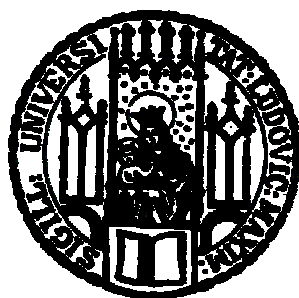


Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**SYNTHESE VON WIRKSTOFFEN AUS DEN PILZEN
BONDARZEWIA MONTANA UND *GALIELLA RUFA***



Nadine Ermel

aus Meisenheim

2004

ERKLÄRUNG

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Steglich betreut.

EHRENWÖRTLICHE VERSICHERUNG

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel erarbeitet.

München, am 25. Januar 2004

Nadine Ermel

Dissertation eingereicht am 26. Januar 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Steglich

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Lindel

Mündliche Prüfung am 13. Februar 2004

DANK

Im Laufe der Jahre haben viele Personen diese Arbeit beeinflusst und jeder hat auf seine Art zum Gelingen beigetragen. Allen – auch namentlich nicht erwähnten – will ich von ganzem Herzen danken. Mein besonderer Dank gilt:

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Steglich, der mit seinem Interesse am Verlauf dieser Arbeiten, mit wertvollen Anregungen und besonders mit den gewährten Freiräumen das Arbeiten zu einer großen Freude gemacht hat.

Herrn Prof. Dr. T. Lindel für die Übernahme des Koreferats.

Frau Claudia Gräf für ihre engagierte und zuverlässige Mitarbeit und ihr fröhliches Wesen. Beides war mir eine unschätzbare Hilfe und hat mir sehr viel Spaß gemacht.

Frau Voß für die vielen „endgültig letzten“ Versuche und Sabine für eine Generationen übergreifende Freundschaft.

Meinen Laborkollegen, Claudia Gräf, Dr. Andreas Kreipl, Dr. Christian Peschko, Dr. Peter Spittler, Dr. Christian Winklhofer, Dr. Kirsten Zeitler, für viele ergebnisreiche Diskussionen, die schöne Atmosphäre und eine gute Arbeitsgemeinschaft in unserem Labor.

Meinen Kollegen aus dem Arbeitskreis für deren Hilfsbereitschaft, das angenehme Arbeitsklima und die vielen Diskussionen: Dr. Markus Heinrich, Dr. Andrea Bartsch, Dr. Gertraud Gruber, Kathrin Hohnholt, Dr. Bernhard Irlinger, Dr. Stefan Kroiß, Dr. Martin Lang, Dr. Christian Miksch und Dr. Monika Winner.

Meinen Forschungspraktikanten Stefan Berger, Philipp Grimminger, Bernhard Kindler und Christian Körner für ihr Interesse und ihre engagierte Mitarbeit.

Claudia Dubler, Dr. David Stephenson, Dr. Werner Spahl, Reinhard Seidl und Frau Tschuck für die Aufnahme zahlreicher NMR- und Massenspektren.

Ivo Brück, Helmut Huber, Gertraud Käser und Helmut Schulz für das schnelle Anfertigen von IR-, UV und Elementaranalysen.

Daniela Bathelt, Claudia Gräf und Marcel Kastler für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Daniela Bathelt, Dr. Andreas Kreipl und Dr. Markus Heinrich für so manchen Kehraus am Viktualienmarkt und viele andere gemeinsame Unternehmungen.

Daniel Breuninger, Dr. Udo Gumsheimer, Dr. Karsten Müller, Petra Reis, Dr. Jens Renner und Marco Zimmer für die unvergessene Studienzeit in Kaiserslautern.

Nicolas, dem besten aller Mitbewohner.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir diesen Weg ermöglicht haben.

Meinen Lieben

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	ALLGEMEINER TEIL.....	5
2.1	SEKUNDÄRMETABOLITE UND IHRE BEDEUTUNG	5
2.2	SHIKIMATWEG.....	8
2.3	ACETAT-MALONAT-WEG.....	10
2.4	TERPENBIOSYNTHESE	13
2.4.1	ACETAT-MEVALONAT-WEG	13
2.4.2	MEVALONAT-UNABHÄNGIGER WEG NACH ROHMER.....	14
3	MONTADIAL A	16
3.1	EINLEITUNG.....	16
3.1.1	PILZBESCHREIBUNG	16
3.1.2	CHROMOGENE AUS <i>BONDAZREWIA MONTANA</i>	17
3.1.3	BIOSYNTHESEVORSCHLAG FÜR MONTADIAL A (9).....	17
3.1.4	BIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT VON MONTADIAL A (9)	18
3.2	PROBLEMSTELLUNG.....	18
3.3	SYNTHESE VON VERBINDUNGEN MIT OXYDIERTEN PRENYLSEITENKETTEN.....	19
3.3.1	KUPPLUNG VON ARENEN MIT FUNKIONALISIERTEN PRENYLRESTEN.....	20
3.3.1.1	KUPPLUNG VON ARENEN MIT EINER PRENYLEINHEIT UND NACHFOLGENDE ALLYLISCHE OXIDATION	20
3.3.1.2	KUPPLUNG VON ARENEN MIT BEREITS OXIDIERTEN PRENYLFUNKTIONEN.....	23
3.3.2	SYNTHESE OXOPRENYLIERTER ARYLVERBINDUNGEN NACH RETROSYNTHESESCHEMATA B UND C IN ABB. 3.4	25
3.3.2.1	WITTIG-REAKTION ZUM AUFBAU DER ALLYLISCHEN DOPPELBINDUNG	25
3.3.2.2	3-(TRIMETHYLSILYLOXY)ACROLEIN-METHODE	27
3.4	EIGENE ARBEITEN.....	29
3.4.1	RETROSYNTHETISCHE ÜBERLEGUNGEN	29
3.4.2	SCHUTZGRUPPENSTRATEGIE	30
3.4.3	ERSTE SYNTHESESTRATEGIE	31

INHALTSVERZEICHNIS

3.4.3.1	SYNTHESE VON 2-(3-IOD-4,5-DI/SOPROPOXYPHENYL)-[1,3]-DIOXOLAN (93).....	31
3.4.3.2	UMSETZUNG VON 2-(3-IOD-4,5-DI/SOPROPOXYPHENYL)-[1,3]-DIOXOLAN (93) MIT DIMETHYLALLYLBROMID (55).....	32
3.4.3.3	ALLYLISCHE OXIDATION VON 2-[3,4-DI/SOPROPOXY-5-(3-METHYL-BUT-2-ENYL)PHENYL]-[1,3]-DIOXOLAN (94).....	33
3.4.3.4	UMSETZUNG VON 2-(3-iodo-4,5-DI/SOPROPOXYPHENYL)-[1,3]-DIOXOLAN (93) MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (66).....	34
3.4.3.5	OXIDATION DES ALLYLALKOHOLS 96	37
3.4.3.6	VERSUCHE ZUR ENTSCHÜTZUNG DER ISOPROPYLGESCHÜTZTEN MONTADIAL A-VORSTUFE 103	38
3.4.4	NEUE SCHUTZGRUPPENSTRATEGIE	39
3.4.4.1	SYNTHESE DES IODIDS 106	40
3.4.4.2	UMSETZUNG DES IODIDS 106 MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (66).....	41
3.4.4.3	VERSUCHE ZUR UMSETZUNG DES BROMARYL-DERIVATS 114 MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (66).....	42
3.4.4.4	SYNTHESE DER DIALDEHYDVORSTUFE 117	43
3.4.4.5	ENTSCHÜTZUNG DER MONTADIAL A-VORSTUFE 117	44
3.4.5	VERGLEICH VON NATURSTOFF UND SYNTHESPRODUKT.....	49
3.5	SYNTHESE EINES POTENTIELLEN CHROMOGENS MIT $M/Z = 234$	52
3.6	WEITERE BIOLOGISCHE TESTS.....	56
3.7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	56
4	DESOXYGALIELLALACTON	58
4.1	PILZBESCHREIBUNG	58
4.2	BISHERIGE ARBEITEN	59
4.2.1	BIOSYNTHESE VON GALIELLALACTON	59
4.2.2	DESOXYGALIELLALACTON-SYNTHESE NACH SCHNEIDER.....	61
4.2.3	DESOXYGALIELLALACTON-SYNTHESE NACH STERNER	63
4.3	EIGENE ERGEBNISSE	66
4.3.1	ALTERNATIVE IDEE ZUR RETROSYNTHESE VON SCHNEIDER... ..	67
4.3.2	ALTERNATIVER ZUGANG ZUM CHIRALEN ALDEHYD 144	67

INHALTSVERZEICHNIS

4.3.2.1	SYNTHESE VON (2 <i>R</i>)-1-(<i>TERT</i> -BUTYLDIMETHYLSILYLOXY)HEX-5-EN-2-OL (160) UND VERESTERUNG MIT (<i>E</i>)-4-BROM-2-PENTENSÄURE (142).....	67
4.3.2.2	ENTSCHÜTZUNG UND OXIDATION VON CHIRALEM 4-BROMPENT-2-ENSÄURE-1-(<i>TERT</i> -BUTYLDIMETHYLSILYLOXYMETHYL)PENT-4-ENYL-ESTER (162).....	69
4.3.2.3	CR(II)-INDUZIERTER CYCLISIERUNG DES ALDEHYDS 144 NACH <i>SCHNEIDER</i>	70
4.3.3	SUCHE NACH EINEM ALLGEMEINEREN ZUGANG ZU (–)-PREGALIELLALACTON (136)	71
4.3.4	SYNTHESE VON γ -BUTANOLIDEN AUS CHIRALEN, TERMINALEN EPOXIDEN NACH <i>JACOBSEN</i>	72
4.3.4.1	SYNTHESE VON 1-MOPRPHOLINO-2-TRIMETHYLSILYL-ACETYLEN (169).....	73
4.3.4.2	ZUGÄNGE ZUM CHIRALEN 1,2-EPOXY-5-HEXEN (181).....	74
4.3.4.3	SYNTHESE VON (<i>R</i>)-1,2-EPOXY-5-HEXEN (181).....	77
4.3.4.4	SYNTHESE VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5 <i>H</i> -FURAN-2-ON (182) AUSGEHEND VON CHIRALEM 1,2-EPOXY-5-HEXADIEN (181).....	77
4.3.5	UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5 <i>H</i> -FURAN-2-ON (182) MIT 1-TRIBUTYL-(1-PROPEN-1-YL)STANNAN (152).....	78
4.3.6	VERSUCHE ZUR UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5 <i>H</i> -FURAN-2-ON (182) ZUR IODVERBINDUNG 151	79
4.3.7	UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5 <i>H</i> -FURAN-2-ON (182) MIT PROPIONALDEHYD.....	80
4.3.8	UMSETZUNGEN VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5 <i>H</i> -FURAN-2-ON (182) UNTER SUZUKI-BEDINGUNGEN.....	81
4.3.9	CYCLISIERUNG ZU (–)-DESOXYGALIELLALACTON (137).....	85
4.3.10	RETROSYNTHESE ÜBER TRIBROM- UND TRICHLORACETATE... ..	86
4.3.11	SYNTHESE DER TRIBROM- UND TRICHLORACETATE 194 UND 195 ALS VORLÄUFER FÜR EINE CYCLISIERUNG.....	86
4.3.12	SYNTHESEVERSUCHE ÜBER TRIBROMVERBINDUNGEN VOM TYP 201	90
4.3.12.1	METALLORGANISCHE SYNTHESEVERSUCHE.....	92
4.3.12.2	SYNTHESEVERSUCHE ÜBER NATRIUMTRICHLORACETAT	

INHALTSVERZEICHNIS

UNTER NBU ₄ BR-KATALYSE.....	92
4.3.12.3 VERSUCHE ZUR ELEKTROCHEMISCHEN CYCLISIERUNG DES TRICHLORACETATS 207	94
4.4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	95
5 EXPERIMENTELLER TEIL.....	98
5.1 GERÄTE UND MATERIALIEN.....	98
5.1.1 PHYSIKALISCHE DATEN.....	98
5.1.2 ELEMENTARANALYSE.....	98
5.1.3 NMR-SPEKTROSKOPIE.....	99
5.1.4 MASSENSPEKTROMETRIE.....	99
5.1.5 CHROMATOGRAPHISCHE METHODEN.....	100
5.1.6 ALLGEMEINE ARBEITMETHODEN.....	101
5.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN.....	102
5.3 SYNTHESE VON MONTADIAL A (9).....	106
5.4 SYNTHESE VON VERBINDUNG 126	131
5.5 SYNTHESE VON (–)-DESOXYGALIELLALACTON (137).....	139
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	166
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	170

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von biologisch aktiven Inhaltsstoffen aus den Pilzen *Bondarzewia montana* und *Galiella rufa*, wobei biogenetische Überlegungen den Retrosynthesen zu grunde liegen.

- ***Bondarzewia montana***

Aus dem seltenen Bergporling (*Bondarzewia montana*) wurden von Sontag Montadial A (**9**) sowie ein verwandtes Chromogen unbekannter Struktur isoliert. Die Synthese des Naturstoffs **9** sollte dessen Struktur beweisen und weiteres Material für biologische Aktivitätsstudien bereitstellen. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob synthetische Hinweise auf die Struktur des zweiten, nur durch massenspektrometrische Daten und das UV-Spektrum charakterisierten Chromogens erhalten werden können.

Für Montadial A (**1**) wurde eine Strategie entwickelt, die die Einführung der oxidierten Prenylseitenkette in das aromatische System in einem Schritt ermöglicht (Abb. 1.1).

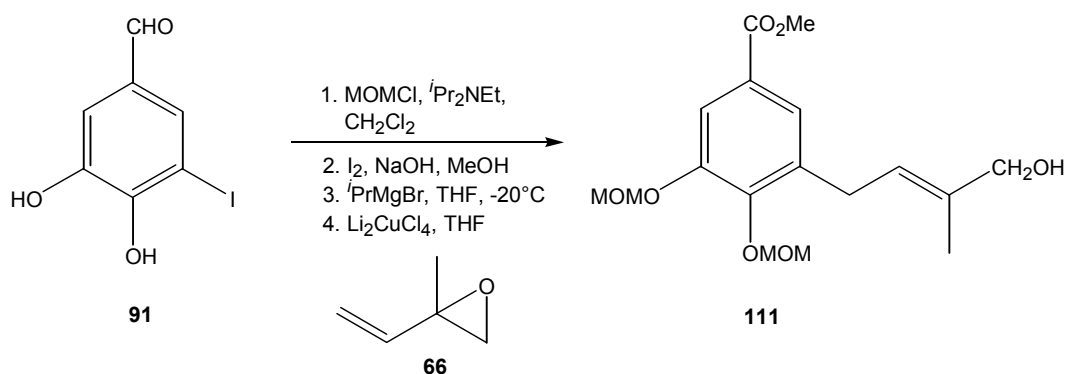


Abb.1.1: Synthese des Allylalkohols **111**

Die Darstellung von 3-(4-Hydroxy-3-methyl-but-2-enyl)-4,5-bis(methoxymethoxy)-benzoesäure-methylester (**111**) gelingt in vier Stufen und in hoher Ausbeute. **111** kann nachfolgend in drei Stufen in **9** überführt werden (Abb. 1.2). Der letzte Schritt der Synthese erweist sich als schwierig. Mit Trimethylsilylbromid gelingt die

ZUSAMMENFASSUNG

Entschützung letztlich unter sehr milden Bedingungen. Das Syntheseprodukt ist mit natürlichem Montadial A identisch.

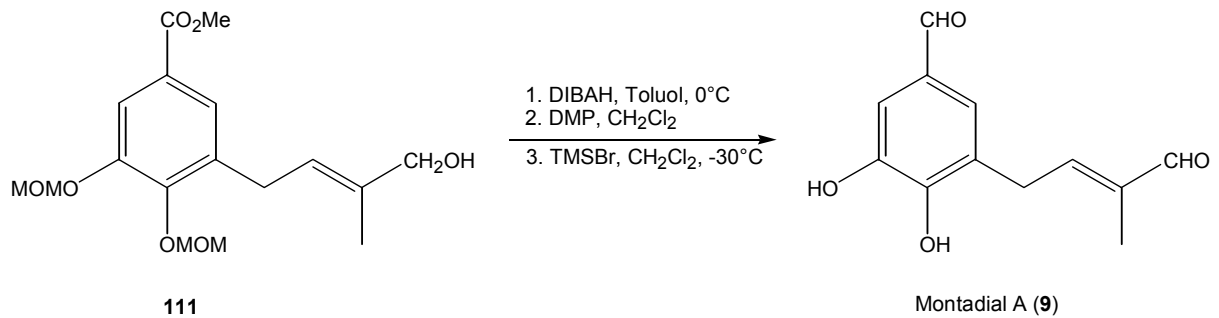


Abb. 1.2: Überführung des Allylalkohols **111** in Montadial A (**9**)

Die für das zweite Chromogen ermittelten spektroskopischen Daten sprechen dafür, dass es sich um den Montadial A-3-O-Monomethylether (**126**) handelt. Die Verbindung wurde analog der für Montadial A (**9**) entwickelten Synthesestrategie in sechs Stufen erfolgreich hergestellt.



Abb. 1.3: Synthese des Monomethylethers **126** analog der Synthese von Montadial A (**9**)

Die spektroskopischen Daten von Verbindung **126** weichen erheblich von denen des zweiten Chromogens ab, so dass es sich bei dem Naturstoff nicht um den 3-O-Monomethylether **126** handeln kann.

• ***Galiella rufa***

Der operculate Discomycet *Galiella rufa* produziert mit Galiellalacton (**10**) einen Inhaltsstoff, der sich durch hohe biologische Aktivität und eine interessante Biosynthese auszeichnet. Vermutlich entsteht der Naturstoff im Pilz aus Pregaliellalacton (**136**) über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zu Desoxygaliellalacton (**137**) und anschließende Oxidation zu **10**. Die Synthese von enantiomerenreinem Pregaliellalacton (**136**) und dessen anschließende Cyclisierung zu **137** sollte diese Annahme stützen.

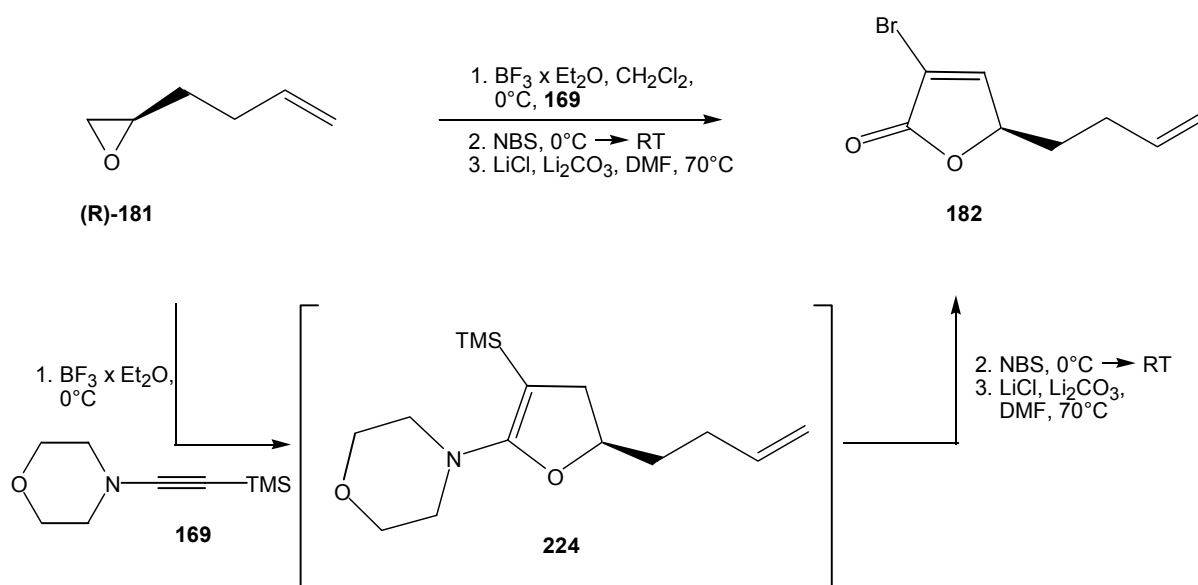


Abb. 1.4: Enantioselektive Synthese von (*R*)-3-Brom-5-but-3-enyl-5*H*-furan-2-on (**182**)

Ausgehend von optisch reinem (*R*)-1,2-Epoxy-5-hexen (**181**) und 1-Morpholin-2-trimethylsilylacetylen (**169**) gelingt nach *Jacobsen* die zweistufige Synthese von (*R*)-3-Brom-5-but-3-enyl-5*H*-furan-2-on (**182**) (Abb. 1.4), das durch eine Suzuki-Kupplung in enantiomerenreines Pregaliellalacton (**136**) überführt wird. Wie von anderer Seite gezeigt werden konnte, wird **136** nach der Verfütterung an *Galiella rufa* nahezu quantitativ in Galiellalacton (**10**) umgewandelt (Abb. 1.5).

Chemisch gelingt die Cyclisierung von **136** zu optisch reinem Desoxygaliellalacton (**137**) durch mehrtägiges Rühren in einer wässrigen LiCl-Lösung.

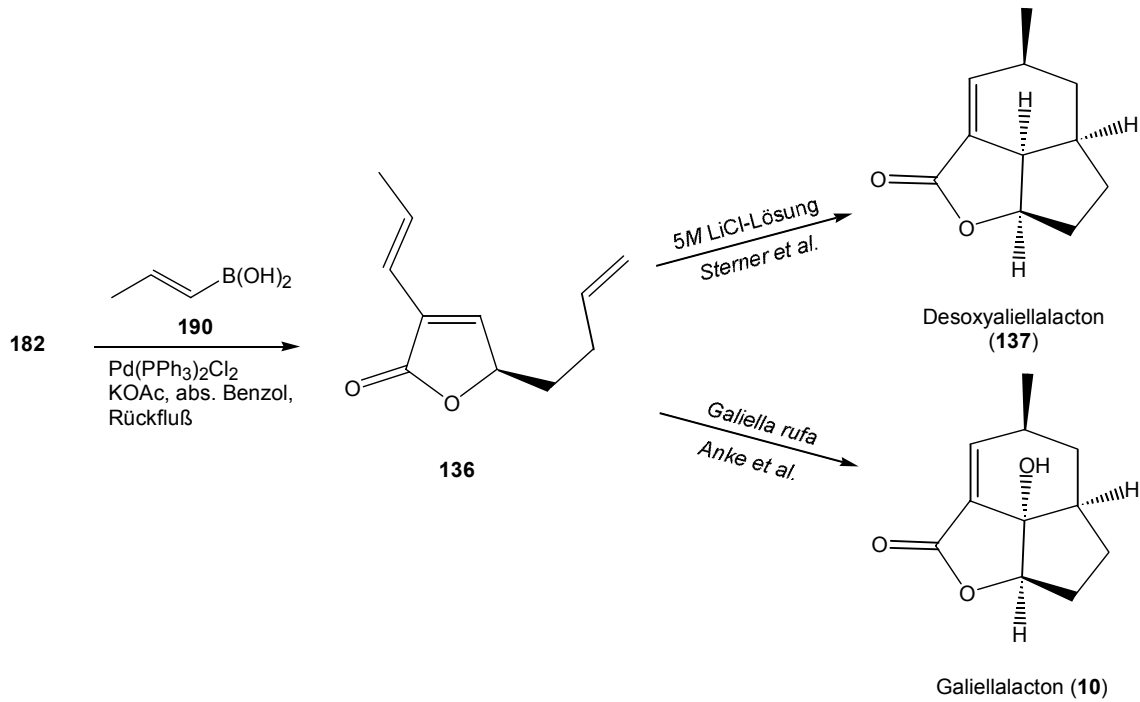


Abb. 1.5: Suzuki-Kupplung zu **136**, LiCl-induzierte Cyclisierung zu Desoxygaliellalacton (**137**) und Verfütterung von **136** an *Galiella rufa*

Mit der hier entwickelten Synthese von Desoxygaliellalacton (**137**) wurde ein flexibler Zugang zum ungewöhnlichen tricyclischen Grundgerüst von Galiellalacton geschaffen. Durch Variation des eingesetzten Epoxids und der entsprechenden Bor-Komponente werden Strukturen vom allgemeinen Typ **223** in optisch reiner Form zugänglich (Abb. 1.6).

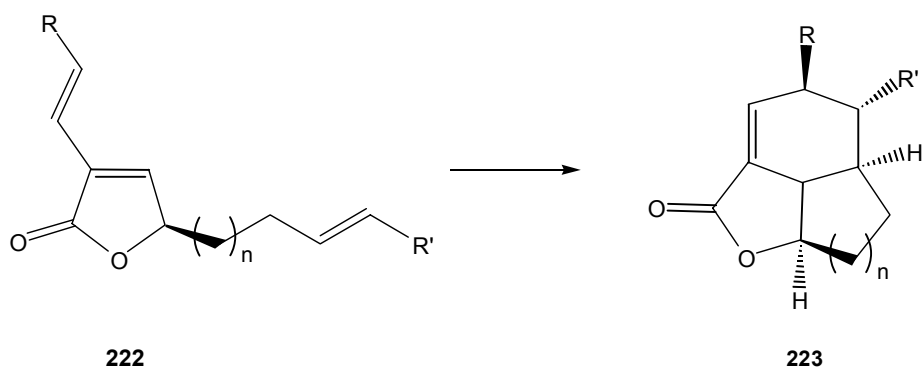


Abb. 1.6: Neuer, enantiomerenreiner Zugang zu Desoxygaliellalacton-Derivaten vom Typ **223**

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 SEKUNDÄRMETABOLITE UND IHRE BEDEUTUNG

Primärmetabolite sind Verbindungen, die aus dem anabolischen und katabolischen Stoffwechsel von Organismen stammen und für den Erhalt der Lebensfunktionen essentiell sind. Über den Primärstoffwechsel erfolgen die Synthesen von Aminosäuren (Proteinen), Nucleosiden (DNA, RNA), Fettsäuren und Zuckern (Polysaccharide).

Aus den Verbindungen des Primärstoffwechsels werden die sogenannten Sekundärmetabolite aufgebaut, welche nach bisherigen Kenntnissen keine essentielle Bedeutung für den Organismus besitzen. Sie sind häufig auf bestimmte Gattungen oder Arten und gewisse Vegetationszeiten beschränkt und dienen dem entsprechenden Organismus zur Abwehr von Fraßfeinden und Konkurrenten. Duft- und Farbstoffe können Insekten anlocken oder fernhalten.¹

Die Verbindungen zeichnen sich durch eine große strukturelle Vielfalt aus.^{2,3,4}

Da eine Vielzahl von Sekundärmetaboliten biologisch relevante Eigenschaften aufweisen, waren und sind sie pharmazeutisch und chemisch als Leitstrukturen für die Synthese neuer Medikamente und Pflanzenschutzmittel interessant.

Lebensmitteltechnisch finden Terpene^a Anwendung als Geschmacks-, Duft- und Farbstoffe oder als Rohstoffe für technische Prozesse.

Exemplarisch sind in Abb. 2.1 einige bekannte Verbindungen aus dem Sekundärstoffwechsel mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften und Anwendungen zusammengestellt.

Sehr lange bekannt ist die Wirkung von Coffein (**1**) als Stimulant, ebenso die starke Giftwirkung des Strychnins (**2**) aus *Strychnos nux-vomica*.^{5,6,7} Der Rosenduft von Geraniol (**3**) wird seit langem als Parfüminhaltsstoff geschätzt. Tetrahydrocannabinol (THC, **4**) ist der psychoaktive Inhaltsstoff in Marihuana.^b Die Antitumoreigenschaften von Taxol (**5**) aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) dagegen sind erst vor

^a Terpene (Terpenoide) sind eine Klasse von Naturstoffen, die sich formal vom Kohlenstoffgrundgerüst des Isoprens bzw. von Vielfachen davon ableiten.

^b Rauschmittel aus getrockneten Blüten und Blättern der weiblichen Pflanze des Indischen Hanfs (*Cannabis sativa*).

zwanzig Jahren entdeckt worden.^{8,9,10} Heute gilt der Wirkstoff mit einem Umsatz von ca. \$1.5 Mrd im Jahr 1999 als das bislang erfolgreichste Antitumormittel.¹¹

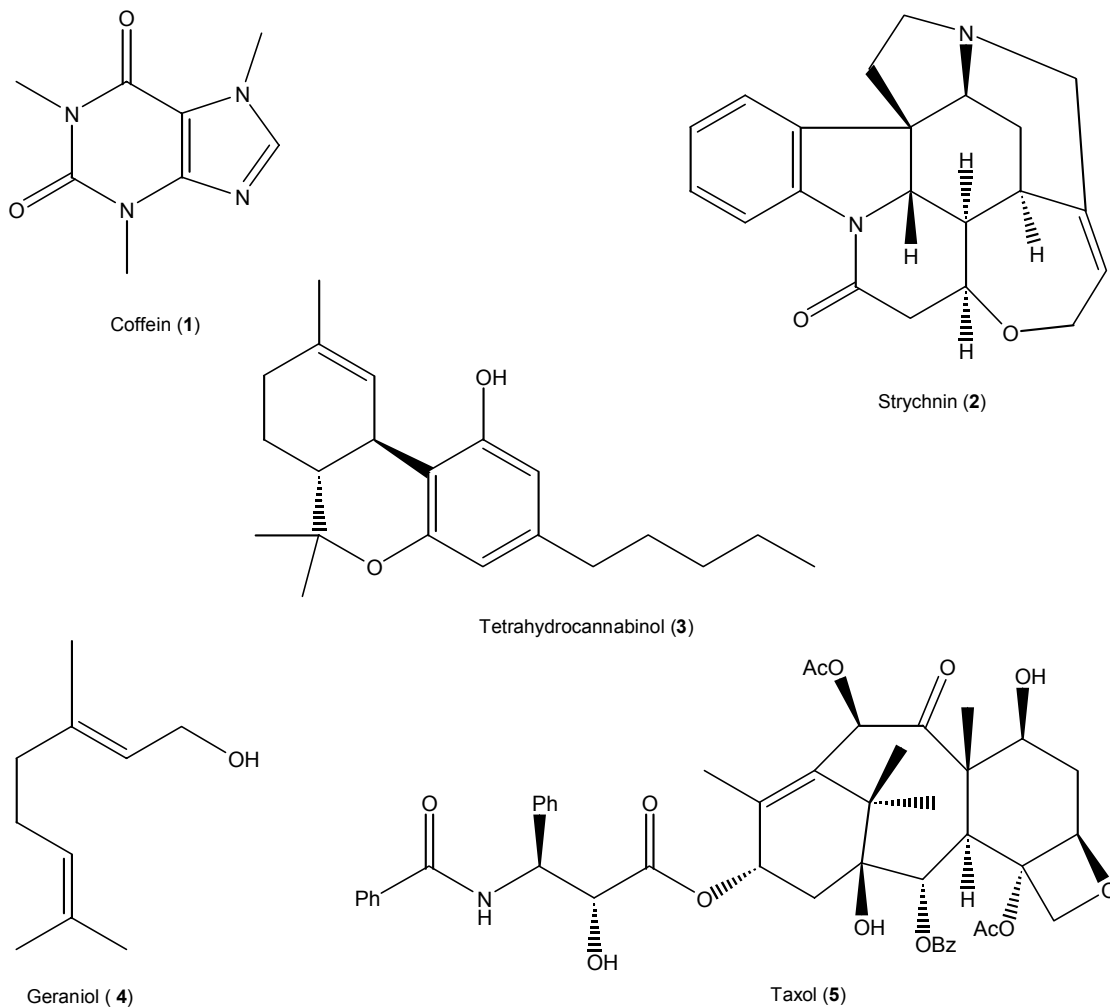


Abb. 2.1 Beispiele für Stimulantien, Gifte, psychoaktive Verbindungen, Duftstoffe und antitumorwirksame Inhaltstoffe aus dem Sekundärstoffwechsel von Pflanzen

Das Augenmerk dieser Arbeit liegt auf den Sekundärmetaboliten von Pilzen. Sie werden in verschiedene Klassen eingeteilt, von denen hier die *Ascomyceten* und *Basidiomyceten* interessieren. Insgesamt existieren etwa 300.000 Pilzarten, von welchen ein großes Spektrum von Sekundärmetaboliten erzeugt wird.^{12,13,14}

Durch ihre oft antibakterielle, antifungische oder cytotoxische Wirkung waren und sind sie für die Entwicklung neuer Wirkstoffe besonders interessant (Abb. 2.2).

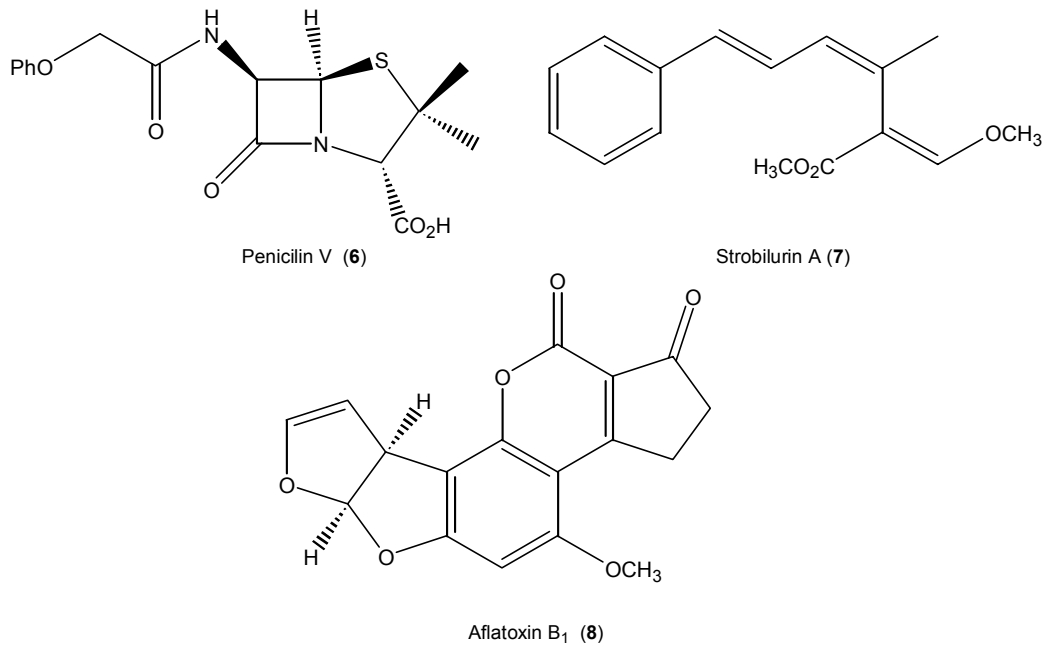


Abb. 2.2 Beispiele für biologisch aktive Pilzinhaltsstoffe: **6** aus *Penicillium notatum*^{15,c}, **7** aus *Strobilurus tenacellus*¹⁶ und **8** aus *Aspergillus flavus*^{17,d}

Trotz der vielen unterschiedlichen Strukturen der Sekundärstoffe werden sie ausgehend von nur wenigen Primärmetaboliten gebildet. Durch den Shikimat-Weg, den Acetat-Malonat- und den (Acetat-)Mevalonat- bzw. Rohmer-Weg^e ist die Biosynthese zahlreicher Verbindungen möglich.¹⁸ Außerdem spielen Aminosäuren bei der Synthese von Naturstoffen eine wichtige Rolle.

