das gleiche.
- e) **Es wurde versucht, das Silylketenacetal des Acetats **16.2** umzulagern:** Zu einer Lösung von 2.78 g (27.50 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF wird bei -78 °C 16.2 ml (26.00 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan gegeben. Nach 30 min. wird 4.17 g (25.00 mmol) Furfurylvinylcarbinylacetat **16.2** in 20 ml THF zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -70 °C werden 5.00 g (33.00 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 20 ml THF, zugetropft. Über Nacht erwärmt sich die Mischung auf Raumtemperatur. Der Ansatz wird mit 100 ml Essigester verdünnt, mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase 2 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml absolutem Methanol gelöst und es werden 6 ml konz. HCl zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird im Vakuum konzentriert, in 250 ml Ether aufgenommen, mit Wasser, gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 10 g eines dunkelbraunen Öls, aus dem ebenfalls kein Produkt zu isolieren ist.

- f) Reaktionsansatz wie oben, Reaktionsbedingungen wie c, jedoch Zugabe von **16.2** zusammen mit 5 ml absoluten HMPT und Anstelle des TBDMS-Cl Trimethylsilylchlorid. Es ist kein Produkt isolierbar.

Versuche zur STILLE-Kreuzkupplung zur Herstellung von **16.1**:

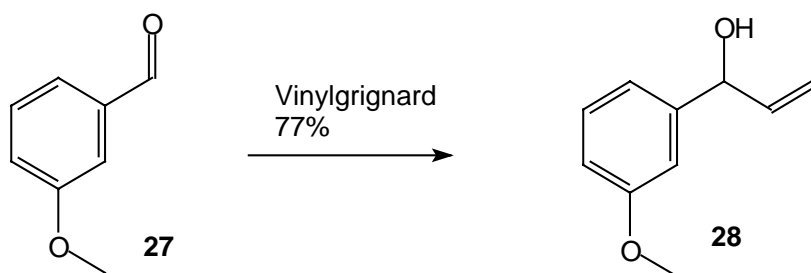


- a) In einem securierten 10 ml Zweihalskolben werden 5 ml absolutes DMF durch mehrmaliges Evakuieren und anschließendes Belüften mit Argon entgast. Dazu werden 10 mg (9.4 μmol , 2 mol%) $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ und 176 mg (0.47 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 120 mg (0.47 mmol) Methyl-6-iod-5*E*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und die Mischung wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (430 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. Die erste Fraktion, 30 mg, besteht aus dem Furylstannan **26**, und die zweite, 20 mg (20%), besteht zu ca. 20% aus dem gewünschten Produkt **16.1** als Summe aller möglichen Isomere. Das entspricht einer Ausbeute von 4%. – DC (Petrolether/Ether, 9:1, rot): $R_f = 0.4$.
- b) In einem securierten 10 ml Zweihalskolben werden 5 ml absolutes DMF durch mehrmaliges Evakuieren und anschließendes Belüften mit Argon entgast. Dazu werden 9.70 mg (1.38 μmol , 3.5 mol%) $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_2\text{Cl}_2$ und 128 mg (0.358 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 100 mg (0.394 mmol) Methyl-6-iod-*E5*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (410 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. Die erste Fraktion, 20 mg, besteht aus dem Furylstannan **26**, und die zweite, 36 mg (20%), besteht zu ca. 50% aus dem gewünschten Produkt **16.1** als Summe aller möglichen Isomere und unbekanntem Verbindungen (GC-MS). Das entspricht einer Ausbeute von ca. 10%. – DC (Petrolether/Ether, 9:1, rot): $R_f = 0.4$.

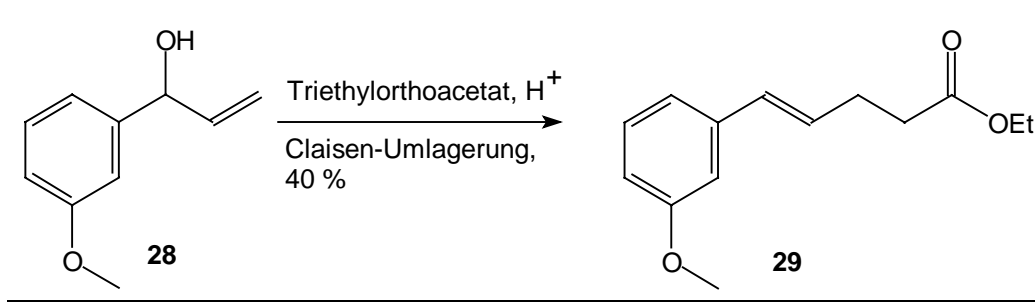
- c) In einem securierten 10 ml Zweihalskolben wird 5 ml absolutes DMF durch mehrmaliges Evakuieren und anschließendes Belüften mit Argon entgast. Dazu werden 3.6 mg (13.8 μmol , 3.5 mol%) $\text{Pd}[\text{CH}_3\text{CN}]_2\text{Cl}_2$ und 128 mg (0.36 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 100 mg (0.39 mmol) Methy-6-iod-*E5*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (400 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. In der zweiten Fraktion, 32 mg (ca. 20%) sind laut GC-MS-Analyse ca. 50% vom gewünschten Produkt **16.1** als Summe aller möglichen Isomere und unbekannte Verbindungen enthalten. Das entspricht einer Ausbeute von ca. 10%.
- d) In einen securierten 10 ml Zweihalskolben werden 5 ml absolutes THF durch eine Spritze eingetragen. Dazu werden 3.62 mg (6.2 μmol , 2 mol%) $\text{Pd}[\text{dba}]_3$ [90], 2.40 mg (7.88 μmol) Ph_3As und 128 mg (0.36 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 100 mg (0.39 mmol) Methy-6-iod-*E5*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und die Mischung wird 12 h bei Raumtemperatur und, da in der DC kein Umsatz sichtbar wurde, 2 h bei 50 °C gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (400 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. In der dritten Fraktion, 76 mg (ca. 98%), ist laut GC-MS-Analyse hauptsächlich das Homokupplungsprodukt des Vinyljodids **17** enthalten. – DC (Petrolether/Ether, 9:1, rot): $R_f = 0.5$.
- e) In einen securierten 10 ml Zweihalskolben werden 5 ml absolutes THF durch eine Spritze eingetragen. Dazu werden 8.60 mg (1.2 μmol , 3.5 mol%) $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_2\text{Cl}_2$ und 128 mg (0.36 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 100 mg (0.39 mmol) Methy-6-iod-*E5*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und die Mischung wird 18 h bei 50 °C gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (400 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. Die zweite Fraktion, 24 mg (ca. 20%), besteht laut GC-MS-Analyse hauptsächlich aus dem Homokupplungsprodukt des Vinyljodids **17**.
- f) In einen sorgfältig securierten 10 ml Zweihalskolben werden 5 ml absolutes THF durch eine Spritze eingetragen. Dazu werden 3.62 mg (6.20 mmol, 2 mol%) $\text{Pd}[\text{dba}]_3$, 3.60 mg (16 μmol) (2-Furyl) $_3\text{As}$ und 128 mg (0.36 mmol) 2-(Tri-*n*-butylstannyl)furan (**26**) gegeben. Mit einer Spritze werden 100 mg (0.39 mmol) Methy-6-iod-*E5*-hexenoat (**17**) hinzugefügt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung

hinzugefügt, es wird dreimal mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der verbleibende Rückstand (400 mg) wird auf Kieselgel mit Petrolether/Ether (7:1) flashchromatographiert. In der vierten Fraktion, 67 mg, sind laut GC-MS-Analyse 10 verschiedene Stoffe enthalten, darunter insgesamt 8% der drei isomeren Furylhexensäureester **16.1**. Das entspricht ca. einer Ausbeute von 2.5%. – DC (Petrolether/Ether, 9:1, rot): $R_f = 0.35$.

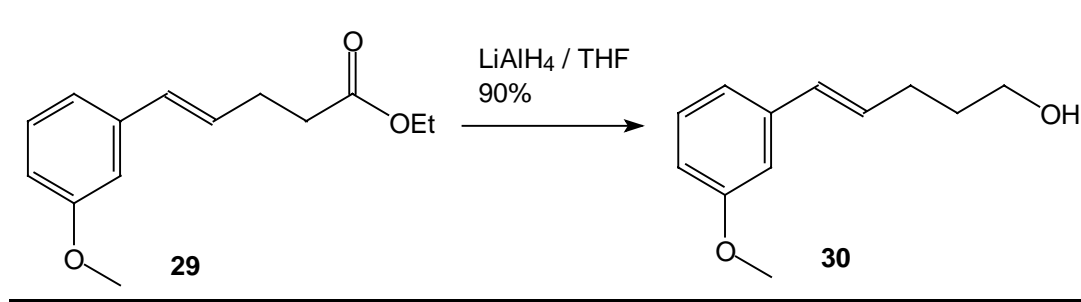
3-Methoxybenzylvinylcarbinol (**28**):



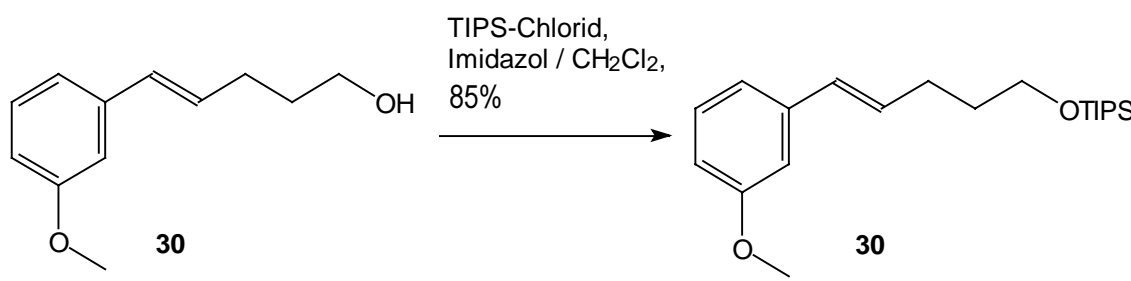
Zu einer Lösung aus 50.00 g (0.37 mol) *m*-Methoxybenzaldehyd (**27**) in 100 ml THF werden bei 0 °C vorsichtig 370 ml (0.37 mol) einer Vinylmagnesiumbromidlösung (1 M in THF) getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 100 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung vorsichtig zersetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige noch 3 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Nach Destillation im Vakuum erhält man 46.00 g (77%) des Vinylcarbinols **28** als farblose Flüssigkeit vom Sdp. (0.5 Torr) = 85 °C. – DC (Petrolether/Ether, 3:1, rot, uv): $R_f = 0.2$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.82$ (s, 3 H, OCH_3), 5.16-5.18 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20-5.23 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39-5.40 (m, 1 H, CH), 6.05 (ddd, $J = 6.2, 10.1, 17.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.80-6.86 (m, 2 H, ArH), 6.93-6.97 (m, 1 H, ArH), 7.22-7.31 (m, 1 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.26, 75.23, 111.81, 113.33, 115.18, 118.71, 129.61, 140.21, 144.41, 159.83$. – IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3406 (br), 2941 (m), 2836 (m), 1600 (s), 1488 (s), 1455 (s), 1436 (s), 1317 (s), 1262 (m), 1155 (s), 1120 (s), 1040 (s), 993 (m), 927 (m), 862 (s), 764 (s). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 164 (M^+) [100]. – $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (164.32): ber.: C 73.15, H 7.37, gef.: C 73.26, H 7.12.

Ethyl-(3-methoxyphenyl)-E4-pentenoat (29):

Eine Mischung aus 34.00 g (0.21 mol) Vinylcarbinol **28**, 41.00 g (0.25 mol) 1,1,1-Triethoxyethan und 1 g *p*-Nitrophenol wird in einer Destillationsapparatur solange unter Rühren auf 90 °C erhitzt, bis kein Ethanol mehr abdestilliert. Dann wird die Temperatur auf 170 °C gesteigert und 48 h bis zum Verschwinden des Eduktes gehalten (DC-Kontrolle). Nach Erreichen der Raumtemperatur werden 100 ml 1%ige HCl zugegeben und es wird 2 h zur Zersetzung des überschüssigen Orthoacetats gerührt. Dann wird 3 x mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt, im Vakuum einrotiert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 21.00 g (40%) des Ethylesters **29** als farblose Flüssigkeit vom Sdp. (0.5 Torr) = 128 °C. – DC (Petrolether/Ether, 3:1, rot, uv): R_f = 0.4. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 2.40-2.56 (m, 4 H, CH₂), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 6.18 (dt, *J* = 6.4, 15.8 Hz, 1 H, ArCH=CH), 6.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, ArCH=CH), 6.75 (ddd, *J* = 0.8, 2.5, 8.0 Hz, ArH), 6.84-6.93 (m, 2 H, ArH), 7.15-7.24 (m, 1 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.07, 28.10, 33.87, 60.26, 111.44, 112.75, 118.73, 128.86, 129.46, 130.88, 138.92, 159.88, 172.99. – IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2980 (m), 2835 (m), 1732 (s), 1598 (m), 1579 (m), 1490 (m), 1465 (m), 1433 (m), 1372 (s), 1289 (s), 1264 (s), 1156 (m), 1095 (m), 1045 (m), 968 (m), 858 (m). – MS (EI/70 eV): *m/z* [%] = 234 (M⁺) [100]. – C₁₄H₁₈O₃ (234.61): ber.: C 71.77, H 7.74, gef.: C 71.95, H 7.67.

(3-Methoxyphenyl)-E4-penten-1-ol (30):

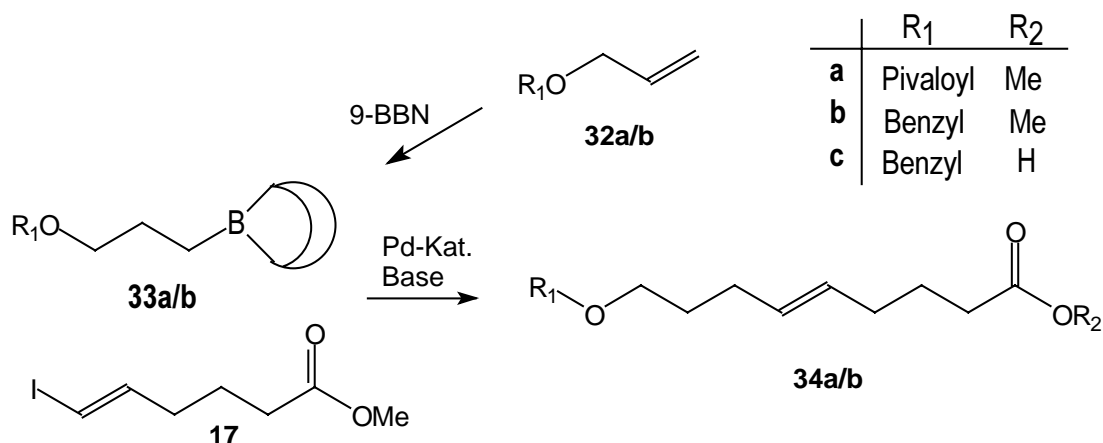
Zu einer Suspension von 3.60 g (94.00 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in Ether werden 11.80 g (47.00 mmol) Ethylester **29** gelöst in 50 ml Ether so getropft, daß der Ether gelinde siedet. Dann wird noch über Nacht gerührt. Man zersetzt vorsichtig mit 3.6 ml Wasser / 3.6 ml 15%iger NaOH / 10.8 ml Wasser, saugt vom weißen Niederschlag ab und rotiert im Vakuum ein. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (1:5). Man erhält 7.50 g (83%) **30** als farbloses, dickflüssiges Öl. – DC (Petrolether/Ether, 1:5, rot, uv): $R_f = 0.4$. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (s, br, 1 H, OH), 1.74 (tt, $J = 6.64, 7.6$ Hz, 2 H, CH₂), 2.30 (dt, $J = 7.2, 14.30$ Hz, 2 H, CH₂), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH₂OH), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 6.22 (dt, $J = 6.6, 15.8$ Hz, 1 H, ArCH=CH), 6.40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, ArCH=CH), 6.76 (ddd, $J = 0.9, 2.5, 8.16$ Hz, 1 H, ArH), 6.88-6.96 (m, 2 H, ArH), 7.18-7.26 (m, 1 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 03.17, 33.13, 56.14, 63.34, 77.69, 78.33, 112.42, 113.66, 119.73, 130.56, 131.39, 131.51, 140.23, 160.97$. -IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3347 (br), 3024 (m), 3001 (m), 2937 (vs), 2835 (m), 2359 (w), 1652 (w), 1598 (vs), 1578 (vs), 1489 (s), 1465 (s), 1453 (s), 1433 (s), 1316 (vs), 1288 (vs), 1264 (vs), 1192 (vs), 1155 (vs), 1047 (vs), 994 (m), 968 (s), 911 (w), 870 (m), 774 (s), 740 (s). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 192 (M⁺) [80], 122 [100]. – C₁₂H₁₈O₄ (192.26): ber.: C 74.97, H 8.39, gef.: C 74.88, H 8.54.

1-Triisopropylsilyloxy-5(3-methoxyphenyl)-E4-penten (31):

Zu einer Mischung aus 50 ml absoluten Methylenchlorid und 7.00 g (36.50 mmol) Methoxyphenylpentenol **30** und 4.00 g (60.00 mmol) Imidazol gibt man unter Rühren und Kühlung mit Methanol / Eis 10.00 g (54.70 mmol) Triisopropylchlorsilan. Nach 12 h Rühren wird vom Imidazolhydrochlorid abgesaugt, im Vakuum einrotiert und der Rückstand mit

Petrolether/Ether (10:1) flashchromatographiert. Man erhält 14.00 g (100%) reines **31** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Ether, 10:1, rot, uv): $R_f = 0.8$. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02\text{--}1.10$ (m, 21 H, $i\text{Pr}$), 1.71 (tt, $J = 6.2, 7.00$ Hz, 2 H, CH_2), 2.30 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2 H, CH_2), 3.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.24 (dt, $J = 7.0, 15$ Hz, 1 H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, ArH), 6.87 (s, 1 H, ArH), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, ArH), 7.18–7.21 (m, 1 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.04, 18.03, 29.31, 32.60, 55.13, 62.71, 111.27, 112.45, 118.62, 129.37, 129.93, 130.99, 139.39, 159.79$. – IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2942 (vs), 2891 (vs), 2865 (vw), 1599 (m), 1579 (m), 1490 (s), 1464 (m), 1432 (m), 1382 (m), 1366 (s), 1314 (s), 1288 (s), 1255 (s), 1192 (s), 1155 (vs), 1107 (s), 1069 (m), 1051 (m), 1013 (m), 995 (m), 965 (s). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 348 (M^+) [5], 305 [100]. – $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ (348.43): ber.: C 72.36, H 10.41, gef.: C 72.04, H 10.07.

Die SUZUKI-Kupplung:



- a) In einem securierten Zweihalskolben mit Magnetrührer und Rückflußkühler werden unter Argon und Kühlung mit Eis zu 415 mg (2.90 mmol) Allylpivalat (**32a**) 5.80 ml (2.90 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF gegeben. Dann entfernt man das Eis und rührt 2 h. Danach gibt man der Reihenfolge nach 670 mg (2.64 mmol) Methyl-6-iod-*E*-5-hexenoat (**17**) in 5 ml THF, 1.23 g (5.80 mmol) K_3PO_4 in 8 ml Wasser, 551 mg (0.26 mmol) Triphenylphosphin und 305 mg (0.26 mmol) $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ hinzu und kocht unter DC-Kontrolle 4 h am Rückfluß. Nachdem Raumtemperatur erreicht ist, werden 250 mg (4.10 mmol) Ethanolamin zugegeben und es wird 1 h gerührt. Dann wird der Ansatz mit 25 ml Pentan verdünnt, vom Katalysator abgesaugt, die organische Phase mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) gereinigt. Man erhält 160 mg (22%) **34a** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Ether, 5:1, rot, uv): $R_f =$

0.32. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (s, 9 H, CH_3), 1.63-1.76 (m, 4 H, CH_2), 2.03-2.18 (m, 4 H, CH_2), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, OCH_2), 5.35-5.43 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}$). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 168 (M^+ , -2 H) [50], 94 [100].