Im Schwerpunkt dieser Arbeit stehen Montadial A (**9**) und (–)-Galiellalacton (**10**), wobei es sich um ein Meroterpen^{3,19} bzw. Hexaketid handelt. Der aromatische Teil von Montadial A entsteht über den Shikimat-Weg, während die Seitenkette aus dem Mevalonat-Weg stammt. Verbindungen, die eine Isopren-Einheit aus der Terpen-Biosynthese und gleichzeitig ein Kohlenstoffskelett aus einem anderen Biosyntheseweg besitzen, bezeichnet man als Meroterpene.

^c Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1945.

^d Aflatoxine sind Mykotoxine (Pilzgifte) aus Schimmelpilzen. Ihre Höchstmengen in Lebensmitteln sind in der Aflatoxin-Verordnung festgelegt (Aflatoxin B₁: 2 µg/kg; Summe der Aflatoxine B₁, B₂, G₁ und G₂: 4µg/kg).

^e Pilze beschreiten den Rohmer-Weg allerdings nicht.

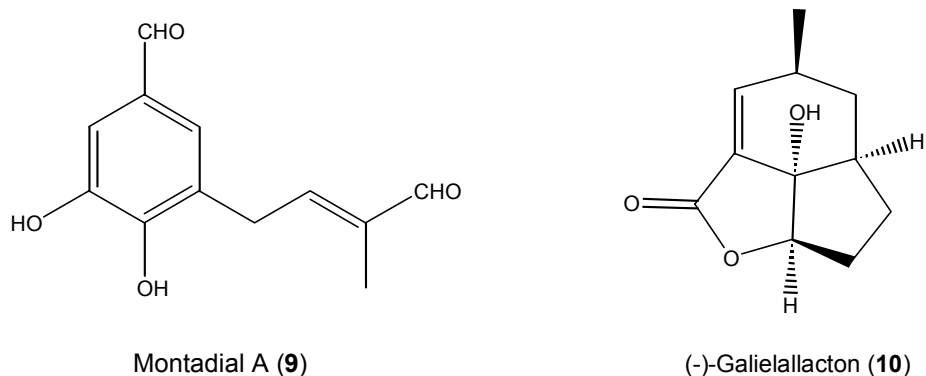


Abb. 2.3 Montadial A (9) aus *Bondarzewia montana* und (-)-Galiellalacton (10) aus *Galiella rufa*

2.2 SHIKIMATWEG

Der Shikimat-Biosyntheseweg²⁰ ist nach einer seiner Zwischenstufen, der Shikimisäure benannt. Diese wurde erstmals in den Früchten des Sternanisbaums (*Illicium religiosum*, japanisch: shikimi-no-ki) gefunden und von *Eykman*²¹ beschrieben.

Über den Shikimatweg entstehen vor allem aromatische und heteroaromatische Verbindungen.

Shikimisäure (13) entsteht letztlich aus der aldolartigen Verknüpfung von Phosphoenolpyruvat (PEP, 11) und Erythrose-4-phosphat (12). Über eine Zwischenstufe entsteht 3-Desoxy-*D*-arabino-heptulosonsäure-7-phosphat (DAHP, 13). 3-Desoxy-*D*-arabino-heptulosonsäure-7-phosphat-Synthase katalysiert diese Reaktion (Abb. 2.4).²²

13 wird in einer mehrstufigen Reaktion in 3-Dehydrochinat (14) überführt. Dabei wird die 3-OH-Gruppe von DAHP zur Ketogruppe oxidiert, Phosphorsäure eliminiert, die Oxogruppe wieder zur Hydroxy-Gruppe reduziert und über eine Ringöffnung und erneuten Ringschluß 14 gebildet. Durch Abspaltung von Wasser aus 14 und nachfolgende Reduktion mit Hilfe von NADPH entsteht Shikimisäure (15), welche mittels ATP-Katalyse an der 3-OH-Gruppe zu 16 phosphoryliert wird. Der Verlust des Phosphatrestes an der 3-OH-Funktion von 16 führt zu Chorisminsäure (17).

ALLGEMEINER TEIL

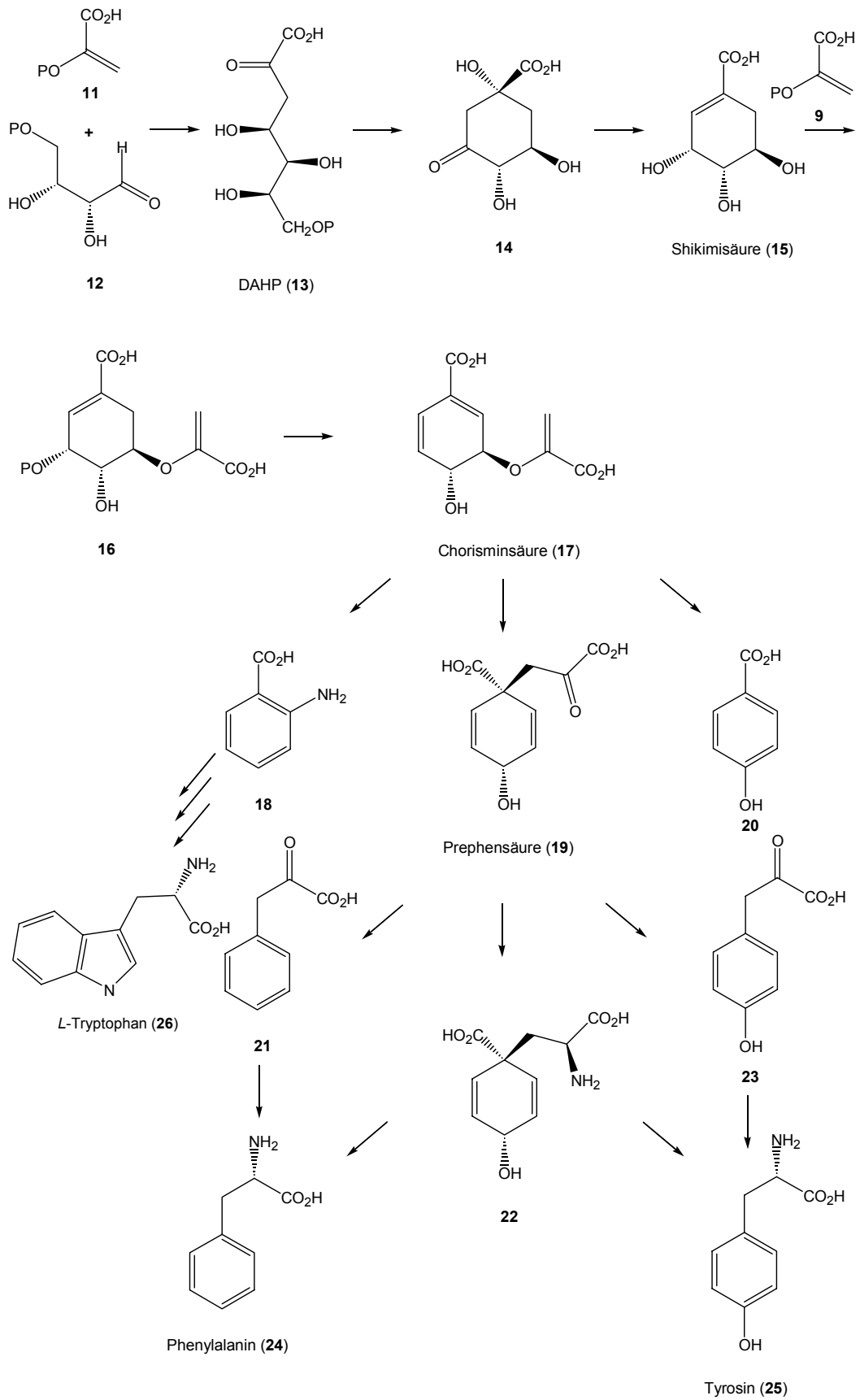


Abb. 2.4 Der Shikimisäureweg

Mit der Chorisminsäure ist ein entscheidender Verzweigungspunkt im Shikimat-Biosyntheseweg erreicht, dessen weiterer Weg in Abhängigkeit vom Organismus und der Enzymaktivität variiert.²³

Wird **17** durch die Chorismat-Mutase in einer [3,3]-sigmatropen Reaktion zu Prephensäure (**19**) umgelagert, können im folgenden Phenylalanin (**24**) und Tyrosin (**25**) gebildet werden.

Aus den Vorläufern Phenylalanin und Tyrosin werden *para*- und *ortho*-hydroxylierte sowie 3,4-dihydroxylierte Aromaten zugänglich.

Ausgehend von Chorisminsäure (**17**) kann mit Hilfe der Anthranilat-Synthase aber auch Anthranilsäure (**18**) entstehen, die in vier weiteren enzymkatalysierten Schritten zur Aminosäure *L*-Tryptophan reagiert (**26**).³

In Bakterien wird durch Eliminierung von Brenztraubensäure aus Chorisminsäure (**17**) *p*-Hydroxybenzoesäure (**20**) erzeugt. In Pflanzen und Tieren entsteht die Verbindung dagegen an einer späteren Verzweigungsstelle der Biosynthese aus *p*-Hydroxyzimtsäure.²

2.3 ACETAT-MALONAT-WEG

Polyketide und Fettsäuren entstehen auf dem Acetat-Malonat-Weg. Die Biogenese beider Verbindungsklassen beginnt (mit Hilfe von Biotin) durch Transfer von CO₂ auf Acetyl-CoA (**27**) unter Bildung von Malonyl-Co(enzym)A (**28**). Sowohl Acetyl-CoA (**27**) als auch Malonyl-CoA (**28**) übertragen im folgenden ihre Acetylreste auf das Acetyl-Carrier-Protein (ACP), welches Teil eines Multienzym-Komplexes ist. Das dadurch entstandene Malonyl-ACP (**29**) greift nach Decarboxylierung nucleophil am ACP-gebundenen Acetylrest **30** an, wobei Acetoacetyl-ACP (**31**) entsteht (Abb. 2.5).²⁴

ALLGEMEINER TEIL

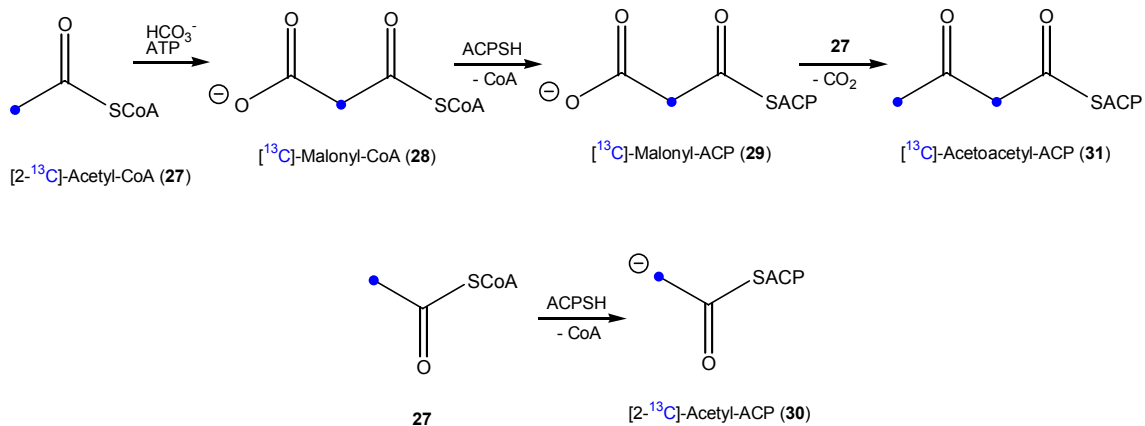


Abb. 2.5 Biosynthese von Acetoacetyl-ACP (**31**) mit Verfütterung von [2-¹³C]-Acetat (**27**)

An dieser Stelle verzweigen sich die Biosynthesewege der Fettsäuren und der Polyketide.

In der Fettsäurebiosynthese wird die Ketogruppe im Acetoacetyl-ACP (**31**) mit NADPH zum (*R*)-3-Hydroxybutyryl-ACP (**32**) reduziert, anschließend katalytisch Wasser eliminiert und die Doppelbindung von der Enoyl-ACP-Reduktase zu Butyryl-ACP (**34**) reduziert. Butyryl-ACP (**34**) wird in weiteren Durchläufen mit Malonyl-ACP (**29**) kondensiert und bildet schließlich Fettsäuren der allgemeinen Struktur **35** (Abb. 2.6, rechts).

Im Unterschied zur Fettsäurebiosynthese können die Kettenverlängerungen der Polyketidsynthese ohne vorherige Reduktion der β -Keto-Gruppen stattfinden (Abb. 2.6, links). Dadurch entstehen eine Vielzahl polyfunktioneller Verbindungen **36**, die durch Ringschlussreaktionen und Enolisierungen auch zu aromatischen Polyketiden weiterreagieren können. Die über den Acetat-Malonat-Weg entstandenen aromatischen Sekundärmetaboliten weisen eine charakteristische *meta*-Substitution der Hydroxyfunktionen auf.

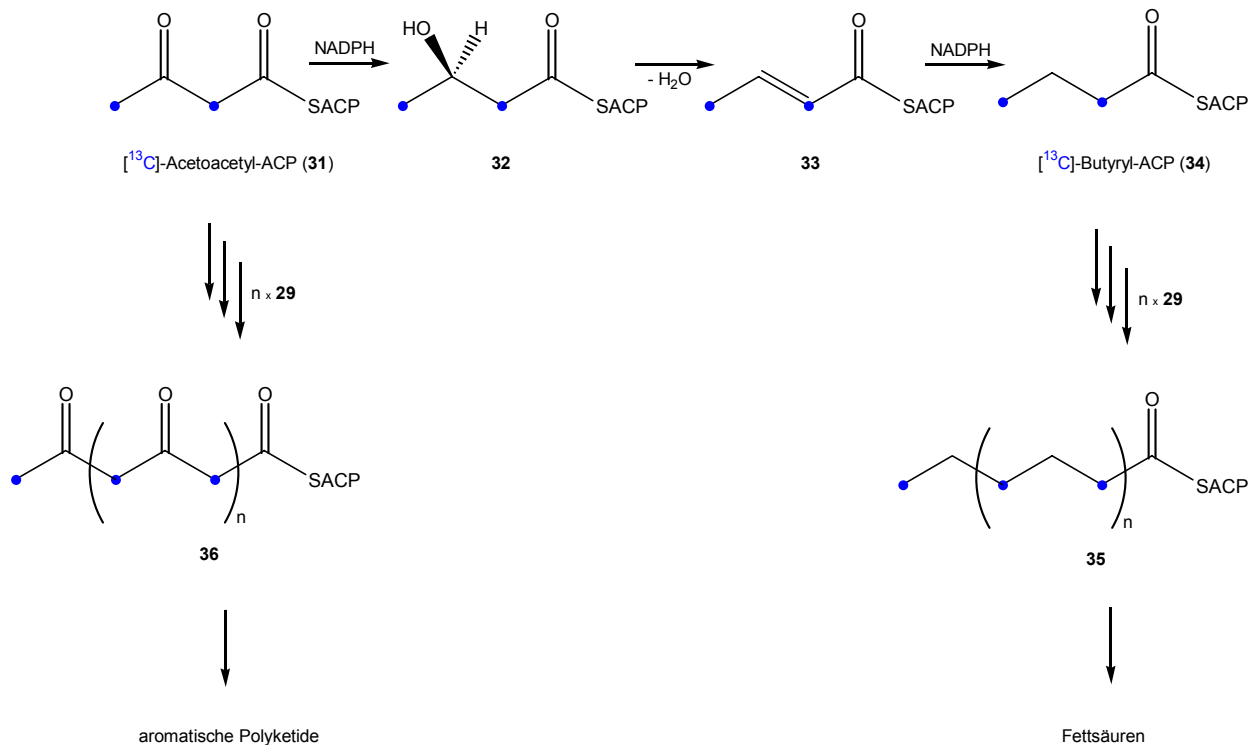


Abb. 2.6 Biosynthese von aromatischen Polyketiden und von Fettsäuren aus Acetoacetyl-ACP (31) mit Verfütterung von $[2-^{13}\text{C}]$ -Acetat (27)

Ob ein Metabolit durch den Polyketidweg entstanden ist, kann durch Verfütterung von einfach oder doppelt ^{13}C -markiertem Acetat an den Organismus untersucht werden.^{25,26}

Abb. 2.7 zeigt am Beispiel des Aflatoxins B_1 (8) das charakteristische Muster nach dem Einbau von ^{13}C -markiertem $[2-^{13}\text{C}]$ -Acetat in der Biosynthese von Sekundärmetaboliten, die über den Polyketidweg hergestellt werden. Man erkennt die immer wiederkehrenden C_2 -Einheiten aus einem ^{13}C - und einem unmarkierten Kohlenstoff.¹⁴

Ist dieses Muster unterbrochen, so muß während der Polyketid-Biosynthese ein C-C-Bindungsbruch stattgefunden haben (wie für den Aflatoxin B_1 -Biosynthesevorläufer Sterigmatocystin (37) gezeigt) oder es muß ein anderer Biosyntheseweg durchlaufen worden sein.

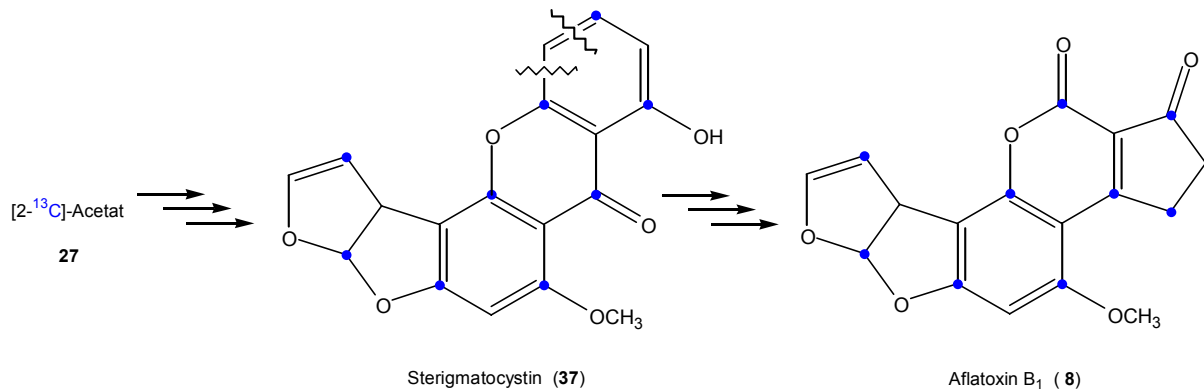


Abb. 2.7 Verfütterungsexperiment mit [2-¹³C]-Acetat zur Aufklärung der Biosynthese von Aflatoxin B₁ (8)

2.4 TERPENBIOSYNTHESE

Isoprenoide findet man in allen lebenden Organismen. Sie leiten sich vom C₅-Gerüst des Isopentenylidiphosphats ab und unterscheiden sich in der Anzahl der Wiederholung dieses Bausteins und ihrem Oxidationszustand. Sie entstehen entweder ebenso wie Fettsäuren und Polyketide aus Acetat-Einheiten (Kapitel 2.4.1) oder über einen Mevalonat-unabhängigen Weg (Kapitel 2.4.2).^{27,28}

2.4.1 ACETAT-MEVALONAT-WEG

Mit Hilfe von Acetoacetyl-S-CoA-Thiolase reagieren zwei Moleküle Acetyl-Coenzym A (27) in einer Claisen-Reaktion zunächst zu Acetoacetyl-Coenzym A (38), aus dem anschließend das 3-Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG, 39) gebildet wird. Dazu wird ein drittes Molekül 27 in Form einer Acyl-Carrier-Protein gebundenen Acetyl-Gruppe übertragen. Das entstandene HMG wird durch die HMG-CoA-Reduktase reduziert, Coenzym A abgespalten und mit NADPH zu Mevalonsäure (40) reduziert. Der C₆-Baustein 40 kann nach Phosphorylierung, Decarboxylierung und Wasserabspaltung in Isopentenylphosphat (IPP, 41) überführt werden, welches enzymatisch zu Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, 42) isomerisiert (Abb. 2.8).

Durch die Verknüpfung von IPP und DMAPP entsteht der C₁₀-Baustein Geranylphosphat (siehe Geraniol), aus welchem durch sukzessive

Kettenverlängerung Sesquiterpene (C_{15}), Diterpene (C_{20}), Sesterterpene (C_{25}) und Polyterpene (C_5)_n aufgebaut werden.^{29,30} Triterpene (C_{30}) und Tetraterpene (C_{40} , Carotinoide) bilden sich dagegen über einen Verdopplungsschritt jeweils aus zwei C_{15} bzw. C_{20} -Einheiten

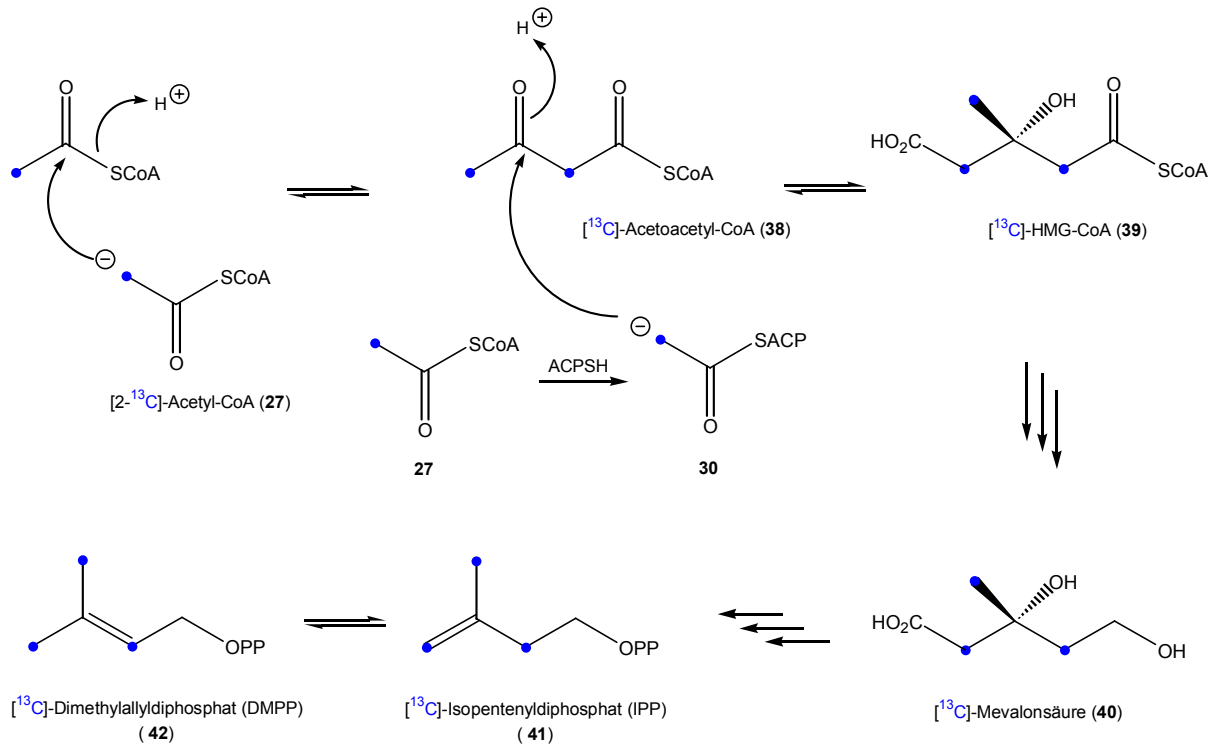


Abb. 2.8 Mevalonat-Weg der Terpenoid-Biosynthese mit Verfüterung von $[2-^{13}\text{C}]$ -Acetat (27)

2.4.2 MEVALONAT-UNABHÄNGIGER WEG NACH ROHMER^f

Seit der Aufklärung der Sterolbiosynthese in den 50er Jahren wurde angenommen, dass die Biosynthese von Isoprenoiden einheitlich über den Acetat-Malonat-Weg verläuft. Erst 1993 konnte *Rohmer*^{31,32,33} durch Verfüterungsexperimente an *Zymomonas mobilis* zeigen, dass es eine von Mevalonat unabhängige Isopren-Biosynthese gibt.^{34,35,36,37,38}

Brenztraubensäure (43) wird nach erfolgter Decarboxylierung mittels Thiamindiphosphat (TPP) in die Zwischenstufe 44 überführt (Abb. 2.9). Kondensation

^f Auch als „Triose-Pyruvat-Weg“ bezeichnet.

mit Glycerinaldehyd-3-phosphat (**45**) liefert 1-Deoxyxylulose-5-phosphat (**46**). **46** lagert sich über die Zwischenstufe **47** um in IPP (**41**) und DMAPP (**42**). Dabei wird **42** wahrscheinlich nicht durch Isomerisierung von **41**, sondern unabhängig davon gebildet.

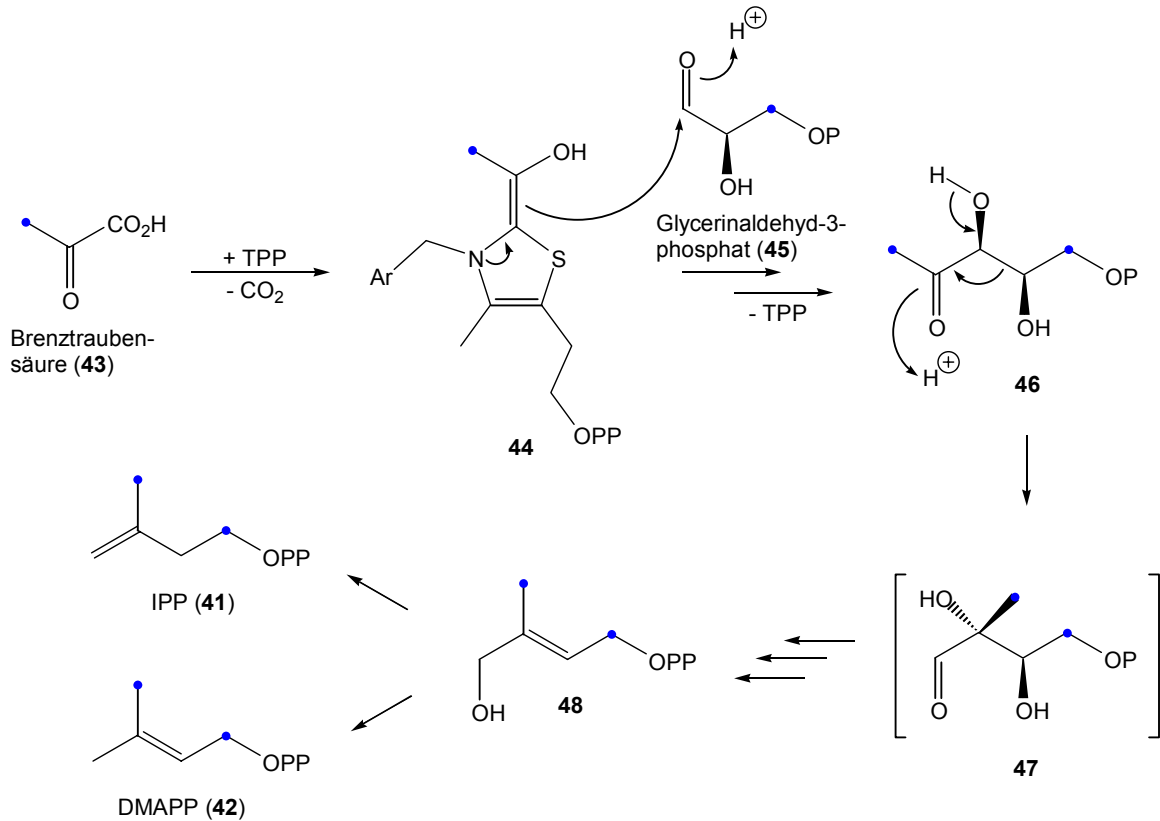


Abb. 2.9 Mevalonat-unabhängiger Weg nach Rohmer

In Abb. 2.9 ist der Biosyntheseweg anhand von [¹³C]-markiertem Pyruvat dargestellt. Hier wird der Unterschied zwischen den Markierungsmustern von IPP und DMAPP, die aus dem Acetat-Malonat-Weg und dem Weg nach Rohmer entstehen, deutlich.

In Höheren Pflanzen existieren in der Regel beide Terpen-Biosynthesewege nebeneinander.

3 MONTADIAL A

3.1 EINLEITUNG

3.1.1 PILZBESCHREIBUNG

Die Gattung *Bondarzewia* (Familie *Bondarzewiaceae*, Ordnung *Russulales*) umfasst nur wenige Pilze, zu denen u.a. der Bergporling (*Bondarzewia montana* (Qué.) Sing.) gehört. *B. montana* ist ein relativ seltener Pilz, der im Gebirge zwischen August und Oktober zu finden ist und der entweder als Saprophyt an abgestorbenen Stämmen oder als Schwächeparasit an Wurzeln von älteren Weißtannen, seltener an Fichten vorkommt. Die befallenen Bäume erkranken an Weißfäule.



Abb. 3.1 *Bondarzewia montana*

Der Fruchtkörper ist gelb- bis haselnussbraun und besteht aus fächerförmigen Hüten, die sich aus einem gemeinsamen Strunk entwickeln und dabei einen Durchmesser von bis zu 50 cm einnehmen können. Der Strunk selbst kann bis zu 15 cm lang und 5 cm dick werden.^{39,40}

Die schwach gelbliche Haut des Pilzes zeigt bei der Behandlung mit methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung eine intensiv gelbe Farbreaktion.⁴¹

3.1.2 CHROMOGENE AUS *BONDAZREWIA MONTANA*

*Sontag*⁴¹ isolierte aus zwei dicken Wurzelstrünken (350 g) des Bergporlings zwei charakteristische Chromogene des Pilzes. Da die Farbreaktion nur an der leicht gelblichen Oberschicht zu beobachten ist, wurde die Haut des Pilzes abgeschält und mehrfach mit Essigester extrahiert. Der resultierende Rückstand wurde HPL-chromatographisch aufgetrennt und ergab Montadial A (**9**) in einer Ausbeute von 8.6 mg. Es wurde noch ein weiteres Chromogen isoliert, dessen geringe Menge (0.3 mg) aber nur eine teilweise Charakterisierung durch Massenspektrometrie ($m/z = 234$) und UV-Spektroskopie ermöglichte und das *Sontag* als „Montadial B“ (**49**) bezeichnete. Neben den Montadialen A und B zeigte das Eluogramm der HPLC noch mindestens drei weitere Metabolite mit nahezu identischen UV-Spektren. Diese konnten jedoch nicht in einer für die Strukturaufklärung ausreichenden Menge isoliert werden.

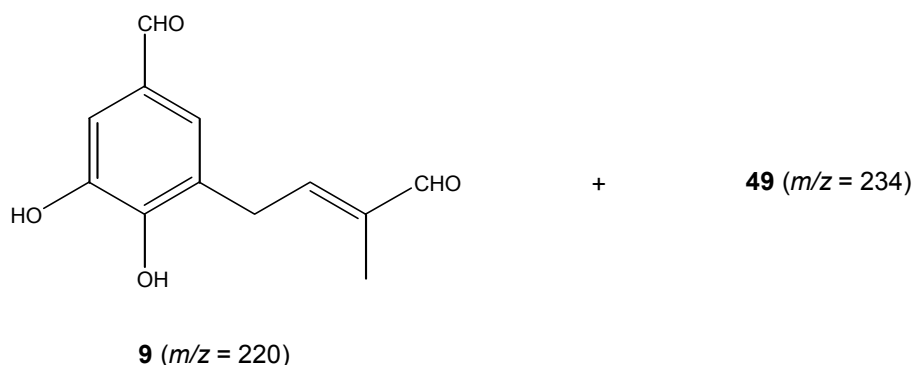


Abb. 3.2: Montadial A (**9**) und Montadial B (**49**)

3.1.3 BIOSYNTHESEVORSCHLAG FÜR MONTADIAL A (**9**)

Ausgehend von 4-Hydroxybenzoesäure (**20**) schlug *Sontag* folgenden Weg für die Biosynthese von Montadial A (**9**) vor. Eine Prenyltransferase alkyliert die 4-Hydroxybenzoesäure (**20**) mit Dimethylallyldiphosphat (**50**). Durch nachfolgende Hydroxylierung des Aromaten sowie Reduktion der Säurefunktion und Oxidation der Seitenkette könnte Montadial A entstehen (Abb. 3.3). Die angenommene Reihenfolge der Funktionalisierungsschritte ist spekulativ.

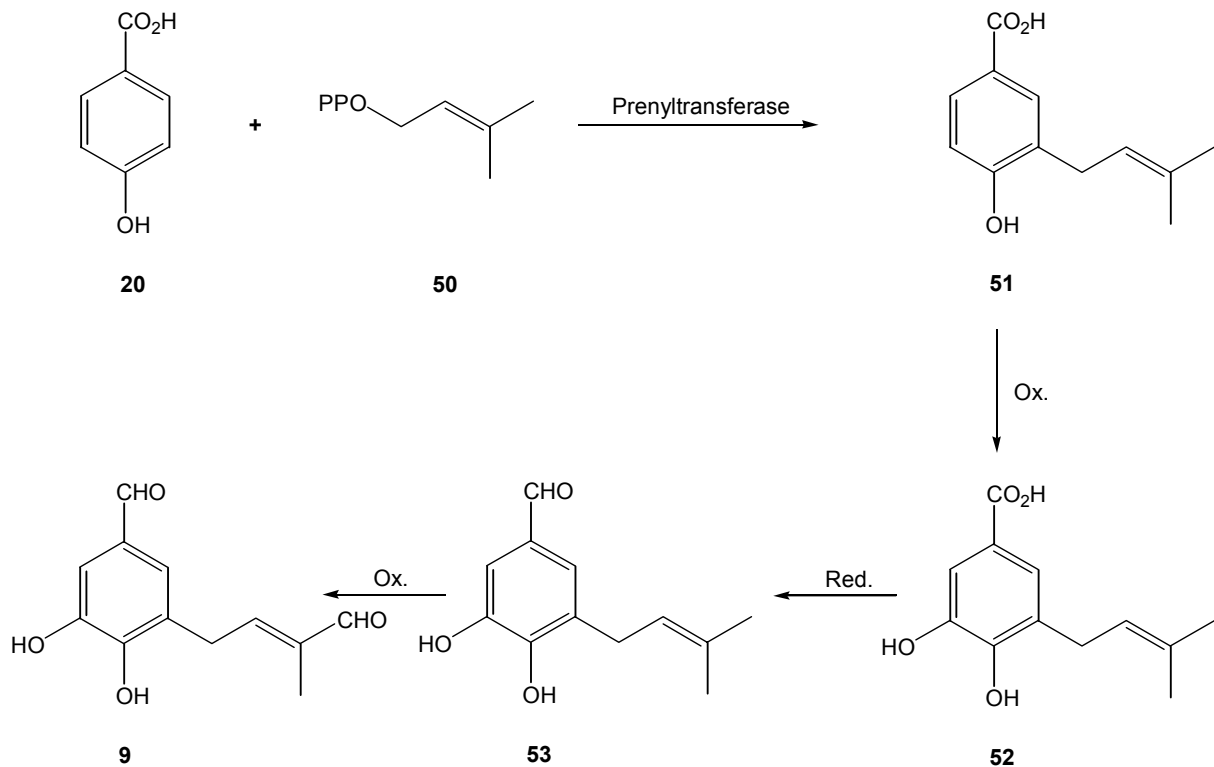


Abb. 3.3: Biosynthesevorschlag für Montadial A (9) nach Sontag⁴¹ (PP = Diphosphat)

3.1.4 BIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT VON MONTADIAL A (9)

Während im Agardiffusionstest gegenüber den getesteten Microorganismen keine Aktivität nachgewiesen werden konnte, zeigte Montadial A (9) gegen L1210-Zellen (lymphocytische Leukämie der Maus) bei Konzentrationen bis zu 10 µg/ml und gegen HL60-Zellen (promyelocytische menschliche Leukämie) bis zu 5 µg/ml eine starke cytotoxische Aktivität. Außerdem erwies sich der Pilzinhaltsstoff bei 50 µg/Rondelle als phytotoxisch gegen *Setaria italica* (Kolbenborstenhirse).

3.2 PROBLEMSTELLUNG

Um Material für vertiefende Studien hinsichtlich der biologischen Aktivität zur Verfügung zu stellen und die Richtigkeit der von Sontag postulierten Struktur für

Montadial A (**9**) abzusichern, wurde die Synthese des Naturstoffs angestrebt. Weiterhin sollte versucht werden, ausgehend von den bekannten Daten für Montadial B (**49**) zu einem Strukturvorschlag zu gelangen und diesen ebenfalls durch eine Synthese zu bestätigen.

3.3 SYNTHESE VON VERBINDUNGEN MIT OXYDIERTEN PRENYLSEITENKETTEN

Da der entscheidende Schritt der Synthese von Montadial A (**9**) in der Einführung der α,β -ungesättigten Aldehyd-Seitenkette liegt, soll einleitend ein kurzer Überblick über literaturbekannte Synthesen von Arylverbindungen mit α,β -ungesättigter Aldehyd-Seitenkette gegeben werden.

Dabei ist den meisten bekannten Synthesen der Retrosyntheseschnitt zwischen Arylsystem und Seitenkette gemeinsam (Abb. 3.4 a).

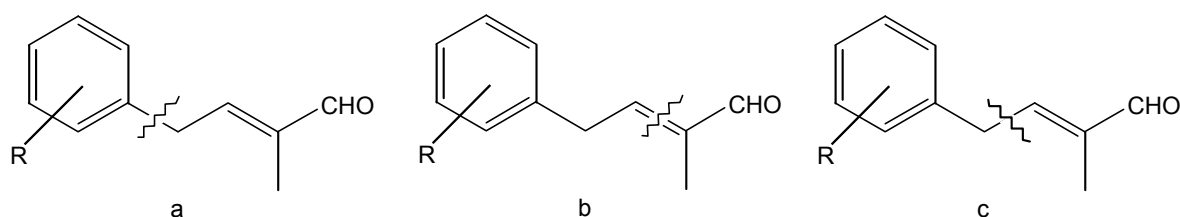


Abb. 3.4: Retrosyntheseschnitte bei der Synthese von oxoprenylierten Verbindungen

Methoden, die einen anderen retrosynthetischen Schnitt legen, zeigen Abb. 3.4 b und c. Sie sind durch eine geringere Flexibilität bezüglich der Substitution am aromatischen Ring gekennzeichnet und sollen deshalb in Kapitel 3.3.2 nur kurz angesprochen werden.

Im folgenden werden ausgewählte Beispiele der besprochenen Funktionalisierung vorgestellt.

3.3.1 KUPPLUNG VON ARENEN MIT FUNKIONALISIERTEN PRENYLRESTEN

Grundlegend unterscheiden sich die Synthesen darin, dass die in der Seitenkette enthaltene Sauerstofffunktion bereits mit der Kupplung in das Molekül eingebracht wird oder erst später durch allylische Oxidation entsteht.

3.3.1.1 KUPPLUNG VON ARENEN MIT EINER PRENYLEINHEIT UND NACHFOLGENDE ALLYLISCHE OXIDATION

Für die Einführung einer Prenyl-Seitenkette bieten sich verschiedene Möglichkeiten. (Poly)prenylierte Arene kommen häufig in der Natur vor und ihre Darstellung ist gut untersucht.^{42,43}

In Abb. 3.5 sind ausgewählte Methoden zur Prenylierung substituierter Aromaten zusammengefasst. So beschreiben *Hlubucek et al.*⁴⁴ die basische Phenolprenylierung mit Prenylbromid und Alkali durch mehrstündiges Erhitzen in absolutem Toluol. Nachteil der Methode sind die oft schlechten und nicht reproduzierbaren Ausbeuten.⁴⁵ Auch durch Citronen- oder Ameisensäure katalysierte Umsetzungen des Dimethylallylalkohols mit Phenolen verlaufen häufig nur in mäßigen Ausbeuten.⁴⁶

Die katalytische [1,3]-Umlagerung von Prenylarylethern zu *ortho*-prenylierten Phenolen kann durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung⁴⁷ erklärt werden. Sie wird z. B. durch die Silicate Montmorillonit^{48,49} und Florisil^{®50} katalysiert. In Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und -dauer entstehen in variablen Anteilen die entsprechenden Chromene.⁴⁸

Die von *Claisen*^{51,52} bereits 1912 zum ersten Mal beschriebene thermische [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylarylethern zu *ortho*-Allylphenolen gelingt in hohen Ausbeuten und wurde von *Murray*⁴² fast sechzig Jahre später auf (1,1-Dimethylallyl)arylether übertragen. Die benötigten Arylether können durch partielle Reduktion von (1,1-Dimethylpropargyl)arylethern gewonnen werden.

Wichtige moderne Methoden zur Synthese prenylierter Aromaten sind metallorganische Kupplungsreaktionen. So verläuft die Stille-Reaktion von Trialkylarylstannanen mit 3,3-Dimethylallylacetat⁵³, (3,3-Dimethylallyl)ethylcarbonat⁵⁴

oder anderen aktivierten Prenylverbindungen in der Regel in guten Ausbeuten. Auch wenn die Reaktion umgekehrt durchgeführt wird, d. h. Arylhalogenide mit Allylstannanen umgesetzt werden, erhält man gute Ausbeuten.⁵⁵ Nachteil beider Variationen ist die Verwendung toxischer Zinn-organischer Verbindungen.

Die Kupplungen von Aryllithium- und Aryl-Grignard-Verbindungen – meist in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer(I)-salzen – mit verschiedenen Allylverbindungen verlaufen überwiegend stereoselektiv und in guten bis hervorragenden Ausbeuten. Die metallorganischen Arylverbindungen sind aus aktivierten Aromaten oder Arylhalogeniden leicht zugänglich.⁹

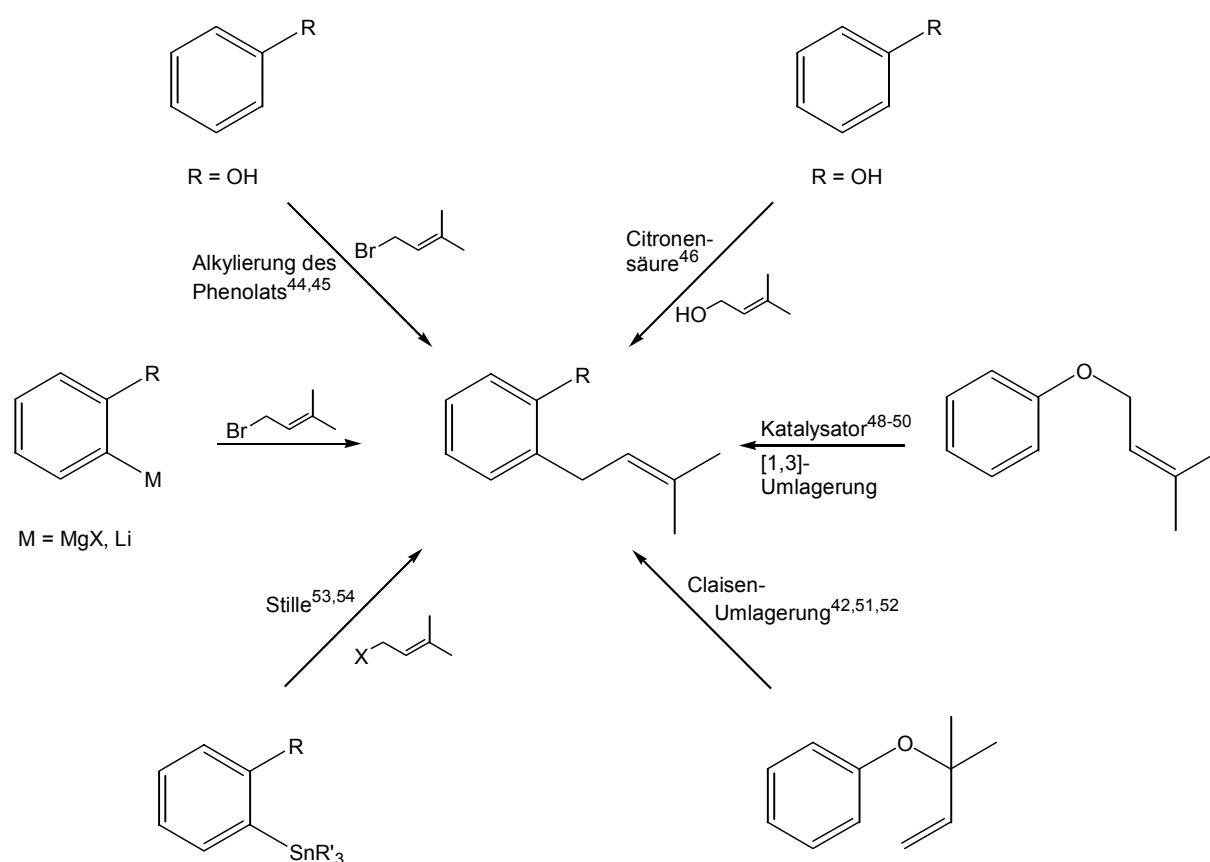


Abb. 3.5: Allgemeine Übersicht zur Einführung der Prenylseitenkette

Eine der wichtigsten Methoden zur Prenylierung ist die Einführung der Prenyleinheit als Elektrophil in Form des 3,3-Dimethylallylbromids (**55**) über metallorganische Kupplungsreaktionen.

⁹ Einen ausführlichen Lit.-Überblick über die Synthese prenyl. Verb. gibt die Arbeit von Lang⁴³, die sich eingehend mit der Einführung von Prenyleinheiten in Aren- und Chinonsysteme beschäftigt.

So mussten *Gulácsi*⁵⁶ et al. bei ihrer Synthese strukturanaloger Verbindungen des (-)-Cabenegrins A-I eine Prenyl-Seitenkette einführen (Abb. 2.6). Dabei gingen sie von verschiedenen Verbindungen des Typs **54** aus, die sie regioselektiv in 2-Position mit *n*-Buthyllithium lithiierten und durch nachfolgende Umsetzung mit 3,3-Dimethylallylbromid zu den entsprechenden Derivaten umsetzten. Die Oxidation zum Allylacetat **57** gelingt mit Selendioxid in Acetanhydrid. Daneben entsteht der Aldehyd **58**, der auch durch Hydrolyse des Acetats und anschließende Oxidation mit Mangandioxid erhalten werden kann.

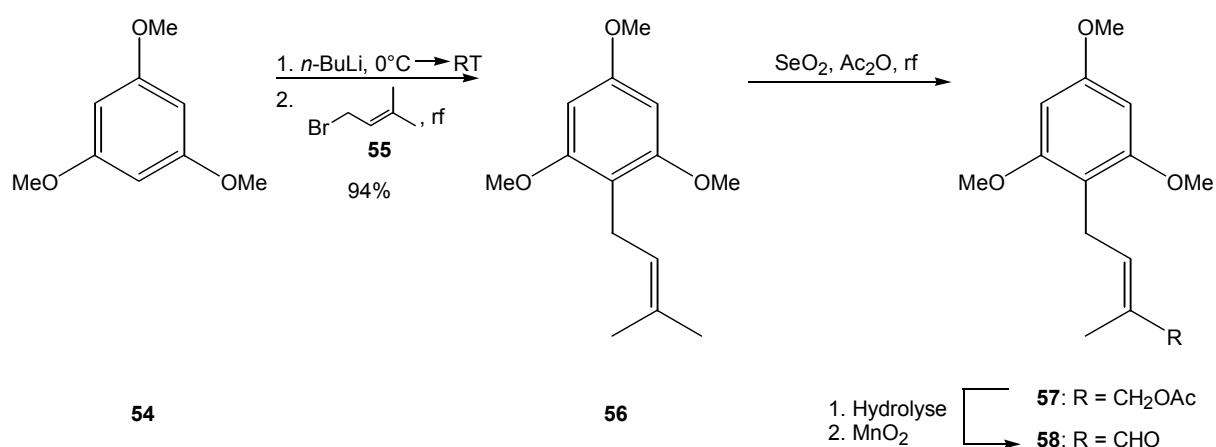


Abb. 3.6: Einführung der Prenylseitenkette und anschließend Allyloxidation nach *Gulácsi et al.* an einem ausgewählten Beispiel

Die Oxidation einer eingebrachten Prenylseitenkette mit Selendioxid ist die mit Abstand am häufigsten verwendete Methode zur Generierung des endständigen Aldehyds.^{57,58} Nach dem von *Sharpless*^{59,60} zu Beginn der siebziger Jahre postulierten Mechanismus entsteht dabei ausschließlich das *E*-konfigurierte Produkt. Am Beispiel der Strukturaufklärung von Arnottinin (**64**) durch Oxidation von Osthénol (**59**) nach *Ishii* und *Ishikawa*⁶¹ soll der Mechanismus gezeigt werden (Abb. 3.7). Es kommt zunächst zur *En*-Reaktion des Osthénols (**59**) mit dem Oxidationsmittel, der ein [2,3]-sigmatroper Shift der resultierenden allylselenigen Säure **61** folgt. Hydrolyse von **62** führt zum Allylalkohol **63**, der wie oben mit Braunstein oder anderen milden Oxidationsmitteln in den Aldehyd überführt werden kann. Durch eine Licht induzierte Isomerisierung des Allylalkohols **63** gelangten die Autoren zum *Z*-isomeren Allylalkohol **64**, der strukturell mit dem isolierten Naturstoff übereinstimmt.

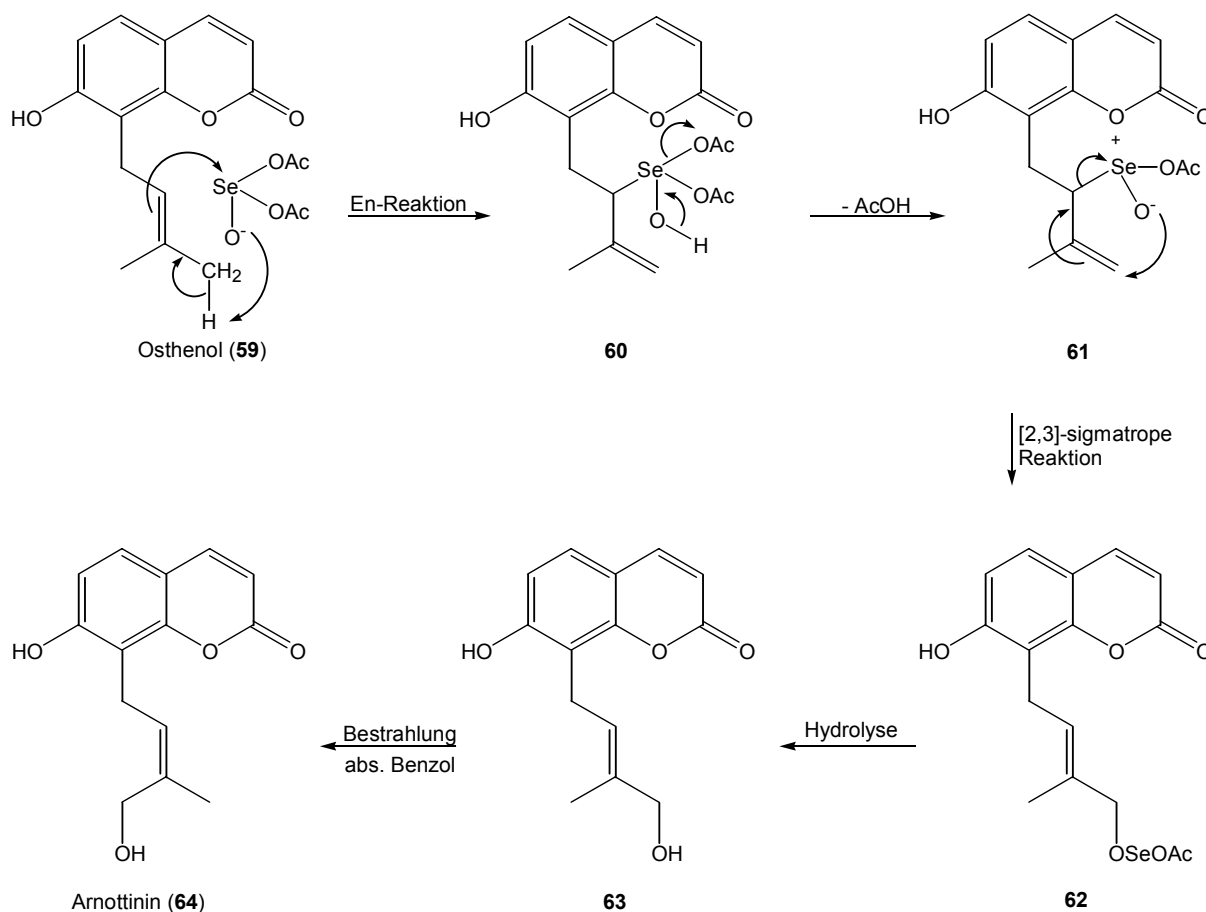


Abb. 3.7: Mechanismus der SeO₂-Oxidation von Osthenol nach *Sharpless*

Die von den japanischen Autoren verwendete Selendioxid-Oxidation einer bereits im Molekül vorhandenen Prenylseitenkette ist zwar die mit Abstand häufigste Methode zur Einführung von Sauerstoff in ω -Stellung, allerdings liegen die Ausbeuten am Allylalkohol meistens unter 50%. Ferner muß der Allylalkohol noch zum Aldehyd oxidiert werden.

3.3.1.2 KUPPLUNG VON ARENEN MIT BEREITS OXIDIERTEN PRENYLFUNKTIONEN

Moderne Synthesekonzepte verzichten auf die Oxidation mit Selendioxid und bringen die Oxofunktion bereits bei der Kupplungsreaktion in das Zielmolekül ein.

So entwickelten *Sato*⁶² und seine Mitarbeiter 1982 im Zuge ihrer Synthese von Co-Enzym Q₁₀ (**70**) eine neue Methode, den ω -Oxoprenylrest stereoselektiv in zwei

Schritten einzubringen (Abb. 3.8). Sie gingen vom entsprechenden Bromaromaten **65** aus, der zur Grignard-Verbindung umgesetzt, und unter Kupfer(I)chlorid-Katalyse bei -50°C mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**) in 77% Ausbeute zum *trans*-Allylalkohol **67** reagierte. Die Autoren wandelten den Allylalkohol **67** im Verlauf der Synthese in Bromid **68** um, aus dem nach weiteren Stufen das isomerenreine Co-Enzym Q₁₀ (**70**) zugänglich ist. Um die Konfiguration der Doppelbindung in der Seitenkette des Allylalkohols **67** festlegen zu können, wurde dieser mit Collins-Reagenz zum Aldehyd **69** oxidiert.

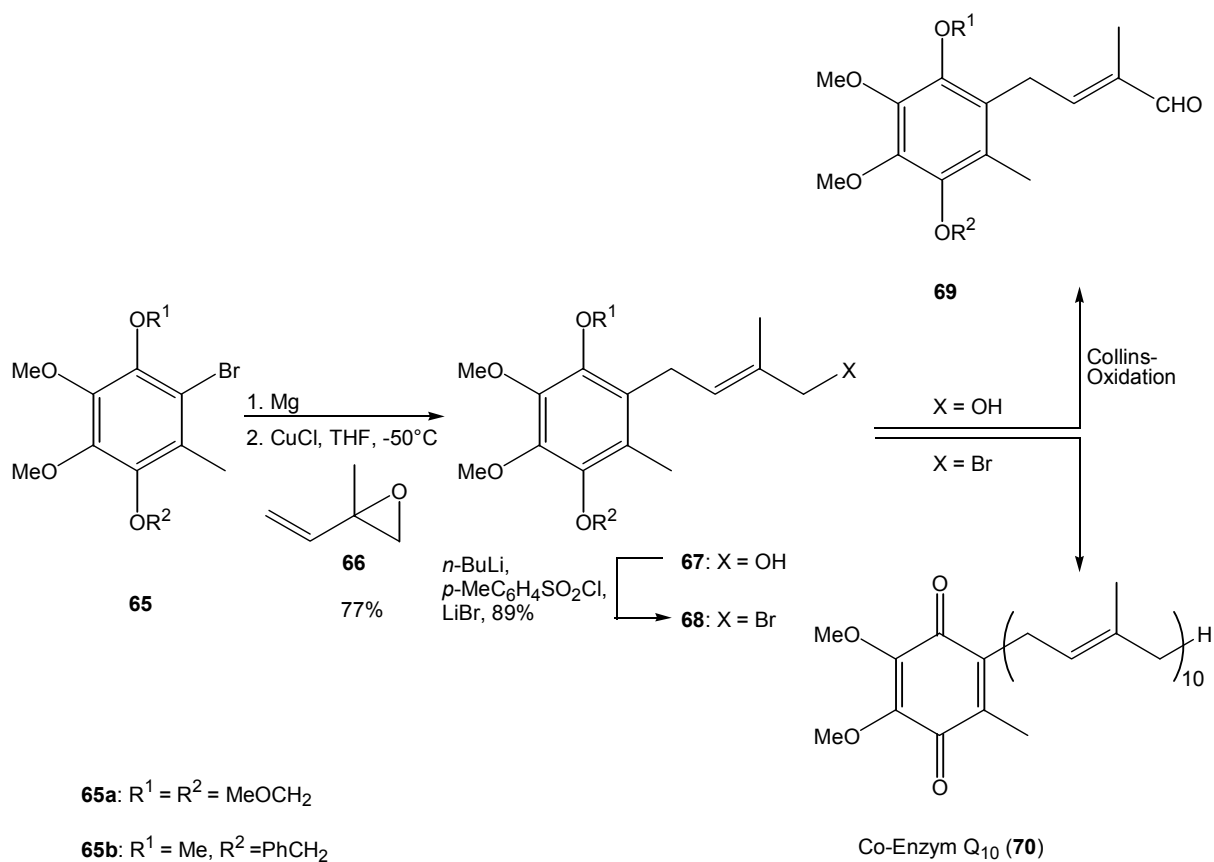


Abb. 3.8: Co-Enzym Q₁₀-Synthese nach Sato *et al.*⁶²

In der jüngeren Literatur finden sich immer mehr Beispiele für die Reaktion eines Arylhalogenids mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**), um oxidierte Prenylseitenketten direkt in ein Molekül einzuführen. Der Unterschied in der praktischen Durchführung der Reaktion liegt dabei in der Art des verwendeten Kupfer(I)-Katalysators. So finden Kupfer(I)-halogenide,^{63,64} zum Teil als Dimethylsulfidkomplexe,⁶³ ebenso wie Lithiumchlorocuprate^{47,65} ihre Anwendung. Die Ausbeuten der Reaktionen sind

durchgehend gut. In Kapitel 3.4.6.2 wird noch ausführlicher auf die verwendeten Katalysatoren eingegangen.

Palladium-katalysierte Reaktion von Aryliodiden und –triflaten mit Vinylepoxiden führen ebenfalls zu Allylalkoholen.^{66,67,68} Bei den Produkten überwiegt immer das *E*-Isomere. Allerdings sind die Überschüsse am *E*-Isomeren im Vergleich zur *Z*-Verbindung nur in wenigen Fällen deutlich.

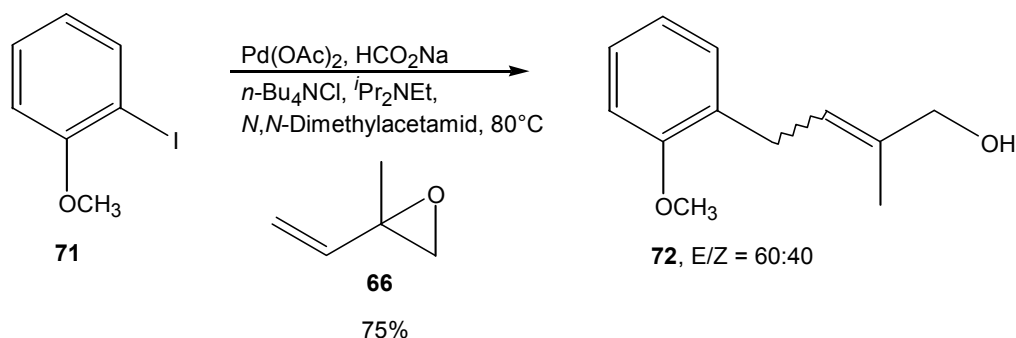


Abb. 3.9: Umsetzung von **71** mit 2-Methyl-2-vinylloxiran (**66**) unter Palladium-Katalyse

3.3.2 SYNTHESE OXOPRENYLICHTER ARYLVERBINDUNGEN NACH RETROSYNTHESESCHMATA B UND C IN ABB. 3.4

Im folgenden soll kurz auf die Synthese von oxoprenylierten Arylverbindungen eingegangen werden, die einen anderen Retrosyntheschnitt legen. Dazu gehört analog Abb. 3.4.b die Synthese über eine Wittig-Reaktion, die die Doppelbindung in der Seitenkette aufbaut, ebenso wie die Methode nach *Breitmaier*, die in Kapitel 3.3.2.2 vorgestellt wird.

3.3.2.1 WITTIG-REAKTION ZUM AUFBAU DER ALLYLISCHEN DOPPELBINDUNG

Birch und *Wright*^{69,70} veröffentlichten 1969 ihre Totalsynthese von Mycophenolsäure (**78**). Ausgehend von 4,6-Dimethylresorcin (**73**) gelangen sie in sieben Schritten zum Allylether **74**, der in einer Claisen-Umlagerung zur Allylverbindung **75** reagiert. Deren

Ozonolyse liefert den Aldehyd **76**, der eine Wittig-Reaktion mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionaldehyd eingeht und ausschließlich das entsprechende *E*-Isomere **77** liefert. Die weitere Synthese führt in drei Stufen zum Zielmolekül **78**. In weiteren Arbeiten zur Untersuchung der biologischen Aktivität von auch monocyclischen Derivaten von **78** wird zur Einführung der α,β -ungesättigten Aldehyd-Seitenkette immer wieder auf die Synthese nach *Birch* und *Wright* zurückgegriffen.^{71,72,73}

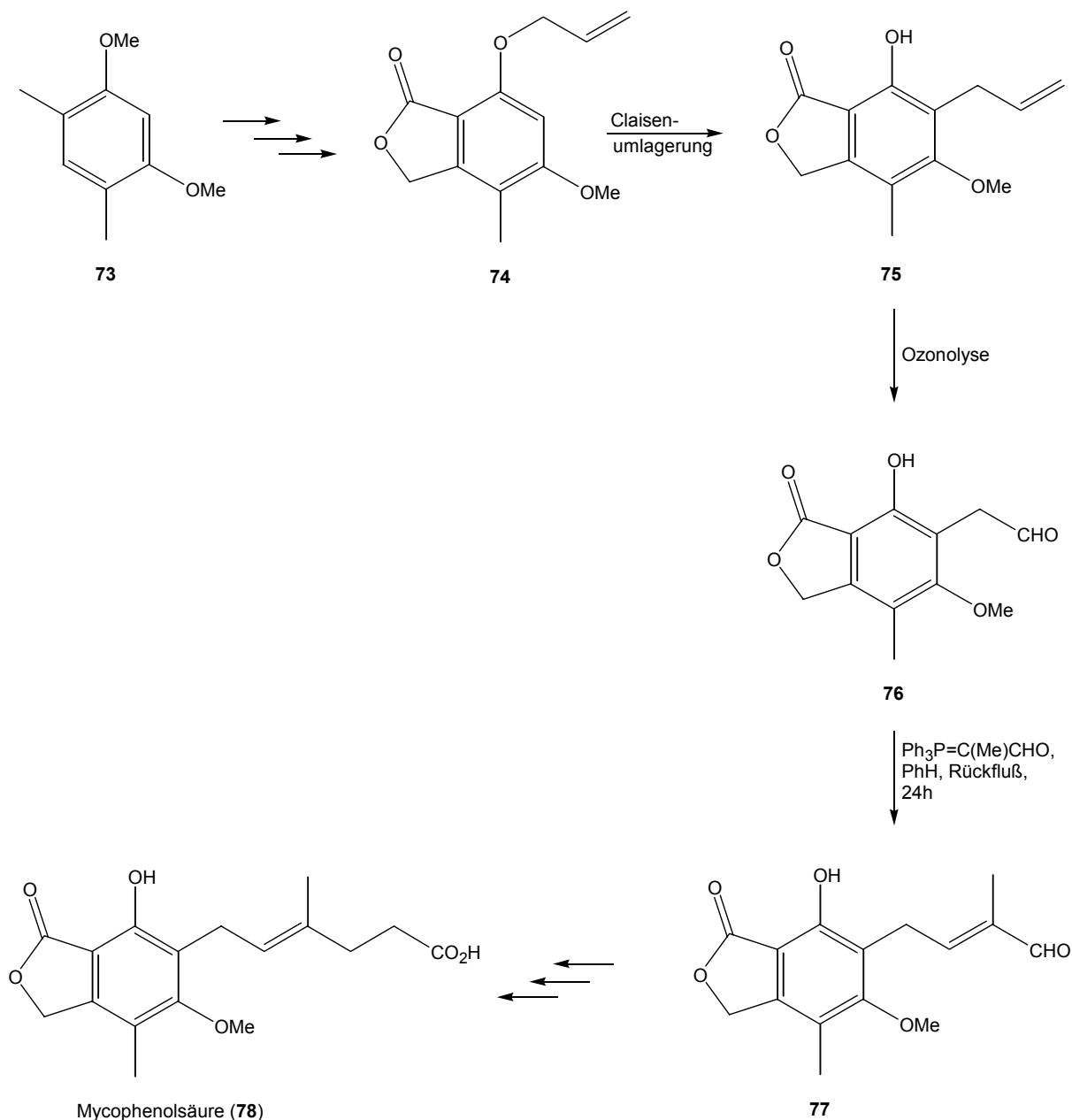


Abb. 3.10: Totalsynthese von Mycophenolsäure (**78**) nach *Birch* und *Wright*⁶⁹

3.3.2.2 3-(TRIMETHYLSILYLOXY)ACROLEIN-METHODE

Die Arbeitsgruppe um *Breitmaier*⁷⁴ entwickelte Mitte der achtziger Jahre eine Methode, um aus 3-(Trimethylsilyloxy)acrolein-Derivaten des Typs **80** durch Umsetzung mit Grignardverbindungen zu oxoprenylierten Verbindungen zu gelangen. Dabei wird zunächst das Natrium- oder Kaliumsalz eines Malondialdehyds **79** mit Chlortrimethylsilan zum Enoletheraldehyd **80** umgesetzt. Dieser reagiert stereoselektiv mit einer angebotenen Grignardverbindung zum *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Aldehyd **82**. Die Autoren verwenden zwar zum überwiegenden Teil Alkylmagnesiumhalogenide, im Falle von $R^1 = \text{Me}$ gelingt die Synthese aber ebenso mit Benzylmagnesiumchlorid und liefert in 62% Ausbeute die Zielverbindung 2-Methyl-4-phenylcrotonaldehyd.

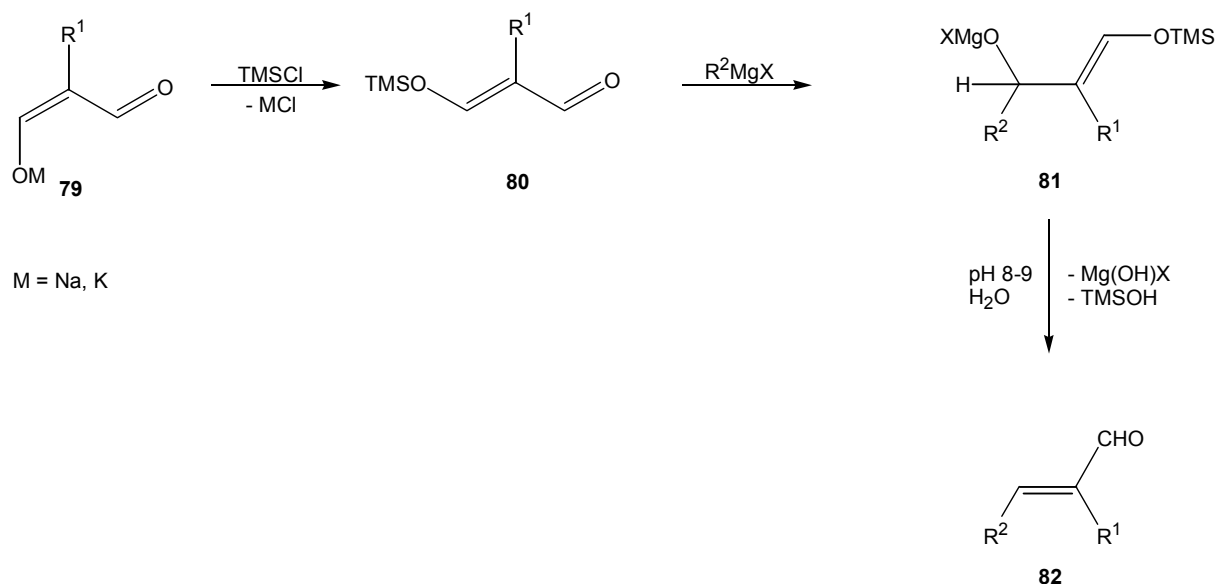


Abb. 3.11: Oxoprenylierung von Alkyl- und Benzylmagnesiumhalogeniden mit 3-(Trimethylsilyloxy)acroleinen; $R^1 = \text{Alkyl}$, $R^2 = \text{Alkyl, Benzyl}$

Die Umsetzungen verlaufen stereoselektiv, Hauptprodukte sind die *E*-Isomeren. Die Konfiguration der Doppelbindung lässt sich aus den Kopplungskonstanten ableiten. Am Beispiel von (*E*)- und (*Z*)-4-Phenyl-2-methyl-2-butenal (**83** und **84**) ist dies in Abb. 3.12 dargestellt. Für die *cis*-Verbindung beträgt die Kopplung zwischen dem ^{13}C der Aldehydfunktion und H-3 $^3J(\text{C},\text{H}) = 9.4$ Hz, während die *trans*-Verbindung mit $^3J(\text{C},\text{H}) = 7.2$ Hz eine kleinere Kopplung aufweist.