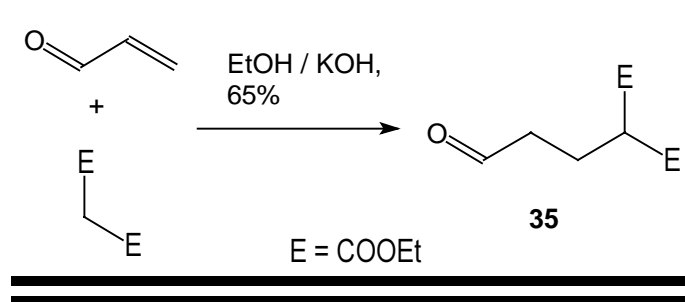
- b) Reaktionsführung wie a, jedoch 800 mg (5.80 mmol) frisch geglühtes, fein gepulvertes K_2CO_3 als Base und an Stelle des Wassers 8 ml absolutes DMF. Nach 4 h Kochen wird mit Ether verdünnt, 2 ml H_2O_2 hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wäßrige wird 2 x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Nach Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) werden in den fraglichen Fraktionen (40 mg) lediglich nicht identifizierbare Substanzen gefunden.
- c) Reaktionsführung wie a, jedoch an Stelle des Wassers 10 ml absolutes DMF und K_3PO_4 fein gepulvert. Nach 6 h Kochen unter DC-Kontrolle wird mit Ether verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige noch 2 x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Nach Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) werden 44 mg (5%) des gewünschten Produktes **34a** gefunden.
- d) In einem securierten Zweihalskolben mit Magnetrührer und Rückflußkühler werden unter Argon und Kühlung mit Eis zu 293 mg (1.97 mmol) Allylbenzylether (**32b**) 4.70 ml (2.36 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF gegeben. Dann entfernt man das Eis und rührt 5 h. Anschließend gibt man der Reihenfolge nach 500 mg (1.97 mmol) Methyl-6-iod-5-hexenoat (**17**) in 5 ml DMF, 627 mg (2.95 mmol) K_3PO_4 , 60 mg (0.197 mmol) Triphenylarsin und 43 mg (59.1 μmol) $\text{Pd}[\text{dppf}]\text{Cl}_2$ hinzu und erwärmt 12 h auf 50 °C (DC-Kontrolle). Nachdem Raumtemperatur erreicht ist, werden 50 ml Essigester hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) gereinigt. Man erhält insgesamt 200 mg an verschiedenen Fraktionen, in das gewünschte Produkt nicht nachweisbar ist. Es fanden sich Spuren von Vinyljodid **17**.
- e) In einem securierten Zweihalskolben mit Magnetrührer und Rückflußkühler werden unter Argon und Kühlung mit Eis zu 58 mg (0.40 mmol) Allylbenzylether (**32b**) 0.96 ml (0.47 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF gegeben. Dann entfernt man das Eis und rührt 5 h. Im folgenden gibt man der Reihenfolge nach 100 mg (0.40 mmol) Methyl-6-iod-5-hexenoat (**17**) in 5 ml DMF, 110 mg (0.80 mmol) frisch geglühtes und fein gepulvertes K_2CO_3 , 12 mg (0.04 mmol) Triphenylarsin und 8 mg (11.8 μmol) $\text{Pd}[\text{dppf}]\text{Cl}_2$ hinzu und

kocht 12 h (DC-Kontrolle). Nachdem Raumtemperatur erreicht ist, werden 50 ml Essigester hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) gereinigt. Man erhält verschiedene Fraktionen von insgesamt 27 mg, in denen das gewünschte Produkt nicht nachweisbar ist.

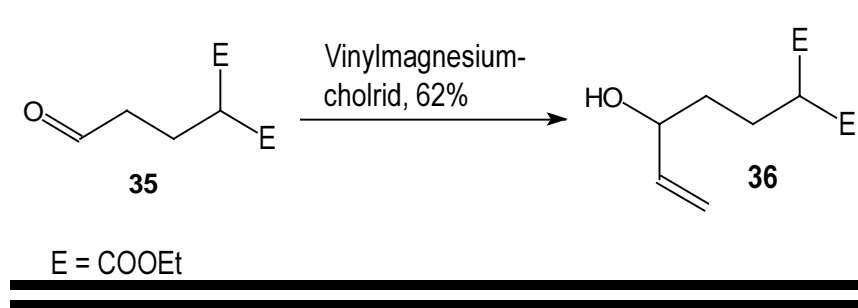
- f) In einem securierten Zweihalskolben mit Magnetührer und Rückflußkühler werden unter Argon und Kühlung mit Eis zu 58 mg (0.40 mmol) Allylbenzylether (**32b**) 0.96 ml (0.47 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF gegeben. Dann entfernt man das Eis und rührt 5 h. Danach gibt man der Reihenfolge nach 100 mg (0.40 mmol) Methyl-6-iod-*E*-5-hexenoat (**17**) in 5 ml DMF, 260 mg (0.80 mmol) Cs₂CO₃ [46], 12 mg (0.04 mmol) Triphenylarsin, 85 mg (4.70 mmol) Wasser und 8 mg (11.8 µmol) Pd[dppf]Cl₂ hinzu und rührt über Nacht. Unter diesen Bedingungen ist im Gegensatz zu den anderen durchgeführten Reaktionen der Katalysator zerstört, bemerkbar an der schwarzen Farbe. Nachdem Raumtemperatur erreicht ist, werden 50 ml Essigester hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (5:1) gereinigt. Man erhält verschiedene Fraktionen von insgesamt 227 mg, in denen das gewünschte Produkt nicht nachweisbar ist.
- g) Reaktionsführung wie f, ohne Zusatz von Wasser und mit 1 eq. K₃PO₄ als Base. Aufarbeitung wie f, es entstanden 25 mg (22%) Benzyloxynonensäuremethylester **34b**. – DC (Petrolether/Ether, 3:1, rot, uv): R_f = 0.40. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62-1.70 (m, 4 H, CH₂), 1.98-2.10 (m, 4 H, CH₂), 2.3 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, OCH₂), 3.66 (s, 3 H, CH₃), 4.49 (s, 2 H, CH₂), 5.37-5.42 (m, 2 H, CH=CH), 7.26-7.34 (m, 5 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, APT): δ = 25.57, 29.99, 30.45, 32.77, 34.27 (CH₂), 52.36 (CH₃), 70.71 (OCH₂), 73.85 (ArCH₂), 128.56, 128.70, 129.42, 130.15, 130.58 (ArC), 131.30, 131.86 (CH=CH), 139.79 (C=), 175.32 (C=O). – MS (EI/70 eV): *m/z* [%] = 276 (M⁺) [10], 185 [20], 55 [60], 91 (Benzyl) [100]. – C₁₇H₂₆O₃ (276.32): ber.: C 73.88, H 8.75, O 17.37.
- h) In einem securierten Zweihalskolben mit Magnetührer und Rückflußkühler werden unter Argon und Kühlung mit Eis zu 232 mg (1.57 mmol) Allylbenzylether (**32b**) 3.84 ml (1.88 mmol) einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF gegeben. Dann entfernt man das Eis und rührt 5 h. Anschließend gibt man der Reihenfolge nach 400 mg (1.57 mmol) Methyl-6-iod-*E*-5-hexenoat (**17**) in 5 ml DMF, 2.50 ml (6.31 mmol) einer 3 M wässrigen Lösung von NaOH und 34 mg (51.8 µmol) Pd[dppf]Cl₂ hinzu und kocht unter DC-Kontrolle 20 h.

Nachdem Raumtemperatur erreicht ist, werden 50 ml Essigester hinzugegeben, die Schichten getrennt und die wäßrige noch 3 x mit Essigester extrahiert. Dann wird die wäßrige Schicht mit 1 N HCl angesäuert und nochmals 3 x mit Essigester extrahiert. Diese Extrakte enthalten das Produkt. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Zurück bleiben 350 mg (84%) der ¹H-NMR-reinen Säure **34c**, die nicht weiter gereinigt wird. Die Säure wird in 50 ml absolutem Methanol aufgelöst, es wird 1 Tropfen konz. Schwefelsäure hinzugefügt und die Mischung 5 h am Rückfluß gekocht. Dann wird mit 1 ml Triethylamin versetzt, im Vakuum einrotiert, der Rückstand in Ether aufgenommen und nochmals einrotiert. Die Flashchromatographie des Rückstands mit Petrolether/Ether (4:1) ergibt 200 mg (46%) des Methylesters **34b**.

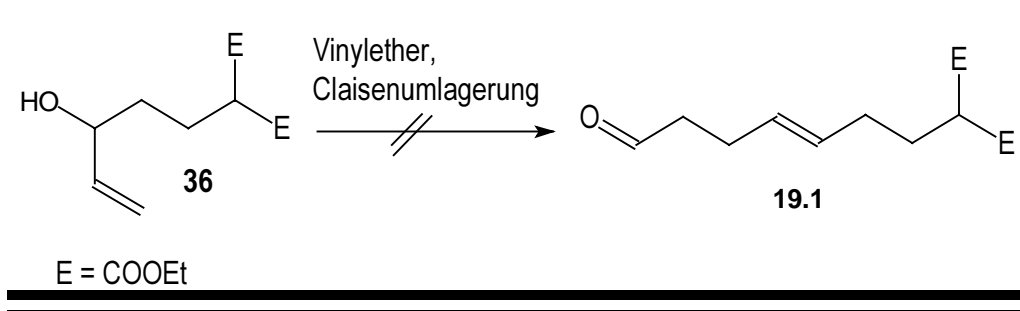
Ethyl-2-carbethoxy-5-oxopentanoat (**35**):



In 250 ml Ethanol werden 3.0 g KOH aufgelöst und 250.00 g (1.56 mol) Malonsäurediethylester hinzugefügt. Unter Temperaturkontrolle, Rühren und Kühlen werden 40.00 g (0.71 mol) Acrolein so zugegeben, daß die Temperatur zwischen 30 und 40 °C gehalten werden kann. Nach einer Stunde Rühren wird mit Ameisensäure neutralisiert und das Ethanol im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, 3 x mit gesättigter NaHCO₃- und einmal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und gefiltert. Nach Einrotieren und Destillation im Vakuum erhält man 106.00 g (65%) des gewünschten Produktes **35** vom Sdp. (0.5 Torr) 88-98 °C. – DC (Ether/Petrolether, 1:2): R_f = 0.3. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, J = 2.5 Hz, 6 H, CH₃), 2.23 (dt, J = 7.2, 7.3 Hz, 2 H, CH₂), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 3.37 (t, J = 8.9 Hz, 1 H, CH), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4 H, CH₂), 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1 H, CHO).

Ethyl-2-carbethoxy-5-hydroxyhept-6-enoat (36):

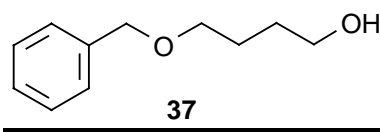
Zu einer eisgekühlten Lösung von 52.00 g (0.25 mol) Aldehyd **35** in 150 ml THF werden unter Rühren 150 ml (0.26 mol) Vinylmagnesiumchloridlösung (15% in THF) getropft. Anschließend wird 2 h gerührt. Dann wird mit 100 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige wird noch 2 x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 x mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 47.00 g (62%) eines dickflüssigen, leicht gelben Öls von **36**, das $^1\text{H-NMR}$ -rein ist. Bei dem Versuch der Destillation im Vakuum trat Zersetzung ein. – DC (Petrolether/Ether, 1:4): $R_f = 0.65$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 2.4$ Hz, 6 H, CH_3), 1.60-1.80 (m, 4 H, CH_2), 2.37 (s, br, 1 H, OH), 3.31 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, CH), 4.10-4.12 (m, 1 H, CHO), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, CH_2), 5.07 (dt, $J = 1.4, 10.3$ Hz, 1 H, CH_2), 5.20 (dt, $J = 1.4, 17.2$ Hz, 1 H, CH_2), 5.80-5.89 (m, 1 H, CH).

Versuche zur Darstellung von Ethyl-2-carbethoxy-9-oxonon-*E*5-enoat (19.1):

- In einem Kolben, versehen mit einer 30 cm langen Kolonne und einem darauf befindlichem Rückflußkühler, werden 6.00 g (0.08 mol) Ethylvinylether, 10.00 g (0.03 mol) Vinylcarbinol **36** und 100 mg H_3PO_4 10 h unter Rühren gekocht (DC Kontrolle, Petrolether/Ether, 3:1). Es tritt Polymerisation ein.
- In 15 ml Butylvinylether werden 200 mg Natriumacetat (Puffer) und 150 mg Quecksilberacetat gelöst. Dann gibt man 3.00 g (1.00 mmol) Vinylcarbinol **36** hinzu und erhitzt unter Rückfluß 24 h auf 120 °C. Auf der DC ist kein Umsatz feststellbar.

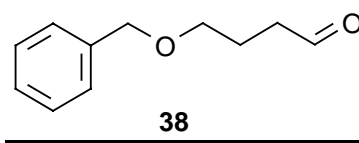
- c) Der Ansatz erfolgt, wie unter b beschrieben, es wird aber unter Zugabe 100 ml Xylol 48 h auf 140 °C erhitzt. In der DC erscheint ein neuer Fleck und im $^1\text{H-NMR}$ ist ein Signal bei $\delta = 10$ ppm sichtbar. Der Umsatz ist so gering, daß kein Produkt isoliert werden kann.
- d) Der Ansatz erfolgt, wie unter b beschrieben, es wird aber unter Zugabe von 100 ml Decalin 72 h auf 150-160 °C erhitzt. Auf der DC kann kein Umsatz festgestellt werden. Am Ende ist das Gemisch polymerisiert.

4-Benzyloxybutan-1-ol (**37**) [91]:



In 253.50 g (2.81 mol) Butan-1,4-diol werden 35.60 g (1.55 mol) klein geschnittenes Natrium unter Rühren aufgelöst, wobei zum Ende hin erwärmt werden muß. Zur heißen Lösung gibt man 195.80 g (1.55 mol) Benzylchlorid. Die Mischung wird bei 150 °C gerührt, bis kein Benzylchlorid mehr in der DC zu sehen ist. Nach Erreichen der Raumtemperatur werden 300 ml Essigester und 150 ml Wasser zugegeben. Die Schichten werden getrennt, die organische wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Destillation im Vakuum über eine kurze Kolonne ergibt 240.00 g (86%) des gewünschten Produktes **37** als farbloses Öl vom Sdp. (0.5 Torr) 130 °C. – DC (Petrolether/Ether, 1:1, blau, uv): $R_f = 0.2$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60\text{-}1.80$ (m, 4H, CH_2), 2.20-2.25 (s, 1 H, OH), 3.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.63-3.66 (d, br., $J = 4.7$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4.52 (s, 2 H, ArCH_2), 7.31-7.35 (m, 5 H, ArH).

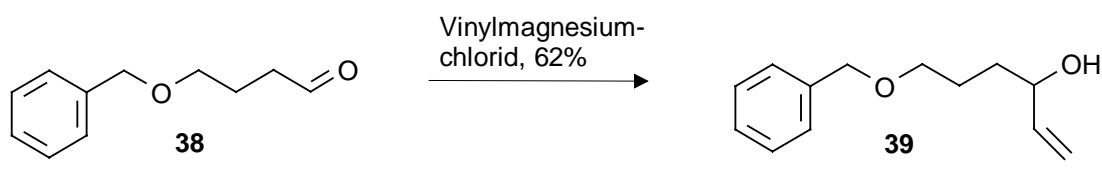
4-Benzyloxybutanal (**38**) [92]:



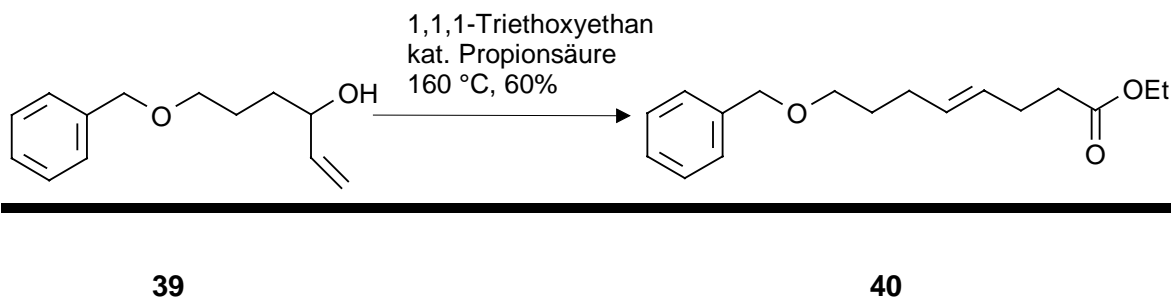
Zu einer mit MeOH/Eis auf 0 °C gekühlten Mischung aus 18.70 g (0.10 mol) 4-Benzyloxybutan-1-ol (**37**) und 3.40 g (0.01 mol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 200 ml CH_2Cl_2 wird unter Rühren innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 19.40 g (66.00 mmol) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in 150 ml 30% H_2SO_4 getropft, so daß die Temperatur zwischen -5 und 0 °C gehalten werden kann. Nach weiteren 30 min Rühren bei -5 °C ist in der DC kein Edukt mehr nachweisbar. Dann werden 100 ml gesättigte Eisen(II)-sulfatlösung zugegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Ether werden die Phasen getrennt und die

wässrige 2 x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 3 x mit 5%iger KOH-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und durch eine Fritte, gefüllt mit Kieselgel, auf dem sich eine dünne Schicht MgSO₄ befindet, gesaugt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 16 g einer farblosen Flüssigkeit, die nach Destillation im Ölpumpenvakuum (Sdp. 102-105 °C) 10.00 g (56%) des Aldehyds **38** ergibt. – DC (Petrolether/Ether, 1:1, rot, uv): R_f = 0.75. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.93(tt, J = 6.4, 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.52(dt, J = 1.4, 7.0 Hz, 2 H, CH₂CO), 3.49(t, J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂O), 4.47(s, 2 H, ArCH₂), 7.24-7.34(m, 5 H, ArH), 9.76(t, J = 1.6 Hz, 1 H, COH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.4, 40.8, 69.1, 72.9, 127.7, 128.4, 138.3, 202.4.

1-Benzyloxy-5-hexen-4-ol (**39**):

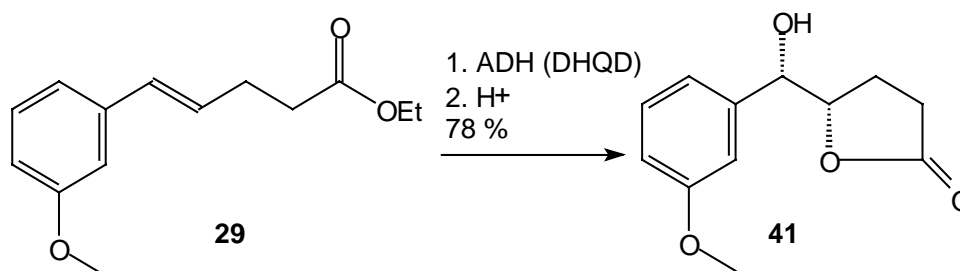


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 25.00 g (0.14 mol) 4-Benzyloxybutanal (**38**) in 100 ml THF werden unter Rühren 100 ml (1.68 mol) 15%iges Vinylmagnesiumchlorid in THF getropft, so daß die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Nachdem alles zugegeben ist, wird weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 50 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung vorsichtig zugegeben, die organische Phase wird abdekantiert und der entstandene weiße Niederschlag noch 3 x mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum einrotiert und der Rückstand durch Flashchromatographie Petrolether/Ether (2:5) gereinigt. Man erhält 18.00 g (62%) 1-Benzyloxy-5-hexen-4-ol **39** als farblose Flüssigkeit. – DC (Petrolether/Ether, 1:1, rot, uv): R_f = 0.5. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.80(m, 4 H, CH₂), 2.37(s, br, 1 H, OH), 3.50(t, J = 5.9 Hz, 2 H, OCH₂), 4.10-4.12(m, 1 H, CHO), 4.50(s, 2 H, ArCH₂), 5.07(dt, J = 1.4, 10.3 Hz, 1 H, CH₂), 5.20(dt, J = 1.4, 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 5.80-5.89(m, 1 H, CH), 7.24-7.35(m, 5 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.64(CH₂), 34.16(CH₂), 70.90(CH₂), 72.65(CHO), 72.96(ArCH₂), 114.80(CH₂), 127.68, 127.75, 128.46(ArCH), 138.33(CH), 141.22(ArC). – IR (Film) ν (cm⁻¹) = 3400(br), 2943(s), 2859(vs), 1643(w), 1495(s), 1310(s), 1200(w), 1099(vs), 1027(vs), 991(s), 737(vs), 698(vs). – HRMS: C₁₃H₁₈O₂: ber.: 206.13068; gef.: 206.12739.

8-Benzyloxy-*E*-4-octensäureethylester (40) [57]:

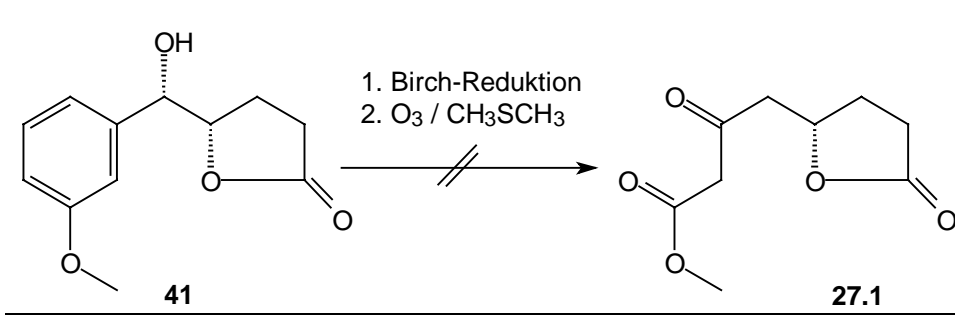
Eine Mischung aus 15.00 g (73.00 mmol) 1-Benzyloxy-5-hexen-4-ol (**39**), 50 ml 1,1,1-Triethoxyethan und 1 ml Propionsäure wird in einer Destillationsapparatur solange unter Rühren auf 90 °C erhitzt, bis ca. 10 ml Ethanol abdestilliert sind. Die Temperatur wird anschließend auf 170 °C gesteigert und 48 h gehalten (DC-Kontrolle). Nach Erreichen der Raumtemperatur werden 100 ml 1%ige HCl zugegeben und es wird 2 h zur Zersetzung des überschüssigen Orthoacetats gerührt. Dann wird 3 x mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt, im Vakuum einrotiert und der Rückstand mit Petrolether/Ether (4:1) flashchromatographisch gereinigt. Man erhält 12.00 g (60%) des Ethylesters **40** als farblose Flüssigkeit. – DC (Petrolether/Ether, 4:1, rot, uv): R_f = 0.5. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.63-1.66 (m, 2 H, CH₂), 2.03-2.08 (m, 2 H, CH₂), 2.22-2.36 (m, 4 H, CH₂), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂O), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂O), 4.47 (s, 2 H, ArCH₂), 5.35-5.49 (m, 2 H, CH=CH), 7.12-7.35 (m, 5H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.10 (CH₃), 27.74, 28.89, 29.30, 34.20, 60.10 (CH₂), 69.59 (CH₂O), 72.78 (ArCH₂), 127.50 (CH), 127.63, 128.36, 128.64 (ArCH), 130.94 (CH), 138.72 (ArC), 173.28 (COO). – IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3030 (w), 2980 (w), 2936 (w), 2854 (vw), 1735 (s), 1495 (vw), 1453 (w), 1369 (w), 1249 (w), 1159 (w), 1103 (w), 1028 (w), 970 (w), 736 (w), 698 (w), 610 (w). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 277 (M⁺, +1) [20], 185 [40], 155 [80], 139 [80], 91 [100]. – HRMS: C₁₇H₂₄O₃: ber.: 276.17255; gef: 276.16931.