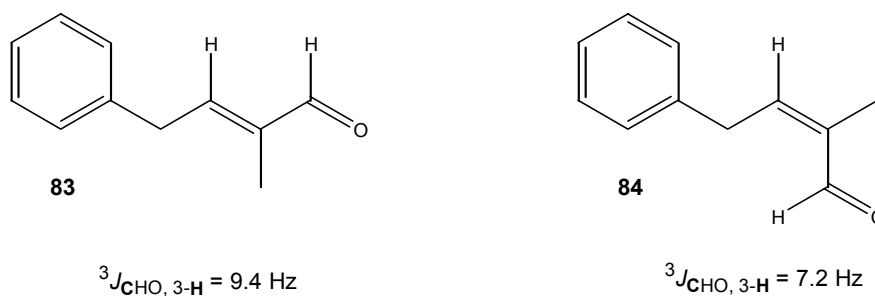
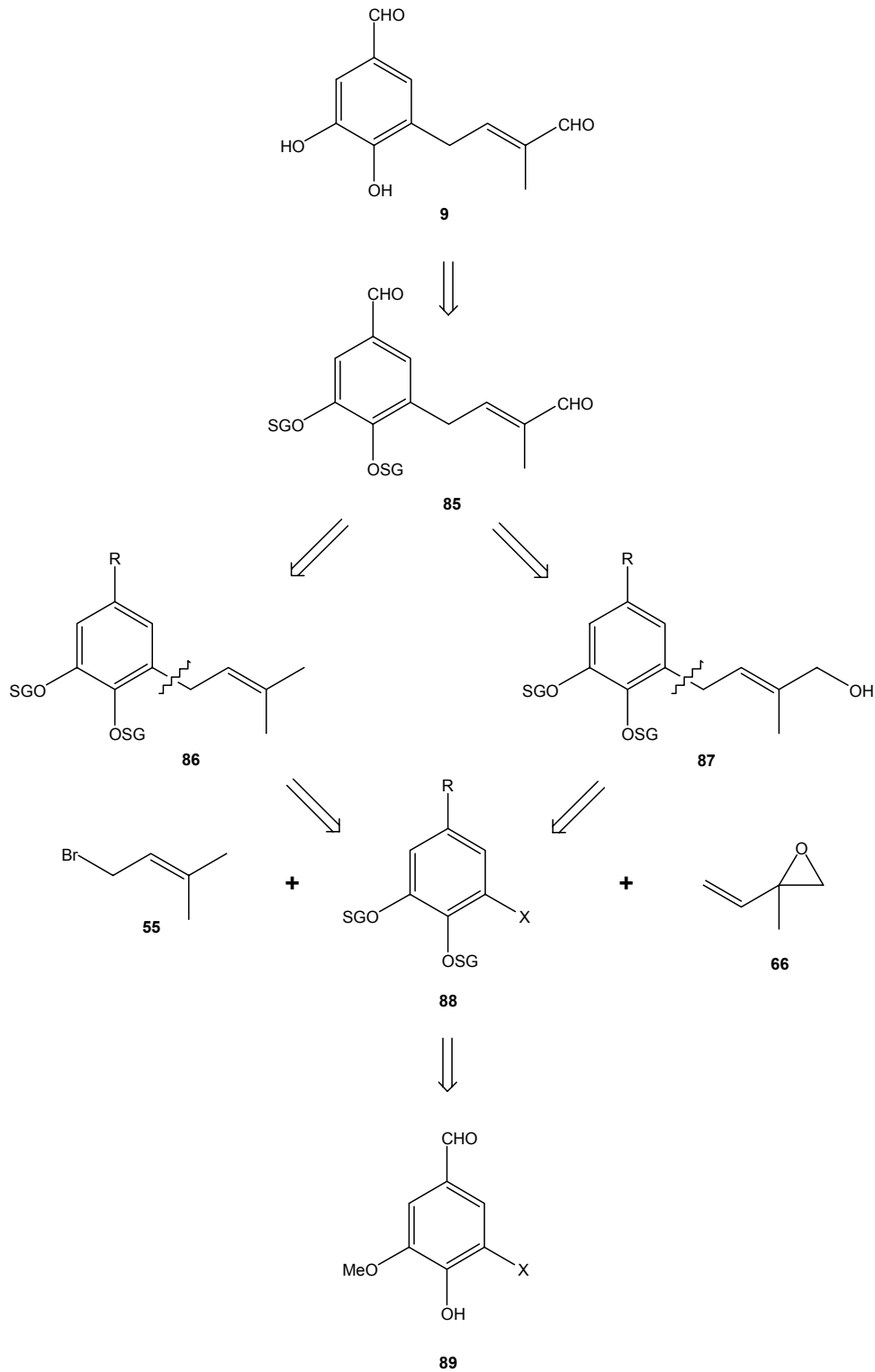


Abb. 3.12: Kopplungskonstanten von (*E*)- und (*Z*)-4-Phenyl-2-methyl-2-butenal (**83** und **84**)

3.4 EIGENE ARBEITEN**3.4.1 RETROSYNTHETISCHE ÜBERLEGUNGEN****Abb. 3.13:** Überlegungen zur Retrosynthese von Montadial A (9)

Zur Synthese von Montadial A (**9**) wird der retrosynthetische Schnitt zwischen Arylsystem und Prenylseitenkette gelegt. Ob die Seitenkette direkt über eine Umsetzung des entsprechenden 5-Halogenaromaten **88** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**), z. B. analog der vorgestellten Co-Enzym Q₁₀-Synthese nach Sato,⁶² eingebracht wird, oder die Oxidation nachfolgend durchgeführt wird, soll die Synthese zeigen. Als funktionalisierter Arylrest wird die entsprechend geschützte Dihydroxyhalogen-Verbindung **88** dienen, die aus 5-Halogenvanillin (**89**) durch Demethylierung und anschließender Schutzgruppeneinführung zugänglich sein sollte.

3.4.2 SCHUTZGRUPPENSTRATEGIE

Die Schutzgruppenstrategie zur Synthese von Montadial A (**9**) sieht eine Entschützung des Naturstoffs als letzte Stufe vor. Geschützt werden müssen die beiden Hydroxyfunktionen sowie der Aldehyd, für den sich eine Überführung in ein Acetal anbietet, das sehr mild wieder gespalten werden kann.⁷⁵

Aufgrund der Empfindlichkeit des oxidierten Prenylrestes gegenüber basischen, stärker wässrig-sauren und hydrogenolytischen Bedingungen und der hohen Labilität *ortho*-dihydroxylierter Ringsysteme gegenüber einer Oxidation zum chinoiden System, sollen Schutzgruppen, die eine dieser Bedingungen zur Abspaltung erfordern, von Beginn an aus den Überlegungen ausgeschlossen werden. Sinnvoll wäre eine Schutzgruppe, die unter Lewis-sauren Bedingungen oder anderen orthogonalen Bedingungen, wie z.B. Fluorid-induziert, und bei milden Temperaturen abgespalten werden kann.

Erste Versuche, die beiden Hydroxyfunktionen mit Silylschutzgruppen (TES, TBDMS) zu versehen, zeigen, dass die doppelte Silylierung aufgrund des sterischen Anspruchs nur in schlechten Ausbeuten durchzuführen ist.

In sehr viel besseren Ausbeuten gelingen mehrfache Alkylierungen. Die Entschützungsmethoden für Methylether sind jedoch zu drastisch, um mit der empfindlichen Seitenkette kompatibel zu sein, so dass 5-Iod- oder 5-Bromveratrumaldehyd als käufliche Edukte nicht in Betracht gezogen werden können. Für Isopropylschutzgruppen hingegen sind relativ milde Lewis-saure

Abspaltungsbedingungen publiziert worden, weshalb diese Schutzgruppe in der geplanten Synthese Einsatz finden wird.

3.4.3 ERSTE SYNTHESESTRATEGIE

3.4.3.1 SYNTHESE VON 2-(3-IOD-4,5-DIISOPROPOXYPHENYL)-[1,3]-DIOXOLAN (**93**)

Die Synthese beginnt mit der Demethylierung von 5-Iodvanillin (**90**) mit Bortribromid bei -78°C . In quantitativer Ausbeute erhält man 3,4-Dihydroxy-5-iod-benzaldehyd (**91**), der mit einem Überschuß Isopropylbromid in *N,N*-Dimethylformamid in den doppelten Isopropylether **92** überführt wird. Durch säurekatalysierte Umsetzung mit Ethylenglykol in Toluol am Wasserabscheider erhält man Verbindung **93** als vollständig geschützte Arylverbindung in guter Ausbeute.

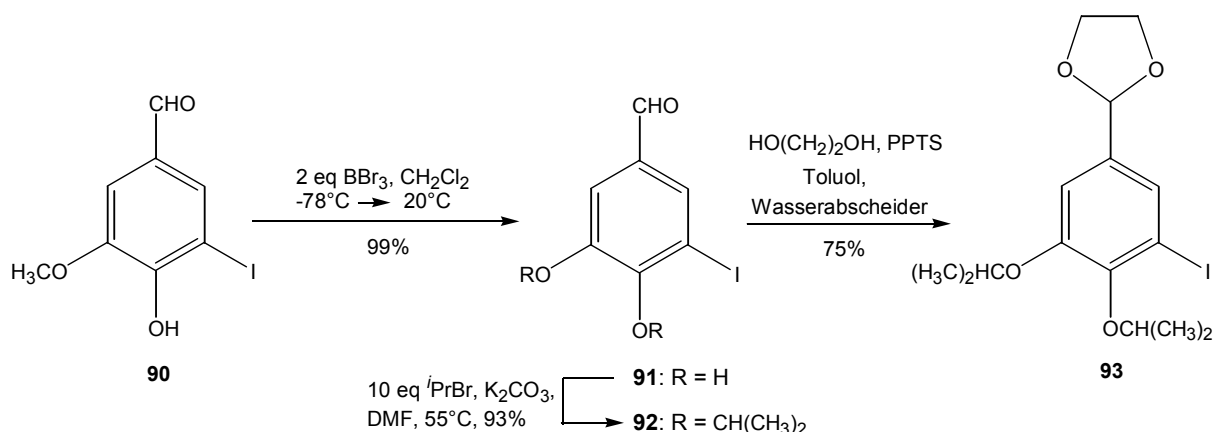


Abb. 3.14: Synthese des zweifach Isopropyl-geschützten Iodids **93**

93 wird im folgenden Schritt mit der Seitenkette verknüpft.

3.4.3.2 UMSETZUNG VON 2-(3-IOD-4,5-DI/SOPROPOXYPHENYL)-[1,3]-DIOXOLAN (**93**) MIT DIMETHYLALLYLBROMID (**55**)

Wie in Kapitel 3.3.1.1 besprochen, finden sich in der Literatur viele Beispiele für Synthesen von prenylierten Aromaten. An dieser Stelle soll eine Einführung der Dimethylallylgruppe über eine metallorganische Kupplung erfolgen. Versuche, Iodid **93** in das entsprechende Tributylstannan umzuwandeln, gelangen zwar Palladium-katalysiert in guten Ausbeuten, die Produkte können aber nur schwer vollständig vom überschüssigen Stannan getrennt werden. Aufgrund der bekannten Toxizität der Zinn-organischen Verbindungen wird auf die Durchführung einer Stille-Kupplung verzichtet.⁷⁶

Das geschützte Iodid **93** wird stattdessen in die Lithium- oder Grignard-Verbindung überführt und mit Dimethylallylbromid (**55**) umgesetzt. Die besten Ausbeuten werden erzielt, indem man zunächst das Iodid mit *n*-Butyllithium oder einem Grignard-Reagenz wie Isopropylmagnesiumbromid einem Halogen-Metall-Austausch unterwirft, um dann mit katalytischen Mengen eines Kupfer(I)-Salzes zum Cuprat zu gelangen. Das Cuprat reagiert nucleophil mit Dimethylallylbromid (**55**). Dabei kann zwar theoretisch auch das S_N2'-Produkt entstehen,⁶⁴ praktisch aber wird in keiner der auch nachfolgend beschriebenen Cu(I)-katalysierten Reaktionen das S_N2'-Produkt beobachtet. Die mit 71% beste Ausbeute an **94** erzielt man durch einen Halogen-Metall-Austausch mit frisch hergestelltem Isopropylmagnesiumbromid, dem eine Ummetallierung mit katalytischen Mengen Lithiumtetrachlorocuprat folgt. Das Cuprat wird sehr langsam mit einer Lösung von Dimethylallylbromid (**55**) in Tetrahydrofuran versetzt. Eine schnellere Umsetzung führt zu Ausbeuteverlusten.

Wird der Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium bei -78°C durchgeführt und analog der Grignard-Reaktion weitergeführt, beobachtet man ebenfalls keine S_N2'-Reaktion; die Ausbeute der Reaktion liegt aber mit 59% unter der der Grignard-analogen Durchführung.

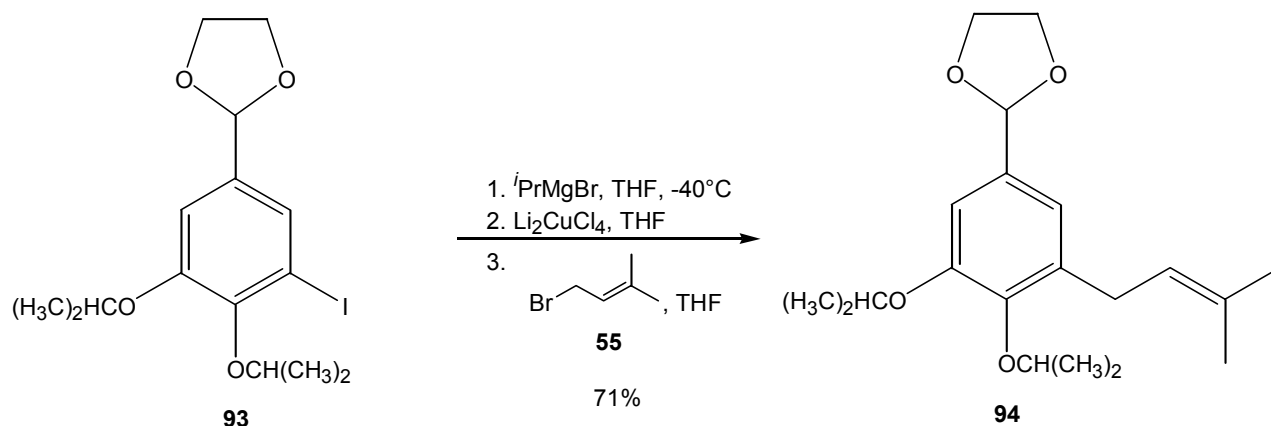


Abb. 3.15: Umsetzung des zweifach Isopropyl-geschützten Iodids **93** mit Dimethylallylbromid (**55**) zu **94**

3.4.3.3 ALLYLISCHE OXIDATION VON 2-[3,4-DIISOPROPOXY-5-(3-METHYL-BUT-2-ENYL)PHENYL]-[1,3]-DIOXOLAN (**94**)

Entsprechend der einleitend vorgestellten Synthesen α,β -ungesättigter Aldehyde aus prenylierten Aromaten, wird **94** einer Allyloxidation mit Selendioxid unterworfen. Dabei werden die dafür gebräuchlichen polaren Lösungsmittel Ethanol, Dioxan und auch Eisessig jeweils unter Rückfluß verwendet.⁷⁷ Allerdings entstehen bei der Verwendung von Dioxan und Eisessig unter Rückfluß komplexe Produktgemische. Auch bei der Verwendung des niedriger siedenden Ethanols erhält man mehrere Produkte, bei denen es sich aber nicht um die erwarteten allylhydroxylierten Verbindungen **95** oder **96** handelt (Abb. 3.16).

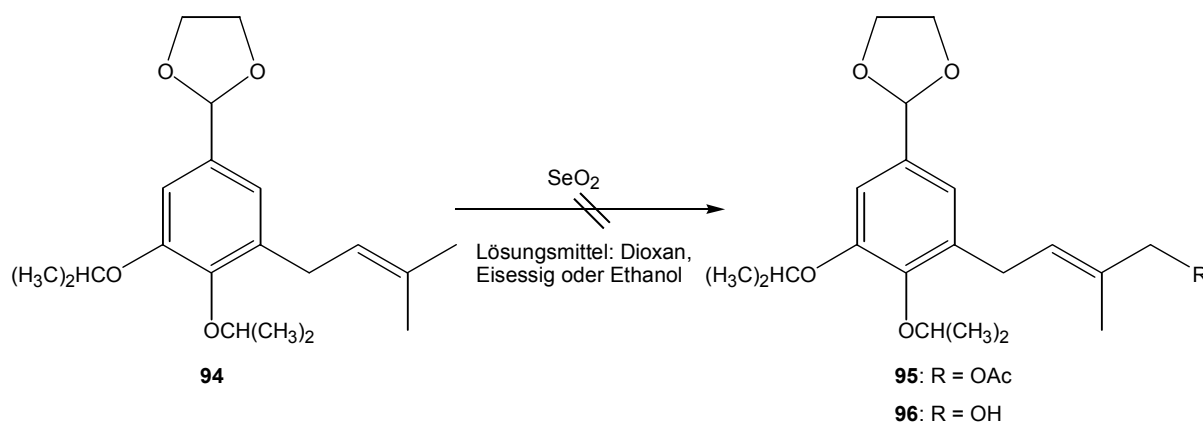


Abb. 3.16: Versuchte Oxidation der Prenylverbindung **94** mit Selendioxid in verschiedenen Lösungsmitteln

3.4.3.4 UMSETZUNG VON 2-(3-iodo-4,5-diisopropoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (**93**) MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (**66**)

Da der Weg über eine Allyloxidation der Prenylseitenkette nicht zum Ziel führt, soll analog der in der Einleitung vorgestellten Synthese von Sato⁶² eine Umsetzung von 2-(3-Iodo-4,5-diisopropoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (**93**) mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**) erfolgen. Dazu wird entsprechend den in Kapitel 3.4.3.2 beschriebenen Erfahrungen mit der Reaktionssequenz Isopropylmagnesiumbromid/Lithiumtetrachlorocuprat eine Umsetzung des Iodids **93** durchgeführt (Abb. 3.17). Umsetzungen mit anderen Cupraten (z.B. CuBr, 8%) liefern deutlich schlechtere Ausbeuten.

Die Katalysatormenge wird ohne Ausbeuteverluste bis auf 0.02 eq. herabgesetzt.

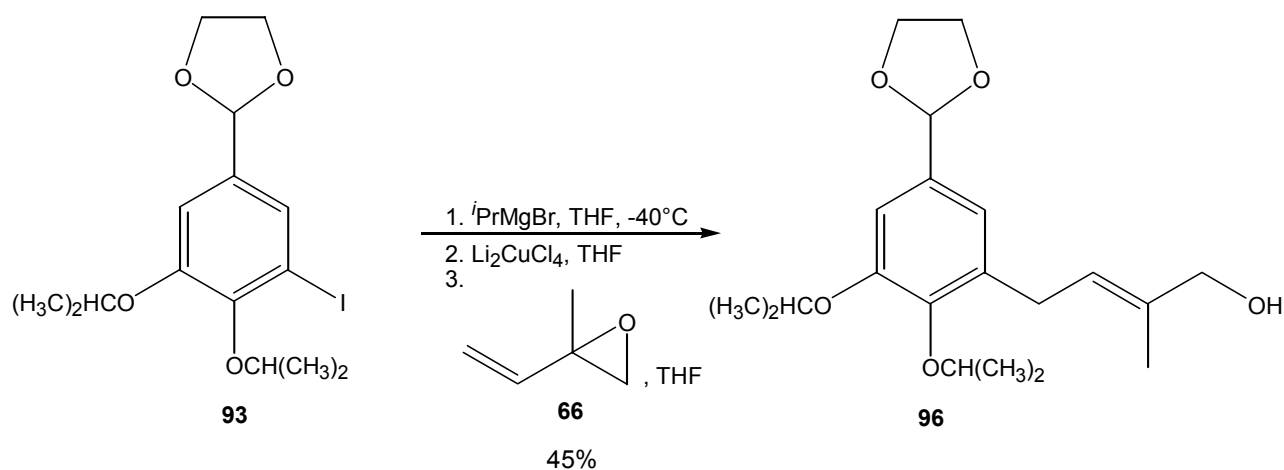


Abb. 3.17: Umsetzung des Iodids **93** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**)

Die einleitend vorgestellte Palladium-katalysierte Umsetzung des Iodaromaten **97** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**) führt nicht zum gewünschten Produkt, dem entsprechenden Allylalkohol, sondern liefert den gesättigten Aldehyd **98** als Hauptprodukt in 50% Ausbeute (Abb. 3.18).

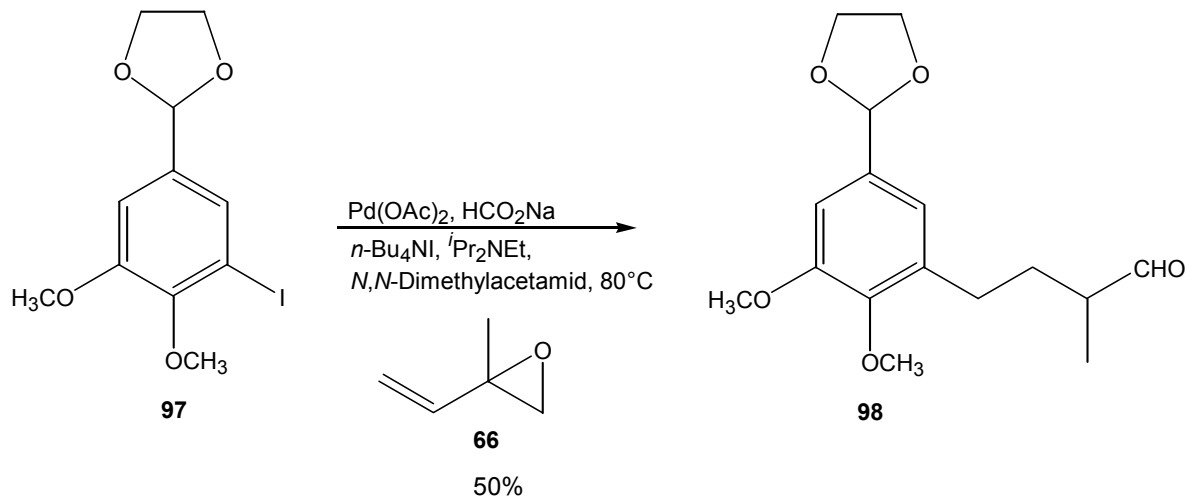


Abb. 3.18: Umsetzung des Iodids **97** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**) unter Palladium-Katalyse

Das ^{13}C -DEPT-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Produkts (Abb. 3.19) bestätigt die gesättigte Seitenkette mit zwei Methylengruppen bei 27.5 und 31.8 ppm. Zweidimensionale NMR-Spektroskopie ermöglicht die Zuordnung der Protonen und Kohlenstoffatome im 4-(5-[1,3]-Dioxolan-2-yl-2,3-dimethoxyphenyl)-2-methylbutyraldehyd (**98**).

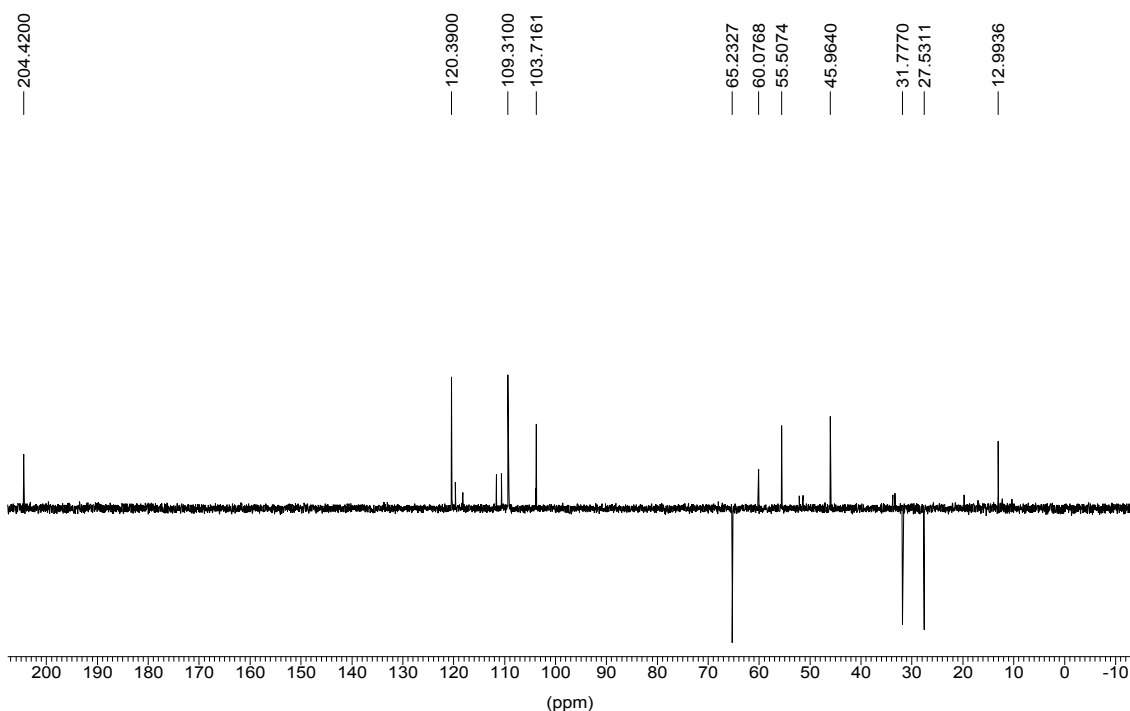


Abb. 3.19: ^{13}C -DEPT-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Produkts **98**

Der Donor-substituierte Iodaromat sollte einen optimalen nucleophilen Reaktionspartner für das aktivierte Epoxid bilden (Abb. 3.20) und zum erwarteten Allylalkohol reagieren. Der stattdessen beobachtete Verlauf der Reaktion ist durch eine Isomerisierung des Allylalkohols zum gesättigten Aldehyd zu erklären.

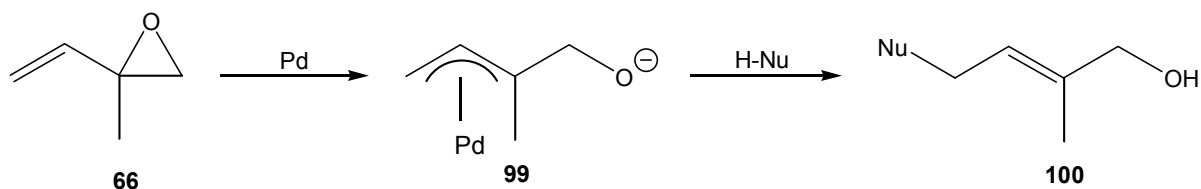


Abb. 3.20: Mechanismus der Palladium-katalysierten Synthese von Allylalkoholen aus Vinylepoxiden

3.4.3.5 OXIDATION DES ALLYLALKOHOLS **96**

Zur Oxidation des Allylalkohols **96** werden verschiedene Methoden herangezogen (Abb. 3.21). Die Reaktion mit Braunstein in siedendem Aceton liefert kein definiertes Produkt; nach der säulenchromatographischen Abtrennung der Nebenprodukte erhält man den Aldehyd in nur 10% Ausbeute. Laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle sehr gut verläuft dagegen die Oxidation mit Pyridiniumdichromat⁷⁷ in Dichlormethan zum Dialdehyd **102**.

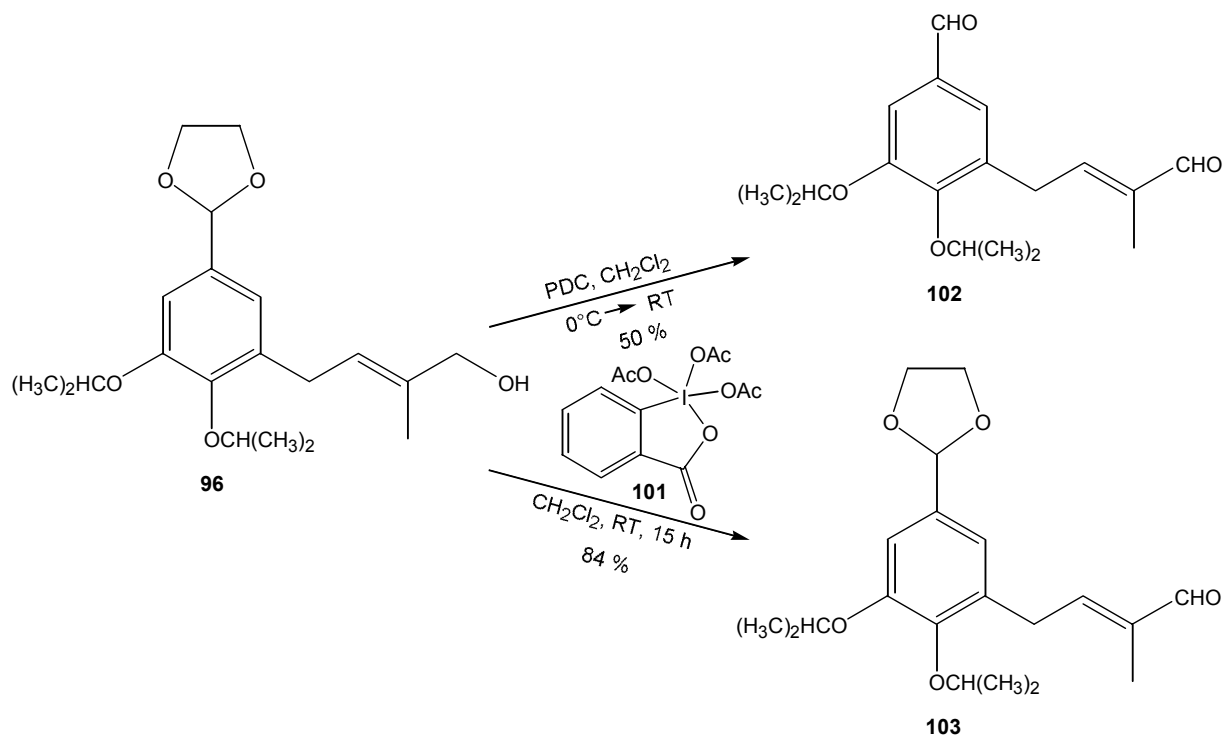


Abb. 3.21: Oxidation des Allylalkohols **96**

Die Ausbeute ist nach der Aufarbeitung nicht zufriedenstellend; man isoliert zwischen 38 und 50% des Produkts, wobei das Acetal bei der Aufarbeitung gespalten wird. Die Oxidation nach Ley^{78,79} verläuft nur unvollständig. Am besten geeignet ist das *Dess-Martin*-Periodinan⁸⁰ (**101**) in Dichlormethan, das mit 84% Ausbeute den Aldehyd **103** liefert.

Der geschützte Dialdehyd **103** stimmt trotz der beiden Isopropylether-Gruppen in den NMR-spektroskopischen Daten bereits gut mit Montadial A (**9**) überein (Abb. 3.22).

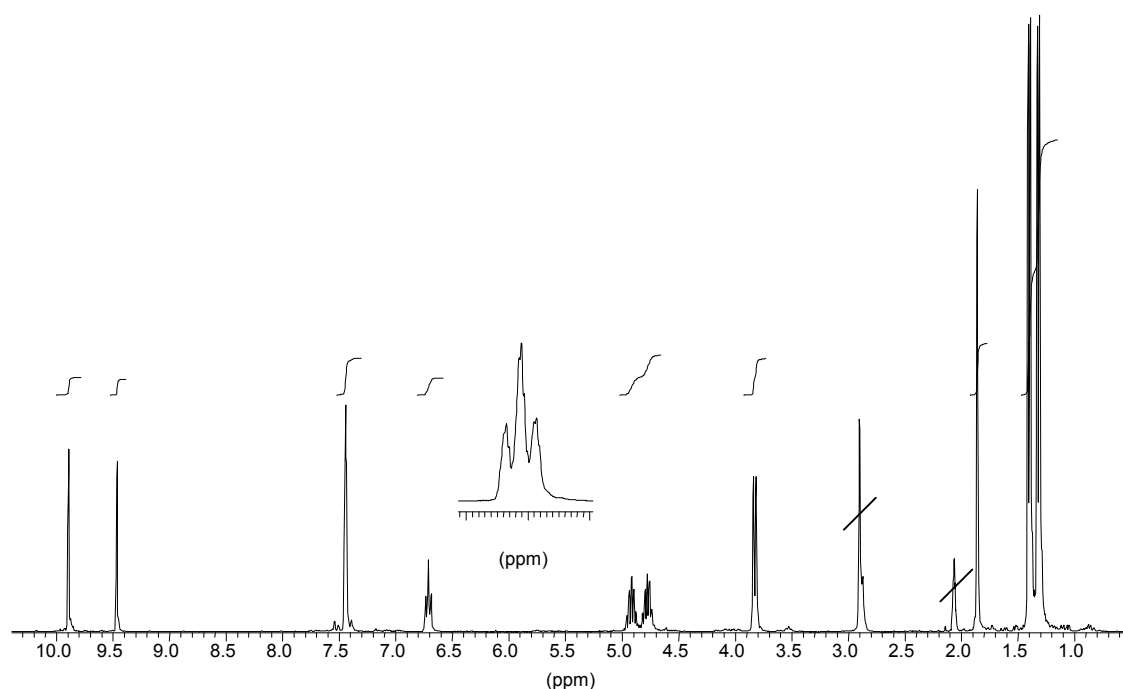


Abb. 3.22: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, [D]₆-Aceton) von 3,4-Diisopropoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**103**)

3.4.3.6 VERSUCHE ZUR ENTSCHÜTZUNG DER ISOPROPYLGESCHÜTZTEN MONTADIAL A-VORSTUFE **103**

Die Spaltung von aromatischen Isopropylethern ist eine bekannte Reaktion, die meist in hervorragenden Aubeuten verläuft. Für Arylsysteme, die wie die Montadial A-

Vorstufe **103** eine α,β -ungesättigte Seitenkette tragen, sind allerdings keine Beispiele bekannt.