3.5 Versuche zu Kapitel 2.3

(3-Methoxyphenyl)-5S-hydroxypentan-1,4S-olid (**41**):

Die ADH des Ethylesters **29** erfolgte unter Standardbedingungen (vgl. Herstellung von Verbindung **44**) mit [(DHQD)₂PHAL]. Zur vollständigen Umsetzung wird der Ester unter DC-Kontrolle 48 h bei 0 °C gerührt.

Zur Lactonisierung wird der rohe Dihydroxyester in Toluol mit etwas *p*-Toluolsulfonsäure 1 h am Rückfluß erhitzt. Man erhält 78.3% Lacton **41** vom Schmp. 85-87 °C. – DC (Petrolether/Essigester, 1:1, blau, uv): R_f = 0.24. – [α]_D²⁰ = -35.38 (c = 1.00 in MeOH). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.01-2.04 (m, 2 H, CH₂), 2.41-2.45 (m, 2 H CH₂), 6.35 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, OH), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.61-4.66 (m, 2 H CH), 6.86-6.87 (m, 1 H, ArH), 6.93-6.94 (m, 2 H, ArH), 7.24-7.28 (m, 1 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.84, 38.30, 55.21, 83.32, 112.53, 114.13, 119.22, 129.79, 140.15, 159.98, 177.03. -MS (EI/70 eV): m/z [%] = 222 (M⁺) [30], 137 [100]. – C₁₂H₁₄O₄ (222.24): ber.: C 64.85, H 6.35, gef.: C 64.53, H 6.18.

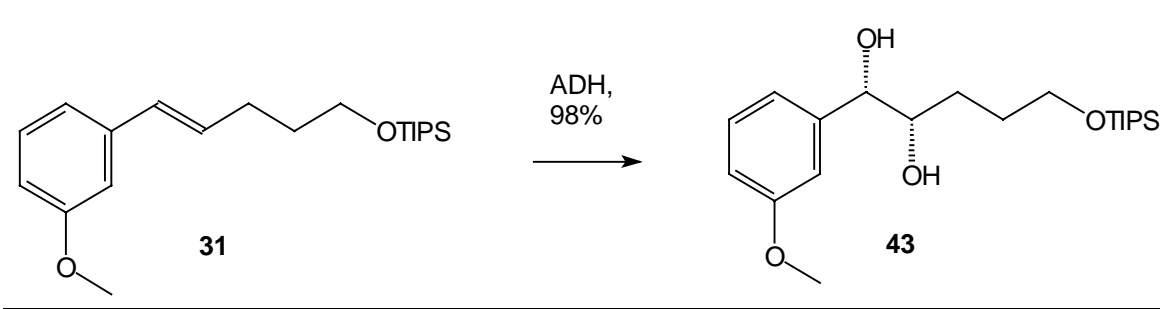
Birch-Reduktion und Ozonolyse von **41**:

In einem 100 ml Dreihalskolben mit NaOH-Trockenrohr, Blasenähler und Einleitungsrohr werden zu einer Lösung von 0.69 g (0.10 mol) Lithium in 50 ml NH₃ bei -78 °C 2.08 g (9.40 mmol) des Lactons **41**, gelöst in 5 ml THF, gegeben. Dann wird 1 h bei -33 °C gerührt und anschließend 5 ml absolutes *t*-Butanol zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei -33 °C gerührt, ehe nacheinander 15 ml absolutes *t*-Butanol, 6 ml absolutes Toluol und 8.50 g

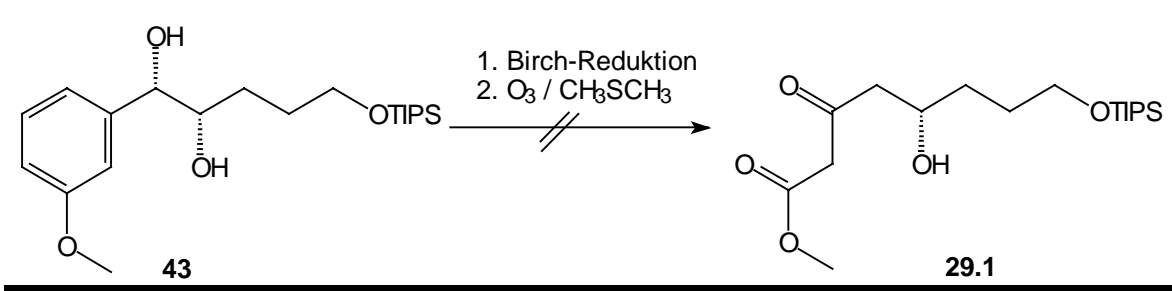
Ammoniumacetat zugegeben werden. Nach Verdampfen des NH_3 verdünnt man mit Essigester, saugt ab, trocknet 3 h über Na_2SO_4 und rotiert im Vakuum ein.

Der Rückstand wird zusammen mit 5 ml absolutem Methanol, 0.50 ml absolutem Pyridin und einer Spatelspitze Sudanrot III unter Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in 25 ml absolutem Methylenchlorid bis zum Farbumschlag von rot nach gelb ozonisiert. Dann werden 25 ml Dimethylsulfid zugegeben und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird mit 150 ml Essigester verdünnt und mit 100 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Einrotieren im Vakuum wird mit Petrolether/Essigester (2:1) flashchromatographisch getrennt. Es entstehen 4 trennbare Fraktionen, in denen stets ein aromatisches System vorhanden ist ($^1\text{H-NMR}$). Das gewünschte Produkt ist nicht entstanden.

3-Methoxyphenyl-5*S*,4*S*-dihydroxy-1-triisopropylsilyloxy-pentan (43):

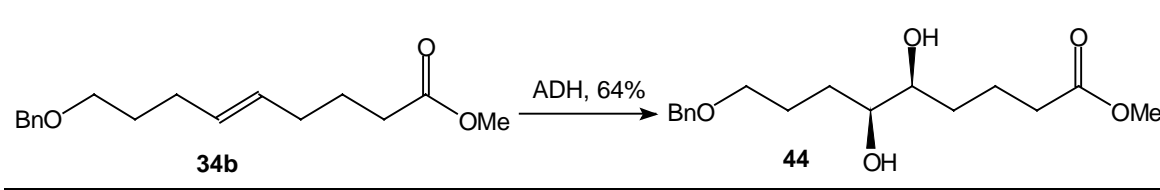


Die ADH mit $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ erfolgte unter Standardbedingungen (vgl. Herstellung von Verbindung **44**). Die Reinigung wird mit Hilfe der Flashchromatographie mit Petrolether/Ether (3:1) durchgeführt. Man erhält **43** mit einer Ausbeute von 98% als dickflüssiges, farbloses Öl. – DC (Petrolether/Ether, 1:1, blau, uv): $R_f = 0.5$. – $[\alpha]_D^{20} = -11.22$ ($c = 0.8$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99\text{--}1.07$ (m, 21 H, *i*Pr), 1.23–1.49 (m, 2 H, CH_2), 1.50–1.69 (m, 2 H, CH_2), 3.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, OH), 3.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 4.39 (dd, $J = 2.54, 7.2$ Hz, 1 H, ArCH), 6.78–6.83 (m, 1 H, ArH), 6.89–6.91 (m, 2 H, ArH), 7.18–7.25 (m, 1 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.85, 17.90, 17.99, 29.06, 30.19, 55.13, 63.60, 112.46, 113.39, 119.46, 129.30, 142.77, 159.63$. – IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3386 (br), 2942 (vs), 2891 (vs), 1599 (m), 1579 (m), 1490 (s), 1464 (m), 1432 (m), 1382 (m), 1366 (s), 1314 (s), 1288 (s), 1255 (s), 1192 (s), 1155 (vs), 1107 (s), 1069 (m), 1051 (m), 1013 (m), 995 (m), 965 (s). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 383 (M+1) [5], 321 [60], 191 [90], 71 [100]. – $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ (383.41): ber.: C 65.92, H 10.01, gef.: C 65.28, H 9.84.

Birch-Reduktion und Ozonolyse von 43:

In einem 100 ml Dreihalskolben mit NaOH-Trockenrohr, Blasenähler und Einleitungsrohr werden zu einer Lösung aus 0.69 g (0.10 mol) Lithium in 50 ml NH₃ bei -78 °C 3.82 g (10.00 mmol) des Silylethers **43**, gelöst in 5 ml THF, gegeben. Dann wird 1.5 h bei -33 °C gerührt und anschließend 5 ml absolutes *t*-Butanol zugegeben. Es wird 1 h bei -33 °C gerührt, ehe 15 ml absolutes *t*-Butanol und nach einer weiteren Stunde Rühren bei -33 °C 6 ml absolutes Toluol und 8.50 g Ammoniumacetat zugegeben werden. Nach Verdampfen des NH₃ verdünnt man mit Essigester, saugt ab, trocknet 3 h über MgSO₄ und rotiert im Vakuum ein.

Der Rückstand wird zusammen mit 5 ml absolutem Methanol, 0.50 ml absolutem Pyridin und einer Spatelspitze Sudanrot III unter Rühren bei -78 °C in 25 ml absolutem Methylenchlorid bis zum Farbumschlag von rot nach gelb ozonisiert. Dann werden 25 ml Dimethylsulfid zugegeben und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird mit 150 ml Essigester verdünnt und mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Einrotieren im Vakuum wird mit Petrolether/Essigester (2:1) flashchromatographisch getrennt. Es entstehen 3 trennbare Fraktionen, deren Hauptbestandteil das Edukt bzw. das 5-Desoxyedukt zu sein scheint. Ein ¹H-NMR-Spektrum des BIRCH-Zwischenproduktes weist zwar Signale im für die Doppelbindungen erwarteten Bereich bei 4.4 ppm und 5.4 ppm auf, aber auch im Aromaten-Bereich sind noch Signale vorhanden.

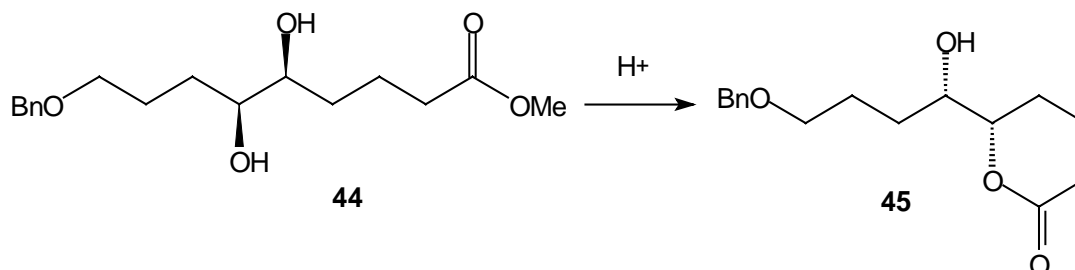
Methyl-9-(benzyloxy)-5*S*,6*S*-dihydroxynonanoat (44):

ADH-Standardbedingungen:

Eine Lösung aus 9.80 g (10.00 mmol) $K_3[Fe(CN)_6]$, 4.10 g (10.00 mmol) K_2CO_3 , 7.24 mg (7 μ mol) $K_2OsO_2(OH)_4$, 80 mg (0.025 mmol) $(DHQD)_2PHAL$ in 50 ml Wasser und 50 ml *t*-Butanol wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird 2.76 g (10.00 mmol) Methyl-9-benzyloxy-*E*5-nonenoats (**34b**) und 1.00 g (10.00 mmol) Methansulfonsäureamid zugegeben und 24 h bei 0 °C gerührt. Der Mischung werden 5 g Na_2SO_3 zugegeben. Sie wird weitere 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird von den Feststoffen abgesaugt, der Filterkuchen wird mehrmals mit Essigester gewaschen und das Filtrat 3 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden je 3 x mit 1 N NaOH, 1 N HCl, gesättigter $NaHCO_3$ - und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und im Vakuum einrotiert. Die Flashchromatographie des Rückstands mit Petrolether/Essigester (1:2) ergibt 2.00 g (64%) des Dihydroxymethylesters **44**. – DC (Petrolether/Essigester, 1:2, blau, uv): $R_f = 0.2$. – $[\alpha]_D^{20} = -17.59$ ($c = 1.24$ in $CHCl_3$). – 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.41$ -1.90 (m, 8 H, CH_2), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H CH_2), 2.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, OH), 2.12 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, OH), 3.36-3.55 (m, 2H CH), 3.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 4.52 (s, 2 H, $ArCH_2$), 7.29-7.39 (m, 5 H, ArH). – ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.84$, 25.98, 30.97, 32.77, 33.72, 51.45, 70.42, 73.10, 73.99, 127.83, 127.94, 128.52, 138.06, 174.36. – IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3435 (br), 3063 (w), 3030 (w), 2949 (s), 2861 (s), 1736 (vs), 1595 (w), 1454 (s), 1437 (s), 1363 (s), 1201 (s), 1098 (s), 1027 (s), 734 (w), 699 (s), 611 (s). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 310 (M^+), 173 [10], 145 [30], 113 [50], 95 [60], 91 [90], 80 [100]. – $C_{17}H_{26}O_5$ (310.06): ber.: C 65.78, H 8.44, gef.: C 65.38, H 7.99.

9-Benzoyloxy-6S-hydroxy-1,4S-nonanolid (45):

a) aus dem Dihydroxyester **44**:

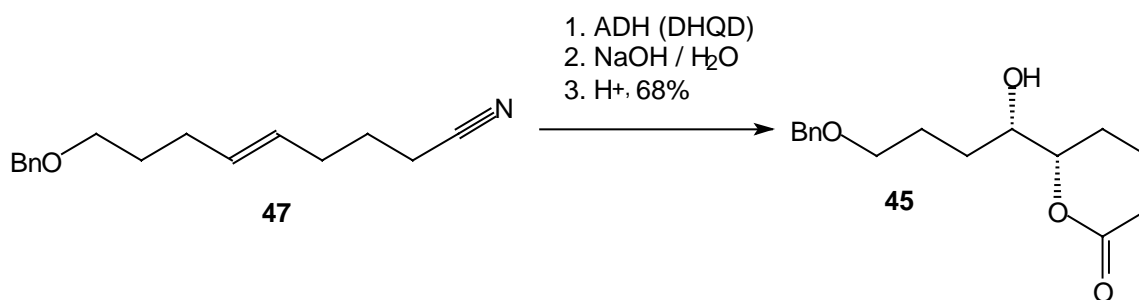


In 5 ml Toluol werden 100 mg Diol **44** und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure 2 h gekocht. Die Substanz polymerisiert unter Braunfärbung (DC-Kontrolle).

In einem securierten Kolben werden in 0.50 ml Methanol 30 mg Na aufgelöst. Dann wird das Methanol im Vakuum verdampft, 5 ml THF und 100 mg Diol **44** hinzugegeben. Die Mischung wird 4 h am Rückfluß erhitzt. An Hand der DC-Kontrolle war keine Reaktion nachweisbar.

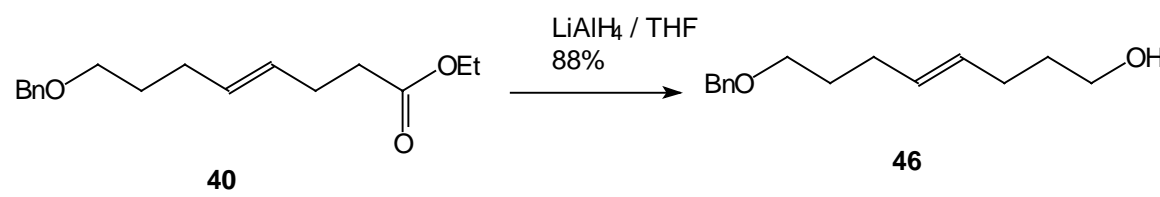
In einem Erlenmeierkolben werden 10 ml Wasser, 1 ml 1 N HCl und 500 mg (1.61 mmol) Diol **44** 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 4 x mit Essigester extrahiert. Nach flashchromatographischer Reinigung mit Petrolether/Essigester (1:4) erhält man 360 mg (80%) des Lactons **45** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Essigester, 1:4, blau, uv): $R_f = 0.33$. – $[\alpha]_D^{20} = 10.71$ ($c = 0.645$ in MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68\text{-}1.98$ (m, 8 H, CH_2), 2.40 (ddd, $J = 7.2, 8.9, 9.38$ Hz, 1 H CH_2), 2.57 (ddd, $J = 3.3, 4.9, 7.8$ Hz, 1 H, CH_2), 2.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.60 (dt, $J = 4.5, 8.9$ Hz, 1 H CH), 4.18 (dt, $J = 4.5, 11.1$ Hz, 1 H, CH), 4.50 (s, 2 H, ArCH_2), 5.03 (s, br, 1 H, OH), 7.26-7.39 (m, 5 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, APT, CDCl_3): $\delta = 19.29, 21.78, 26.81, 30.58, 34.58$ (CH_2), 71.42 (OCH_2), 74.10 (ArCH_2), 75.05 (CHOH), 128.83, 128.86, 128.89, 129.51, 129.55 (ArCH), 139.04 (ArC), 178.89 (C=O). MS (ESI): m/z [%] = 301 ($\text{M} + \text{Na}^+$) [80], 279 ($\text{M}+1$) [20], 261 [100]. Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

b) aus dem Nitril **47**:



Die Hydroxylierung von 500 mg (2.05 mmol) Nitril **47** geschieht unter Standardbedingungen (vgl. **44**) mit {(DHQD)₂PHAL}. Das rohe Dihydroxynitril wird 12 h mit 25%iger NaOH unter Rückfluß erhitzt. Dann wird auf -15 °C gekühlt, mit konz. HCl vorsichtig angesäuert und weitere 30 min. bei 10 °C gerührt. Der Ansatz wird 6 x mit Essigester extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Flashchromatographie mit Petrolether/Essigester (1:4) erhält man 427 mg (74%) des Lactons **45** als farbloses Öl (Spektroskopische Daten siehe oben).

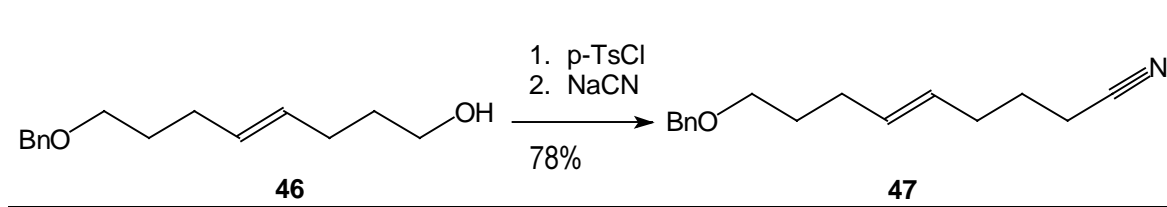
8-Benzyloxy-E4-octen-1-ol (46):



In 100 ml THF werden 4.00 g (0.10 mol) Lithiumaluminiumhydrid suspendiert. Dazu tropft man eine Lösung aus 3.30 g (0.01 mmol) Ethylester **40** in 10 ml THF, so daß die Mischung gelinde siedet. Nachdem alles zugegeben wurde, erhitzt man 2 h am Rückfluß. Dann werden der Reihenfolge nach 4 ml Wasser, 4 ml 15%ige NaOH und 12 ml Wasser vorsichtig zugegeben, und der entstandene weiße Niederschlag wird abgesaugt. Der Filterkuchen wird gründlich mit Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Filtrate werden im Vakuum einrotiert. Man erhält 2.50 g (88%) reines **46** als dickflüssiges Öl. – DC (Petrolether/Ether, 1:5, rot, uv): R_f = 0.33. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50-1.72 (m, 6 H, CH₂), 1.89-2.11 (m, 4 H, CH₂), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, OCH₂), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂OH), 4.47 (s, 2 H, ArCH₂), 5.39-5.44 (m, 2 H, CH=CH), 7.25-7.33 (m, 5 H, ArH). – ¹³C-NMR (100 MHz, APT, CDCl₃): δ = 28.66, 29.01, 29.50, 32.38 (CH₂), 62.01 (CH₂OH), 69.79 (OCH₂), 72.85 (ArCH₂), 127.55, 127.70, 128.42 (ArCH), 130.01, 130.30 (CH=CH), 138.81 (ArC). – IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3383 (br), 3063 (m), 3029 (m), 2934 (s), 2857 (s), 1604 (m), 1495 (s), 1453 (s), 1364 (m), 1309 (w), 1204 (s), 1102 (s), 1028 (s), 968 (s), 913 (m), 736

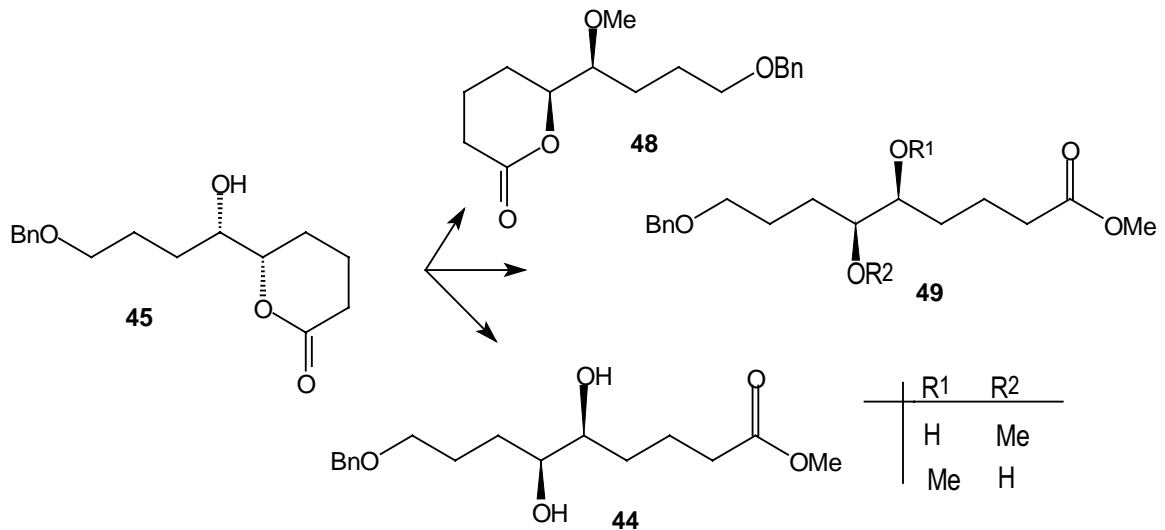
(s), 697 (s), 611 (m). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 234 (M^+) [10], 143 [20], 107 [30], 91 [100].
 – $C_{15}H_{22}O_2$ (234.34): ber.: C 76.88, H 9.46, gef.: C 76.76, H 9.31.