Versuche mit Bortrichlorid⁸¹, Bortribromid⁸² und Aluminiumtrichlorid^{83,84} führen nicht zum Erfolg. Bei niedrigen Temperaturen (-78°C , -20°C , 0°C) und equimolaren Zusätzen der Lewis-Säuren kommt es zu keiner Reaktion. Die unabhängige Erhöhung der beiden Parameter Temperatur und Menge der zugesetzten Lewis-Säure führt zu einem nicht charakterisierbaren Produktgemisch. Es lassen sich bislang keine adäquaten Bedingungen finden, unter denen eine Entschützung erfolgreich verläuft. Die Zugabe von *n*-Tetrabutylammoniumiodid⁸⁵ verlief ebenfalls ergebnislos.

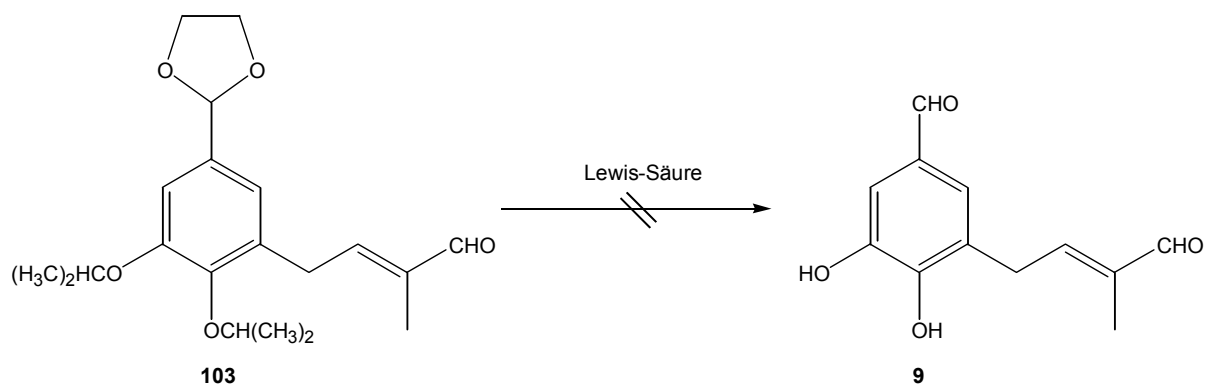


Abb. 3.23: Versuche zum Entschützen der geschützten Montadial A-Vorstufe **103**

Damit muß eine neue Schutzgruppenstrategie verfolgt werden.

3.4.4 NEUE SCHUTZGRUPPENSTRATEGIE

Ebenfalls Lewis-sauer, aber milder als Alkylether lassen sich Acetale spalten. Besonders die Verwendung von Methoxymethyl- und (2-Methoxyethoxy)methyl-Schutzgruppen hat sich in den letzten Jahren in zahlreichen Naturstoffsynthesen als vorteilhaft erwiesen.^{75,86} Diese lassen sich leicht über ihre reaktiven Chloriden in Alkohole einführen, wobei die Acetal-geschützten Alkoholen in hohen bis sehr hohen Ausbeuten entstehen. Ein besonderer Nutzen von Acetalschutzgruppen in dieser Synthese sollte in ihrer bekannten *ortho*-dirigierenden Wirkung auf

Alkyllithiumverbindungen liegen.^{87,88} Die saure Hydrolyse von Acetal-geschützten, *ortho*-(poly)prenylierten Phenolen ist ohne unerwünschte Nebenreaktionen möglich und wird in der Arbeit von Lang⁴³ ausführlicher diskutiert.

3.4.4.1 SYNTHESE DES IODIDS **106**

Da (2-Methoxyethoxy)methylchlorid im Vergleich zu Methoxymethylchlorid⁸⁹ leichter zugänglich ist, wird zunächst analog der ersten Strategie aus 3,4-Dihydroxy-5-iodbenzaldehyd (**90**) das zweifach (2-Methoxyethoxy)methyl-geschützte Iodid **104** eingesetzt.

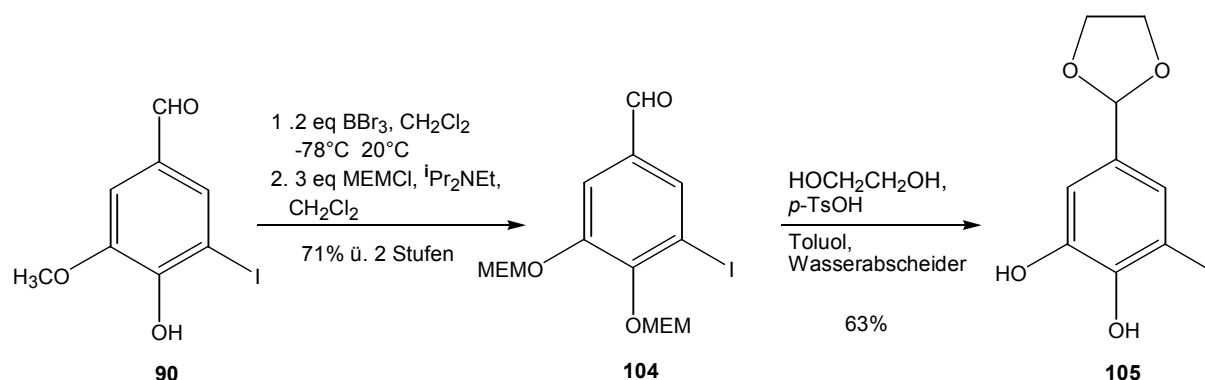


Abb. 3.24: Synthese von **104** und Bildung von **105** beim Versuch der Acetalisierung

Beim Versuch, die Aldehydfunktion in **104** mit Ethylenglykol unter sauer katalysierten Bedingungen in das Acetal zu überführen, ergeben sich erwartungsgemäß Schwierigkeiten. Beim Ringschluß zum Dioxolan wird Wasser frei, welches unter den gegebenen Bedingungen mit katalytischen Mengen Säure wiederum die beiden aliphatischen Acetale spaltet.^h So gelangt man in 63% Ausbeute zum bislang nicht beschriebenen 5-[1,3]-Dioxolan-2-yl-3-iodo-benzen-1,2-diol (**105**). Die Verbindung **105** ist ausgehend von der ungeschützten Dihydroxyverbindung **91** direkt nicht zugänglich.

^h Die Zugabe von Molsieb zur Reaktionslösung kann die Spaltung nicht vollständig verhindern.

Da das Schützen des Aldehyds **104** über ein Acetal nicht kompatibel mit dem Einsatz von (2-Methoxyethoxy)methyl-Schutzgruppen für die beiden Hydroxygruppen ist, soll der Aldehyd in einen unreaktiven Ester überführt werden. Dazu eignet sich besonders die Methode von Yamada⁹⁰, nach der in einer Eintopfreaktion zunächst der Aldehyd durch nucleophilen Angriff des Methanolats in das entsprechende Halbacetal überführt wird, das dann vom anwesenden Iod zur Carbonylfunktion oxidiert wird. Man erhält den Methylester **106** in einer Ausbeute von 72%.

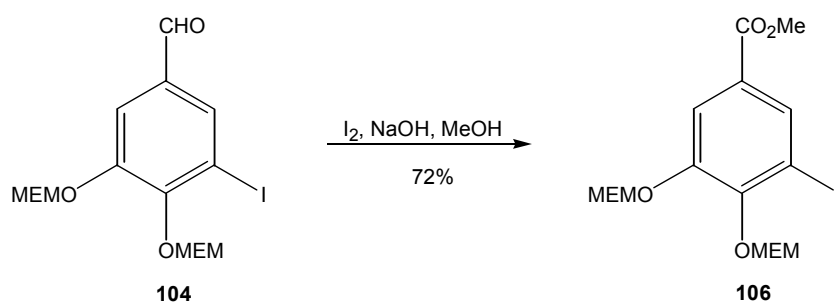


Abb. 3.25: Synthese des zweifach Acetal-geschützten Iodids **106**

3.4.4.2 UMSETZUNG DES IODIDS **106** MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (**66**)

Analog zu Kapitel 1.4.3.4 erfolgt die Umsetzung des Iodids **106** nach der Transmetallierung mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**). Die Ausbeute an Allylalkohol **107** ist mit 10% aber gering.

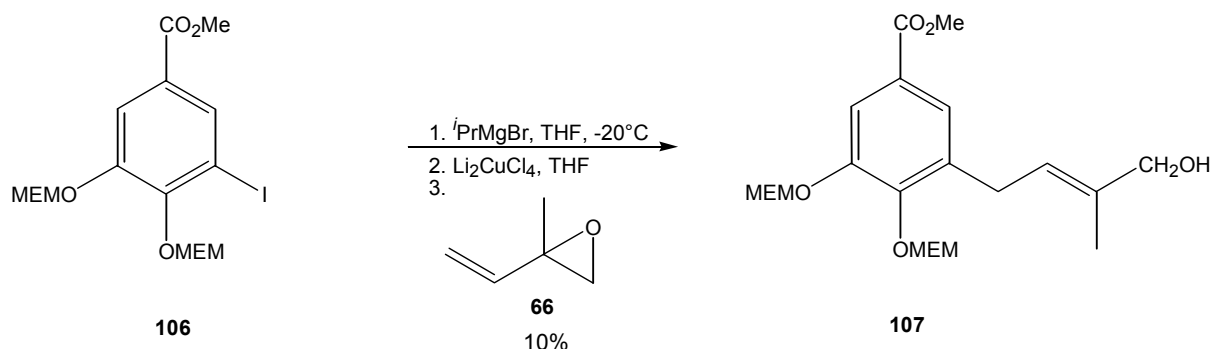


Abb. 1.26: Umsetzung des Iodids **106** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**)

Um zu untersuchen, ob die sterisch anspruchsvolle (2-Methoxyethoxy)methyl-Schutzgruppe für die geringe Ausbeute verantwortlich ist, werden die acetalgeschützten Iodide **108** und **109** hergestellt und analog mit dem Oxiran **66** umgesetzt (Abb. 3.27).

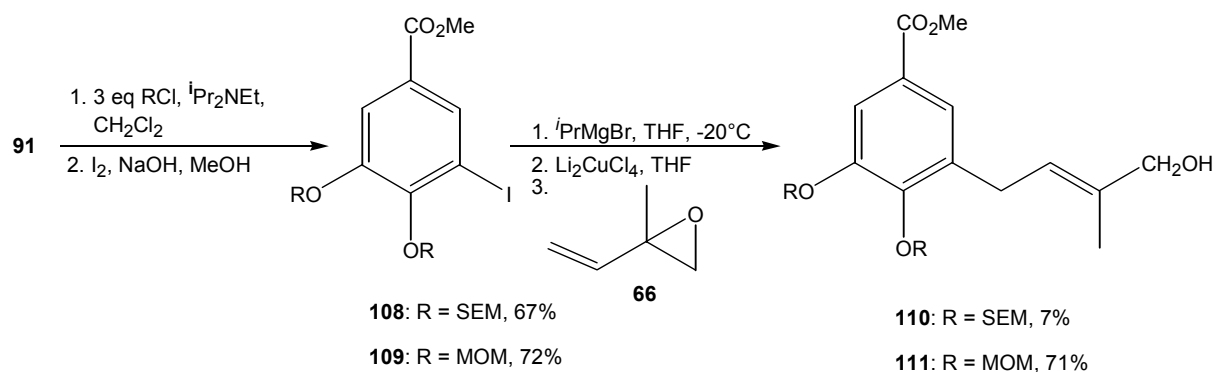


Abb. 3.27: Synthese der Iodide **108** und **109** und Umsetzung mit 2-Methyl-2-vinylloxiran (**66**)

Mit der zweifach β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl-geschützten Verbindung **108** erreicht man nur in geringer Ausbeute die Synthese des Allylalkohols **110**, während mit dem Methoxymethyl-geschützten Derivat **109** die Ausbeute an **111** auf 71% ansteigt. Offenbar überwiegt bei den Acetalschutzgruppen in der Reihenfolge SEM > MEM > MOM der sterische Effekt den *ortho*-dirigierenden Effekt.

Die Umsetzung des 3-Iod-4,5-bis(methoxymethoxy)benzoesäuremethylesters (**109**) mit Isopropylmagnesiumbromid/Lithiumtetrachlorocuprat und Dimethylallylbromid (**55**) gelingt in 56% Ausbeute. Die anschließende allylische Oxidation mit Selendioxid in Ethanol am Rückfluß führt im Unterschied zur Umsetzung von **94** zum Aldehyd, die Ausbeute liegt aber in allen Versuchen unter 20%.

3.4.4.3 VERSUCHE ZUR UMSETZUNG DES BROMARYL-DERIVATS **114** MIT 2-METHYL-2-VINYLOXIRAN (**66**)

An dieser Stelle sollte auch der Einfluß des eingesetzten Arylhalogenids auf die Umsetzung mit 2-Methyl-2-vinylloxiran (**66**) untersucht werden. Dazu wurde das

entsprechende Brom-Derivat hergestellt, das aus 3,4-Dihydroxybenzoesäure-ethylester (**112**) in zwei Stufen zugänglich ist. Während der Unterschied zwischen Ethyl- und Methyl-ester die Reaktivität nicht beeinflusst, hat das Halogen einen entscheidenden Einfluß. Selbst unter leichtem Erwärmen kann das zweifach Methoxymethyl-geschützte Brom-Derivat **114** nicht mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**) zur Reaktion gebracht werden (Abb. 3.28).

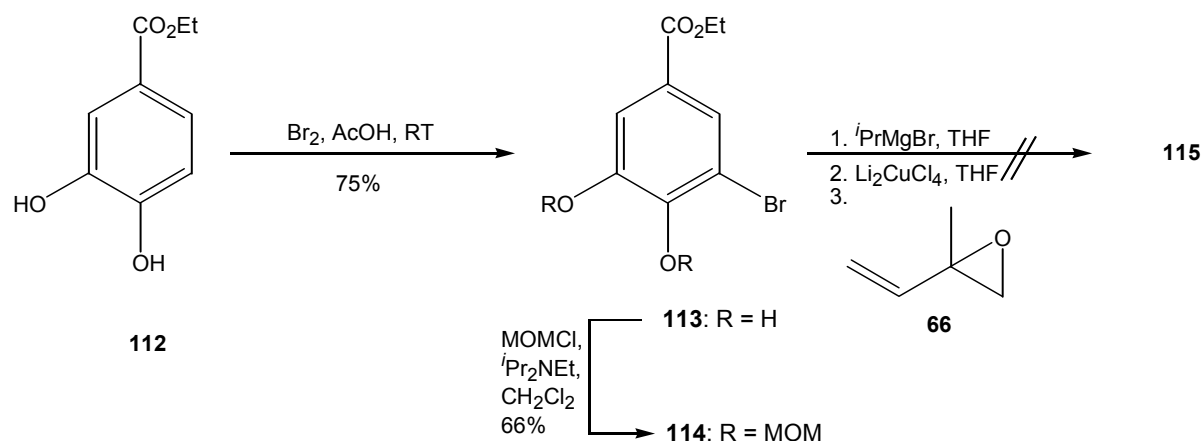


Abb. 3.28: Versuchte Umsetzung des Bromids **114** mit 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**)

3.4.4.4 SYNTHESE DER DIALDEHYDVORSTUFE **117**

Der Allylalkohol **111** kann durch Reduktion der Esterfunktion mit Diisobutylaluminiumhydrid unter bekannten Reaktionsbedingungen⁹¹ in den Dialkohol **116** überführt werden, der wiederum zweifach oxidiert wird und die geschützte Vorstufe **117** von Montadial A (**9**) liefert (Abb. 3.29). Die Braunstein-Oxidation liefert trotz wiederholter Zugabe von Mangandioxid und verlängerter Reaktionszeit immer einen Anteil an monooxidierter Verbindung, die chromatographisch abgetrennt werden muß und erneut zu **117** oxidiert werden kann. Deshalb wird auf die bereits zuvor eingesetzte Oxidation nach *Dess-Martin*⁸⁰ zurückgegriffen. Man erhält dabei **117** in einer Ausbeute von 72%.

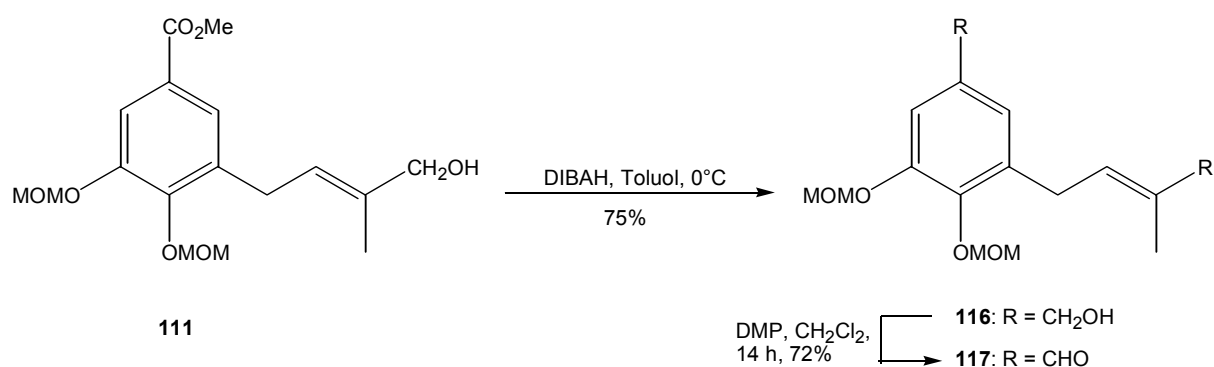


Abb.3.29: Synthese des geschützten Dialdehyds **117**

3.4.4.5 ENTSCHÜTZUNG DER MONTADIAL A-VORSTUFE **117**

Bei der Entschützung der zweifach Methoxymethyl-geschützten Verbindung **117** soll auf die zwar gängige, aber in diesem Fall ungeeignete Methode der sauren Hydrolyse mit konzentrierter HCl oder Trifluoressigsäure in wässrigem Methanol oder THF verzichtet werden.

Bei der Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in Isopropanol führt erst eine leichte Erhöhung der Temperatur zur Reaktion. Dabei wird das Produkt vermutlich zunächst gebildet, dann aber unter den Reaktionsbedingungen zersetzt; Montadial A (**9**) kann nicht isoliert werden. Stattdessen wird eine Entschützung versucht, bei der HCl *in situ* aus Acetylchlorid in Methanol oder Isopropanol⁹² generiert wird. Als einziges Produkt bei der Verwendung von Acetylchlorid/Isopropanol erhält man aber nicht das gewünschte, zweifach entschützte Produkt, sondern eine Verbindung **120**, die im ¹H- und im ¹³C-NMR-Spektrum nur noch eine Aldehydfunktion zeigt. Außerdem fehlt das für die Isoprenylkette charakteristische 2'-Proton (Abb. 3.30).

MONTADIAL A

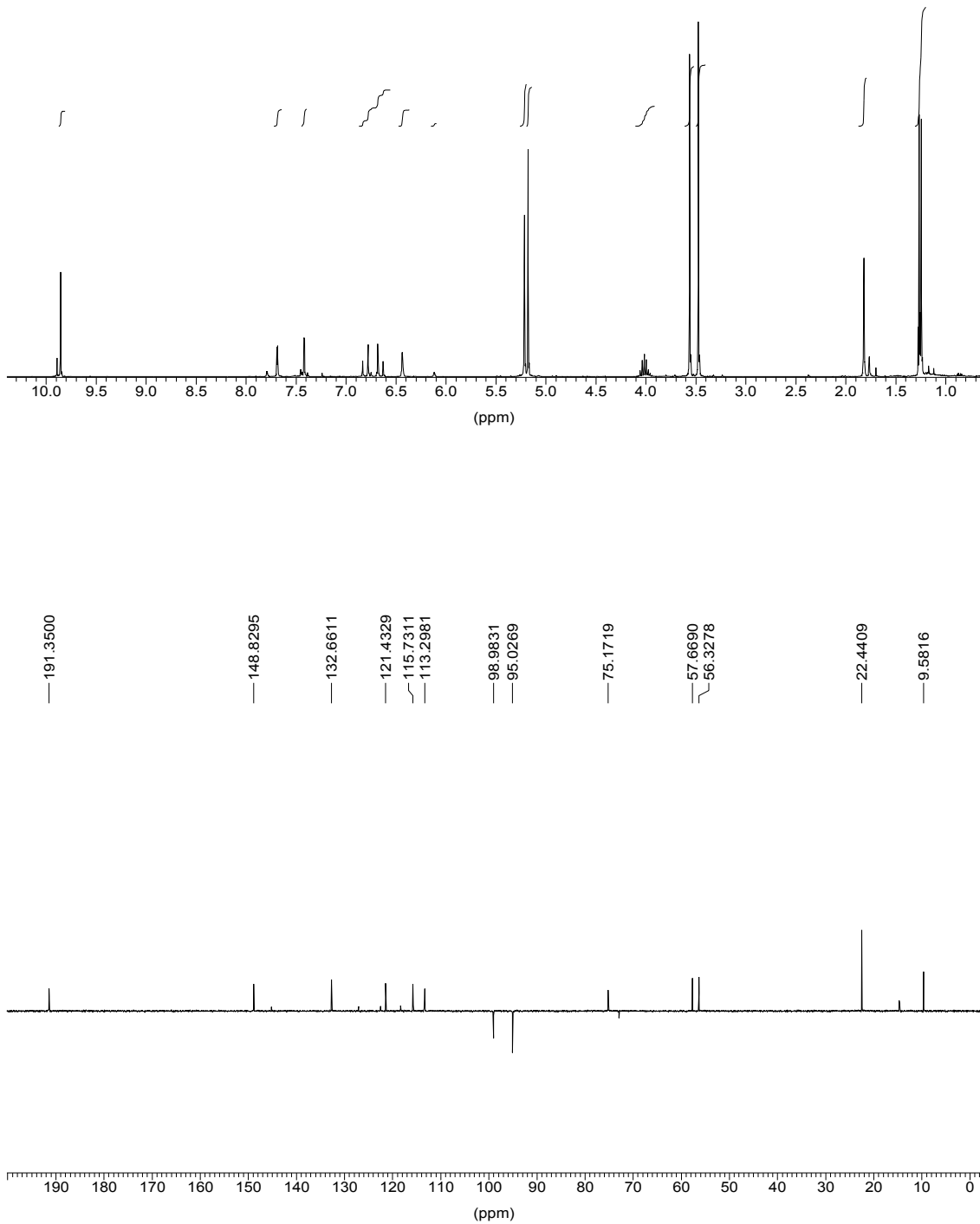


Abb. 3.30: $^1\text{H-NMR}$ - (300 MHz, CDCl_3) und $^{13}\text{C-DEPT-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von **120**

Aus den NMR-Experimenten und den massenspektrometrischen Untersuchungen, die einen Molekülionenpeak M^+ von $m/z = 350$ und die Summenformel $C_{19}H_{26}O_6$ liefern, läßt sich eine Isopropylgruppe, die an ein Sauerstoffatom gebunden ist, vermuten. Deshalb wird ein Angriff des Isopropylalkohols an die Seitenkette angenommen. Die Methylengruppe der Seitenkette fehlt. Es wird das Entstehen von 3,4-Bis(methoxymethoxy)-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**120**) vermutet. Ein Vergleich der experimentell bestimmten NMR-Daten mit berechneten Werten⁹³ untermauert zusätzlich die Struktur **120** (Abb. 3.31).

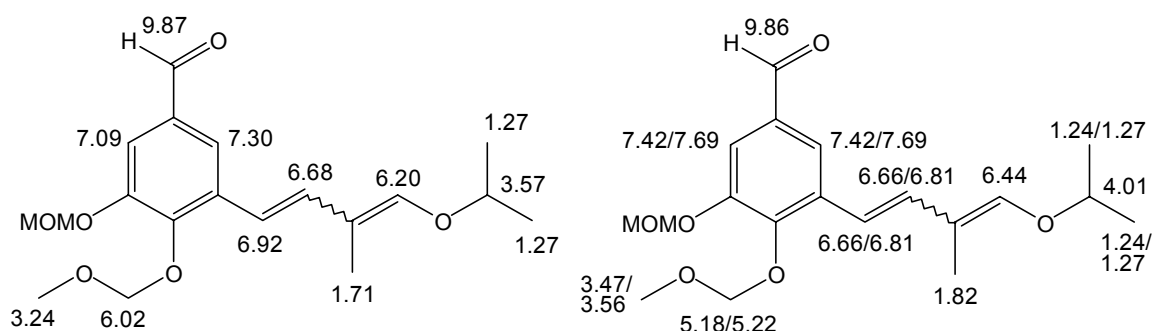


Abb. 3.31: Gegenüberstellung von theoretischen⁹³ (links) und gefundenen (rechts) ¹H-Verschiebungen (300 MHz, CDCl₃) von **120**

Mechanistisch sollte im ersten Schritt eine Protonierung der Aldehydfunktion von 3,4-Bis(methoxymethoxy)-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**117**) erfolgen. Nachfolgend kann sich Isopropanol anlagern, wobei das Halbacetal **119** entsteht. Säurekatalysierte Eliminierung von Wasser aus **119** führt zum Dienolether **120**.

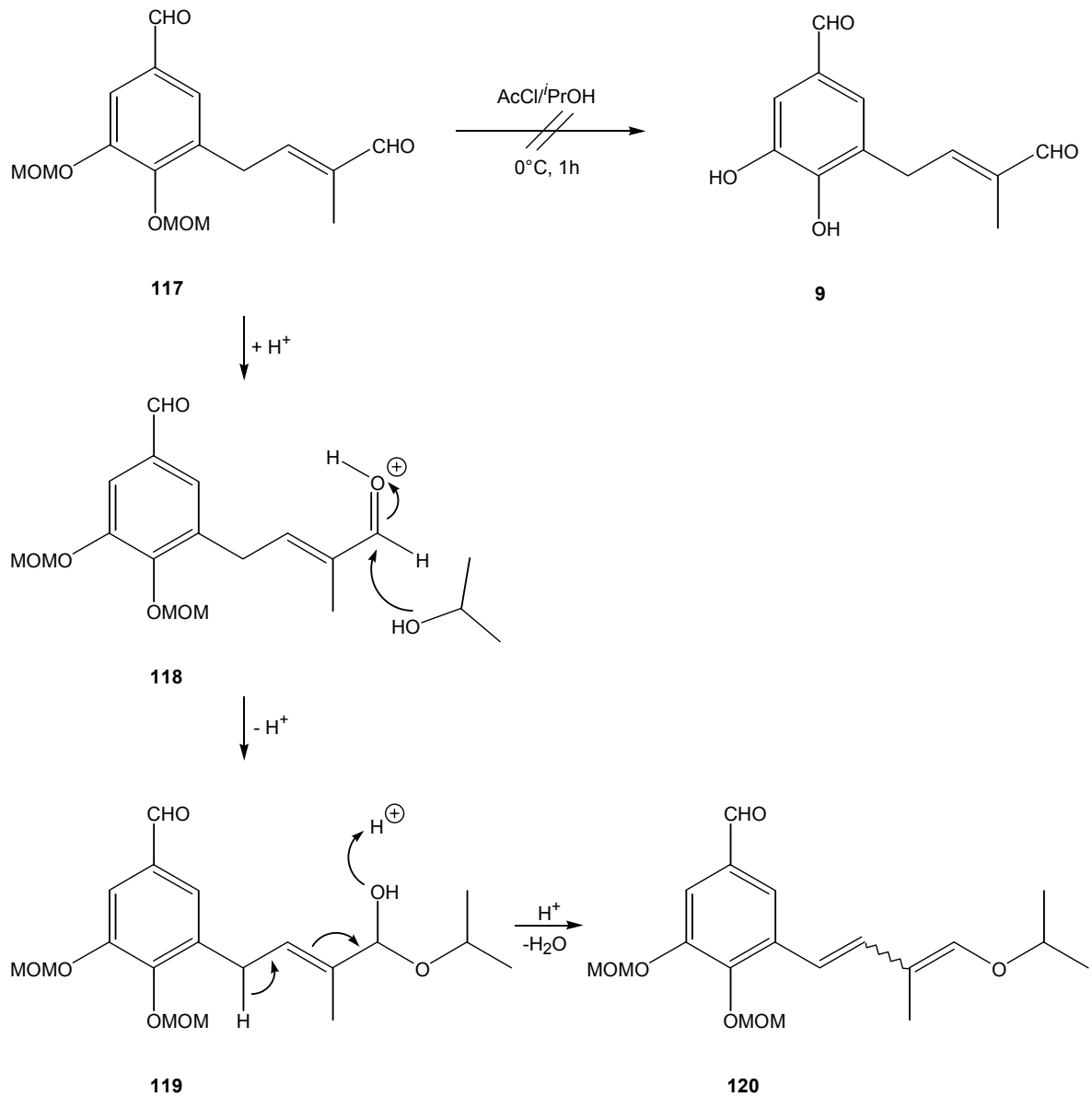


Abb. 3.32: Bildung des Dienolethers **120** durch Umsetzung von **117** mit Isopropanol und Acetylchlorid

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von *Sontag*⁹⁴, der bei der Silylierung des Naturstoffs **9** eine Dreifachsilylierung zu **122** beobachtet (Abb. 3.33).

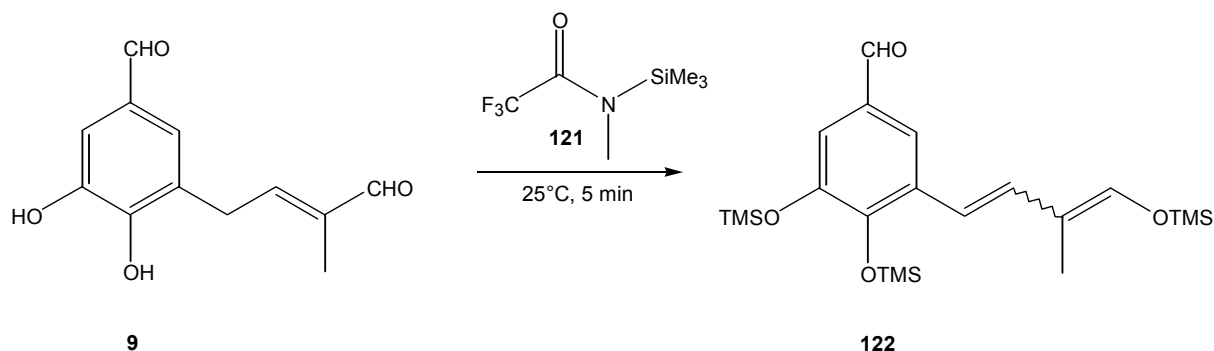


Abb. 3.33: Derivatisierung von Montadial A (**9**) durch dreifache Silylierung mit *N*-Methyl-*N*-trimethylsilyltrifluoroacetamid (**121**) nach *Sontag*⁹⁴

Analoge Beobachtungen machten auch *Bohlmann* und *Ehlers*⁹⁵ bei der Acetylierung von Artemispermal (**123**). Nach der Umsetzung von **123** mit Acetanhydrid in der Hitze erhielten sie ausschließlich das Acetat **124** (Abb. 3.34).

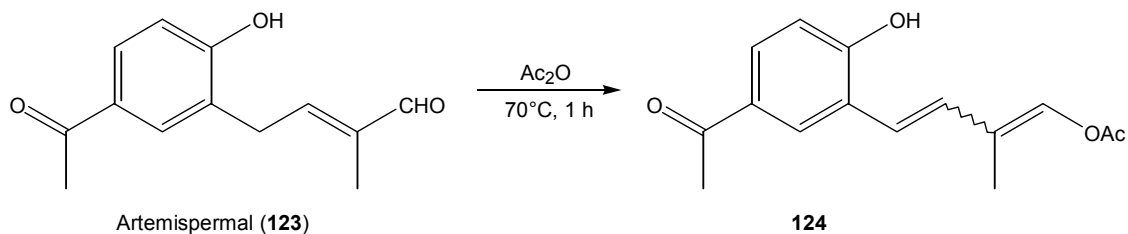


Abb. 3.34: Acetylierung von Artemispermal (**123**) nach *Bohlmann* und *Ehlers*⁹⁵

Eine mildere Methode zur Entschützung von Methoxymethyl-Ethern publizierten *Hanessian et al.*^{96,97} 1984. Während ihrer Arbeiten zur Synthese von Boromycin untersuchten sie das System Trimethylsilylchlorid und *n*-Tetrabutylammoniumbromid in Dichlormethan bei 0°C, das bereits von *Woodward*⁹⁸ bei der Totalsynthese von Erythronolid A erfolgreich eingesetzt worden war. Für den genannten Fall aber war diese Kombination zu schwach, um die Methoxymethyl-Ether komplett abzuspalten. So entwickelten sie das *Woodward*-Verfahren weiter und schufen mit dem System Trimethylsilylbromid/Dichlormethan bei -30°C unter Zusatz von 4Å Molekularsieb eine milde und zuverlässige Methode zur Lewis-sauren Entschützung von

Methoxymethyl-Acetalen, die auch bei der letzten Stufe der Montadial A-Synthese zum Erfolg führt. In nur 15 Minuten ist die Entschützung vollständig verlaufen (Abb. 3.35).

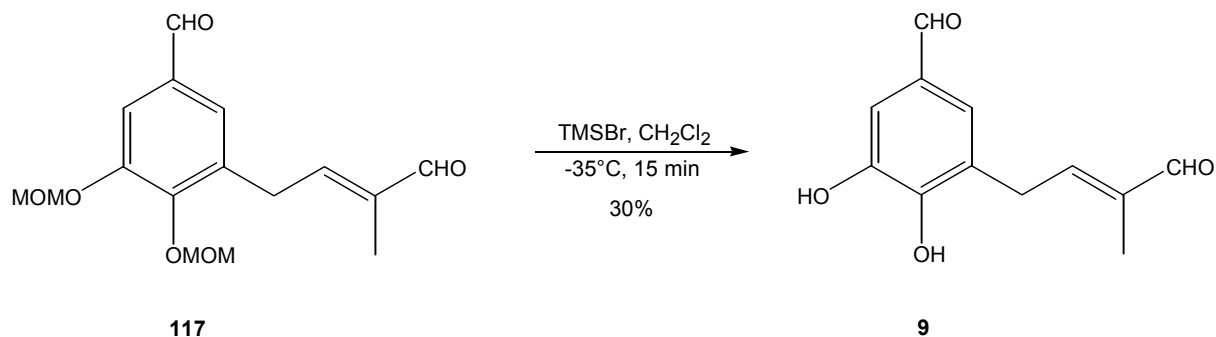


Abb. 3.35: Entschützung von **117** zu Montadial A (**9**)

3.4.5 VERGLEICH VON NATURSTOFF UND SYNTHESERPRODUKT

Nach entsprechender Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 1:3) erhält man einen hellbraunen Feststoff, der in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften mit Montadial A (**9**) identisch ist.

Das Syntheseprodukt ist wie der Naturstoff über Wochen bei -15°C unter Argon stabil, zeigt aber beim Stehen an Luftsauerstoff bereits nach mehreren Tagen erste Zersetzungserscheinungen.

MONTADIAL A

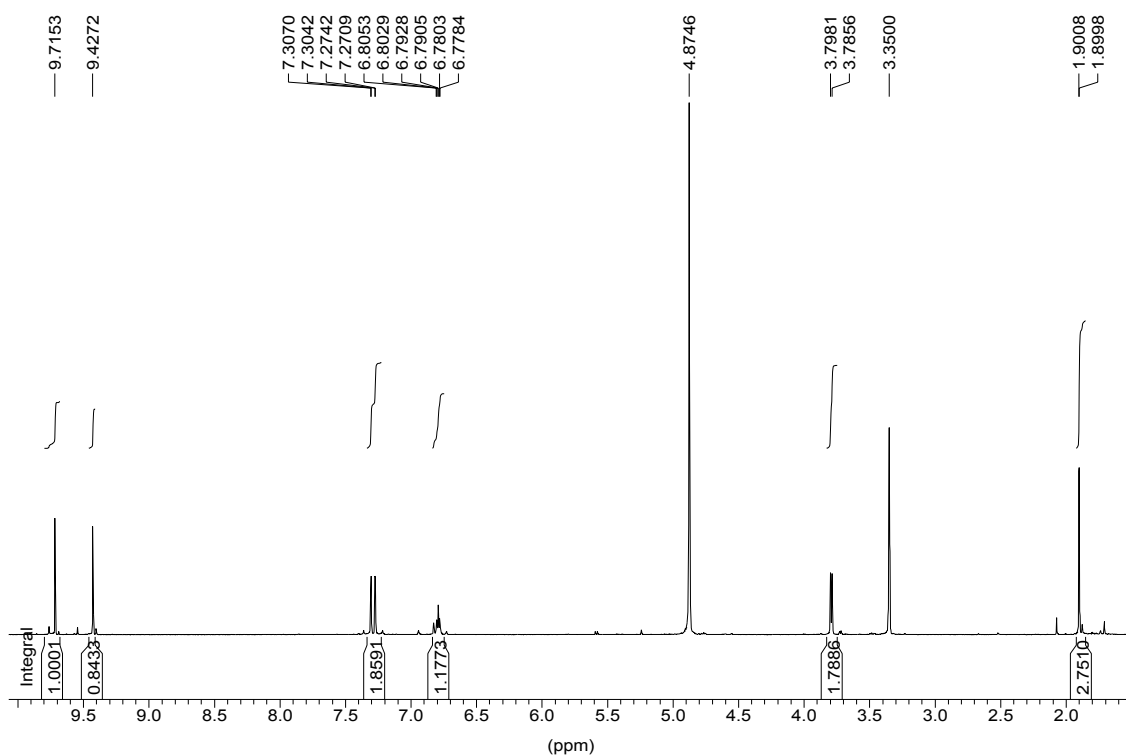


Abb. 3.36: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, $[\text{D}]_4\text{-Methanol}$) des synthetisch hergestellten Montadial A (9)

Exemplarisch sind in Tab. 3.1 die $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten des Naturstoffs und des Syntheseprodukts gegenübergestellt.

MONTADIAL A

	δ_{C} (Naturstoff) [ppm]	δ_{H} (Naturstoff) [ppm]	δ_{C} (Syntheseprodukt) [ppm]	δ_{H} (Syntheseprodukt) [ppm]
1-CHO	196.0	9.76	197.4	9.72
C-1	130.9		130.5	
C-2	114.2	7.31	113.9	7.27
C-3	146.6		147.1	
C-4	151.2		152.3	
C-5	127.1		127.0	
C-6	126.7	7.35	127.0	7.31
C-1'	30.6	3.79	30.9	3.79
C-2'	152.6	6.76	154.2	6.79
C-3'	141.1		141.1	
C-4'	191.8	9.46	193.4	9.43
C-5'	9.3	1.85	9.5	1.90

Tab. 3.1: Vergleich der NMR-Verschiebungen des Naturstoffs Montadial A (**9**) und des Syntheseprodukts (in $[\text{D}]_4$ -Methanol).

Als weiteren Beleg wird für die Übereinstimmung von Naturstoff und Syntheseprodukt die Farbreaktion mit verdünnter Kalilauge herangezogen. Nach Zugabe von 2 Tropfen 1N Kaliumhydroxidlösung färbt sich eine Lösung des Syntheseprodukts in Methanol tiefgelb. *Sontag* erklärte diese Beobachtung durch die Entstehung des Trianions **125**, bei dem alle Doppelbindungen in Konjugation sind (Abb. 3.37).

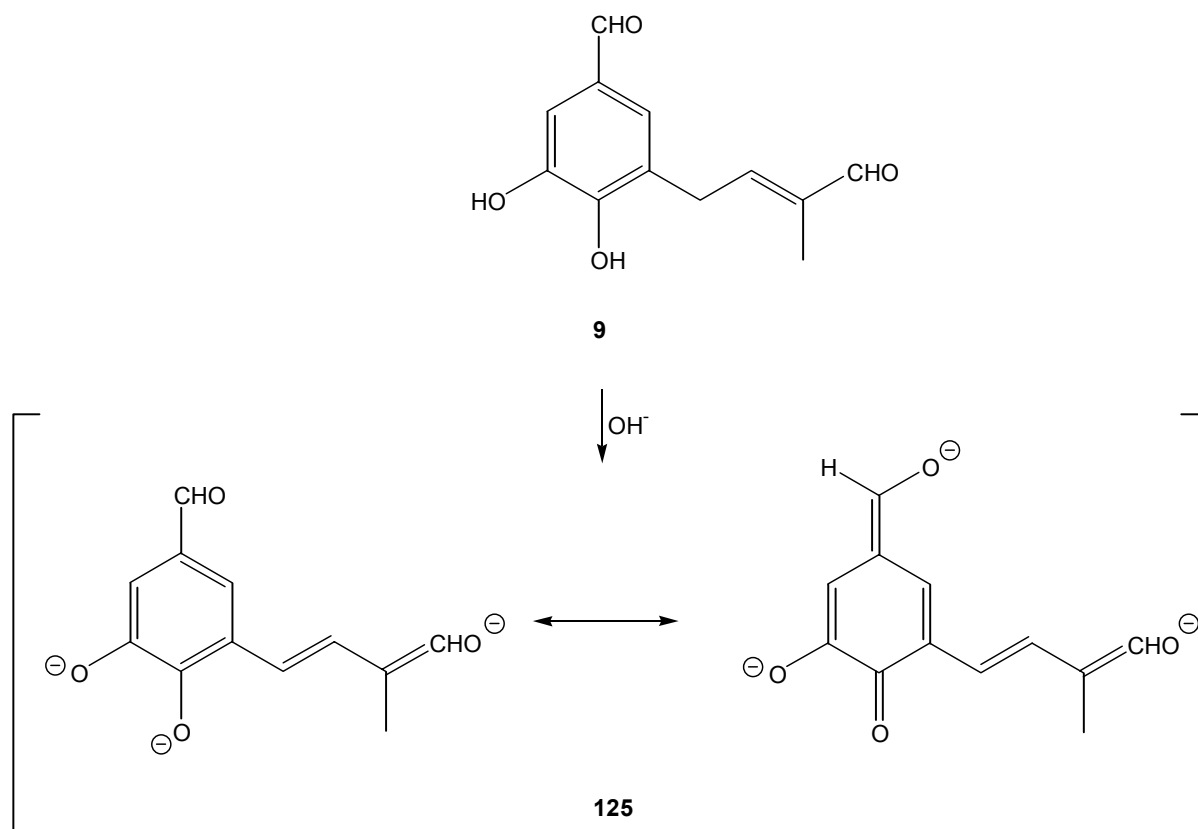


Abb. 3.37: Reaktion von Montadial A (**9**) zum Chinonmethid-Trianion **125**

3.5 SYNTHESE EINES POTENTIELLEN CHROMOGENS MIT $M/Z = 234$

Neben Montadial A (**9**) fand *Sontag*⁴¹ weitere Chromogene in *Bondarzewia montana*, wobei er von einer Verbindung ein Massenspektrum und ein UV-Spektrum erhalten konnte. Aus dem UV-Absorptionsspektrum dieses, als Montadial B (**49**) bezeichneten Inhaltsstoffs lässt sich eine große strukturelle Ähnlichkeit zu Montadial A (**9**) erkennen.

Die Verbindungen unterscheiden sich in ihrer Masse nur um 14 Masseneinheiten. Diese Differenz lässt das zusätzliche Vorhandensein einer CH₂-Einheit vermuten. Diese Annahme bleibt aufgrund des Fehlens eines hochaufgelösten Massenspektrums spekulativ. Da Montadial B im HPL-Chromatogramm auf der reversen Phase eine erhöhte Retentionszeit R_t gegenüber Montadial A (**9**) aufweist, sollte diese Verbindung im Vergleich zu Montadial A unpolarer sein. Eine Methylierung einer der beiden Hydroxyfunktionen würde die geringere Polarität und

die Massendifferenz erklären. Unter Berücksichtigung der diskutierten Biosynthese von Montadial A (**9**) erscheint eine Methoxyfunktion in 3-Position wahrscheinlich, da die freie Hydroxygruppe in 4-Position vermutlich die *ortho*-Position aktiviert und damit die Prenylierung ermöglicht.

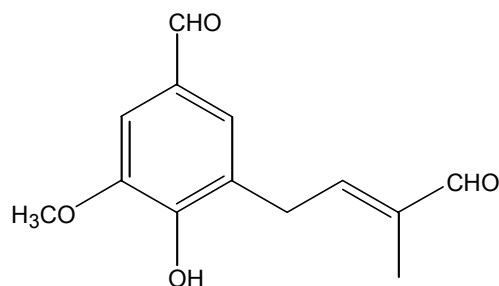
**126**

Abb. 3.38: Strukturvorschlag für Montadial B: 4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**126**)

Ausgehend von diesen Überlegungen läßt sich 4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**126**) als Struktur für Montadial B postulieren. Die Verbindung wurde analog der für Montadial A (**9**) entwickelten Synthese in sechs Stufen synthetisiert.

Das Produkt ist im Vergleich zu Montadial A stabiler und an Luft über längere Zeit ohne Zersetzung aufzubewahren.

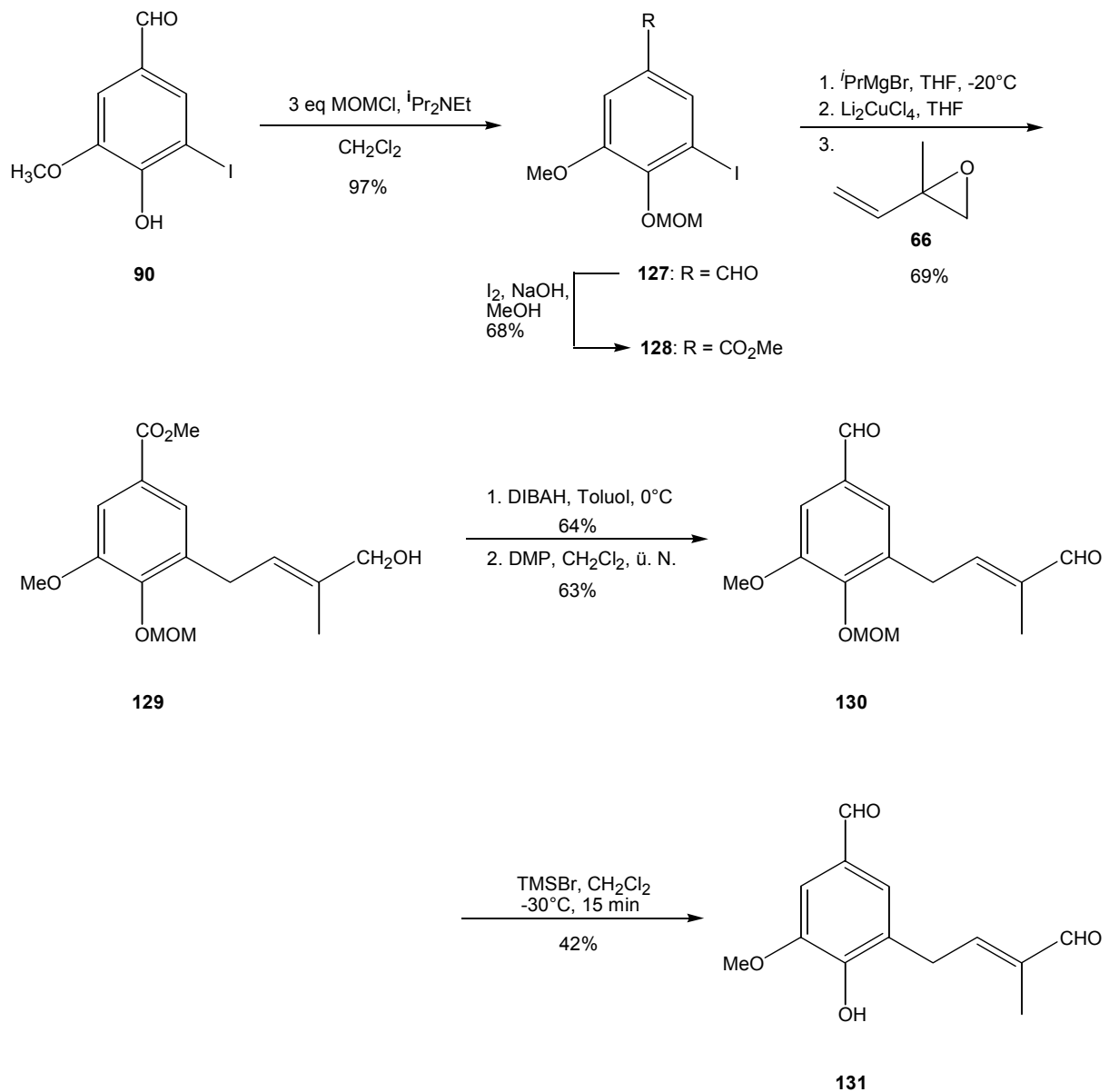


Abb. 3.39: Synthese eines potentiellen Chromogens **126** mit $m/z = 234$

Wider Erwarten sind die UV-Absorptionsspektren von Syntheseprodukt und Naturstoff nicht identisch. Während der Naturstoff bei λ_{max} -Werten von 230, 285 und 320 (Schulter) nm absorbiert, liegen die Maxima für das Syntheseprodukt bei 281 und 308 nm. Ein drittes Maximum im Bereich von 230 nm fehlt.

MONTADIAL A

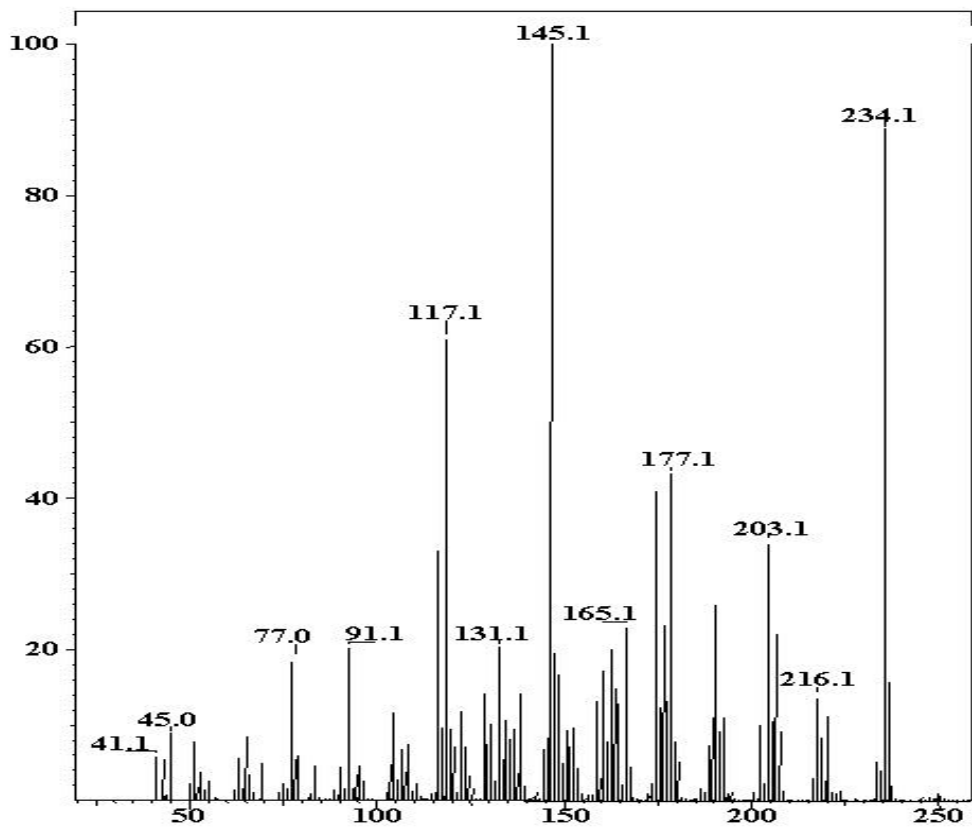
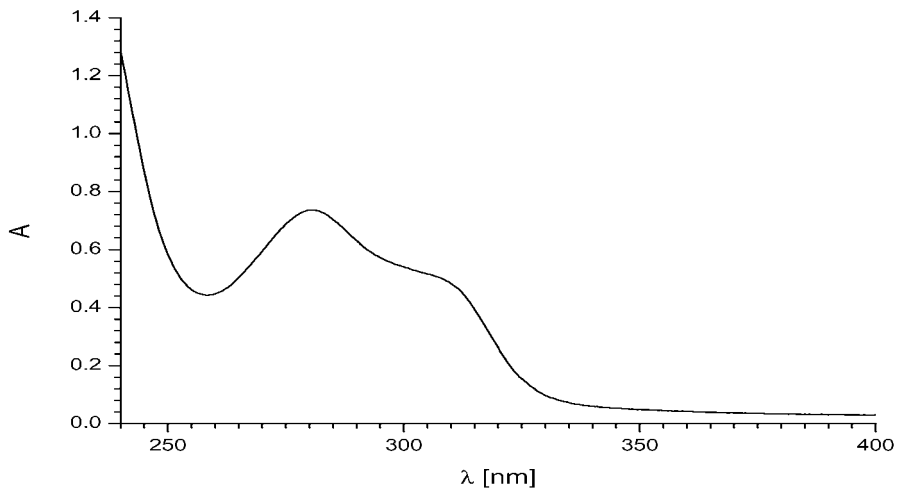


Abb. 3.40: UV-Spektrum (oben) in CHCl_3 mit $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 308 \text{ nm}$ (7.27), 281 nm (sh, 7.23) und Massenspektrum (unten) von 4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**126**)

Auch beim Vergleich der von *Sontag* für Montadial B (**49**) angegebenen Fragmentierungen im EI-Massenspektrum und der synthetisierten Verbindung **126** zeigen sich erhebliche Abweichungen. Das Massenspektrum von 4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**126**) ist in Abb. 3.40 (unten) dargestellt.

Das Fragmentierungsmuster des Naturstoffs Montadial B (**49**) weicht mit Peaks bei $m/z = 234 [M]^+$ (100), 205, 189, 173, 165, 149, 135, 117, 91, 82, 77 erheblich von dem in Abb. 3.40 (unten) abgebildeten Massenspektrum des Syntheseprodukts ab.

3.6 WEITERE BIOLOGISCHE TESTS

Sowohl Montadial A (**9**) als auch 4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**126**) wurden für weitere Tests zur biologischen Aktivität zur Verfügung gestellt. Proben der beiden Verbindungen wurden dazu an das National Cancer Institute (USA) geschickt.

3.7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die für Montadial A (**9**) und Verbindung **126** entwickelte Synthesestrategie ermöglicht einen allgemeinen Zugang zu Phenolen und Dihydroxybenzolen mit oxoprenylierter Seitenkette und sollte sich auch für die Synthese anderer Chromogene aus *Bondarzewia montana* eignen (Abb. 3.41).

MONTADIAL A

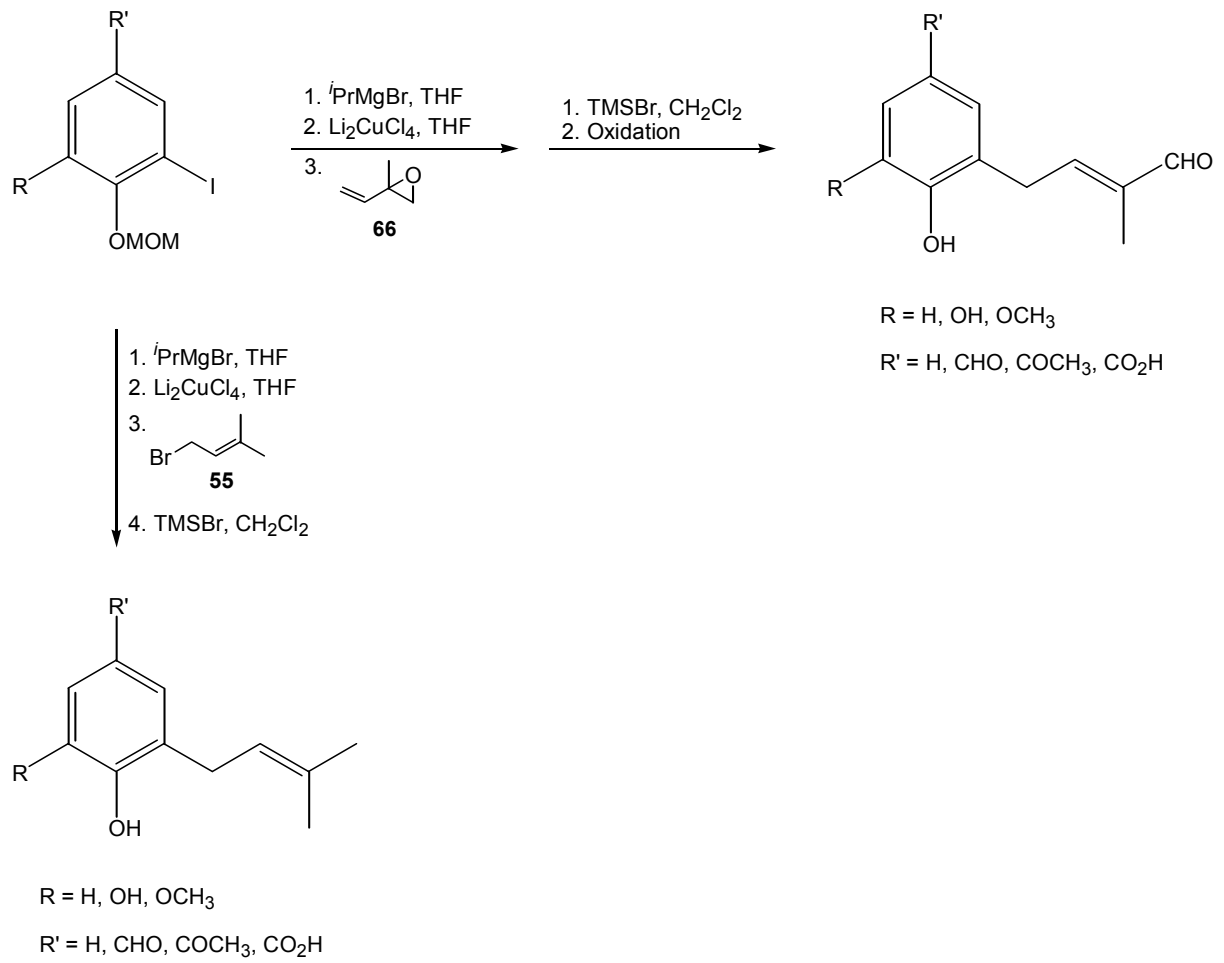


Abb. 3.41: Mögliche Inhaltstoffe von *Bondarzewia montana* und vorgeschlagene Synthesen

4 DESOXYGALIELLALACTON

4.1 PILZBESCHREIBUNG

Im Jahre 1989 isolierten *R. Hautzel* und *H. Anke*⁹⁹ aus Kulturen des operculaten Discomyceten *Galiella rufa* eine Verbindung, die sich durch eine ausgeprägte biologische Aktivität und eine interessante Biosynthese auszeichnet. Sie gaben ihr den Namen Galiellalacton. Spektroskopische Untersuchungen sowie eine Röntgenstrukturanalyse klärten die Struktur und die Konfiguration von (–)-Galiellalacton (**10**), wie in Abb. 4.1 angegeben.^{100,101}

Zum Zeitpunkt der Strukturaufklärung durch *H. Anke* und *Steglich* waren tricyclische Ringsysteme vom Typ des Galiellalactons sehr selten und nur in vollständig gesättigter Form bekannt.

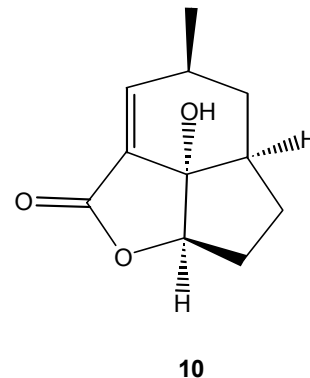


Abb. 4.1: *Galiella rufa* und Struktur des Metaboliten Galiellalacton (**10**)

Wie *Hautzel* fand, hemmt (–)-Galiellalacton die durch Gibberellinsäure GA₃ (**131**) induzierte Bildung von α -Amylase.

Gibberelline sind Phytohormone, die bei Höheren Pflanzen vor allem in wachsenden Geweben gebildet werden und dort die Bildung von eiweiß- und stärkemobilisierenden Enzymen induzieren. Eine verstärkte Aktivität der Gibberelline führt somit zu einem gesteigerten Wachstum der Pflanze.¹⁰²

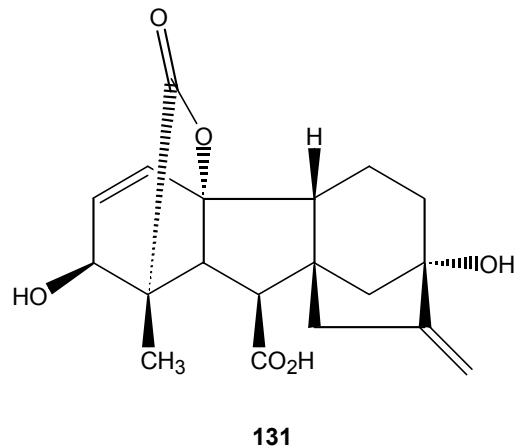


Abb. 4.2: Gibberellinsäure GA₃ (**131**)

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Galiellalacton auch als selektiver und potenter Inhibitor der Interleukin-6 (IL-6)-Signalkette in HepG2-Zellen wirkt.¹⁰³

4.2 BISHERIGE ARBEITEN

4.2.1 BIOSYNTHESE VON GALIELLALACTON

Nachdem gezielte Markierungsexperimente durch Verfütterung von ¹³C-markiertem Acetat (**27**) das in Abb. 4.3 dargestellte Markierungsmuster im Naturstoff **10** zeigten, schlug *Steglich* den dargestellten Biosyntheseweg für (–)-Galiellalacton (**10**) über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion vor. Diese führt zunächst zum (–)-Desoxygaliellalacton (**147**), das anschließend zum (–)-Galiellalacton (**10**) hydroxyliert wird.

Die damals postulierte Biosynthese über eine *Diels-Alder*-Reaktion war neu. So fragte *Laschat*¹⁰⁴ noch 1996 „Pericyclische Reaktionen in biologischen Systemen - kennt die Natur die *Diels-Alder*-Reaktion?“ Heute kennt man weitere Beispiele, die über sogenannte Diels-Alderasenⁱ verlaufen.^{105,106,107,108}

ⁱ Enzyme, die die *Diels-Alder*-Reaktion katalysieren.

PREGALIELLALACTON

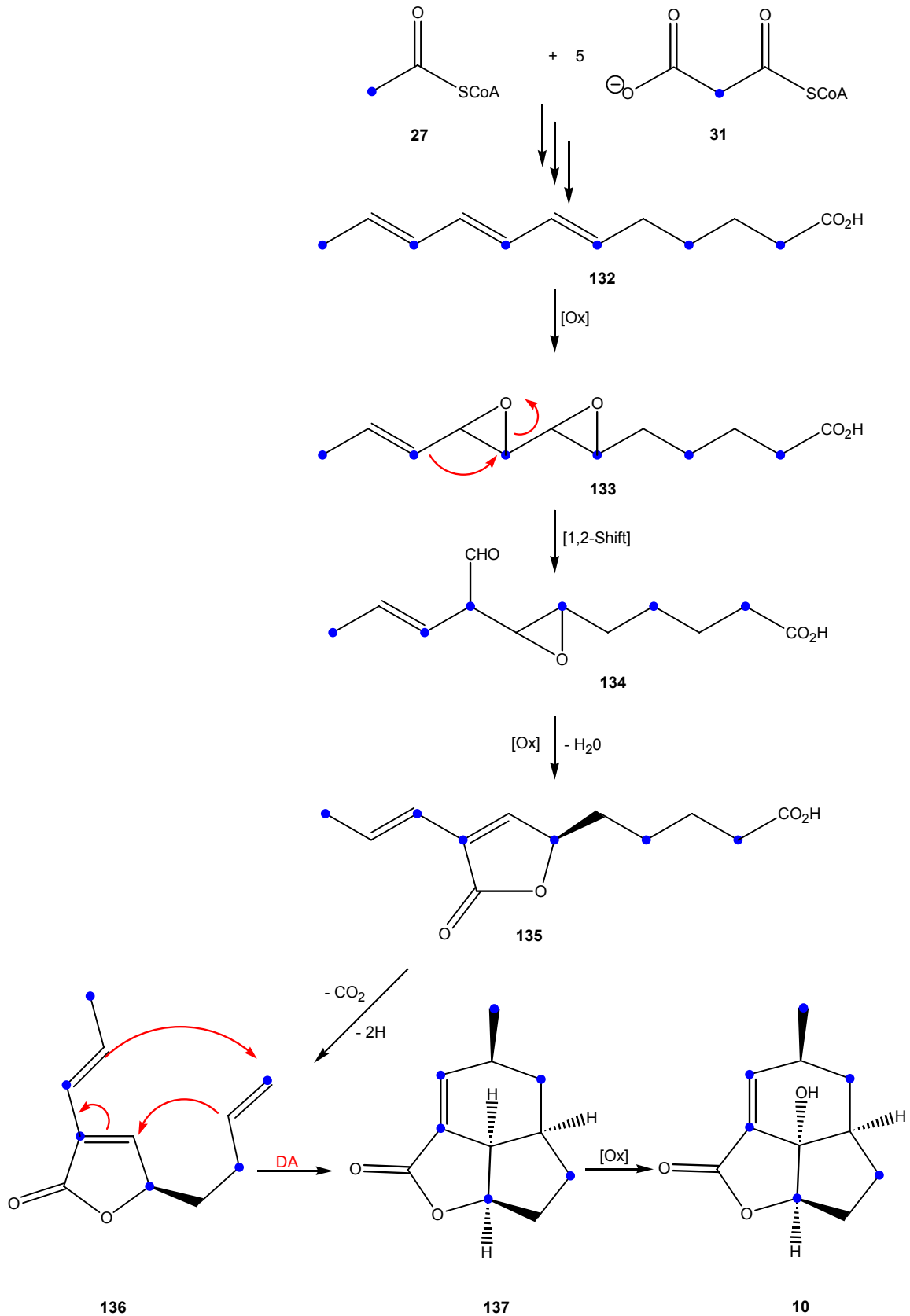


Abb. 4.3: Einbau von [2-¹³C]-Acetat und Biosynthesevorschlag für (-)-Galiellalacton (**10**) nach Steglich

4.2.2 DESOXYGALIELLALACTON-SYNTHESE NACH SCHNEIDER

Um den Schritt der *Diels-Alder*-Reaktion in der Biosynthese weiter belegen zu können, entwickelte *Schneider*¹⁰⁹ eine biomimetische Totalsynthese für (–)-Galiellalacton, die als Schlüsselschritt eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zum Desoxygaliellalacton vorsieht.

Ausgehend von D-Mannitol (**138**) gelangt *Schneider* analog *Kierstedt et al.*¹¹⁰ und *Mulzer*¹¹¹ in zwei Schritten zum enantiomerenreinen (2*R*)-2,3-*O*-(1-Methylethyliden)-D-glycerinaldehyd (**139**). Das (2*S*)-Enantiomere ist ausgehend von L-Gulono-1,4-lacton ebenfalls enantiomerenrein herstellbar.¹¹²

Der Aldehyd **139** wird anschließend mit der Grignard-Verbindung von 4-Brom-1-buten (**140**) umgesetzt. Da das gewünschte Diastereomer dabei nur im Verhältnis 3:2 zum ungewünschten entsteht, wird das Gemisch der stereoisomeren Alkohole oxidiert und das entstandene Keton mit *K-Selectride* erneut zu **141** reduziert (Diastereomerenverhältnis: 10:1). Veresterung von **141** mit 4-Brom-*trans*-2-pentensäure (**142**) und Spaltung des Dioxolans **143** führen zum Aldehyd **144**, der mit Chrom(II)-chlorid zu **145** cyclisiert werden kann. Die nachfolgende Dehydratisierung mit *Burgess*-Reagenz liefert (–)-Pregaliellalacton (**136**).

Es sollte der Schlüsselschritt, die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition zum Produkt **137** folgen. Allerdings führten erst Bedingungen von 9 kbar Druck bei 45°C und einer Reaktionsdauer von 17h zur intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion; alle anderen Methoden scheiterten.

Die Hydroxylierung von (–)-Pregaliellalacton (**136**) im letzten Schritt zu (–)-Desoxygaliellalacton (**137**) gelang nicht. Es konnten aber Spuren von (–)-Galiellalacton mittels der GC/MS-Technik nachgewiesen werden, die auf eine Autoxidation mit dem im Autoklaven verbliebenen Luftsauerstoff schließen lassen.

Somit gelang *Schneider* die Synthese von Desoxygaliellalacton (**137**) über 10 Stufen in einer Gesamtausbeute von 0.5%.