9-Benzoyloxy-*E*-5-nonennitril (**47**):



Zu 10 ml absolutem Methylenchlorid und 5 ml absolutem Pyridin werden 900 mg (3.85 mmol) Benzoyloxyoctenol **46**, 880 mg (4.61 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 5 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin gegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur [DC: Petrolether/Essigester, 3:1; Produkt: R_f = 0.75 (rot, uv); TsCl: R_f = 0.8 (nur uv)] wird mit 100 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt, 3 x mit 10%iger HCl und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Es bleiben 1.40 g (93%) Tosylat zurück, dessen Reinheit für den nächsten Schritt ausreichend ist.

In 20 ml Ethanol werden 1.00 g (2.57 mmol) Tosylat und 1.00 g (20.00 mmol) NaCN 20 h am Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum einrotiert, in Ether aufgenommen, abgesaugt und wieder einrotiert. Der Rückstand wird flashchromatographisch mit Petrolether/Essigester (3:1) gereinigt. Man erhält 530 mg (84%) des Nitrils **47** als farblose Flüssigkeit. – DC (Petrolether/Essigester, 3:1, rot, uv): R_f = 0.68. – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63-1.70 (m, 4 H, CH_2), 2.02-2.14 (m, 4 H, CH_2), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, OCH_2), 4.48 (s, 2 H, $ArCH_2$), 5.30 (dtt, J = 5.5, 6.8, 13.51 Hz, 1 H $CH=$), 5.47 (dtt, J = 5.7, 6.6, 13.87 Hz, 1 H, $CH=$), 7.24-7.35 (m, 5 H, ArH). – ^{13}C -NMR (100 MHz, APT, $CDCl_3$): δ = 16.06, 24.89, 28.92, 29.28, 31.06 (CH_2), 69.51 (OCH_2), 72.80 ($ArCH_2$), 119.68 (CN), 127.55, 127.67, 127.90, 128.38 ($ArCH$), 132.24 ($CH=CH$), 138.67 (ArC). – IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3030 (m), 2935 (s), 2853 (s), 2245 (m), 1725 (w), 1603 (w), 1495 (s), 1453 (s), 1364 (m), 1309 (m), 1204 (m), 1102 (vs), 1028 (m), 970 (m), 738 (s), 698 (s), 462 (w). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 243 (M^+) [10], 91 [100]. – $C_{16}H_{21}ON$ (243.35): ber.: C 78.97, H 8.70, N 5.76, gef.: C 78.56, H 8.74, N 5.38.

Methylierung des Lactons **45:**

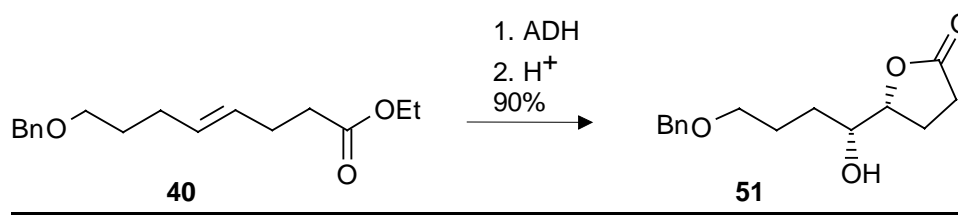
- a) In einem securierten Kolben werden zu einer Suspension aus 164 mg (1.20 mmol) frisch geglühtem und fein gepulvertem K_2CO_3 in 10 ml absoluten Methylenchlorid 100 mg (0.36 mmol) Lacton **45** gegeben und die Mischung wird auf 0 °C gekühlt. Dann gibt man mit einer Mikroliterspritze 43.5 μ l (0.39 mmol) Methyltriflat hinzu und lässt das Gemisch unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird abfiltriert, im Vakuum einrotiert und der Rückstand flashchromatographisch mit Petrolether/Ether (1:5) gereinigt. Die Gesamtausbeute der Verbindungen **44**, **48**, **49** beläuft sich auf 131 mg (80%), davon sind 65 mg (50%) gewünschtes Methoxylacton **48** und je 32 mg (25%) die anderen beiden Verbindungen.
- b) In 10 ml Methyljodid werden 220 mg Lacton **45** aufgelöst und unter Rühren eine Woche lang jeden zweiten Tag mit 100 mg Silber(I)oxid versetzt. Es wird abfiltriert, im Vakuum einrotiert und der Rückstand flashchromatographisch mit Petrolether/Ether (1:3) gereinigt. Die Gesamtausbeute der Verbindungen **44**, **45**, **48**, **49** beträgt 172 mg (75%), davon sind 34 mg (20%) **44**, 43 mg (25%) gewünschtes Methoxylacton **48**, 5% Methoxyester **49** und 86 mg (50%) Edukt **45**.
- c) In 50 ml Ether, worin 5 g Kieselgel suspendiert und 250 mg Lacton **45** aufgelöst wurden, gibt man bei 0 °C solange eine etherische Diazomethanlösung, bis keine Entfärbung mehr eintritt. Dann wird abfiltriert, im Vakuum einrotiert und der Rückstand flashchromatographisch mit Petrolether/Ether (1:3) gereinigt. Die Gesamtausbeute der Verbindungen **44**, **48**, **49** beträgt 167 mg (67%), davon sind 50 mg (30%) gewünschtes Methoxylacton **48** und je 36 mg (22%) die anderen beiden Verbindungen.
- d) Zu einer Lösung von 250 mg Lacton **45** in 10 ml absolutem Methylenchlorid, zu der 0.30 ml einer Lösung von konz. Tetrafluorborssäure in absolutem Ether/absolutem

Methylenchlorid (3:1) gegeben wurde, tropft man eine etherische Lösung von Diazomethan, bis die gelbe Farbe nicht mehr verschwindet. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung filtriert, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 3 x mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und im Vakuum einrotiert. Die Gesamtausbeute der Verbindungen **44**, **48**, **49** beträgt 212 mg (85%), davon sind 106 mg 106 mg (50%) gewünschtes Methoxylacton **48** und je 53 mg (25%) die anderen beiden Verbindungen.

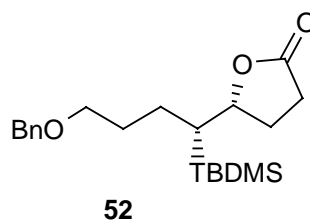
Von den durch chromatographische Trennung entstandenen Fraktionen, enthielt die erste das gewünschte Produkt **48**. Die zweite Fraktion bestand aus den beiden Methoxyhydroxymethylestern **49**, die dritte aus dem Dihydroxyester **44**, bzw. dem Lacton **45**.

9-Benzyloxy-6-methoxynonan-1,5-olid 48: – DC (Petrolether/Ether, 1:5, blau, uv): $R_f = 0.8$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.63\text{-}1.89$ (m, 10 H, CH_2), 3.36 (s, 3 H, CH_3), 3.43-3.56 (m, 2 H, OCH_2), 3.86-3.81 (m, 1 H, CHOCH_3), 4.15 (s, 1 H CHO), 4.48 (s, 2 H, ArCH_2), 7.27-7.33 (m, 5 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, APT, CDCl_3): $\delta = 17.80, 25.70, 27.74, 31.66, 33.34$ (CH_2), 48.31 (OCH_3), 69.84 (OCH_2), 72.86 (ArCH_2), 78.23 (CHOMe), 78.64 (HCO), 127.64, 127.69, 128.45 (ArCH), 138.63 (ArC), 176.19 (C=O). Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

Methoxyhydroxymethylester 49: – DC (Petrolether/Ether, 1:5, blau, uv): $R_f = 0.33$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42\text{-}1.89$ (m, 8 H, CH_2), 2.29-2.34 (m, 2 H, CH_2), 2.99-3.06 (m, 1 H, CHOMe), 3.38, 3.39 (2 s, insgesamt 3 H, OCH_3), 3.44-3.52 (m, 3 H, CHO, CH_2O), 3.64, 3.65 (2 s, 3 H, CH_3), 4.48, 4.49 (2 s, 2 H, ArCH_2), 7.25-7.34 (m, 5 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, APT, CDCl_3): $\delta = 21.07, 25.13, 26.39, 32.54, 33.79$ (CH_2), 51.39, (Ester OCH_3), 58.14 (Ether OCH_3), 70.30 (OCH_2), 72.21 (COH), 72.89 (ArCH_2), 83.80, 83.87 (CHOMe), 127.61, 127.69, 127.74, 128.44 (ArCH), 138.63 (ArCH), 173.92 (C=O). Zur genauen Zuordnung der Protonensignale wurde ein C-H-korreliertes Spektrum (HETCORE) aufgenommen. Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

8-Benzyloxy-5S-hydroxyoctan-1,4S-olid (51):

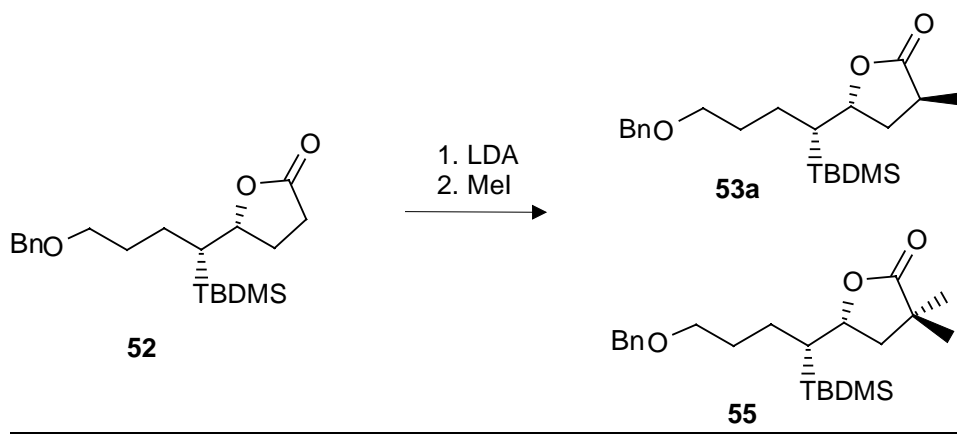
Die ADH wurde entsprechend den Standardbedingungen (vgl. **44**) mit (DHQD)₂PHAL durchgeführt. Nach der Aufarbeitung wurde das rohe Diol **50** in 50 ml 0.1 N HCl für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 6 x mit Essigster extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Reinigung mit Hilfe der Flashchromatographie mit Petrolether/Essigeter (1:3) erhält man durch Umkristallisation (Heptan/Essigester, 3:1) 2.40 g (90%) des gewünschten Lactons **51** vom Schmp. 81-82°C. – DC (Petrolether/Essigester, 1:1, blau, uv): R_f = 0.37. – [α]_D²⁰ = -24.63 (c = 2.0 in MeOH). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.85 (m, 6 H, 3CH₂), 2.10-2.29 (m, 2 H, CH₂), 2.50 (ddd, J = 8.2, 8.2, 17.8 Hz, 1 H, CH₂), 2.61 (ddd, J = 5.5, 9.9, 1 Hz, 1 H, CH₂), 3.49-3.56 (m, 2 H, CH₂O), 3.57-3.62 (m, 1 H, CHOH), 4.41 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.0 Hz, 1 H, CHO), 4.51 (s, 2 H, ArCH₂), 7.25-7.37 (m, 5 H, ArH). – ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.94, 25.89, 28.49, 30.15 (CH₂), 69.98 (CH₂O), 72.95 (ArCH₂), 73.09 (CHOH), 82.93 (CHO), 127.60, 127.65, 127.74, 128.32 (ArCH), 137.94 (ArC), 177.50 (COO). – MS (EI/70 eV): m/z [%] = 264 (M⁺), 236 [10], 110 [100]. – C₁₅H₂₀O₄ (264.32): ber.: C 68.16, H 7.63.gef.: C 68.31, H 7.7.

8-Benzyloxy-5S(t-butyltrimethylsilyloxy)-octan-1,4S-olid (52):

Zu einer Lösung aus 1.80 g (6.82 mmol) 8-Benzyloxy-5S-hydroxyoctan-1,4S-olid (**51**), 0.65 g (9.50 mmol) Imidazol und 50 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin in 50 ml Methylenchlorid wird 1.23 g (8.18 mmol) *t*-Butyldimethylchlorsilan gegeben. Die Mischung wird 7 Tage gerührt und täglich werden weitere 150 mg Imidazol und 300 mg Silan zugegeben, bis in der DC kein Edukt mehr zu sehen ist. Dann wird vom Imidazolhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird flashchromatographisch Petrolether/Essigester (2:1) gereinigt. Es ergeben sich 2.95 g (98%) **52**, in dem ca. 10%

Silanol enthalten sind, da das Silanol nahezu die selbe Polarität wie das Lacton hat. Analog werden 65 mg (0.25 mmol) **51** mit 61.28 mg (0.29 mmol) TBDMS-Triflat und 100 mg (0.29 mmol) absolutem Lutidin in 10 ml Methylenchlorid umgesetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Aufarbeitung durch Flashchromatographie erhält man 53 mg (77%) **52** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Essigester, 1:1, blau, uv): $R_f = 0.75$. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.08$ (s, 6 H, SiCH_3), 0.88 (s, 9 H, CH_3 *t*-butyl), 1.46-1.58 (m, 1 H, CH_2), 1.62-1.78 (m, 3 H, CH_2), 1.94-2.05 (m, 1 H, CH_2), 2.14-2.24 (m, 1 H, CH_2), 2.40-2.58 (m, 2 H, CH_2), 3.42-3.50 (m, 2 H, CH_2O) 3.69-3.73 (m, 1 H, CHOSi), 4.45-4.48 (m, 1 H, CHO), 4.49 (s, 2 H, ArCH_2), 7.26-7.36 (m, 5 H, ArH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.62$ (SiCH_3), -3.63 (SiCH_3), 18.95 (SiC), 24.54, 26.38, (CH_2), 26.55, 26.73 (CH_3 *t*-butyl), 29.46, 30.38, (CH_2), 71.12 (CH_2O), 73.90 (ArCH_2), 74.96 (CHOSi), 82.76 (CHO), 128.66, 128.72, 129.46 (ArCH), 139.59 (ArC), 178.41 (COO). – HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: ber.: 378.22264; gef.: 378.22229.

8-Benzyloxy-5*S*(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2*R*-methyloctan-1,4*S*-olid (**53a**):

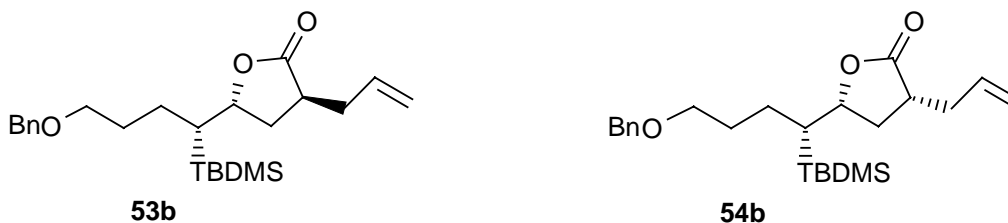


Zu einer in 10 ml THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hergestellten LDA-Lösung aus 222 mg (2.20 mmol) Diisopropylamin und 0.66 ml (1.65 mmol) 2.5 M *n*-Butyllithium in Hexan, werden unter Rühren 420 mg (1.00 mmol) des silylgeschützten Lactons **52**, gelöst in 10 ml THF, gegeben. Die Mischung wird 30 min bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann werden 2 ml Methyljodid zugegeben. Nach Erreichen der Raumtemperatur wird mit 2 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und die organische Phase vom weißen Niederschlag abdekantiert. Der Niederschlag wird mehrmals mit Essigester gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und im Vakuum einrotiert. Nach der Flashchromatographie mit Petrolether/Essigester (3:1) erhält man 240 mg (61%) methyliertes Lacton **53a** und 100 mg (22%) der Dimethylverbindung **55**, sowie 10 mg Edukt **52**. – DC (Petrolether/Essigester, 3:1, blau, uv): $R_f = 0.65$. – $[\alpha]_D^{20} = -22.69$ ($c = 2.6$ in MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ

= -4.54 (s, 3 H, SiCH₃), -4.51 (s, 3 H, SiCH₃), 0.86 (s, 9 H, CH₃ *t* butyl), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.40-1.72 (m, 4 H, 2 CH₂), 1.86 (ddd, *J* = 8.2, 8.2, 13.4 Hz, 1 H, CH₂), 2.70 (q, br, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CHCH₃), 3.40-3.50 (m, 2 H, CH₂O), 3.65-3.73 (m, 1 H, CHOSi), 4.40-4.44 (m, 1 H, CHO), 4.47 (s, 2 H, ArCH₂), 7.24-7.34 (m, 5 H, ArH). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 4.54, 4.51 (SiCH₃), 16.46 (CH₃), 25.53 (CH₂), 25.76 (CH₃ *t*butyl), 29.63 (CH₂), 31.91 (CH₂), 34.19 (CHCO), 70.10 (CH₂O), 72.86 (ArCH₂), 73.98 (CHOSi), 79.07 (CHO), 127.52, 127.58, 128.32 (ArCH), 138.42 (ArC), 180.21 (COO). – MS (EI/70 eV): *m/z* [%] = 392 (M⁺) [10], 335 [10], 91 [100]. – HRMS: C₂₂H₃₅ O₄Si: ber.: 392.23829; gef.: 392.23513.

8-Benzyloxy-5*S*(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyloctan-1,4*S*-olid (55): – DC (Petrolether/Essigester, 3:1): R_f = 0.75 (blau). – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 3 H, CH₃), 0.09 (s, 3 H, SiCH₃), 0.87 (s, 9 H, *t* Butyl), 1.22 (s, 3 H, CH₃), 1.23 (s, 3 H, CH₃), 1.25-1.69 (m, 4 H, CH₂), 1.82-1.92 (m, 2 H, CH₂), 3.45 (t, *J* = 6.0 Hz, OCH₂), 3.64-3.67 (m, 1 H, CHOSi), 4.25-4.36 (m, 1 H, CHOR), 4.47 (s, 2 H, ArCH₂), 7.22-7.35 (m, 5 H, ArH). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -4.5, -4.3, 24.6, 24.8, 25.2, 25.8, 29.3, 38.9, 40.2, 70.1, 73.6, 78.9, 127.6, 128.3, 138.4, 181.5.

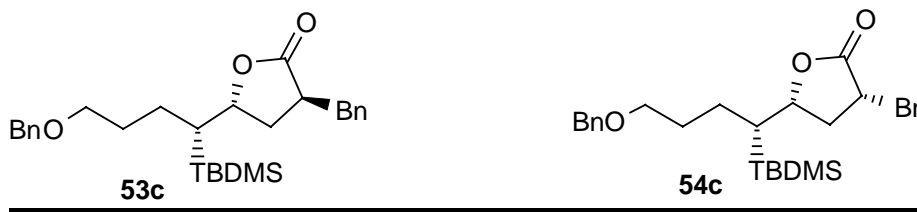
8-Benzyloxy-5*S*(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-allyloctan-1,4*S*-octanolid (53b / 54b):



Zu einer in 10 ml THF bei -78 °C hergestellten LDA-Lösung aus 222 mg (2.20 mmol) Diisopropylamin und 0.66 ml (1.65 mmol) 2.5 M *n*-Butyllithium in Hexan, werden unter Rühren 420 mg (1.00 mmol) des silylgeschützten Lactons **52**, gelöst in 10 ml THF, gegeben. Die Mischung wird 30 min bei -30 °C gerührt. Dann werden 0.5 ml (715 mg, 6.0 mmol) Allylbromid zugegeben. Nach Erreichen der Raumtemperatur werden 2 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die organische Phase wird vom weißen Niederschlag abdekantiert. Der Niederschlag wird mehrmals mit Essigester gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und im Vakuum einrotiert. Nach Flashchromatographie Petrolether/Ether (3:1) erhält man 210 mg (50%) der Allyllactone **53b / 54b** als Diastereomergemisch 1:3 (HPLC mit einer RP-18 Kolonne und CH₂CN/H₂O 65:35, 1 ml min⁻¹, bei 260 nm, zwei Peaks bei 27.64 und 28.98 min im Verhältnis von 3:1) und 100 mg Edukt **52**. Eine präparative Trennung der Diastereomeren wurde nicht durchgeführt. – DC

(Petrolether/Essigester, 4:1, rot, uv): $R_f = 0.85$. – $[\alpha]_D^{20} = -24.9$ ($c = 1.055$ in MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03, 0.04$ (2 s, 6 H, SiCH_3), 0.86, 0.87 (2 s, 9 H, *t*-Butyl), 1.40-1.78 (m, 3.75 H CH_2), 1.94-1.99 (m, 0.25 H), 2.12-2.27 (m, 2 H, CH_2), 2.50-2.80 (m, 2 H, CH_2), 3.39-3.51 (m, 3 H, CH_2OBn), 3.67-3.72 (m, 1 H, CHOSi), 4.24-4.29 (m, 0.75 H, CHOR), 4.41-4.47 (m, 0.25 H), 4.80 (s, 2 H, ArCH_2), 5.05-5.11 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70-5.77 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.24-7.34 (m, 5 H, Ar H). – ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.33, -4.48, -4.54$, (SiCH_3), 17.99, 18.12 (SiC), 25.28, 25.57 (CH_2), 25.80, 25.86 (CH_3 *t*-Butyl), 29.12, 29.23, 29.67, 29.89, 34.26, 35.36 (CH_2), 39.10, 40.28 (CH), 70.13 (CH_2O), 72.88 (ArCH_2), 73.33, 74.01 (CHOSi), 79.37, 80.71 (CHO), 117.50, 117.70 (CH_2), 127.54, 127.58, 128.34 (ArCH), 134.50, 134.59 (CH), 138.45 (ArC), 177.67, 178.88 (COO). – HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$; ber.: 418.253944; gef.: 418.247668.

2-Benzyl-8-benzyloxy-5*S*-(*t*-butyldimethylsilyloxy)octan-1,4*S*-olid (**53c** / **54c**):

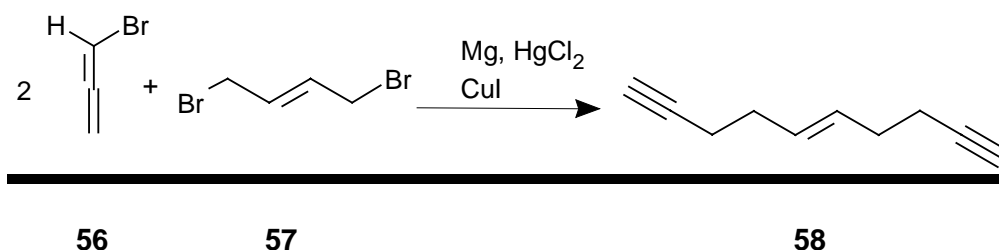


Zu einer in 10 ml THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hergestellten LDA-Lösung aus 222 mg (2.20 mmol) Diisopropylamin und 0.66 ml (1.65 mmol) 2.5 M *n*-Butyllithium in Hexan werden unter Rühren 420 mg (1.00 mmol) des silylgeschützten Lactons **52**, gelöst in 10 ml THF, gegeben. Die Mischung wird 30 min bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann werden 210 mg (11.23 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach Erreichen der Raumtemperatur werden 2 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die organische Phase wird vom weißen Niederschlag abdekantiert. Der Niederschlag wird mehrmals mit Essigester gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und im Vakuum einrotiert. Nach Flashchromatographie Petrolether/Ether (3:1) erhält man 243 mg (52%) der Benzylactone **53c** / **54c** als Diastereomergemisch 2:3 (HPLC mit einer RP-18 Kolonne und $\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 70:30, 1 ml min^{-1} , bei 260 nm, zwei Peaks bei 22.75 und 24.56 min im Verhältnis von 2:3) und 120 mg Edukt. Eine präparative Trennung der Diastereomeren war nicht möglich. – DC (Petrolether/Ether, 3:1, rot, uv): $R_f = 0.37$. – $[\alpha]_D^{20} = -37.1$ ($c = 5.7$ in MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00, 0.05, 0.06, 0.1$ (4 s, 6 H, SiCH_3), 0.86, 0.89 (2 s, 9 H, CH_3 *t*-Butyl), 1.28-1.79 (m, 6 H, CH_2), 1.98-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.60-2.80 (m, 1 H, ArCH_2), 2.81-23.08 (m, 1 H, ArCH_2), 3.18-3.38 (m, 1 H, CH), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H, CH_2O), 3.59-3.73 (m, 1 H, CHOSi), 4.19-4.38 (m, 1 H, CHOR), 4.49 (s, 2 H, ArCH_2), 7.20-7.38 (m, 5 H, ArH). – ^{13}C (50

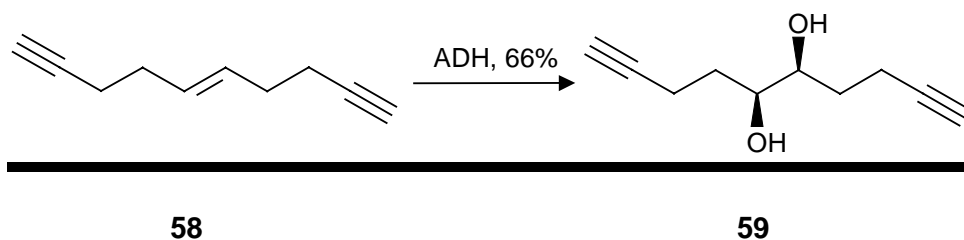
MHz, APT, CDCl₃): δ = -4.65, -4.53, -4.30 (SiCH₃), 17.99, 18.15 (SiC), 25.23, 25.38 (CH₂), 25.80, 25.89 (*t*-Butyl), 29.17, 29.34, 29.73, 30.20 (CH₂), 36.23, 37.04 (ArCH₂), 41.26, 42.61 (CH), 70.10 (CH₂O), 72.88 (ArCH₂O), 73.37, 74.09 (CHOSi), 79.33, 80.81 (CHO), 126.65, 126.70, 127.56, 127.62, 128.355, 128.66, 128.70, 128.78, 128.86 (ArCH), 138.45, 138.65 (ArC), 177.61, 178.85 (COO). – MS (EI/70 eV): *m/z* [%] = 468 (M⁺) [10], 91 [100]. – HRMS: C₂₈H₄₀ O₄Si: ber.: 468.26959; gef.: 468.26886.

3.6 Versuche zu Kapitel 2.4

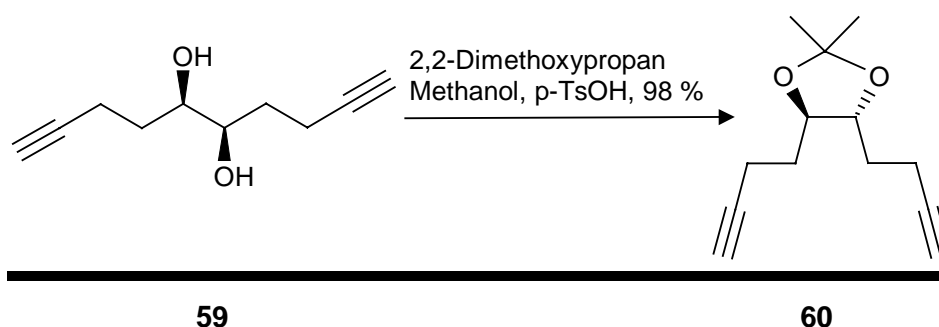
*E*5-Decen-1,9-diin (**58**):



In 30 ml Ether werden unter Argon 11.4 g (0.47 mol) Magnesium, 200 mg HgCl₂ und 5 ml (0.467 mol, 80% in Toluol) Propargylbromid **56** gerührt, bis die Reaktion anspringt. Dann werden weitere 47 ml der Propargylbromidlösung, gelöst in 200 ml Ether, so schnell zugetropft, wie es die Kapazität des Rückflußkühlers erlaubt, wobei weitere 0.80 g HgCl₂ portionsweise zugegeben werden. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 50.00 g (0.23 mol) *E*-1,4-Dibrombuten **57**, gelöst in 100 ml Ether, langsam zugegeben. Dann gibt man sehr vorsichtig (exotherme Reaktion) 0.50 g CuCl in kleinen Portionen zu. Man läßt nach Abklingen der Reaktion noch 1 h rühren und zersetzt anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige 2 x mit Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Es verbleiben 30 g eines gelben Öles. Dieses destilliert man über eine Vigreux-Kolonnen und fängt die zwischen 70°C und 95°C siedenden Anteile gesondert auf (Decendiin: Sdp. (16 Torr) 80°C). Man erhält 10.00 g (32%) **58** als farbloses Öl, welches ein Gemisch aus mindestens zwei Verbindungen ist. Auf Grund der hohen Flüchtigkeit war eine GC-MS-Untersuchung nicht möglich. – DC (Petrolether/Ether, 10:1): R_f = 0.88.

4*S*,5*S*-Dihydroxy-1,9-decadiin (59):

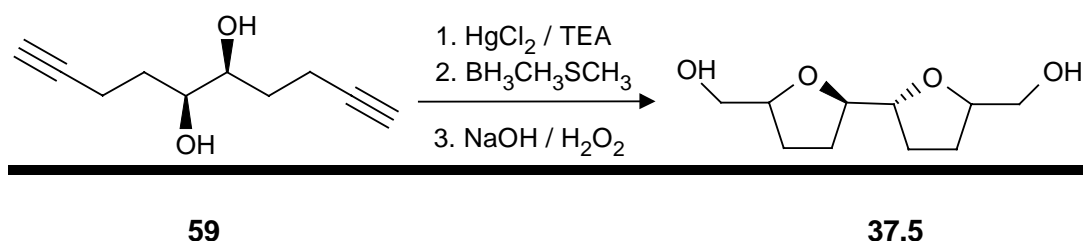
Eine Mischung aus 19.60 g (60.000 mmol) $\text{K}_3[\text{FeCN}_6]$, 8.30 g (60.00 mmol) K_2CO_3 , 15 mg (41 μmol) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, 156 mg (0.20 mmol) $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, 100 ml Wasser und 100 ml *t*-Butanol wird auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 2.64 g (20.00 mmol) Decendiin **58** und 1.90 g (20.00 mmol) Methansulfonamid gegeben. Das Gemisch wird 24 h bei 0°C gerührt. Dann gibt man 15 g Na_2SO_3 hinzu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Das *t*-Butanol wird abrotiert und der Rückstand von den Feststoffen abgesaugt. Diese werden gründlich mit Essigester gewaschen und die wäßrige Phase 3 x mit 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je 2 x mit 10%iger NaOH, 1 M HCl, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Es verbleiben 2.20 g (66%) **59** als Öl, welches im Kühlschrank zu einer wachsartigen Masse erstarrt, Schmp. 55-60 °C. – DC (Petrolether/Essigester, 3:1, rot): $R_f = 0.33$. – $[\alpha]_D^{20} = -26.75$ ($c = 1.5$ in Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65$ (dt, $J = 2.6$ Hz, 7.1 Hz, 4 H, CH_2), 1.73 (t, $J = 2.6$, 1 H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.90 (t, $J = 2.6$, Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, vermutlich das Nebenprodukt), 2.35 (dt, $J = 2.6$ Hz, 7.1 Hz, 4 H, CH_2), 2.9 (s, br, 2 H, OH), 3.45-3.6 (m, 2 H, CH). – ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.39$ (Nebenprodukt), 14.75, 24.00, 24.16 (Nebenprodukt), 31.99, 68.80, 68.94, 72.85, 83.89; DEPT $\delta = 3.4$ (CH_3 , klein, Nebenprodukt), 14.99 (CH_2), 24.2, 24.4 (CH_2 , sehr klein, Nebenprodukt), 32.1 (CH_2), 69.0 (CH), 73.0 (CH). Eine korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

3,4-(Dibut-1-in-4-yl)-1,1-dimethyl-2*S*,4*S*-oxacyclopentan **60 [23]:**

Eine Mischung aus 200 mg (1.20 mmol) Diindiol **59**, 20 ml 2,2-Dimethoxypropan, 3 Tropfen Methanol und 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird

mit 10 Tropfen Triethylamin basisch gemacht und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Ether aufgenommen und filtriert. Nach Einrotieren des Ethers verbleiben 208 mg (98%) Acetonid **60** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Essigester, 3:1, blau): $R_f = 0.75$. – $[\alpha]_D^{20} = -26.75$ ($c = 1.5$ in Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33\text{-}1.38$ (4 s, 6 H, CH_3 , Intergral: 1:2:4:10), 1.69-1.78 (m, 2 H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.93 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, vermutlich das Nebenprodukt), 2.28-2.33 (m, 4 H, CH_2), 3.67-3.76 (m, 2 H, CHO). Es konnten keine korrekten Elementaranalysen gefunden werden.

Versuch zur Cyclisierung des 5S,6S-Dihydroxy-1,9-decadiin (**59**):

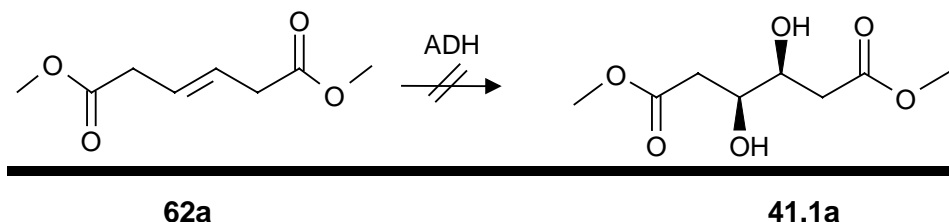


In 10 ml absolutem CH_2Cl_2 werden 270 mg (2.00 mmol) HgCl_2 und 0.275 ml (202.5 mg, 2.00 mmol) absolutes Diisopropylamin gelöst. 160 mg (1.00 mmol) des Diindiol **59**, gelöst in 5 ml CH_2Cl_2 , werden zugetropft. Das Reaktionsgemisch trübt dabei milchig ein. Nach 15 min wird auf -5°C gekühlt und es werden 0.28 ml (228 mg, 6.00 mmol) Borandimethylsulfid zugegeben. Dabei scheidet sich elementares Quecksilber ab. Anschließend läßt man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wird $\frac{1}{2}$ h gerührt und auf 0°C gekühlt. Danach werden 2.00 ml 5%ige NaOH und 2.00 ml 30%iges H_2O_2 zugegeben und es wird für weitere 15 min bei 0°C gerührt. Im Folgenden gibt man 10 ml gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung hinzu und rührt wiederum $\frac{1}{2}$ h bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird filtriert. Die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird 6 x mit CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden je 2 x mit 10%iger HCl, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Es verbleiben 120 mg **37.5** als farbloses Öl. – DC (Petrolether/Essigester, 1:1, blau): $R_f = 0.6$. Es konnte kein eindeutiges ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum erhalten werden. Auch ein Acetylierungsversuch mit Essigsäureanhydrid/DMAP ermöglichte keine Strukturaussagen.

3.7 Versuche zu Kapitel 2.5

Versuche zur ADH von *E3*-Hexendisäureestern **62** [74]

E3-Hexendisäuremethylester **62a**:

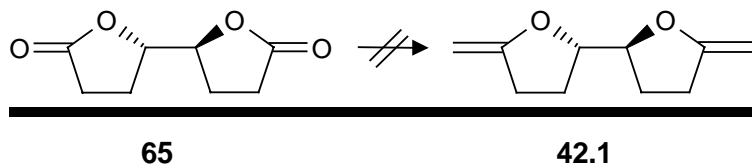


Das Dimethylhexendioat **62a** wurde durch Veresterung der Säure **61** mit Methanol und Schwefelsäure erhalten. – DC (Ether/Petrolether, 1:1): $R_f = 0.5$. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.05$ (dd, $J = 1.6, 1.8$ Hz, 2 H, CH_2), 3.64 (s, 3 H, CH_3), 5.62-5.68 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}$).

Eine Mischung aus 19.60 g (60.00 mmol) $\text{K}_3[\text{FeCN}_6]$, 8.30 g (60.00 mmol) K_2CO_3 , 15 mg (41 μmol) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, 156 mg (0.20 mmol) $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, 100 ml Wasser und 100 ml *t*-Butanol wird auf 0 °C gekühlt. Dazu werden 3.44 g (20.00 mmol) Hexendisäuredimethylester **62a** und 1.90 g (20.00 mmol) Methansulfonamid gegeben. Das Gemisch wird 24 h bei 0°C gerührt. Dann gibt man 15 g Na_2SO_3 hinzu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Das *t*-Butanol wird abrotiert und der Rückstand von den Feststoffen abgesaugt. Diese werden gründlich mit Essigester gewaschen und die wäßrige Phase 3 x mit 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je 2 x mit 10%iger NaOH, 1 M HCl, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Es verbleiben 3.30 g eines schwach gelben Öls, das in den spektroskopischen Daten mit der Ausgangsverbindung **62a** identisch ist.

(90%) **64** als lichtempfindliche orangerote Kristalle: – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.159$ (s, 6 H, CH_3), 6.04 (s, 10 H, Cp).

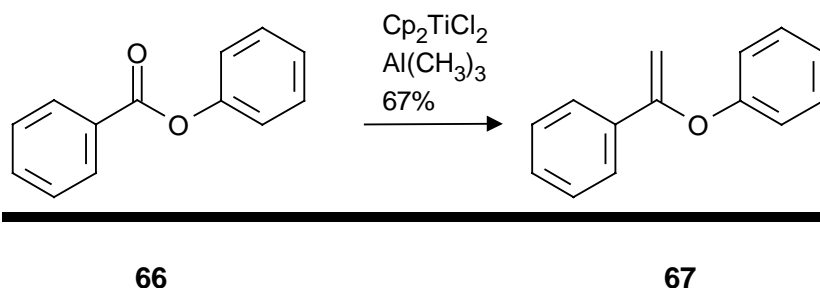
Methylenierung des Bislactons **65**:



- a) Eine Lösung aus 100 mg (0.60 mmol) des Bislactons **65** und 5 ml trockenem Benzol wird unter Argon zusammen mit 520 mg (2.52 mmol) Dimethyltitanocen **64** für 48 h im Dunkeln auf 60 °C erwärmt. Das Benzol wird anschließend im Vakuum abrotiert und der rotbraune Rückstand mehrmals mit Hexan extrahiert. Weder in der Dünnschicht (Aluminiumoxid, Ether/Petrolether, 1:1), noch in $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das Produkt nachweisbar.
- b) Eine Lösung von 100 mg (0.60 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml trockenem Toluol werden im Dunkeln unter Argon zusammen mit 520 mg (2.52 mmol) Dimethyltitanocen **64** für 6 h auf 100°C erwärmt. Der Fortgang der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch auf Aluminiumoxidplatten verfolgt (Ether/Petrolether, 1:1). Das Toluol wird im Vakuum abrotiert und der rotbraune Rückstand (710 mg) auf Aluminiumoxid mit Petrolether/Ether (4:6) flashchromatographiert. Dabei bilden sich drei Fraktionen (125 mg, 86 mg, 14 mg). In keiner der Fraktionen kann das gewünschte Produkt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden.
- c) In einem securierten Schlenkgefäß mit Magnetührer werden 300 mg (1.20 mmol) Titanocendichlorid **63** vorgelegt und unter Rühren 3 ml (6.00 mmol, 2 M in Toluol) Trimethylaluminiumlösung hinzugefügt. Die Mischung wird zwei Tage unter Lichtausschluß gerührt, dann auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird eine Lösung von 100 mg (0.60 mmol) Bislacton **65** in THF langsam zugetropft. Nach einer halben Stunde wird mit etwas 10%iger NaOH vorsichtig zersetzt und es werden 10 ml Ether zugegeben. Im Folgenden saugt man über Celite ab, trennt die Phasen und rotiert die organische Phase im Vakuum ein. Es verbleiben 200 mg als brauner Rückstand. Dieser wird auf Aluminiumoxid mit Petrolether/Ether (1:1) flashchromatographiert. Es entstehen zwei Fraktionen. Das gewünschte Produkt kann $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.
- d) Der Reaktionsansatz erfolgt wie unter c beschrieben. Nach Zugabe des Bislactons **65** wird innerhalb von 12 h der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wieder auf 0 °C gekühlt und dann wird vorsichtig mit einer Spritze 0.11 ml (1.20 mmol)

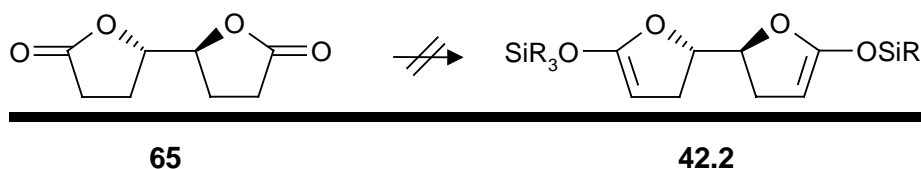
Borandimethylsulfid-Komplex zugegeben. Nach 1 h werden 5 ml 1 N NaOH zugegeben und anschließend, ebenfalls bei 0 °C 0.80 ml (7.20 mmol, 30%iges) H₂O₂. Der Ansatz wird noch 30 min. gerührt, dann wird mit 50 ml Essigester verdünnt, 2 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 34 mg eines gelben Öls. Das gewünschte Produkt kann ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

e) **Methylenierung von Phenylbenzoat 66 [78]:**



In einem securierten Schlenkgefäß mit Magnetrührer werden 300 mg (1.20 mmol) Titanocendichlorid **63** vorgelegt und unter Rühren 3 ml (6.00 mmol, 2 M in Toluol) Trimethylaluminiumlösung hinzugefügt. Die Mischung wird zwei Tage unter Lichtausschluß gerührt, dann auf 0°C gekühlt und mit einer Lösung von 237 mg (1.20 mmol) Phenylbenzoat **66** in THF langsam versetzt. Nach einer halben Stunde wird mit 10%iger NaOH vorsichtig zersetzt. Man gibt 10 ml Ether zu, saugt über Celite ab, trennt die Phasen und rotiert die organische Phase im Vakuum ein. Es verbleiben 400 mg brauner Rückstand. Dieser wird auf Aluminiumoxid mit Petrolether/Ether (9:1) geflasht. Es entstehen drei Fraktionen. Die zweite Fraktion, 150 mg (60%), ein farbloses Öl, enthält das gewünschte Produkt **67**. – DC (Petrolether/Ether, 9:1, rot, uv) R_f = 0.4. – ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01-7.18 (m, 3 H), 7.28-7.42 (m, 5 H), 7.64-7.74 (m, 2 H).