PREGALIELLALACTON

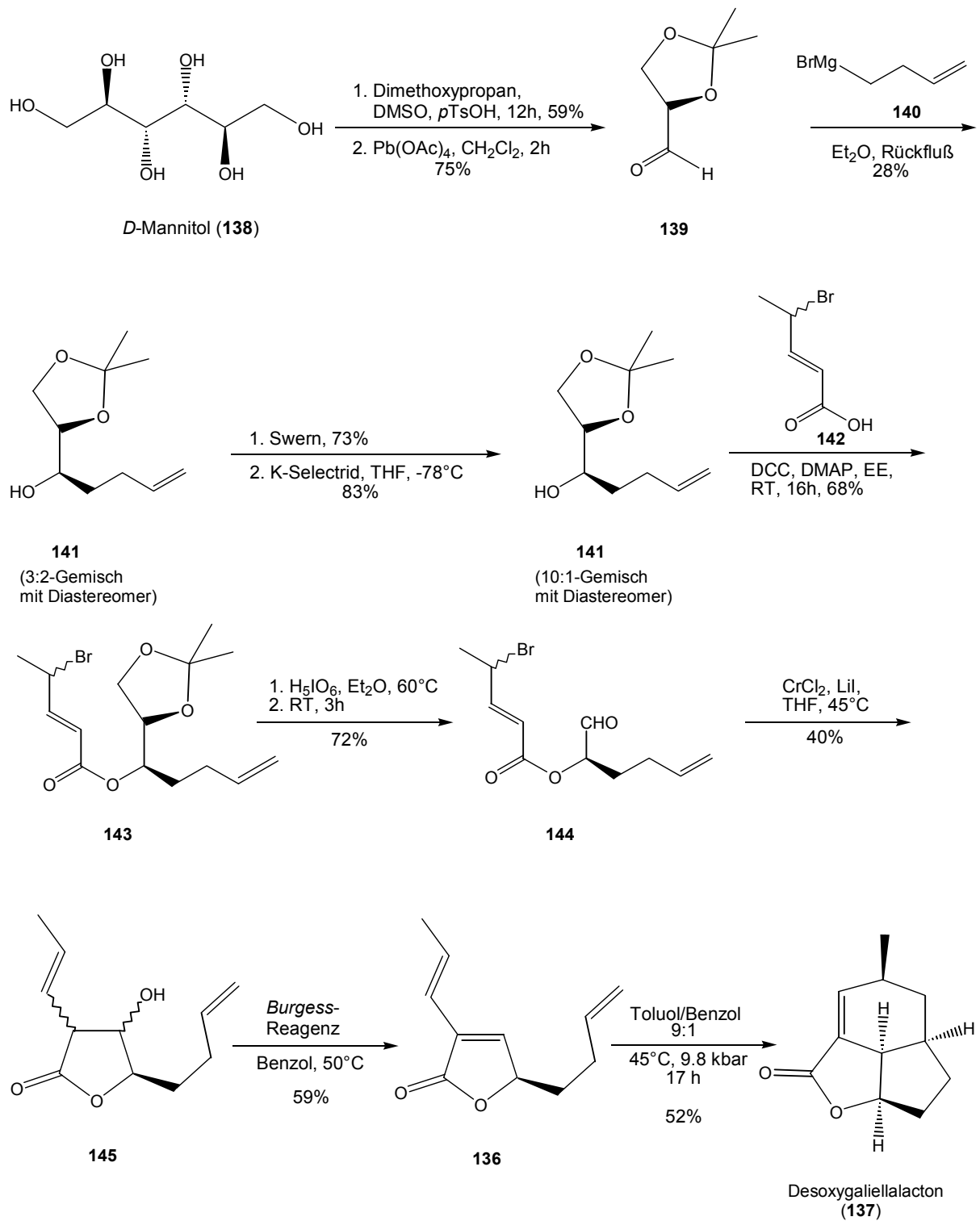


Abb. 4.4: Desoxygaliellalacton-Synthese nach *Schneider*¹⁰⁹

Kürzlich konnte *Sterner*^{113,114} durch eine nicht biomimetische Synthese von (-)-Galiellalacton zeigen, dass die absolute Konfiguration der Verbindung zu

korrigieren ist. Danach besitzt der Naturstoff die Formel **10** und nicht, wie von *Schneider* angenommen, **10a**.^j

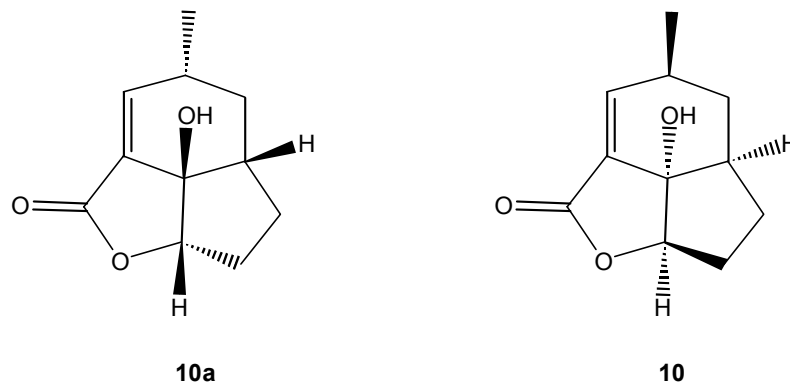


Abb. 4.5: Ursprünglich angenommene (**10a**) und korrigierte absolute Konfiguration **10** von (–)-Galiellalacton.

4.2.3 DESOXYGALIELLALACTON-SYNTHESE NACH STERNER

Angeregt durch die Arbeiten von *Steglich* und *Schneider* entwickelte *Sterner*¹¹⁵ einige Jahre später einen eigenen Zugang zu (–)-Pregaliellalacton (**136**).

Durch Reaktion von 4-Pentalen (**146**) mit lithiertem Ethylpropiolat wird ein 4-Hydroxypropiolat erzeugt, das anschließend zum Keton **147** oxidiert wird. Enantioselektive Reduktion mit (*R*)-Alpine-Boran liefert wiederum den Alkohol **148**, jetzt mit einem Enantiomerenüberschuß von 83% ee. **148** wird dann in einer Palladium-katalysierten Stannylierungsreaktion mit Tributylzinnhydrid zum 3-Stannyl-2(5*H*)-furanon (**149**) cyclisiert (Abb. 4.6).

^j In Abb. 4.4 wurde die berichtigte Stereochemie verwendet.

PREGALIELLALACTON

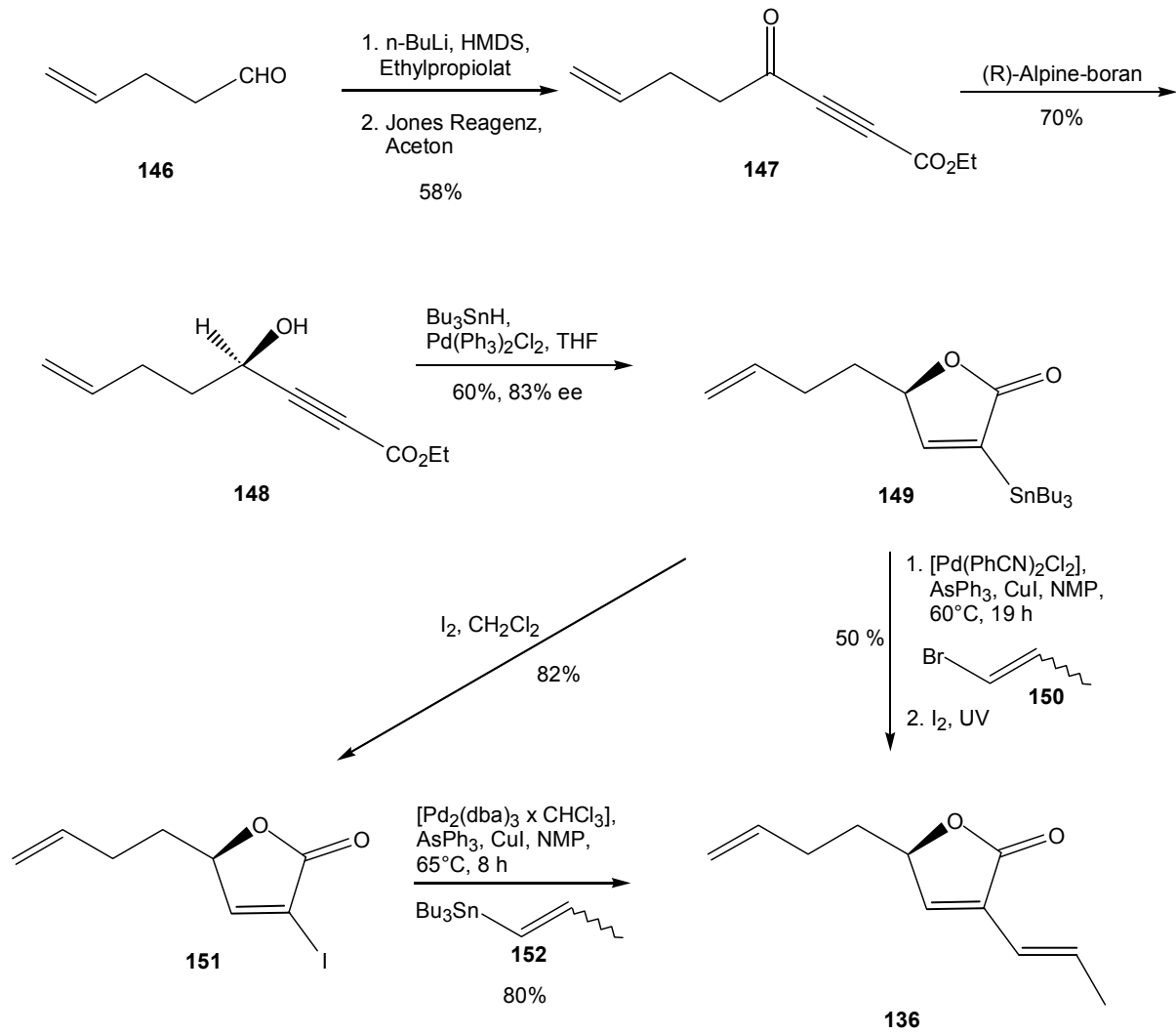


Abb. 4.6: Synthese von (-)-Pregaliellalacton (136) nach Sterner¹¹⁵

PREGALIELLALACTON

Bei der Stannylierung entsteht ein Gemisch der α/β -Isomeren im Verhältnis 6:1, das chromatographisch getrennt werden kann. Wird das 3-Stannyl-2(5*H*)-furanon (**149**) direkt mit einer *E/Z*-Mischung von 1-Brompropen (**150**) in einer Stille-Kupplung umgesetzt, ist die Ausbeute des Reaktionsschrittes nur 50%. Deshalb wird die Stannylverbindung **149** in das Iodid **151** überführt und dieses in einer jetzt bezüglich Stannyl- und Halogenverbindung umgekehrten Stille-Kupplung eingesetzt. Die Ausbeute beläuft sich dann über zwei Stufen auf 66%. Die Gesamtausbeute der (–)-Pregaliellalacton-Synthese über sechs Syntheseschritte ist 16%.

Da *Sterner et al.* die Ergebnisse und die Schwierigkeiten der Versuche zur chemischen Cyclisierung von (–)-Pregaliellalacton (**136**) bekannt waren, wurde eine *in vivo*-Cyclisierung angestrebt. Diese gelingt in 90% Ausbeute unter Verwendung des Mycels von *Galiella rufa*. Im gleichen Maße, in dem (–)-Pregaliellalacton (**136**) verbraucht wird, entsteht (–)-Galiellalacton (**10**).¹¹⁵

Chemisch gelingt die Cyclisierung von (–)-Pregaliellalacton zu (–)-Desoxygaliellalacton in wässriger LiCl-Lösung.¹¹⁶

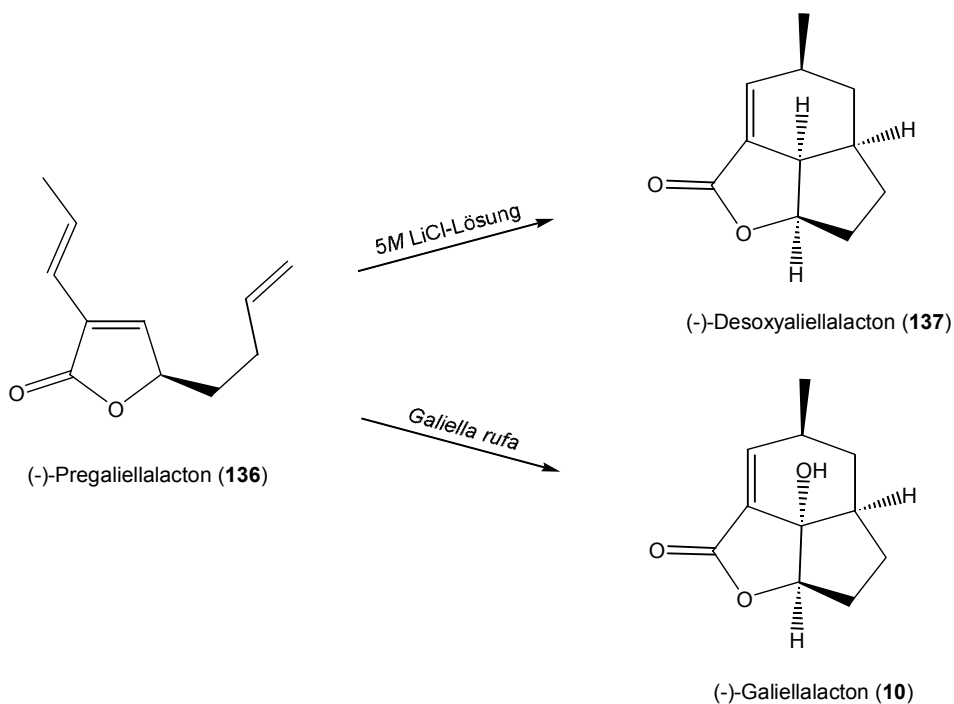


Abb. 4.7: Cyclisierungen von (–)-Pregaliellalacton (**136**) nach *Sterner*¹¹⁵

4.3 EIGENE ERGEBNISSE

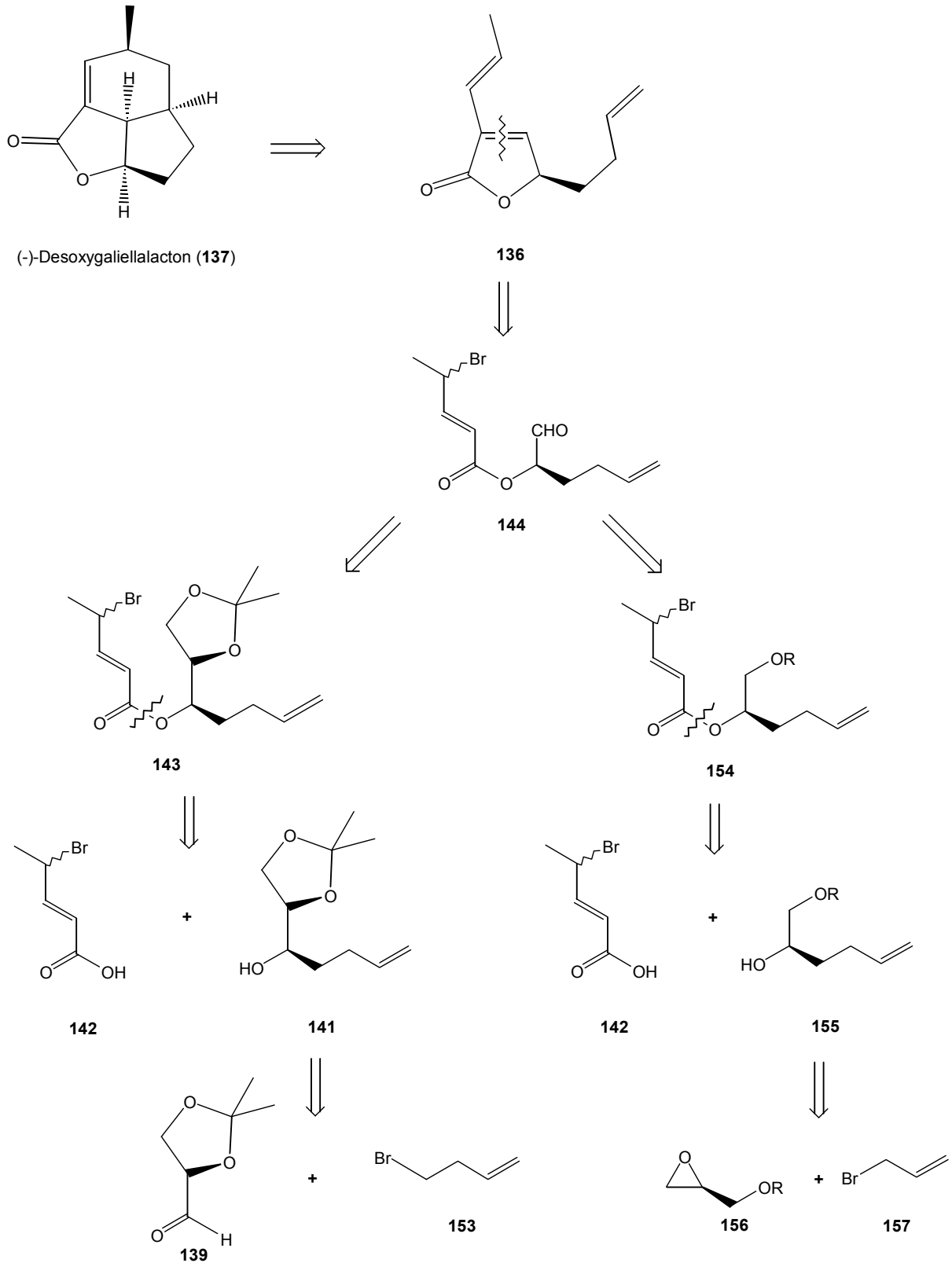


Abb. 4.8: Gegenüberstellung der retrosynthetischen Idee von *Schneider* und der alternativen Idee

4.3.1 ALTERNATIVE IDEE ZUR RETROSYNTHESE VON SCHNEIDER

Zunächst wurde von mir die Galiellalacton-Synthese nach *Schneider* nachvollzogen. Sie zeigte sich aber bis zur Stufe des Aldehyds **144** als langwierig und zu wenig effizient. Deshalb wurde ein alternativer, enantiomerenreiner Zugang zum Aldehyd **144** entwickelt. Retrosynthetisch sollte der Aldehyd **144** durch Oxidation des entsprechenden Alkohols herstellbar sein. Diese Zwischenstufe wiederum sollte durch Veresterung eines selektiv an der primären Hydroxyfunktion geschützten Diols **155** mit 4-Brom-*trans*-2-pentensäure (**142**) zugänglich sein. Die enantioselektive Synthese des (*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ols (**155**, R = TBDMS) ist literaturbekannt.^{117,118,119}

4.3.2 ALTERNATIVER ZUGANG ZUM CHIRALEN ALDEHYD 144

4.3.2.1 SYNTHESE VON (2*R*)-1-(*TERT*-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY)HEX-5-EN-2-OL (**160**) UND VERESTERUNG MIT (*E*)-4-BROM-2-PENTENSÄURE (**142**)

Die Synthese von (2*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (**160**) erfolgt analog der Literatur in zwei Stufen ausgehend von (*S*)-Glycidol (**158**). Da auch die *R*-Form käuflich ist, ist die Synthese beider Enantiomeren möglich.

Das Epoxid **158** wird auf klassischem Weg in den *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether überführt,^{117,118} der dann einer Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumchlorid unterworfen wird.¹¹⁹ Nach einer Überarbeitung der Reaktionsbedingungen ist für beide Schritte keine säulenchromatographische Aufarbeitung mehr notwendig; die Ausbeute über beide Stufen beläuft sich auf 69%.

PREGALIELLALACTON

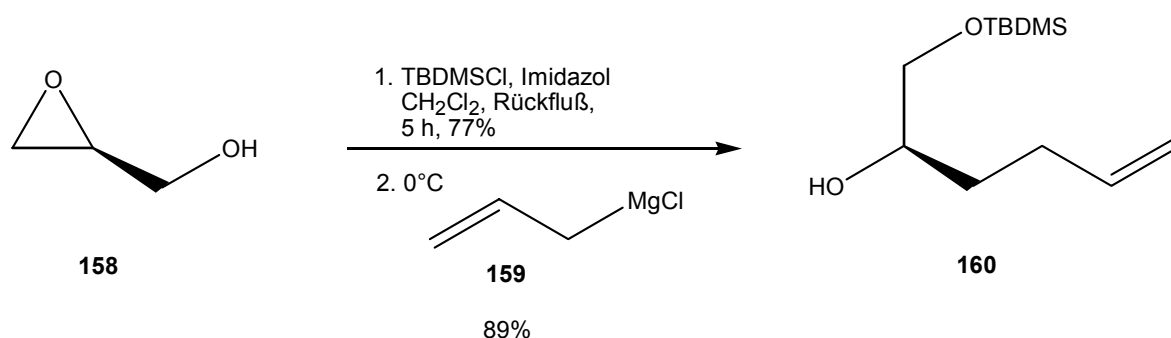


Abb. 4.9: Synthese von (2*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (**160**)

Die Enantiomerenreinheit des Produkts wird durch Vergleich der Drehwerte des Syntheseprodukts mit den Literaturdaten belegt.¹¹⁷

Der erhaltene Alkohol muss verestert werden. Dazu wird zunächst analog zur Arbeit von *Schneider* *E*-2-Pentensäure (**161**) in 4-Brom-2-pentensäure (**142**) verwandelt.¹⁰⁹

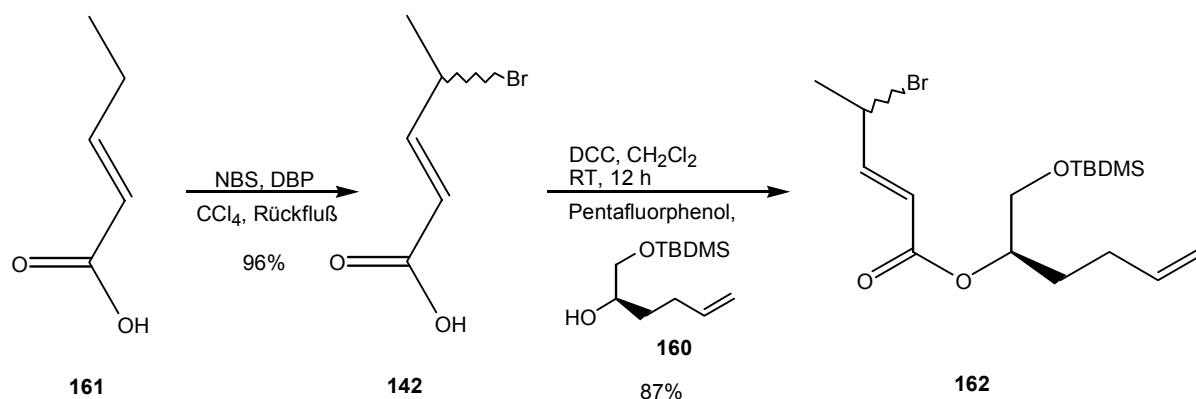


Abb. 4.10: Veresterung des chiralen Alkohols **160** mit 4-Brompentensäure (**142**)

Die Veresterung des Alkohols **160** mit Brompentensäure (**142**) nach der DCC/DMAP-Methode führt nur zu einer maximal 50-proz. Umsetzung. Auch durch verlängerte Reaktionszeiten, erhöhte Temperatur und wiederholte Zugabe von DCC und/oder DMAP kann die Ausbeute nicht erhöht werden. Verlängerte Reaktionszeiten und v.a. erhöhte Temperaturen wirken sich sogar negativ auf die Ausbeute aus.

Da als Ursache der unvollständigen Umsetzung die geringe Nucleophilie des Alkohols **160** zu vermuten ist, wird die Reaktion mit DCC und Pentafluorphenol durchgeführt.

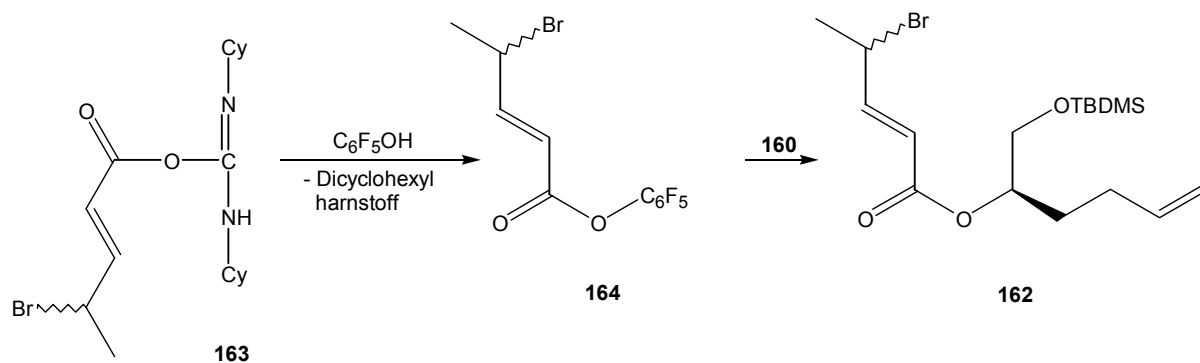


Abb. 4.11: Veresterung des chiralen Alkohols **160** mit 4-Brompentensäure (**142**) mittels Pentafluorphenol

Das Pentafluorphenol wird rasch mit dem O-Acylisoharnstoff **163** reagieren und den entsprechenden Aktivester **164** bilden. Dieser sollte dann dem Alkohol **160** als elektrophiler Reaktionspartner zur Verfügung stehen. Ohne Zusatz des Phenols reagiert der O-Acylisoharnstoff dagegen nur sehr langsam. Deshalb wird nach einiger Zeit in einer intramolekularen Reaktion der N-Acylharnstoff gebildet, der nicht mehr als Acylierungsmittel wirken kann.¹²⁰

Tatsächlich kommt es nach der Zugabe von Pentafluorphenol zur Reaktion sehr schnell und vollständig zur Umsetzung. Die Ausbeute kann so auf 87% gesteigert werden.

4.3.2.2 ENTSCHÜTZUNG UND OXIDATION VON CHIRALEM 4-BROMO-PENT-2-ENSÄURE-1-(*TERT*-BUTYLDIMETHYLSILOXYMETHYL)PENT-4-ENYL-ESTER (**162**)

Zur Entschützung der TBDMS-Ether-Funktion in **162** werden mehrere Möglichkeiten untersucht. Als schnellste und beste Methode zeigt sich die Entschützung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol, die bereits nach einer halben Stunde vollständig ist. Bei der Reaktion entstehen wie auch schon bei der Veresterung mit der racemischen 4-Brom-2-pentensäure (**142**) zwei diastereomere Alkohole, die säulenchromatographisch zu trennen sind. Für den Fortgang der Synthese hat die Stereochemie allerdings keine Bedeutung, da an die Stelle des Broms eine Doppelbindung tritt.

PREGALIELLALACTON

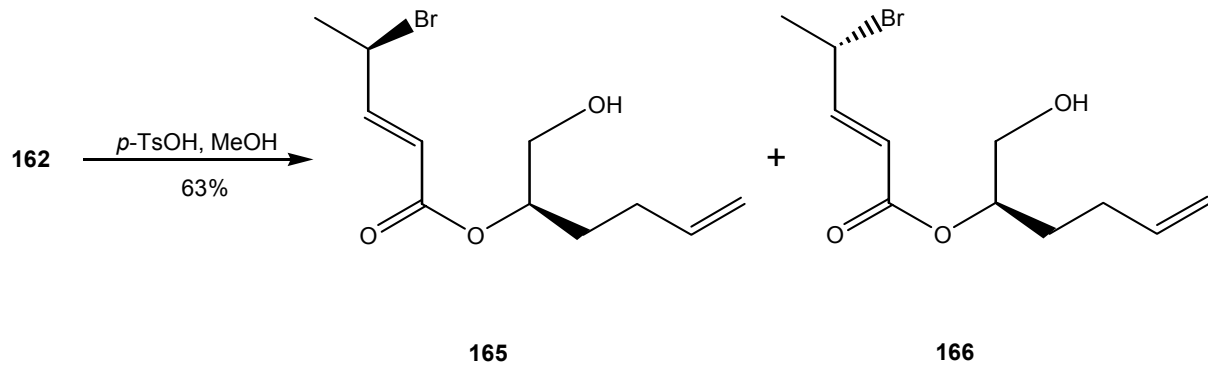


Abb. 4.12: Entschützen des Brompentensäureesters **162**

Zur Oxidation des nicht-aktivierten Alkohols **165** bzw. **166** werden verschiedene moderne Oxidationsverfahren eingesetzt. Die Swern-Oxidation liefert zwar gute Ausbeuten, erfordert aber eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts, weshalb die Oxidation mit Tetra-*n*-propylammonium Perruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) nach Ley⁷⁹ bevorzugt wird, die ohne weitere Reinigung ein sehr sauberes Produkt liefert, das sofort weiter umgesetzt werden kann.

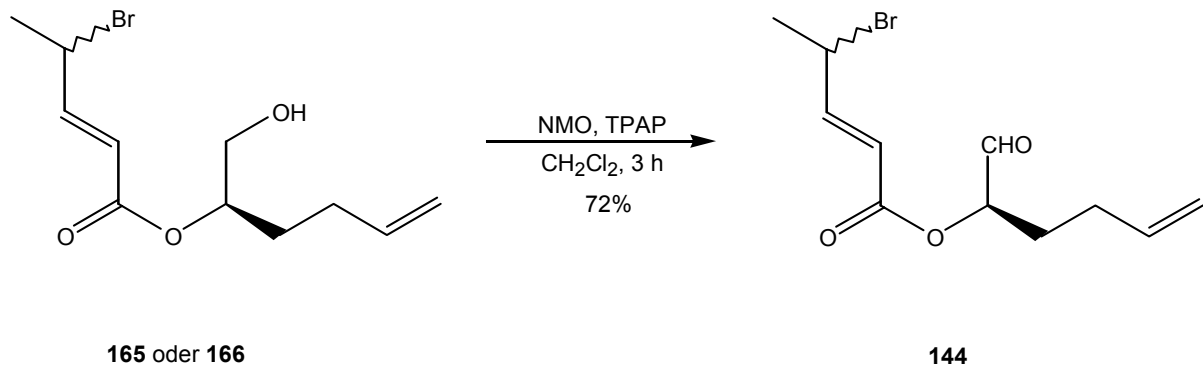


Abb. 4.13: Oxidation der primären Alkohole **165** und **166** zum Aldehyd **144**

4.3.2.3 CR(II)-INDUZIERTE CYCLISIERUNG DES ALDEHYDS **144** NACH SCHNEIDER

An dieser Stelle der Synthese treffen sich nun der alte Weg nach *Schneider* und die neue Syntheseidee. Der Aldehyd sollte in einer Reformatzki-analogen Reaktion mit Chrom(II)-chlorid cyclisiert werden. Dabei entsteht auch wie beschrieben das

Lactonsystem **145**, die Ausbeute der Reaktion ist mit durchschnittlich weniger als 1% aber unbefriedigend.

Alle Versuche, die Ausbeute zu steigern, scheiterten.

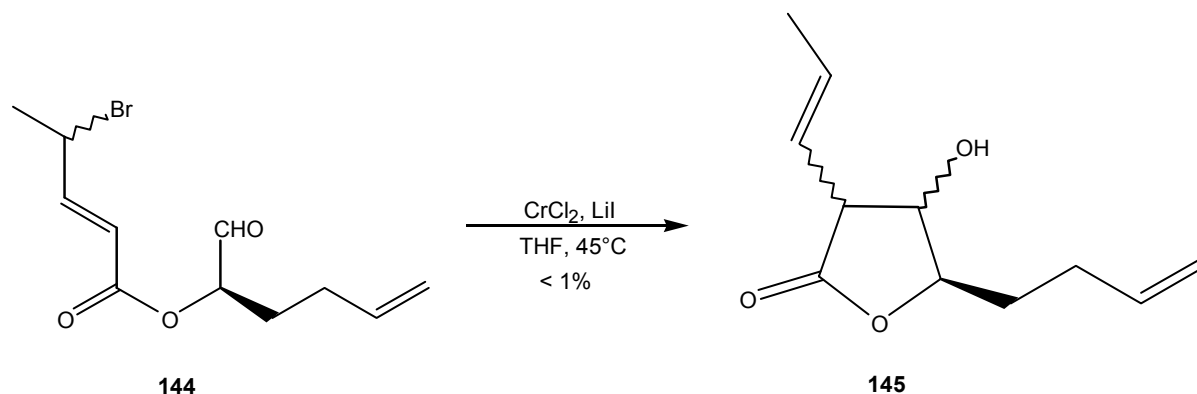


Abb. 4.14: Cr(II)-chlorid katalysierte Cyclisierung zum Lacton **145**

Die alternativ zu *Schneider* entwickelte Synthese ist somit zwar enantioselektiv durchführbar, scheitert aber an der schlechten Ausbeute der Ringschlussreaktion. Es stellt sich daher die Frage nach einer weniger linearen und dadurch auch bezüglich der Seitenketten flexibleren Synthese.

4.3.3 SUCHE NACH EINEM ALLGEMEINEREN ZUGANG ZU (-)-PREGALIELLALACTON (136)

Aufgrund des großen Interesses an chiralen Lactonen wird die Synthese von (-)-Desoxygaliellalacton (**137**) weiter untersucht, wobei auch allgemeine Synthesestrategien eine Rolle spielen sollen. Durch die Cyclisierung der Aldehydfunktion mit dem als ganzes über die Veresterung eingebrachten Brompentensäure-Restes ist die *Schneider'sche* Pregaliellalactonsynthese nur schwer verallgemeinerbar.

Wird der retrosynthetische Schnitt vor der *Diels-Alder*-Reaktion dagegen an die Seitenkette in 3-Position gelegt, sieht man sich vor das allgemeine Problem der Synthese eines chiralen 5-substituierten Lactons **167** gestellt, das in 3-Position über eine geeignete Abgangsgruppe weiter substituiert werden kann (Abb. 4.15).