Versuche zur Darstellung und Umsetzung von Silylketenacetalen des Bislactons 65:



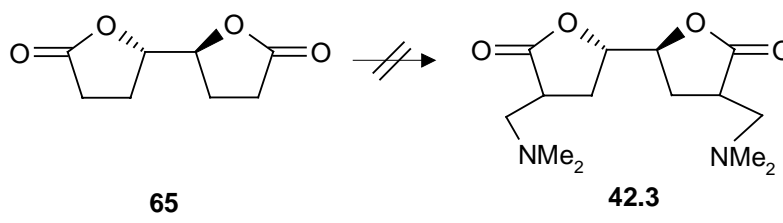
- a) Bei -70 °C und unter Argon gibt man zu einer LDA-Lösung, hergestellt aus 1.21 ml (1.94 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan und 0.30 ml (2.10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, unter Rühren eine Lösung von 150 mg (0.88 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml THF. Dann wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gibt man langsam 0.37 ml (2.00 mmol) Trimethylsilyltriflat in 5 ml THF hinzu. Es wird eine weitere Stunde bei -70 °C gerührt. Nach Erreichen der

Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml Ether und gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige wird 2 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 360 mg eines gelben Öles. Neben Resten der eingesetzten Ausgangsstoffe ist das Produkt weder in der Dünnschicht (Aluminiumoxid, Essigester/Petrolether, 3:1), noch im ¹H-NMR-Spektrum nachweisbar.

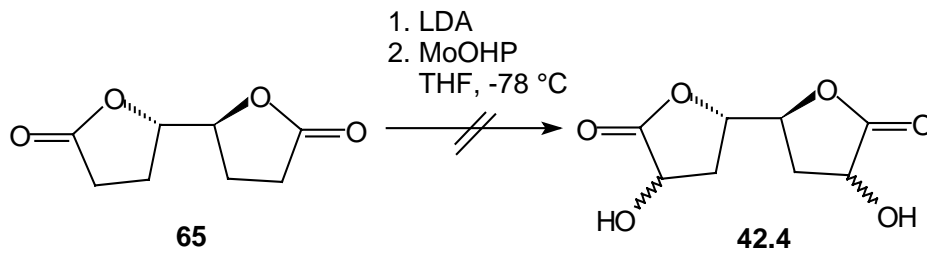
- b) Bei -70 °C und unter Argon gibt man zu einer LDA-Lösung, hergestellt aus 1.21 ml (1.94 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan und 0.30 ml (2.10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, unter Rühren eine Lösung von 150 mg (0.88 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml THF. Dann wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gibt man langsam 0.48 ml (2.00 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat in 5 ml THF hinzu. Es wird eine weitere Stunde bei -70 °C gerührt. Nach Erreichen der Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml Ether und gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige wird 2 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 360 mg eines gelben Öles. Neben Resten der eingesetzten Ausgangsstoffe ist das Produkt weder in der Dünnschicht noch im ¹H-NMR-Spektrum nachweisbar.
- c) Der Reaktionsansatz erfolgt wie unter b beschrieben. Die Mischung wird auf -10°C gekühlt und es werden 455 mg (2.64 mmol) umkristallisierter und getrockneter *m*-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Anschließend wird für 1 h bei -10 °C und einen Tag lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man 10 ml gesättigte Na₂S₂O₅ hinzu und rührt ½ h bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird filtriert und die wäßrige Phase 6 x mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je 2 x mit gesättigter NaHCO₃ und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es blieben 600 mg einer braunen, halbfesten Masse zurück, in der das Produkt weder mit DC, noch mit ¹H-NMR Spektroskopie nachzuweisen war.
- d) In 30 ml Ether werden unter Argon 150 mg (0.88 mmol) Bislacton **65**, 0.37 ml (2.00 mmol) Trimethylsilyltriflat in 5 ml absolutem Methylenchlorid und 0.24 ml trockenes Triethylamin bei Raumtemperatur gerührt. Es entstehen zwei Phasen. Nach zwei Tagen wird mit 50 ml Ether und 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige 2 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 360 mg eines gelben Öles. Das Produkt ist weder in der DC (Aluminiumoxid), noch im ¹H-NMR-Spektrum nachweisbar. Lediglich Spuren der Ausgangsstoffe wurden angezeigt.

- e) Der Reaktionsansatz erfolgt, wie unter d beschrieben. Die Mischung wird mit MeOH / Eis auf -10 °C gekühlt. Dann werden 1.28 ml (5.60 mmol) *t*-Butyldimethylsilyltriflat, gelöst in 10 ml Ether, zugegeben. Die weiteren Arbeitsschritte sind unter d beschrieben. Es war kein Produkt isolierbar.

Veruche zur Herstellung des α,α' -Bis-(*N,N*-dimethylaminomethyl)lactons **65:**



- a) Bei -70 °C und unter Argon gibt man zu einer LDA-Lösung, hergestellt aus 1.21 ml (1.94 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan und 0.30 ml (2.10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, unter Rühren eine Lösung von 150 mg (0.88 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml THF. Dann wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gibt man 500 mg (5.28 mmol) in 5 ml THF suspendiertes Eschenmosersalz hinzu. Anschließend wird 1 h bei -70 °C gerührt. Nach Erreichen der Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml Essigester und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige 2 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 150 mg eines gelben Feststoffes, der in seinen Eigenschaften dem Edukt entspricht.
- b) Bei -70 °C und unter Argon gibt man zu einer LDA-Lösung, hergestellt aus 1.21 ml (1.94 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan und 0.30 ml (2.10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, unter Rühren eine Lösung von 150 mg (0.88 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml THF, dem 0.51 ml (2.93 mmol) absolutes HMPT zugegeben wurden. Dann wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gibt man 1.00 g (10.70 mmol) Eschenmosersalz, welches vorher 2 x mit THF gewaschen wurde, in 10 ml THF hinzu. Es wird eine weitere Stunde bei -70 °C gerührt. Nach Erreichen der Raumtemperatur wird mit 50 ml Essigester und gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige 2 x mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 150 mg eines gelben Öles, daß hauptsächlich aus dem Edukt besteht (DC).

Veruche zur Oxidation des Dianions des Bislactons 65:

Bei -70 °C und unter Argon gibt man zu einer LDA-Lösung, hergestellt aus 1.21 ml (1.94 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan und 0.30 ml (2.10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, unter Rühren eine Lösung von 150 mg (0.88 mmol) des Bislactons **65** in 5 ml THF. Dann wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gibt man 1.00 g (2.3 mmol) MoOHP hinzu. Es wird eine weitere Stunde bei -70 °C gerührt. Nach Erreichen der Raumtemperatur wird mit 5 ml gesättigter Na₂SO₃ Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird 6 x mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es verbleiben 60 mg eines gelben Öles, daß aus HMPT und Pyridin besteht.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Mit dieser Arbeit konnten einige Anwendungen der ADH demonstriert werden. Die ADH wurde auf symmetrische Substrate, sowie auf verschieden substituierte Olefine, angewendet.

Bei der doppelten Hydroxylierung des 1,5-Hexadiens **5** konnte gezeigt werden, daß das Tetraol **6** auf Grund der doppelten Reaktion in sehr hoher optischer Reinheit entsteht. Dabei wird das *d/l*-Verhältniss zugunsten des höheren Anteils an entstehenden *meso*-**18** verbessert. Das Tetraol **6** wurde zum Hexandiol **13**, sowie zum Diepoxyhexan **14** umgewandelt. Diese sind als Synthons zur Herstellung verschiedener optisch aktiver Verbindungen einsetzbar. Trotzdem die Versuche zur Abtrennung der *meso*-Verbindungen auf keiner Stufe zu einem Ergebnis führten, ist der Syntheseweg zu diesen Bausteinen extrem kurz, einfach und liefert gute Ausbeuten (**Abb. 47**).

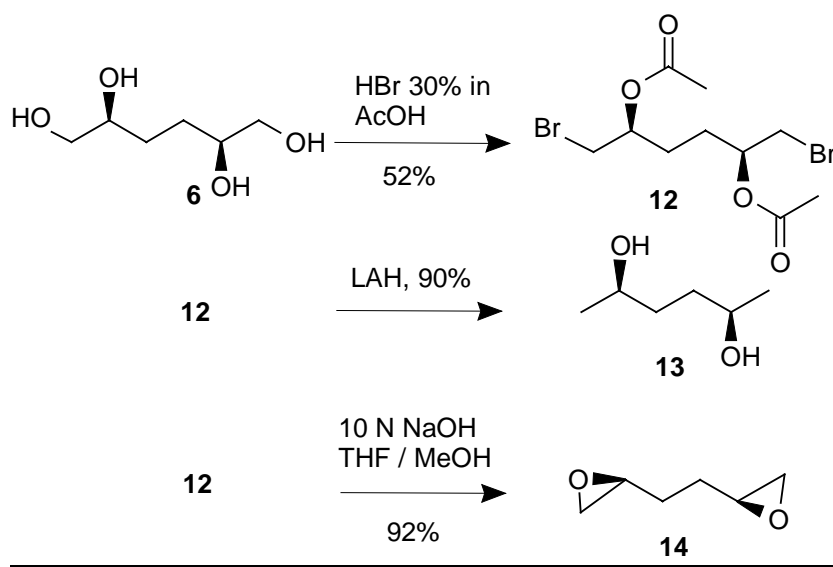


Abb. 47: Produkte aus dem Tetraol **6**.

Als ein Syntheseziel war ein 1-9 bifunktionalisiertes *E*5-Nonen **34a/b** anvisiert, welches nach doppelter Hydroxylierung das δ -Lacton **45** bildete. Dieses sollte nach O-Methylierung und 2-C-Methylierung die Vorstufe **21.2** für das 13-Desmethoxy-C₁₀-C₁₈ Fragment des FK 506 ergeben. Das Nonenderivat **34** wurde aus hydroboriertem Allylpivalat **33a** bzw. Allylbenzylether **33b** und Methyl-6-iod-*E*5-hexenoat (**17**) über eine SUZUKI-Kupplung aufgebaut [36]. Daraus wurde nach der ADH das Methoxylacton **46** hergestellt. Auf Grund der durch Lactonring-Öffnung bei der Verätherung entstehenden Menge an Nebenprodukten und der daraus resultierenden schlechten Ausbeute im letzten Schritt mußte die geplante Synthese des FK-506 Bausteins abgebrochen werden. Zur Umgehung dieser

Schwierigkeiten könnte man versuchen, die Methoxygruppe auf der γ -Lactonstufe **51** einzuführen und danach die Kette um ein Kohlenstoffatom zu verlängern oder das Lacton **45** durch Reduktion und Acetalisierung temporär zu entschärfen. Außerdem könnte getestet werden, ob durch eine zinkvermittelte Kupplung eine noch effektivere Darstellung der Ausgangsverbindung **34a/b** für Verbindung **45** möglich wäre.

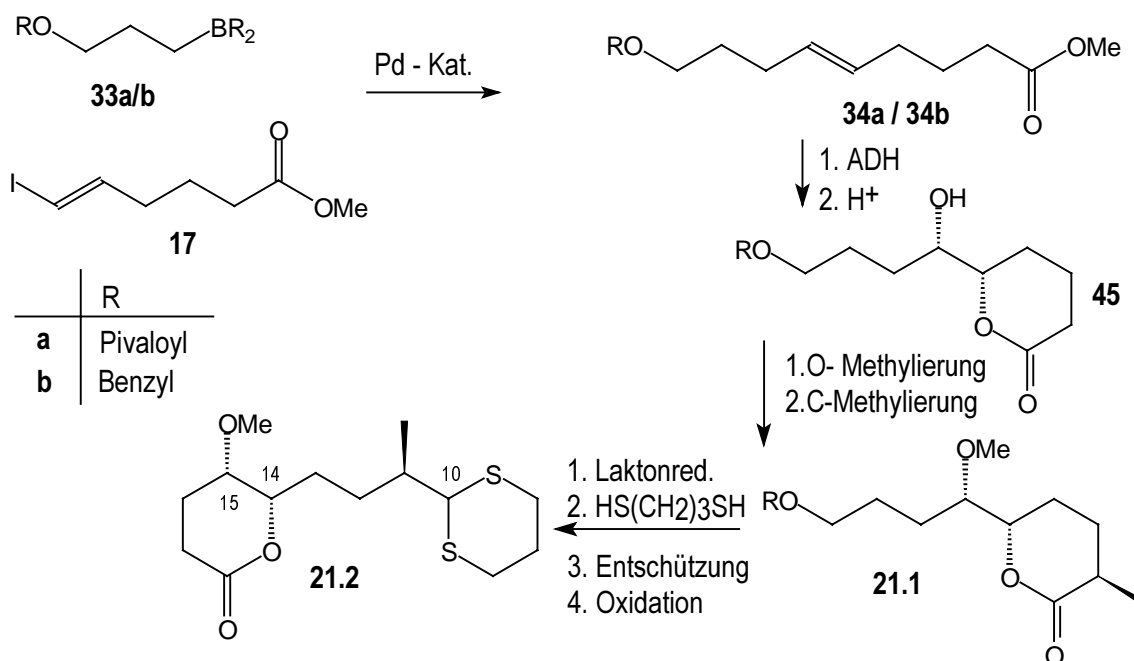


Abb. 48: Geplante Darstellung eines FK 506-Bausteins **21.2**.

Gleichzeitig wurden Substrate untersucht, bei denen durch anschließende Lactonisierung eine Differenzierung der beiden OH-Funktionen möglich ist. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Kombination der ADH mit einer nachfolgenden diastereoselektiven Alkylierung an substituierten 4-Pentenoaten eine gute Strategie im Bereich der asymmetrischen Synthese darstellt. Im Zusammenhang mit diesem Projekt wurden Synthesewege zu den C-8 und C-9 Bausteinen **34a/b** bzw. **40** entwickelt. Das aus **40** stammende γ -Lacton **51** wurde nach Silylierung an der OH-Funktion (Verbindung **52**) mit verschiedenen Alkylierungsmitteln zu **53** umgesetzt, wobei die Methylierung mit akzeptabler Ausbeute und guter Diastereoselektivität verläuft (**Abb. 48**).

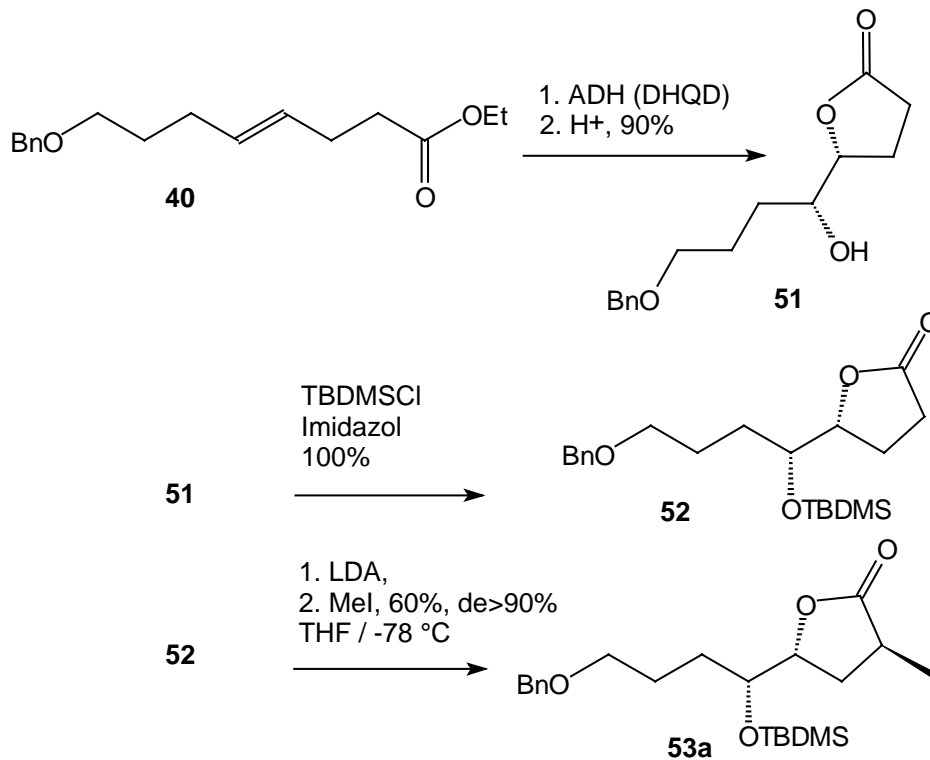


Abb. 49: *Synthese und diastereoselektive Alkylierung eines γ -Lactons 52.*

Eine effiziente Herstellung der furylsubstituierten Alkensäurederivate **16.1/18.1** erwies sich auf Grund der geringen Ausbeute als unmöglich. Sowohl die Claisenumlagerung als auch die STILLE-Kupplung führten zu keinem brauchbaren Ergebnis (**Abb. 50**). Auf der Suche nach zur Kreuzkupplung geeigneten C-5 und C-6 Bausteinen wurde ein effizienter Weg zum Vinyljodid **17** gefunden.

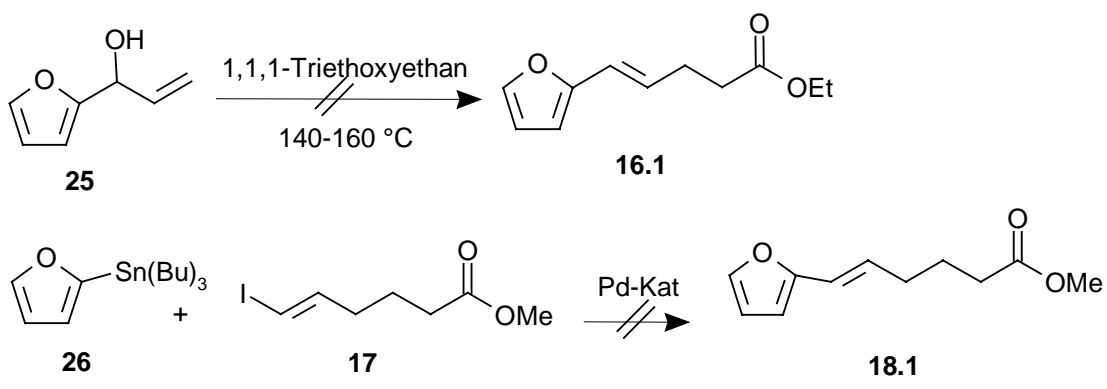


Abb. 50: *Versuche zur Synthese von Furylalkensäurederivaten 16.1/18.1.*

Weitere Untersuchungen zur Umwandlung des 3-Methoxyphenyllactons **41** bzw. des 3-Methoxyphenylpentanolderivaes **43** sind notwendig. Zwar gelang deren planmäßige

Umwandlung in acyclische 1,3-Diketone nicht, aber die reduktive Entfernung der benzyliischen OH-Gruppen ist sicher durchführbar und wäre wahrscheinlich der erste Schritt auf dem Wege zu neuen, interessanten Molekülen.

Auf Grund nicht abtrennbarer Isomere war die weitere Umsetzung des Decadiindiol **30** nicht möglich.

Die ADH von *E*-3-Hexensäureestern **62b/62c** ist auf Grund der speziellen Eigenschaften dieser Verbindungen nicht möglich.

Weiterhin wurde versucht, das Bislacton **65** in verschiedene Derivate zu überführen. Keiner dieser Versuche führte zu einem befriedigenden Ergebnis. Entweder reagierte das Lacton nicht, oder es entstanden extrem reaktive Produkte, deren Isolierung scheiterte.

5 Literaturverzeichnis

- [1] H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless: *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- [2] W. Amberg, Y. L. Bennani: *J. Organischen Chem.* **1993**, 58, 844-849.
- [3] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe: *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12109.
- [4] D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7570-7571.
- [5] K. Tani, Y. Sato, S. Okamoto, F. Sato: *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4975-4978.
- [6] T. Taniguchi, K. Nakamura, K. Ogasawara: *Synlett* **1996**, 971-972.
- [7] T. Taniguchi, H. Onishi, K. Ogasawara: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1477-1478.
- [8] Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, E. Keinan: *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6407-66410.
- [9] S. C. Sinha, A. Sinha, A. Yazbak, E. Keinan: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7640-7641.
- [10] C. Harkcken, R. Brückner, E. Rank: *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 22342-2352.
- [11] Y. Landais: *Chimia* **1998**, 52, 11104-111.
- [12] a) G. Li, H. T. Chang, K. B. Sharpless: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451; b) J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless: *ibid.* **1996**, 35, 2810-2813; c) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless: *ibid.* **1996**, 35, 2813-2817; d) P. O'Brien: *Angw. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 326-329; e) S. J. Keding, N. A. Dales, S. Lim, D. Beaulieu, D. H. Rich: *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4463-44-70; f) H. Kolb, K. B. Sharpless: *Transition Met. Org. Synth.* **1998**, 2, 243-260; g) K. R. Dress, L. J. Goossen, H. Liu, D. M. Jerina, K. B. Sharpless: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7669-7672; h) P. O'Brien, S. A. Osborn, D. D. Parker: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 16, 2419-2526; i) P. G. Andersson, D. Guijarro, D. Tanner: *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7264-7375; j) R. Angelaud, Y. Landais, K. Schenk: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1407-1410; k) K. L. Reddy, R. K. Dress, K. B. Sharpless: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6415-6418; m) B. Tao, G. Schlinghoff, K. B. Sharpless: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2507-2510; n) A. E. Rubin, K. B. Sharpless: *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 2637-2640.
- [13] zweidimensionale Synthese: a) M. E. Maier, S. Reuter: *Synlett* **1995**, 1029-1030; b) K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 579-582; c) N. Ikemoto, S. L. Schreiber: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2525-2537; d) C. S. Poss, S. L. Schreiber: *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9-17; e) M. E. Maier: *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, 41, 314-330; f) F. R. Magnuson: *Tetrahedron* **1995**, 51, 2167-2213.
- [14] V. Rautenstrauch: *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 515-524.
- [15] M. E. Maier, S. Reuter: *Liebigs Ann. / Resueil* **1997**, 2043-2046.
- [16] Beispiele für doppelte Reduktionen: a) M. J. Kim, I. S. Lee, N. Jeong, Y. K. Choi: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6483-6485; b) G. Solladiè, N. Huser, J. L. Garcia-Ruano, J. Adrio, M. C. Carreno, A. Tito: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297-5300; c) G. J. Quallich, K. N. Keavey, T. M. Woodall: *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4729-4732; d) K. A. Parker, W. Ledebauer: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3214-3217; e) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Lescertales, J. Manzanal, J. Vilarasa: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1091-1094.
- [17] ADH terminaler Diolefine: a) M. L. Balley, B. Hill, H. Mitenko, J. Scheiget, R. Zamboni: *Synlett* **1996**, 92-94; b) H. Takahata, S.-I. Kouno, T. Momose: *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1085; c) S. C. Sinha, a. Sinha-Bagchi, E. Keinan: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7789-7796; d) S. Sauret, A. Cuer, J. G. Gourcy, G. Jeminet: *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1995-2000.
- [18] Herstellung des Tetrols aus D-Mannitol: a) C. C. Deane, T. D. Inch: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 813; b) N. Machinaga, C. Kibayashi: *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5178-5189; c) J. Fitremann, A. Dureault, J.-C. Depezay: *Tetrahedron* **1995**, 51, 9581-9594.
- [19] Herstellung und Verwendung von chiralem 2,5-Hexandiol: a) R. Bloch, C. Brillet: *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 333-336; b) M.-J. Kim, I. S. Lee: *Synlett* **1993**, 767-768; c) A. Mattson, N. Öhrner, K. Hult, T. Norin: *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 925-930; d) M.-J. Kim, I. S. Lee: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6483-6485; e) G. Solladiè, N. Huser: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297-5300; f) P. Saravanan, S. Raina, T. Sambamurthy, V. K. Singh: *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2669-2670; g) M. E. Zwaagstra, A. Meetsma, B. N. Feringa: *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2163-2173; h) M. J. Burk,

- J. E. Feaster, R. L. Harlow: *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 569-592; i) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138.
- [20] Herstellung und Verwendung von chiralem 1,2,5,6-Diepoxyhexan: a) N. Machinaga, C. Kibayashi: *J. Org. Chem* **1991**, 56, 1386-1393; b) N. Machinaga, C. Kibayashi: *Synthesis* **1992**, 889-994.
- [21] G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3785-3786.
- [22] H. Schubert, H. Zschke: *J. für praktische Chemie*, **1970**, 312, 495-506.
- [23] N. B. Lorette, W. L. Howard: *J. Am. Chem. Soc* **1960**, 82, 521-525.
- [24] Herstellung von 1,2,5,6-Diisopropyliden-D-mannitol: a) J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer: *Tetrahedron* **1986**, 42, 447-488; b) R. W. Kierstead, A. Faraone, F. Mennona, J. Mullin, R. W. Guthrie, H. Crowley, B. Simko, L. C. Blaber: *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1561-1569; c) C. R. Schmidt, J. D. Bryant: *J. Org. Chem.* **1993**, 72, 6-13; d) J.-L. Debost, J. Gelas, D. Horton: *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1381-1382; e) E. Baer, H. O. L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 338-339.
- [25] R. Stuard, A. Cohen: *Carbohydrate Res.* **1965**, 1, 338.
- [26] A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 1, 2378-2381.
- [27] D. H. R. Barton, S. W. McCombie: *J. Chem. Soc. Perkin* **1975**, 1, 1574-1585.
- [28] R. E. Claus, S. L. Schreiber, N. Jeong, M. F. Semmelbeck: *Org. Synthesis* **1986**, 64, 150-156.
- [29] K. Ttakai, K. Nitta, K. Utimoto: *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.
- [30] J. J. Tufariello, E. J. Trybulski: *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3378-3384.
- [31] D. M. T. Chau: *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6385.
- [32] H. C. Brown, S. K. Gupta: *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370-4371.
- [33] H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran: *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5789-5788.
- [34] M. E. Jung, L. A. Light: *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854.
- [35] H. X. Zhang, F. Guibe', G. Balavoine: *J. Org. Chem* **1990**, 55, 1857-1867.
- [36] a) F. B. Gonzalez, P. A. Barlett: *Org. Synth.* **1986**, 64, 175-181; b) R. I. Trust, R. E. Ireland: *Org. Synth., Coll. Vol.* **1986**, 6, 606.
- [37] N.-H. Lin, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, L. A. Robinson, M. J. Sharp, J. Zabocki: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9062-72.
- [38] J. K. Stille, B. L. Groh: *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 813-817.
- [39] R. F. Heck: *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.
- [40] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette: *J. Org. Chem* **1991**, 56, 741-750.
- [41] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.
- [42] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto: *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5031.
- [43] a) S. V. Ley, J. Norman, C. Pinel: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2095-2098; b) D. Askin, R. P. Volante, R. A. Reamer, K. M. Ryan, I. Shinkai: *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3, 277-280.
- [44] P. J. Belshaw, S. D. Meyer, D. D. Johnson, D. Romo, Y. Ikeda, M. Andrus, D. G. Alberg, L. W. Schulz, J. Clardy, S. L. Schreiber: *Synlett*, **1994**, 381-392.
- [45] T. Yoshida, T. Okano, S. Otsuka: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 993.
- [46] C. R. Johnson, M. P. Braun: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11014-11015.
- [47] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 158-163.
- [48] N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki.: *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314-321.
- [49] N. Miyaura, A. Suzuki: *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- [50] R. J. Graham, L. A. Paquette: *Org. Synthesis* **1993**, 71, 89-93.

- [51] a) M. Ochiai, I. Iwaki, T. Ukita, Y. Nagao: *Chem. Lett.* **1987**, 133-136; b) D. H. Grayson, E. D. Roycroft: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 269-270.
- [52] D. T. Warner, O. A. Moe: *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 65, 3470-3472.
- [53] A. F. Thomas: *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 3281.
- [54] R. Marbet, G. Saucy: *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2095-2100.
- [55] a) S. F. Reed: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 88, 1663-1665. b) W. H. Watanabe, L. E. Conlon: *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 79, 2828-2833.
- [56] D. Landini, F. Montanardi, F. Rolla: *Synthesis* **1979**, 134-136.
- [57] a) J. A. Marshall, H. Jiang: *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7066-7071; b) J. A. Marshall, K. W. Hinkle: *Tetrahedr. Lett.* **1998**, 1303; c) J. A. Marshall, H. Jiang: *J. Org. Chem.* **1998**, 64 (3), 971-975.
- [58] T. W. Greene, P. G. Wuts: *Protective Groups in Organic Syntheses*, 1. Auflage, John Wiley & Sons, **1981**.
- [59] G. W. Kabalka, M. Varma, R. S. Varma: *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2386-2388.
- [60] C. D. Beard, K. Baum, V. Grakauskas: *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3673-3677.
- [61] M. Neeman, W. S. Johnson, F. Kaplan, J. D. Roberts: *Org. Synth. Collect. Vol. V* **1973**, 245-253.
- [62] K. Ohno, H. Nishiyama, H. Nagase: *Tetrahedr. Lett.* **1979**, 20, 4405.
- [63] a) T. Purdie, J. C. Irvine: *Soc.* **1899**, 75, 485. b) S. F. Martin, H.-J. Chen, C.-P. Yang: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2867-2873.
- [64] K. Tomioka, Y.-S. Cho, F. Sato, K. Koga: *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4094-4098.
- [65] Y. Nishida, M. Konno, Y. Fukushima, H. Ohru, H. Meguro: *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 191-193.
- [66] M. Riedicker, J. Schwartz: *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5842-5844.
- [67] Z. Gu, L. Zeng, X. Fang, T. Colman-Saizarbitoria, M. Huo, J. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5162-5172.
- [68] F. Sondheimer, R. Wolovsky, D. A. Ben - Efraim: *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1686-1691.
- [69] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, M. C. Noe: *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805-10816.
- [70] a) N. Cohen: *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3505; b) Q. Branca, A. Fischli: *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 925; c) K. Mori: *Tetrahedron* **1983**, 39, 3107.
- [71] C. J. Burns, C. A. Martin, K. B. Sharpless: *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2826-2834.
- [72] V. vanRheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, N. Meyer, D. Seebach: *Org. Syntheses* **1973**, 58, 44-51.
- [73] Autorenkollektiv: *Organikum* VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 15. Auflage **1981**.
- [74] U. Groth, W. Halbrodt, T. Köhler, P. Kreye: *Liebigs Annalen d. Chemie* **1994**, 885-890.
- [75] a) S. Reuter: *Diplomarbeit* **1995** Universität Halle; b) siehe auch [13a].
- [76] Methylierung von Carboxyfunktionen: a) D. Lenior: *Synthesis* **1989**, 883-897; b) S. H. Pine: *Org. React.* **1993**, 43, 191; c) R. Csuk, B. I. Glänzer: *Tetrahedron* **1991**, 47, 1655-1664.
- [77] E. Untersteller, Y. Chao Xin, P. Sinay: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2537-2540.
- [78] S. H. Pine, G. Kim, V. Lee, R. B. Rugeri, C. H. Heathcock: *Org. Synthesis* **1990**, 69, 73-77.
- [79] a) M. E. Maier, D. Langenbacher, F. Rebien: *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1843-1848; b) M. A. Benett, T. N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith: *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 75.
- [80] a) E. Vedejs: *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 43, 188-196. b) E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telsschow: *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196.
- [81] a) C. Ainsworth, Yu - Neng Kuo: *J. Organometal. Chem.* **1972**, 46, 73-87; b) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, Y. Tamura: *J. Chem. Soc. Perkin* **1982**, 1099-1103
- [82] H. Emde, G. Simchen: *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 816-834.

-
- [83] a) J. Schreiber, M. Haag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser: *Angew. Chemie, int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330; b) G. Kinast, L. F. Tietze *Angew. Chemie, int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 239.
- [84] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda: *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6715-6717.
- [85] L. F. Tietze, T. Eicher,: *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, Georg Thime Verlag, Stuttgart, **1991**; vgl. auch [73]
- [86] D. R. Coulson: *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.
- [87] J. R. Doyle, P. E. Slade, H. B. Jonassen: *Inorg. Synth.* **1960**, 6, 216.
- [88] S. Reuter: *Diplomarbeit*, Halle **1995**.
- [89] *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1922-1927.
- [90] T. Ukai, H. Kawazura, Y. Ishii, J. J. Bonnet, J. A. Ibers: *J. Organomet. Chem* **1974**, 65, 353-366.
- [91] a) J. J. Kiddle, D. L. Green, C. M. Thompson: *Tetrahedron* 1995, 51, 2851-2864; b) C. Kuroda, K. Ito: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2297-2303.
- [92] a) H. Nagaoka, Y. Kishi: *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873-3888; b) I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister: *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287-11314.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AcOH | Essigsäure |
| AIBN | Azobisisobutyronitril |
| ADH | Asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS |
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan |
| BuLi | Butyllithium |
| Bn | Benzyl- |
| Bu | Butyl- |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| d. h. | das heißt |
| DHQ | Dihydrochinin |
| DHQD | Dihydrochinidin |
| [DHQ(D)] ₂ AQN | Di[dihydrochin(id)in]-(anthrachinon-1,4-diyl)-diether |
| [DHQ(D)] ₂ PYR | Di[dihydrochin(id)in]-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinyl)-diether |
| [DHQ(D)] ₂ PHAL | Di[dihydrochin(id)in]-1,4-phthalazindiyl-diether |
| DMA | <i>N,N</i> -Dimethylanilin |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| ee | Enantiomerenüberschuß |
| eq | Äquivalent |
| GC | Gaschromatogramm |
| GC-MS | Gaschromatographie-Massenspektrometri-Kopplung |
| HMPT | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatographie |
| HRMS | Hochauflösende Massenspektrometrie |
| IR | Infrarotspektrographie |
| Kat. | Katalysator |
| konz. | konzentriert |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LAH | Lithiumaluminiumhydrid |
| LM | Lösungsmittel |
| Me | Methyl- |
| MeOH | Methanol |
| Mel | Methyliodid |
| MS | Massenspektrometrie |
| MoOPH | Molybdänperoxid-Pyridin-HMPT-Komplex |
| MZ | Massezahl |
| -OTf | -tifat |
| -red. | -reduktion |
| Ref. | Referenz |
| R _f | Retentionsfaktor |
| RT | Raumtemperatur |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| Sdp. | Siedepunkt |
| TEA | Triethylamin |
| Temp. | Temperatur |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl- |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TIPS- | Triisopropylsilyl- |
| TMS | Trimethylsilyl- |
| p-Ts-OH, -Cl | p-Toluolsulfonsäure, -chlorid |

¹H-NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

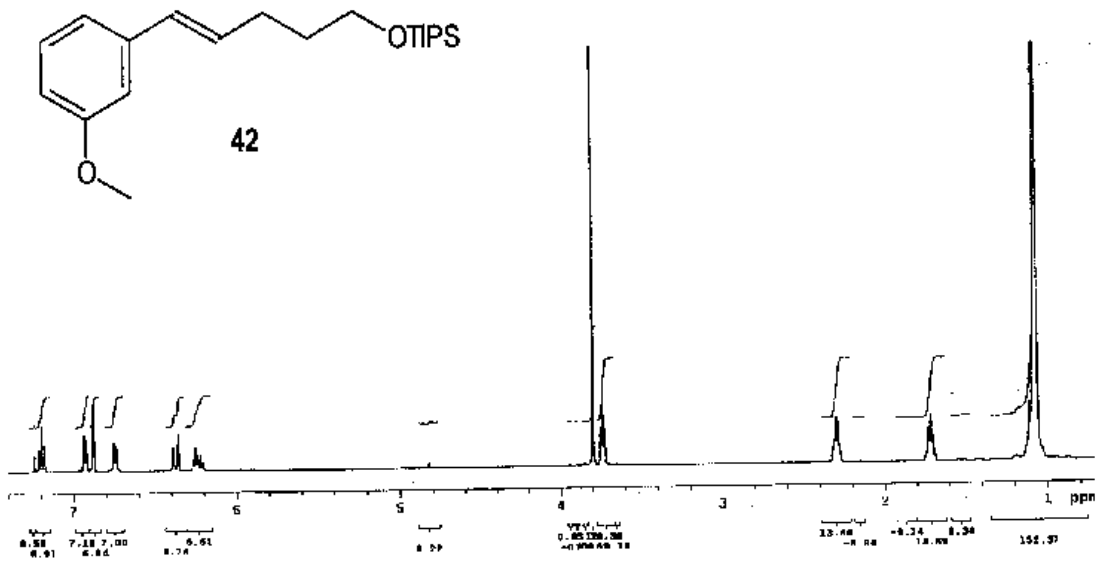


Abb. I: Spektrum des silylierten Methoxyphenylenols **43**.

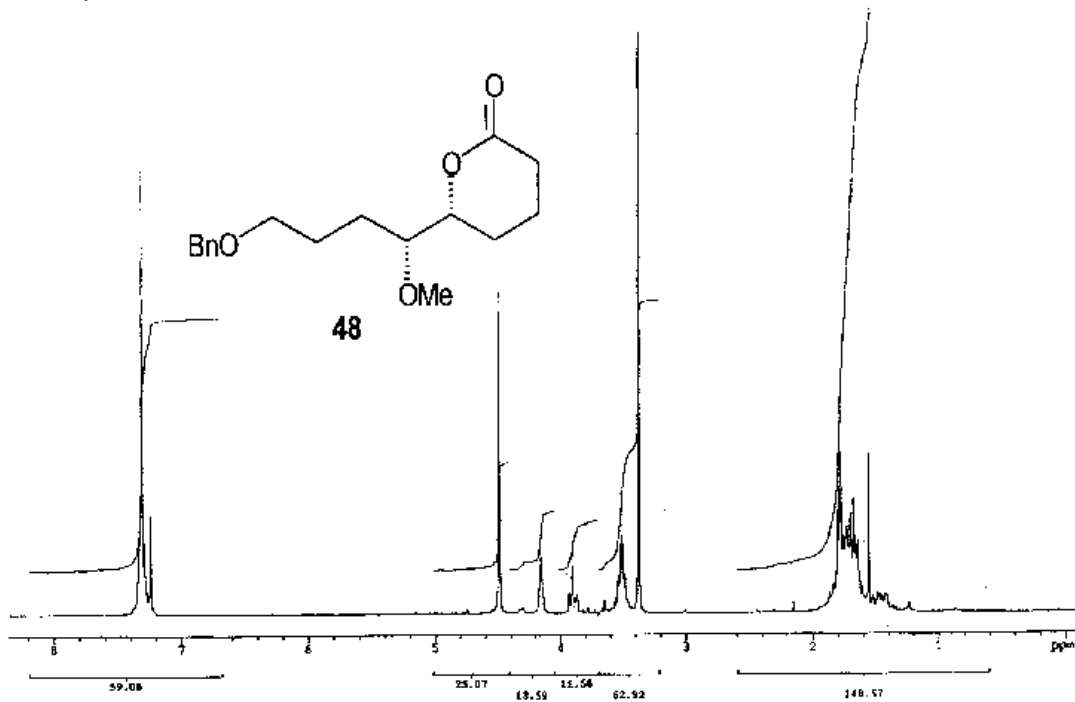


Abb. II: Spektrum des Methoxylactons **48**.

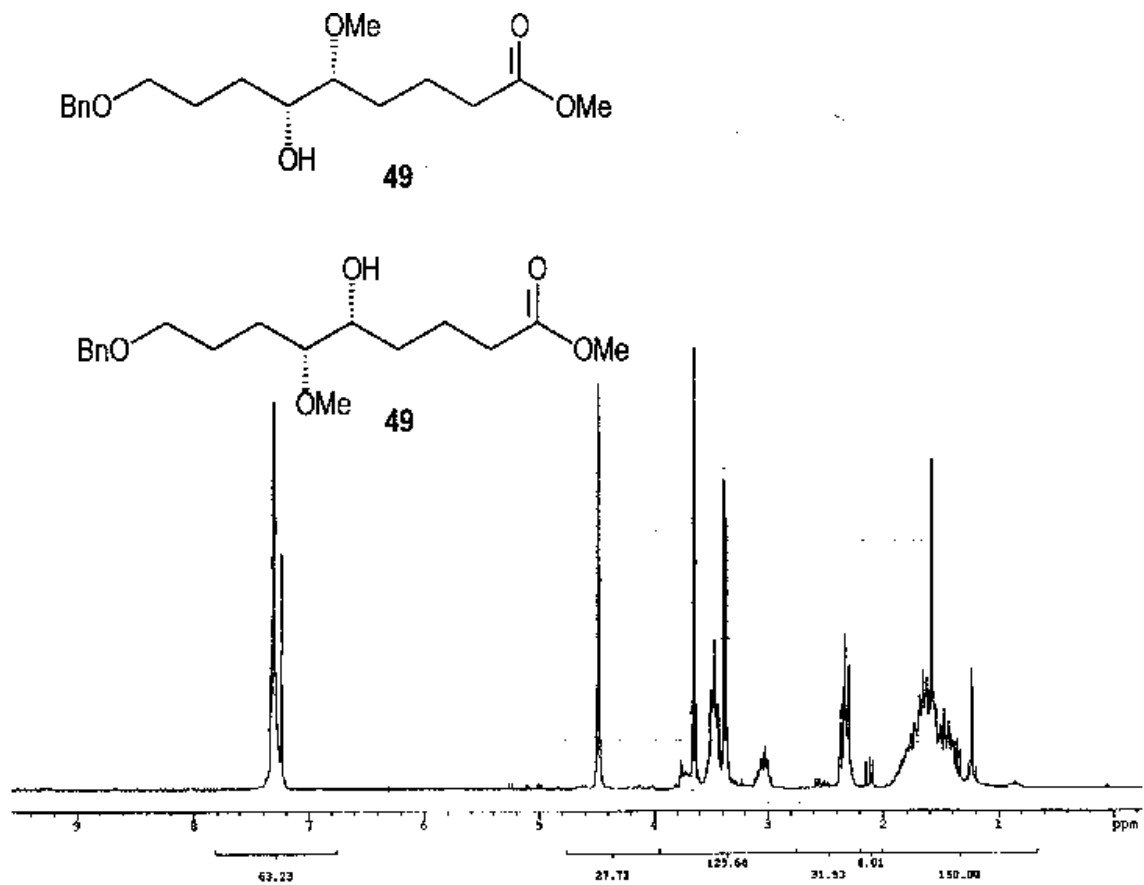


Abb. III: Spektrum der Verbindungen 49.

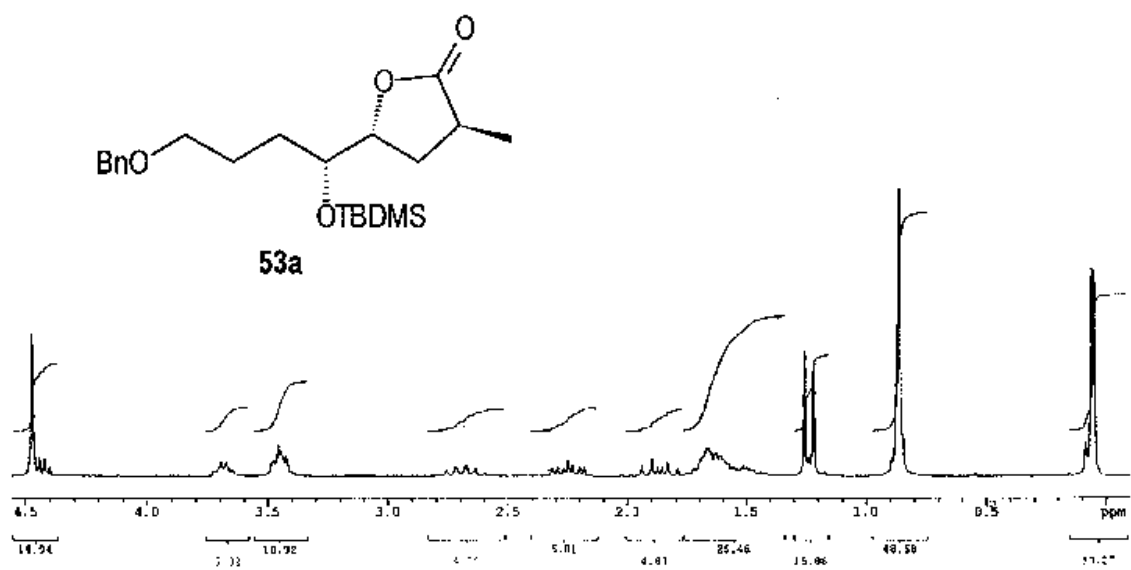


Abb. IV: Spektrum des Methylactons 53a.

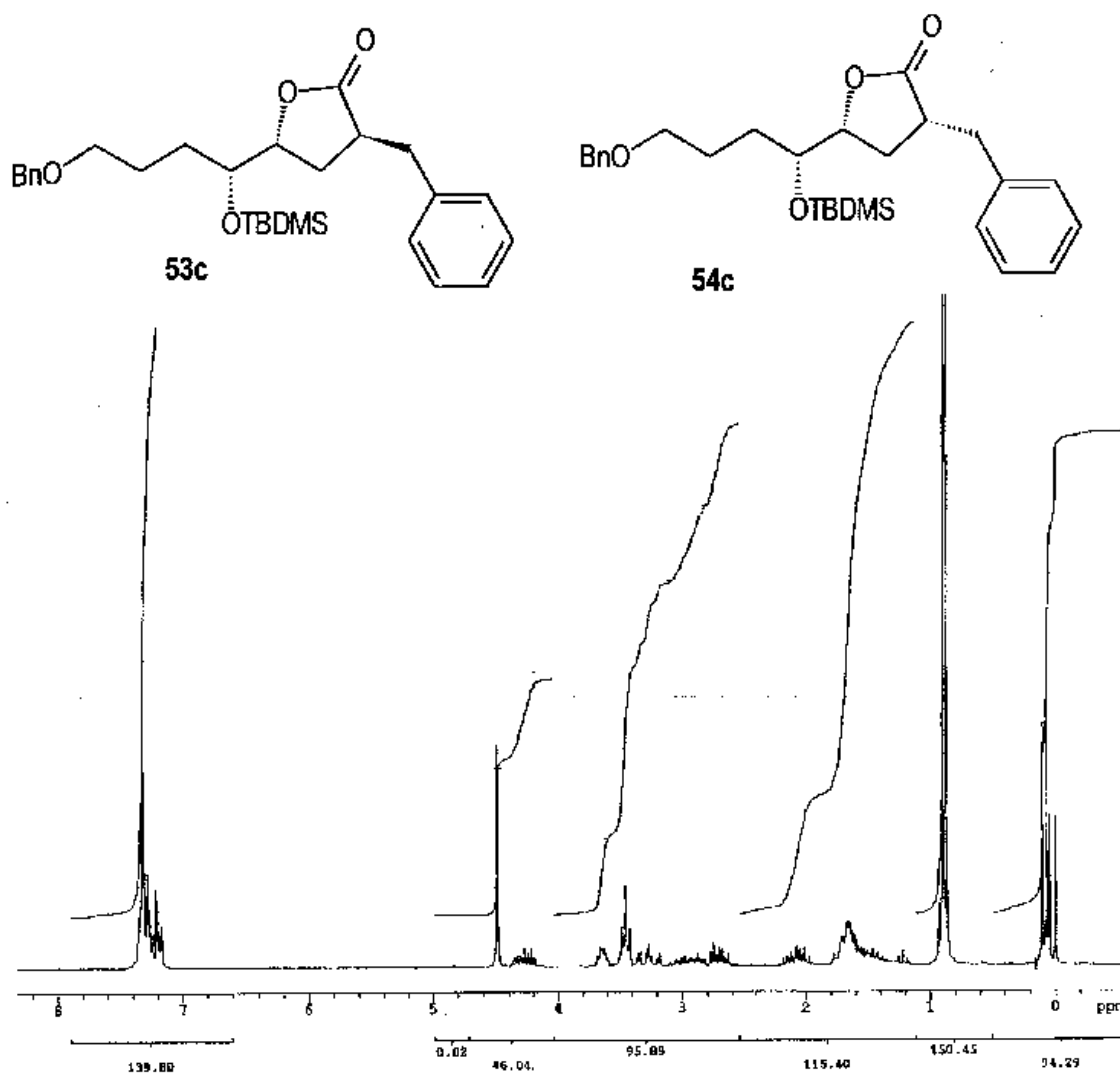


Abb. V: Spektrum der Benzylactone 53c/54c.

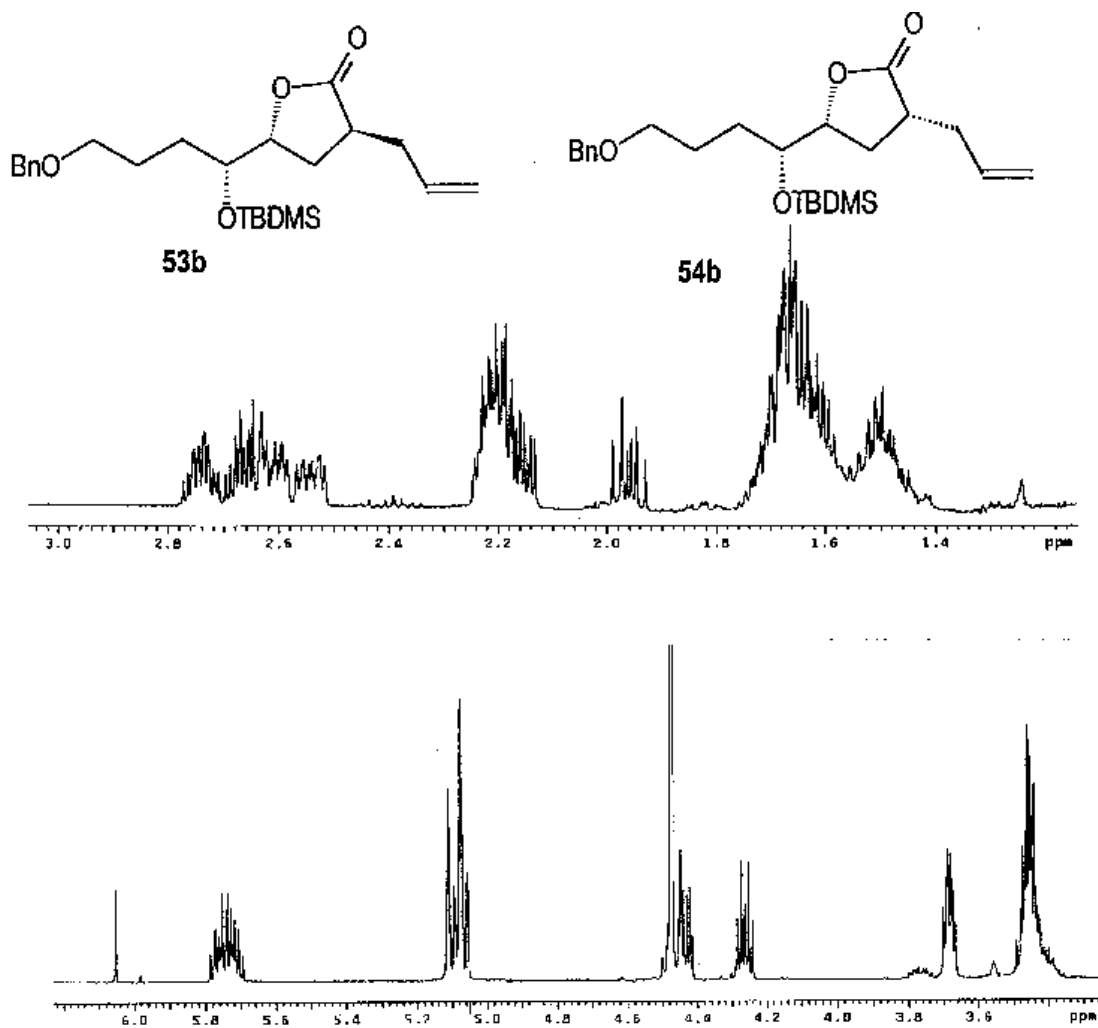


Abb. VI: Spektrum der Allyllactone 53b/54b.

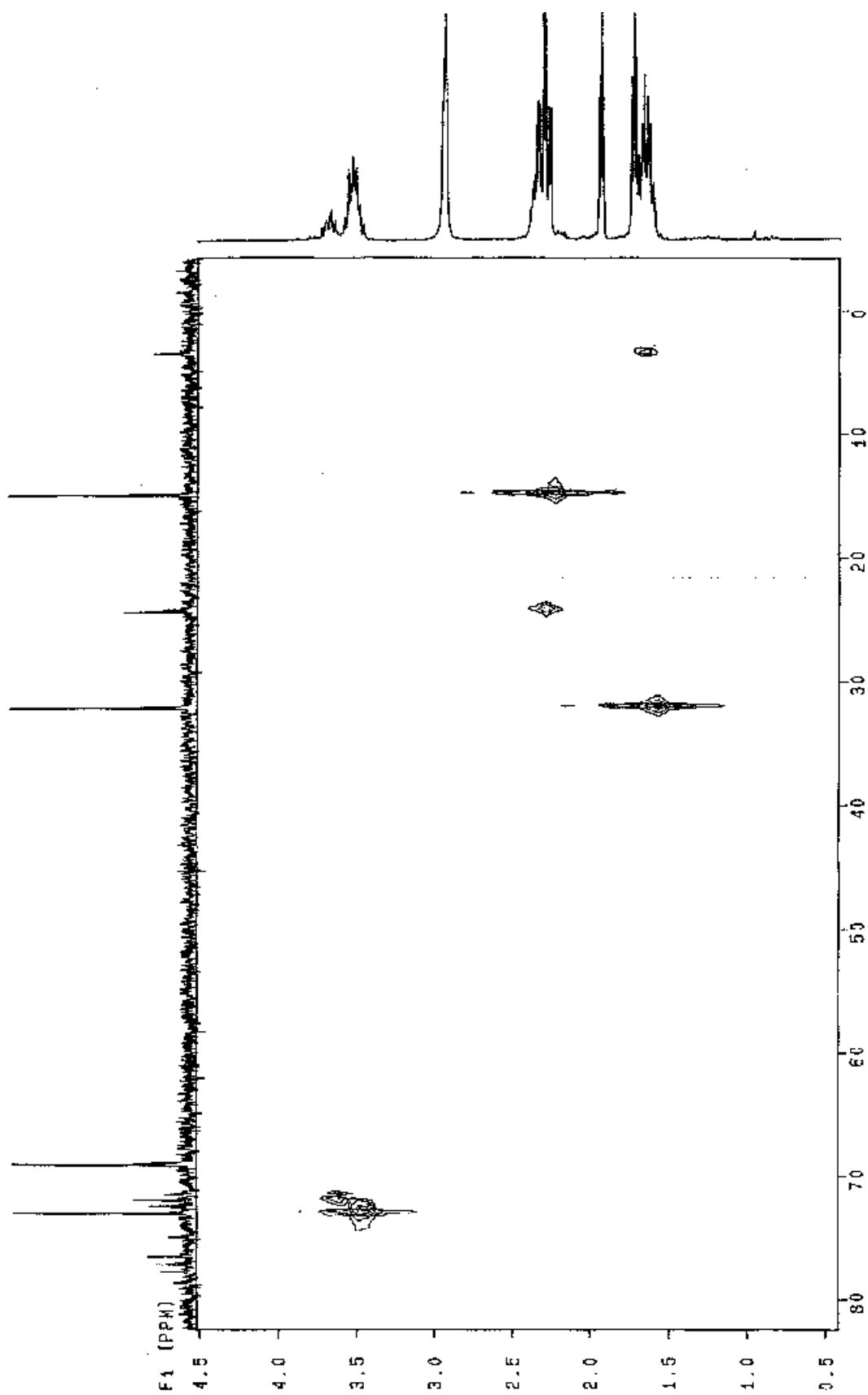


Abb. VII: H-H COSY-Spektrum des Diindols 59.

Chirale HPLC-Läufe von Verbindung 51

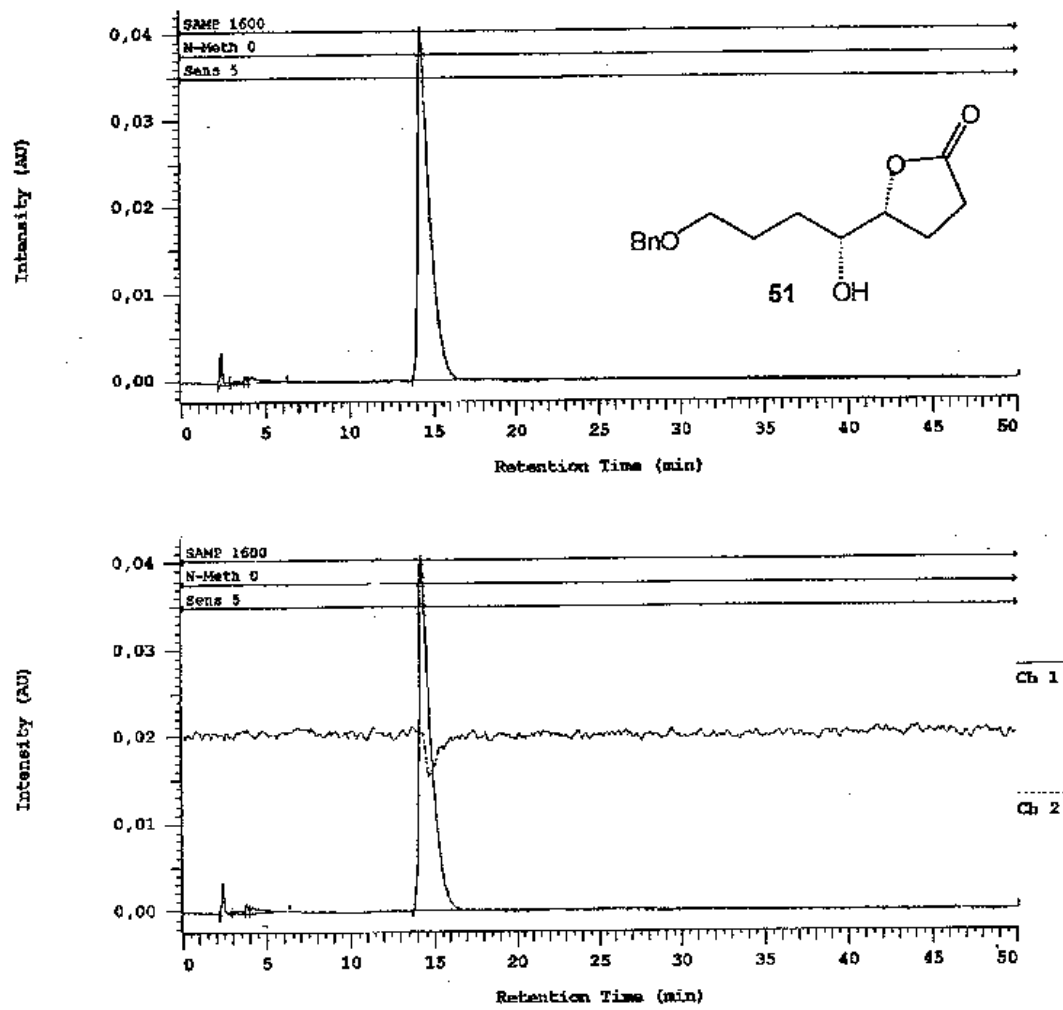


Abb. VIII: HPLC-Lauf von Hydroxyfalcon 51.

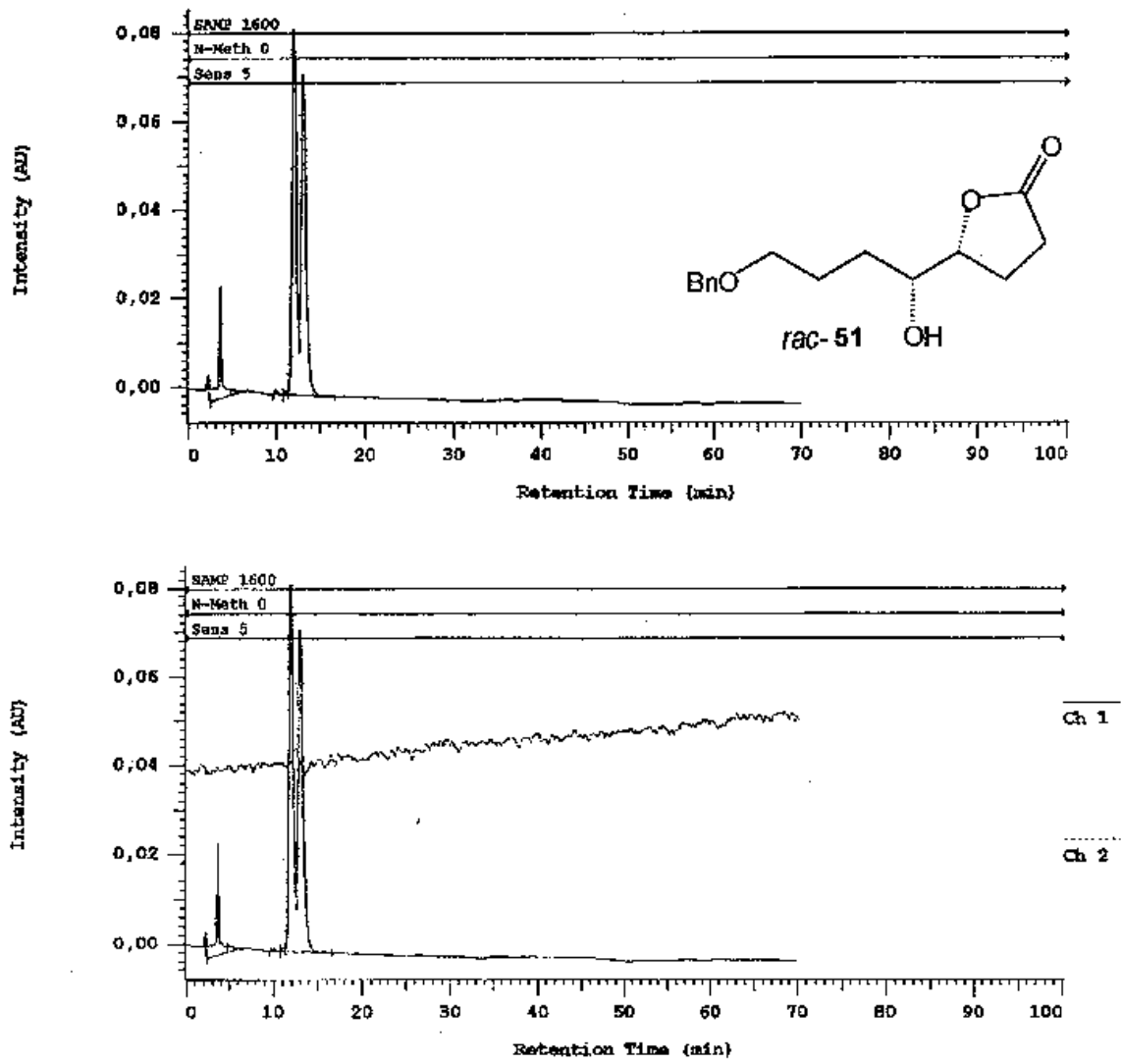


Abb. IX: HPLC-Lauf von *rac-51*.

Erklärung

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe und nur mit den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Leipzig, der 14.07.1999

Sebastian Reuter

LEBENS LAUF

Sebastian Reuter

Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Sebastian Reuter
Geburtstag: 16. September 1967
Geburtsort: Brehna
Familienstand: ledig
Wohnort: Prießnitzstraße 28
04179 Leipzig

Schulbildung

1974 - 1984 Zehnklassige Polytechnische Oberschule in Halle
1989 - 1990 Abitur an der TH Leuna - Merseburg
1990 - 1995 Studium der Chemie an der TH Leuna - Merseburg / Martin Luther
Universität Halle
Vordiplom: 1992 in Merseburg
Abschluß: Diplom im Sommer 1995 in Halle

Berufsausbildung

1984 - 1986 Ausbildung zum Facharbeiter für Chemische Produktion im VEB
Chemisches Werk Miltitz.
Abschluß: Facharbeiter

Wehrdienst/Zivildienst

1987 - 1988 18 monatiger Grundwehrdienst

Berufliche Tätigkeit

1986 - 1989 Arbeit als Facharbeiter im VEB Chemisches Werk Miltitz
1995 - 1999 Arbeit an der Promotion als wissenschaftlicher Mitarbeiter im
Institut für Organische Chemie der Universität Halle

Praktika

21.02.-01.04.1994 Praktikum im Anwendungstechnischen Labor der Parfümerie der
Firmenich GmbH in Köln

Sebastian Reuter