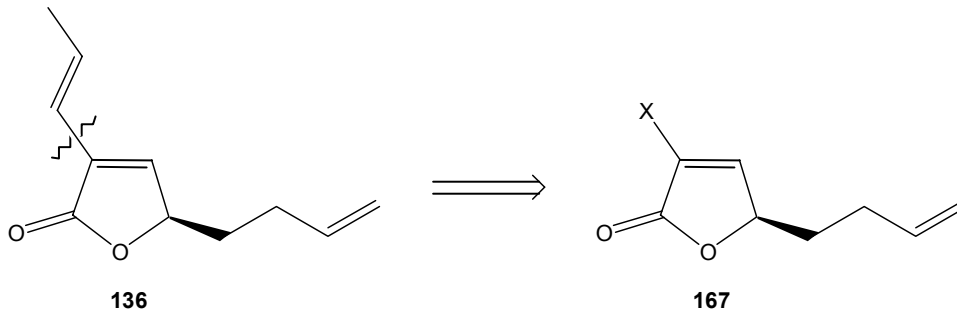


Abb. 4.15: Eine alternative Retrosynthese für (-)-Pregaliellalacton (136)

4.3.4 SYNTHESE VON γ -BUTANOLIDEN AUS CHIRALEN, TERMINALEN EPOXIDEN NACH JACOBSEN

*Jacobsen et al.*¹²¹ publizierten exakt zu diesem retrosynthetischen Problem eine enantioselektive Lösung. Sie zeigten, dass die Umsetzung chiraler Epoxide unter Lewis-Säure-Katalyse mit dem elektronenreichen 1-Morpholin-2-trimethylsilylacetylen (169) zu einer enantioselektiven nucleophilen Insertion des Acetylens in die C-O-Bindung führt.

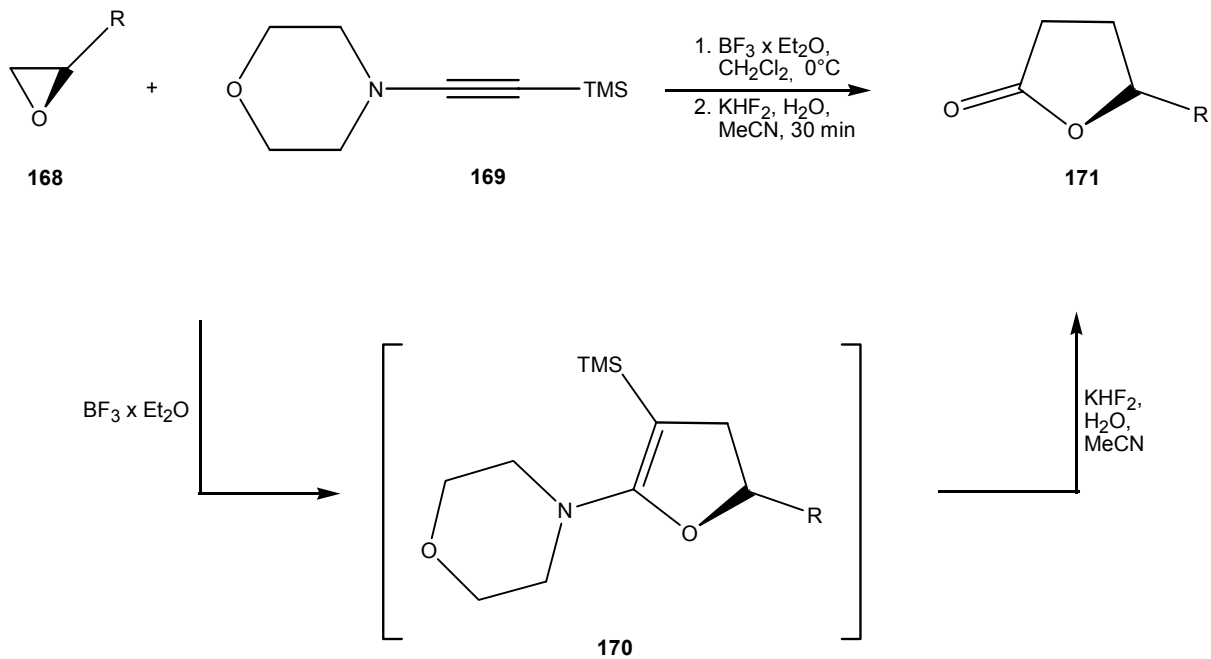


Abb. 4.16: Lactonsynthese nach *Jacobsen*

Das entstehende Ketenaminal kann entweder mit Kaliumhydrogenfluorid und anschließender Hydrolyse in das lediglich in 5-Position substituierte Lacton überführt werden (Abb. 4.16) oder aber durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und anschließende Hydrolyse zur 3,3-Dibromverbindung **172** reagieren (Abb. 4.17). Eliminierung von HBr führt zum Bromlacton **173**, das der oben vorgeschlagenen Retrosynthesestufe **167** entspricht.

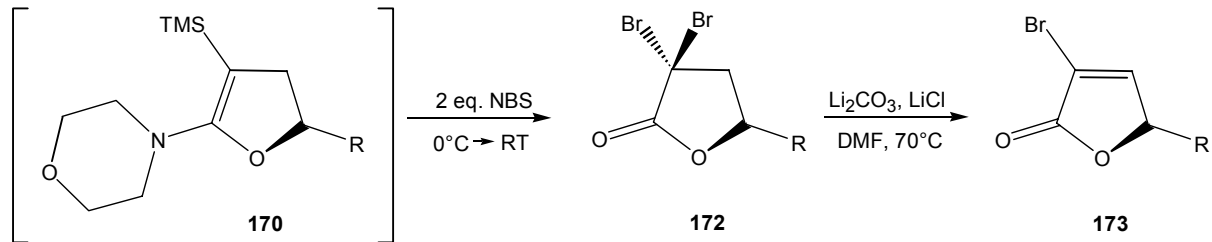


Abb. 4.17: Doppelte Bromierung der Acetylenzwischenstufe **170**

Läßt sich diese Synthese auf das Pregaliellalacton-Problem übertragen?

4.3.4.1 SYNTHESE VON 1-MOPRPHOLINO-2-TRIMETHYLSILYLACETYLEN (**169**)

Dazu bedarf es zunächst der Synthese von 1-Morpholino-2-trimethylsilylacetylen (**169**), für das in der Literatur mehrere, aufwendige Zugänge bekannt sind. Am einfachsten gelingt die Synthese über den von *Jacobsen*¹²¹ und Mitarbeitern vorgeschlagenen Weg ausgehend von Morpholin (**174**). Dieses reagiert mit Trichloressigsäurechlorid zu *N*-Trichloracetylmorpholin, das mit Triphenylphosphan in *N*-Trichlorvinylmorpholin (**175**) überführt wird. Behandelt man dieses mit zwei Äquivalenten *n*-Buthyllithium, so entsteht zunächst das Lithiumacetylid, das mit Trimethylsilylchlorid zum 1-Morpholino-2-trimethylsilylacetylen (**169**) reagiert. Das Acetylen ist zwar hydrolyse- und luftempfindlich, kann aber bei -15°C unter Argon über Monate ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

Über drei Stufen verläuft die Synthese des Acetylens **169** in einer Gesamtausbeute von 42%.

PREGALIELLALACTON

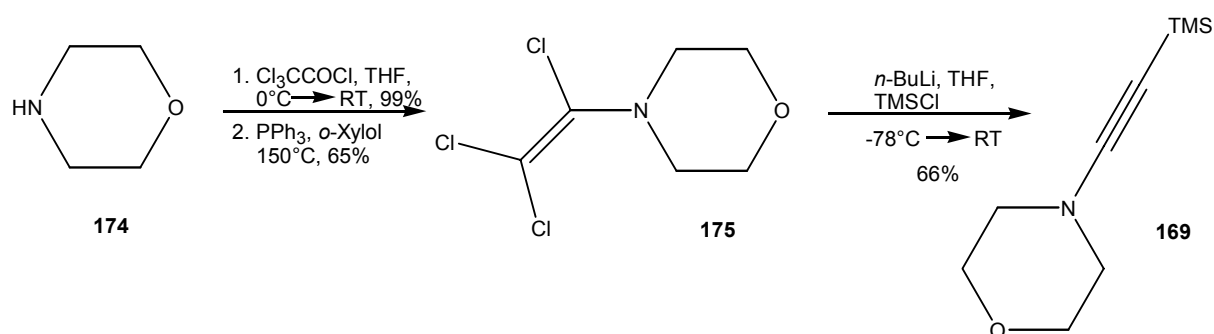


Abb. 4.18: Synthese von 1-Morpholin-2-trimethylsilylacetylen (**169**)

4.3.4.2 ZUGÄNGE ZUM CHIRALEN 1,2-EPOXY-5-HEXEN (**181**)

Die zweite Komponente, die für die Synthese nach *Jacobsen* benötigt wird, ist das entsprechende Epoxid. Als chirale Epoxidkomponente für die (–)-Pregaliellalacton-Synthese soll (*R*)-1,2-Epoxy-5-hexadien eingesetzt werden.

In der Literatur gibt es prinzipiell drei Zugänge zu chiralen Epoxiden, auf die an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll.

- **HEFE-INDUZIERTE RACEMATSPALTUNG**

*Botes et al.*¹²² konnten zeigen, dass verschiedene Hefen in der Lage sind, racemische terminale Epoxide zu spalten, indem sie nur eines der beiden Enantiomeren zum Diol hydrolysieren (Abb. 4.19). Allerdings sind die Enantiomerenüberschüsse stark von den Resten am Epoxid abhängig. Bei Epoxiden mit einer ω -Doppelbindung in der Seitenkette *R* nimmt mit vielen Hefen die Enantioselektivität im Vergleich zu den gesättigten Analoga entscheidend ab. Nur *Rhodotorula glutinis* CIMW 147-Zellen zeigen eine sehr gute Selektivität. Speziell (*S*)-1,2-Epoxy-5-hexen kann auf diesem Wege mit 95% ee gewonnen werden.

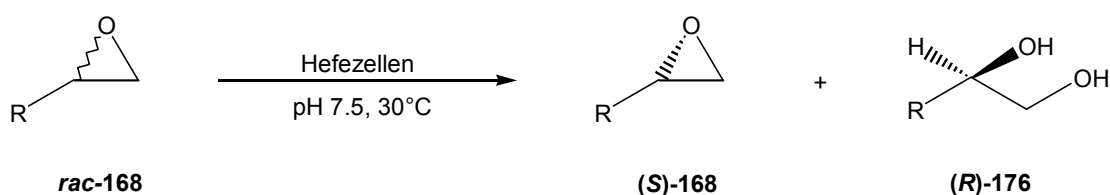


Abb. 4.19: Racematspaltung mittels einer Hefe durch enantioselektive Hydroxylierung

Allerdings hydrolysieren die von den Autoren untersuchten Hefe-Stämme bevorzugt die (*R*)-Epoxide zu den Dihydroxyverbindungen und liefern damit die (*S*)-Epoxide. Der Zugang zu den reinen (*R*)-Epoxiden bleibt auf diesem Weg bislang verwehrt. Zu den bei den Racematspaltungen erzielten Ausbeuten finden sich keine Angaben.

- KINETISCHE RACEMATSPALTUNG NACH JACOBSEN**

*Jacobsen et al.*¹²³ beschrieben 1997 zum ersten Mal eine allgemeine Methode für die Synthese von enantiomerenreinen terminalen Epoxiden. Ausgehend von racemischen Epoxiden, die meist billige und käufliche Edukte darstellen, gelang es der Arbeitsgruppe, durch Einsatz von aktivierten Cobalt-Katalysatoren, jeweils eines der beiden Epoxide selektiv zu hydrolysieren (Abb. 4.20).

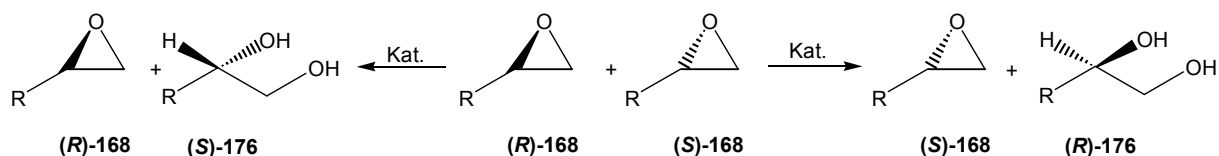
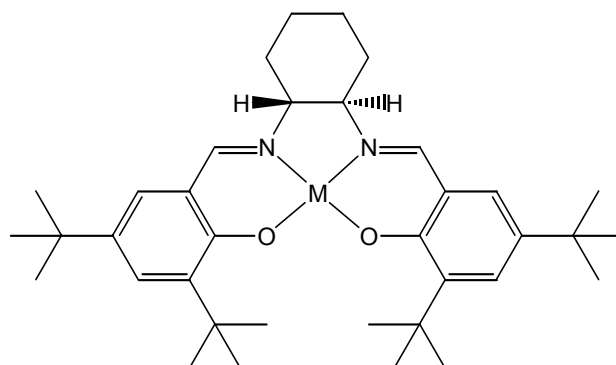


Abb. 4.20: Kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen*¹²³

Das verbleibende, unveränderte Epoxid kann nach Beendigung der Reaktion direkt aus der Reaktionslösung abdestilliert werden. Die resultierenden Enantiomerenüberschüsse für terminale Epoxide sind für die untersuchten Verbindungen hervorragend.

Für (*R*)- bzw. (*S*)-1,2-Epoxy-5-hexen sind auf diese Weise Ausbeuten von 86% und Enantiomerenüberschüsse von >99% beschrieben worden.^{124,121}

Da der Katalysator in beiden enantiomeren Formen käuflich ist, bietet die Methode von *Jacobsen* Zugang zu (*R*)- und (*S*)-Epoxiden gleichermaßen.



(*R,R*)-**177**: M = Co
 (*R,R*)-**178**: M = Co(O₂CCH₃)(H₂O)

Abb. 4.21: (salen)Co(II)-Komplex (**177**) und (salen)Co(III)(OAc)-Komplex (**178**)

• ASYMMETRISCHE DIHYDROXYLIERUNG NACH SHARPLESS

Einen dritten Weg zu chiralen Epoxiden bietet die Asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach *Sharpless*^{125,126}. Seit ihrer Einführung 1988¹²⁷ rasant weiterentwickelt,^{128,129,130,131,132} bietet sie heute in Form des optimierten Systems aus (DHQD)₂-PYR oder (DHQ)₂-PYR, Eisenhexacyanoferrat(III), Kaliumcarbonat und Osmiumtetroxid in einem 1:1 Gemisch aus Wasser und *tert*-Butylalkohol¹³¹ die Möglichkeit, unzählige Alkene enantioselektiv zu dihydroxylieren (Abb. 4.22).

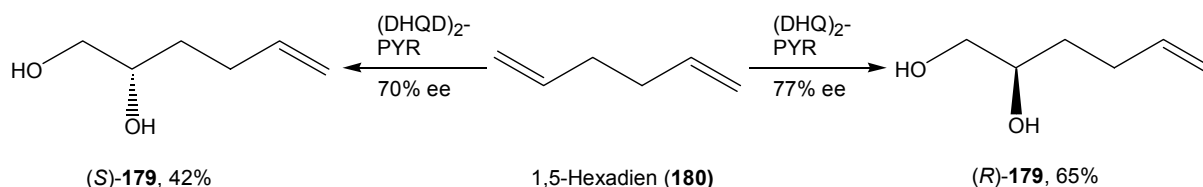


Abb. 4.22: Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*^k

^k Einen etwas anderen Einblick in die Entwicklung der AD gibt *Sharpless* in seinem Vortrag anlässlich seiner Auszeichnung mit dem Nobelpreis im Jahre 2002 in Stockholm: K. B. Sharpless, „Auf der Suche nach neuer Reaktivität“, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126-2135.

Speziell für 1,5-Hexadien gelang *Takahata*^{133,134} die einfache Dihydroxylierung zu (S)-5-Hexen-1,2-diol in einer Ausbeute von 42% und mit einem ee von 70%. Für das (R)-Enantiomere wurden 65% chemische Ausbeute und 77% ee erreicht.

Mit den dihydroxylierten Verbindungen stehen Edukte zur Verfügung, die durch Dehydratisierung in die Epoxide überführt werden können.

Wird das Produkt **179** mit einer katalytischen Menge Pyridiniumtosylat und mit Trimethylorthoacetat in Dichlormethan zur Reaktion gebracht, erhält man (R)- oder (S)-5-Hexen-1,2-diol.¹³⁵

4.3.4.3 SYNTHESE VON (R)-1,2-EPOXY-5-HEXEN (**181**)

Als geeignet erweist sich die kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen*.^{123,136} Nach Umsetzung von käuflichem, racemischem 1,2-Epoxy-5-hexadien (**181**) mit Co(salen) (**177**) und Behandlung mit Wasser kann das enantiomerenreine Produkt (R)-**181** von der dihydroxylierten (S)-Verbindung destillativ abgetrennt werden.

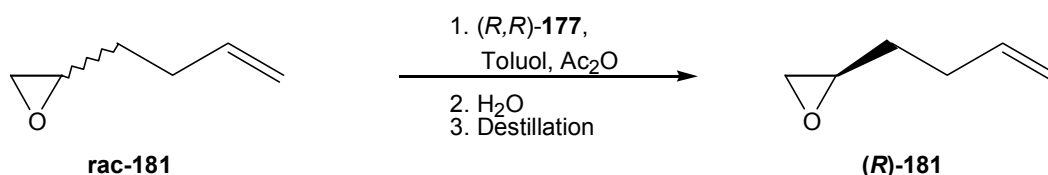


Abb. 4.23: Synthese von enantiomerenreinem (R)-1,2-Epoxy-5-hexadien (**181**) mit (R,R)-Co(salen) (**177**) nach *Jacobsen*

Die Enantiomerenreinheit des (R)-1,2-Epoxy-5-hexadiens (**181**) wird durch Messung des Drehwerts und Literaturvergleich belegt.¹³⁶

4.3.4.4 SYNTHESE VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5H-FURAN-2-ON (**182**) AUSGEHEND VON CHIRALEM 1,2-EPOXY-5-HEXADIEN (**181**)

Die Synthese von **182** nach *Jacobsen*¹²¹ erfolgt in zwei Schritten. Ausgehend von (R)-1,2-Epoxy-5-hexadien (**181**), das mit Bortrifluor-Etherat aktiviert wird, erfolgt dessen Umsetzung mit 1-Morpholin-2-trimethylsilylacetylen (**169**). Die entstehende

Zwischenstufe wird mit *N*-Bromsuccinimid abgefangen und liefert in 42% Ausbeute zunächst die Dibromverbindung, die durch Erhitzen mit Li₂CO₃ und LiCl in DMF in 92% Ausbeute (*R*)-3-Brom-5*H*-furan-2-on **182** ergibt.

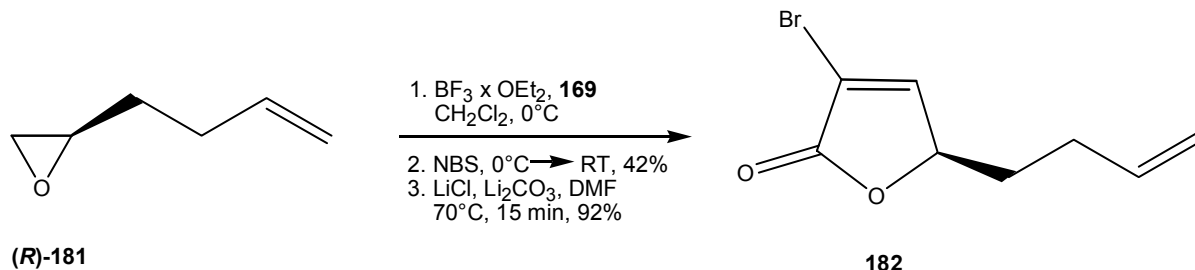


Abb. 4.24: Synthese von (*R*)-3-Brom-5-but-3-enyl-5*H*-furan-2-on (**182**)

4.3.5 UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5*H*-FURAN-2-ON (**182**) MIT 1-TRIBUTYL-(1-PROPEN-1-YL)STANNAN (**152**)

Aufbauend auf den den Arbeiten von *Sterner* kann an dieser Stelle versucht werden, (–)-Pregaliellalacton (**136**) über eine Stille- oder eine Negishi-Kupplung aufzubauen. Laut *Sterner* verläuft die Reaktion von (*R*)-5-But-3-enyl-3-iodo-5*H*-furan-2-on (**151**) mit **152** mit 80% Ausbeute, während die umgekehrte Reaktion von (*R*)-5-But-3-enyl-3-(tri-*n*-butyl-stannanyl)-5*H*-furan-2-on (**149**) mit 1-Brom-1-propen nur 50% ergibt. Da *Sterner* aber das Stannyl-Derivat **149** aus der Reaktion mitbringt, muß er es, um die Ausbeute zu steigern, zunächst in das Iodid **151** überführen.

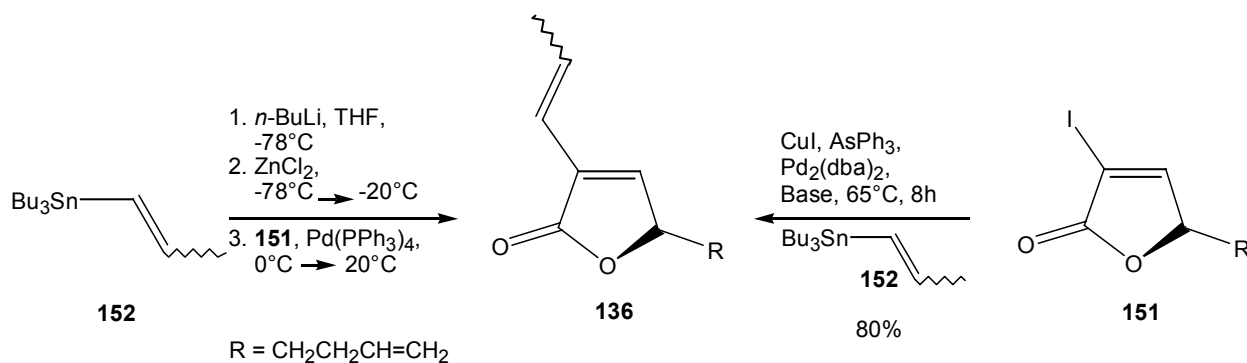


Abb. 4.25: Umsetzungen von (*R*)-5-But-3-enyl-3-iodo-5*H*-furan-2-on (**151**) mit **152** nach *Sterner*¹¹⁵

Analog zu *Sterner* wird versucht, die Umsetzung von **182** mit dem Stannan **152** durchzuführen. Dazu muß zunächst die Synthese von 1-Tributyl-(1-propen-1-yl)stannan (**152**) erfolgen.

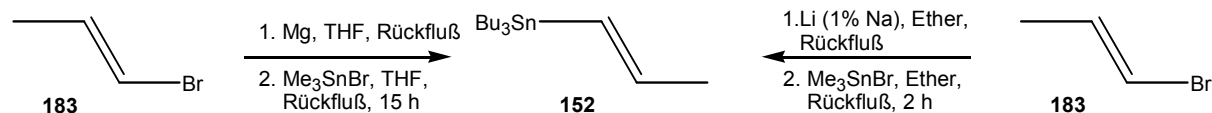


Abb. 4.26: Synthesen für Stannan **152**

Laut Literatur erhält man bei der Lithium-Variante eine Ausbeute von 88% bei einem *cis-trans*-Verhältnis von 67:33, während für die Magnesium-Variante mit 65% Ausbeute ein Isomerenverhältnis von 64:36 angegeben wird.^{137,138}

Allerdings zeigen sich beide Literatursynthesen als unangenehm in der Durchführung. Außerdem sind die Ausbeuten unbefriedigend und die stets durch Edukt verunreinigten Produkte schwer zu reinigen. Da sowohl Produkt als auch Edukt stark toxische Verbindungen darstellen, soll ein anderer Weg zur Olefinierung von

(*R*)-3-Brom-5*H*-furan-2-on **182** gesucht werden.

4.3.6 VERSUCHE ZUR UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5*H*-FURAN-2-ON (**182**) ZUR IODVERBINDUNG **151**

Um die Synthese analog der Literatur fortführen zu können, wird versucht, das Iodid **151** herzustellen. Der erste Versuch beruht auf dem Ersetzen von *N*-Bromsuccinimid durch *N*-Iodsuccinimid in der *Jacobsen*-Reaktion (Abb. 4.27). Allerdings erhält man auch nach Herabsetzen der Reaktionstemperatur und Variation der Reaktionsdauer keine fassbare Menge Diiodid **184**. Das Produkt ist vermutlich zu instabil.

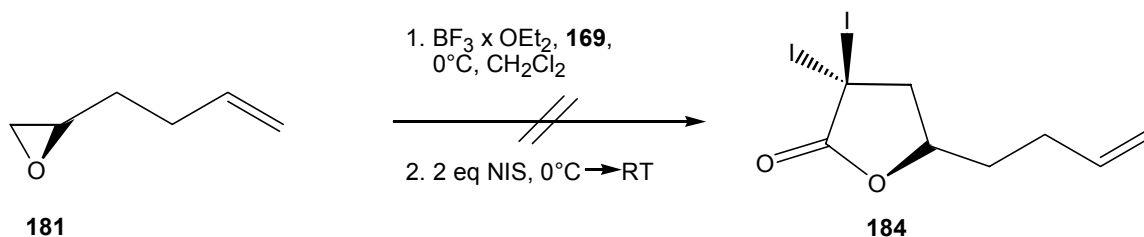


Abb. 4.27: Versuch zur Synthese des Diiodids **184** analog zum Dibromid **182**

Auch die direkte Umwandlung des Bromids **182** in das Iodid **151** schlägt fehl (Abb. 4.28): nach der Umsetzung mit NaI in Aceton unter Rückfluß kann das Edukt reisoliert werden. Bei Verwendung von KI und CuI in DMPU¹³⁹ unter Argon bei höheren Temperaturen kommt es zu Zersetzungsreaktionen. Untersucht wird weiterhin die Umsetzung mit *n*-Butyllithium bei -78°C und nachfolgende Zugabe von elementarem Iod. Auch hier kann kein Produkt isoliert werden.

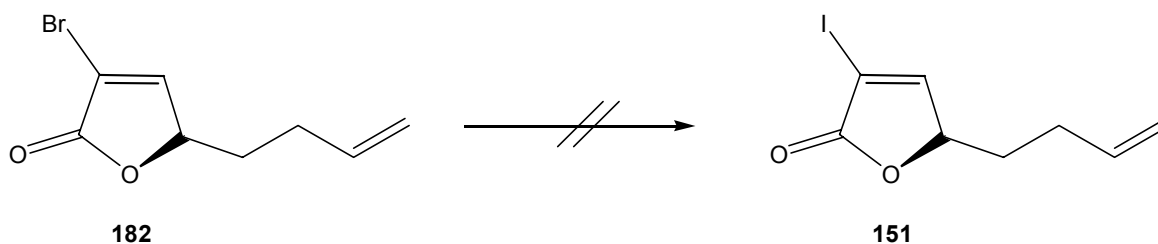


Abb. 4.28: Versuche zur Überführung des Bromids **182** in das Iodid **151**

4.3.7 UMSETZUNG VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5H-FURAN-2-ON (**182**) MIT PROPIONALDEHYD

Da die Synthese des Iodids **151** auf dem gewählten Weg nicht gelingt, soll das unreaktivere Bromid für die weiteren Reaktionen verwendet werden.

Die Überführung des Bromids **182** in die Lithium- oder Grignardverbindung und eine nachfolgende Reaktion mit Propionaldehyd bleibt erfolglos. Man erhält in beiden Fällen ein untrennbares Produktgemisch, aus dem das gewünschte Produkt nicht isoliert werden kann.

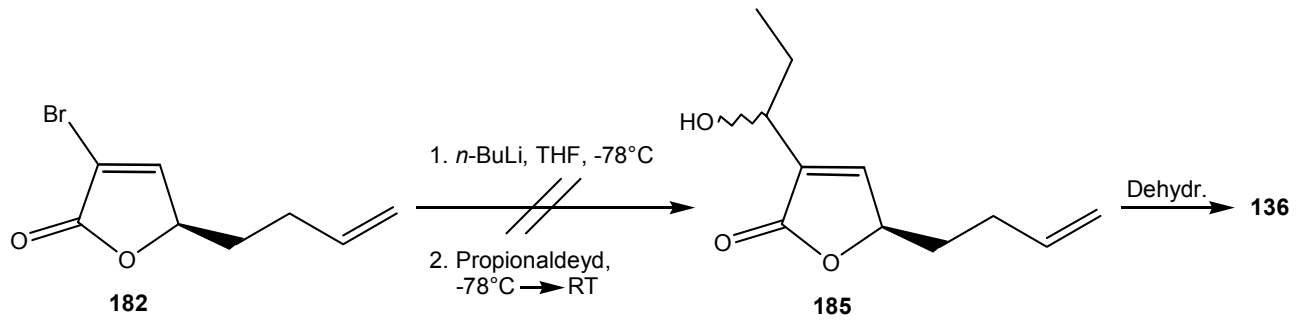


Abb. 4.29: Umsetzung des Lactons **182** mit Propionaldehyd

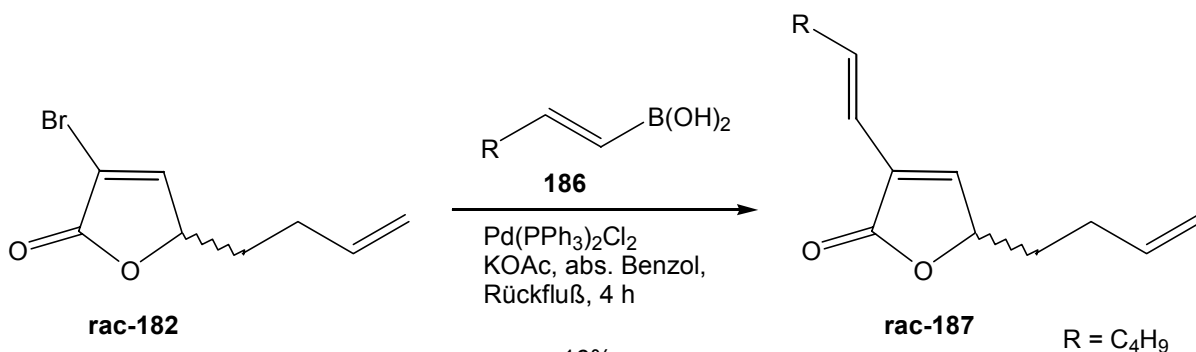
4.3.8 UMSETZUNGEN VON 3-BROM-5-BUT-3-ENYL-5H-FURAN-2-ON (**182**) UNTER SUZUKI-BEDINGUNGEN

Eine breit anwendbare Methode zur Kupplung zweier sp^2 -hybridisierter C-Atome als Alternative zur Stille-Kupplung bietet die *Suzuki-Miyaura*-Reaktion.^{140,141}

Bei der Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen durch Vergleich mit bekannten Reaktionen zeigt sich, dass es kaum Erfahrungen mit *Suzuki-Miyaura*-Reaktionen an 3-Brom-5*H*-furan-2-onen gibt. 5*H*-Furan-2-one mit einem substituierbaren Borrest in 3-Position sind gänzlich unbekannt.

Da die Propenylseitenkette den weniger wertvollen Reaktionspartner darstellt, soll diese als Borkomponente eingebracht werden.

Um zunächst zu überprüfen, ob das Bromid **182** reaktiv genug ist, um in einer *Suzuki-Miyaura*-Reaktion eingesetzt zu werden, wird es einer Kupplung mit der



käuflichen 1-Hexen-1-boronsäure (**186**) unterworfen.¹⁴²

Abb. 4.30: Suzuki-Kupplung von **182** mit käuflicher *trans*-Hexenboronsäure (**186**)

PREGALIELLALACTON

Die nicht optimierte Reaktion gelingt zwar nur in 16% Ausbeute, motiviert aber dazu, die benötigte Boronsäure **190** zu synthetisieren und mit Bromid **182** zum gewünschten Pregaliellalacton (**136**) umzusetzen.

Der Versuch, **187** wie für Pregaliellalacton (**136**) beschrieben mit Lithiumchlorid in deuteriertem Wasser/Acetonitril zu cyclisieren, gelingt nicht. Der Ansatz wird dabei über mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt und in regelmäßigen Abständen direkt NMR-spektroskopisch vermessen.

Die Reaktion wurde in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt, da nur eine geringe Menge **187** zur Verfügung stand.

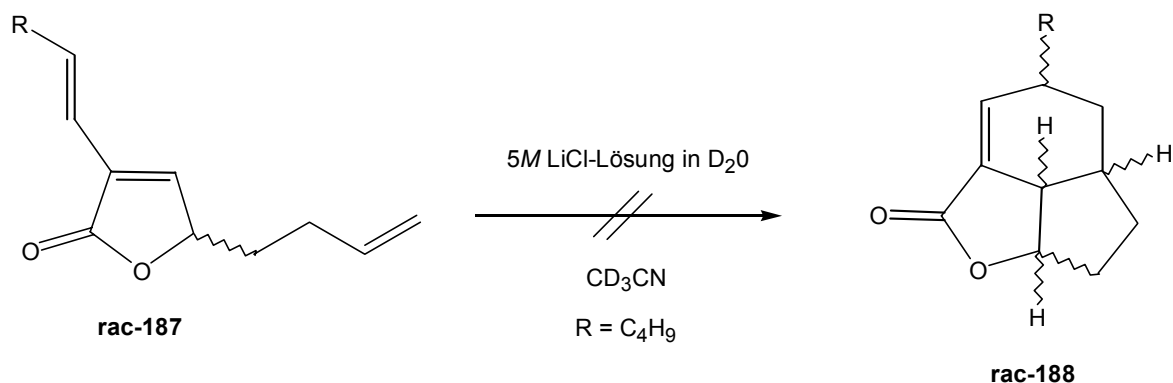


Abb. 4.31: Versuch zur Cyclisierung von **187**

Da allgemein Boronate besser als Alkylborverbindungen reagieren, wird nach bekannten Synthesen für Propenylboronate gesucht.

Beschriebene Boronate sind u.a. *trans*-1-Propen-1-boronat (**190**) und *trans*-Dibutyl-1-propen-1-boronat (**191**), wobei das Dibutylboronat **191** durch Reaktion des freien Boronats **190** mit *n*-Butanol erzeugt werden kann. In der Praxis zeigt sich, dass die Synthese und der Umgang mit den beschriebenen 1-Propenboronaten eine gewisse Erfahrung voraussetzt.

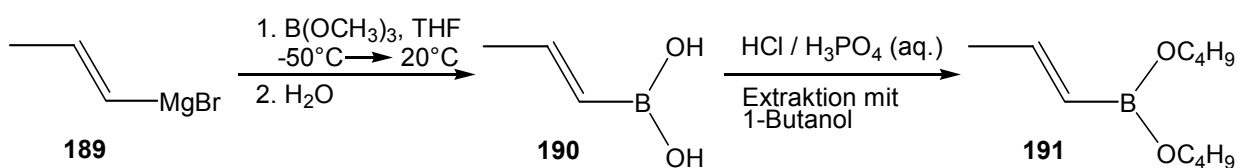


Abb. 4.32: Synthese von Dibutyl-1-propen-1-boronat (**190**) nach *Matteson*¹⁴³

Durch Umsetzung einer THF-Lösung von *trans*-1-Propenylmagnesiumbromid (**189**) mit Trimethylborat bei -50°C und anschließender Hydrolyse erhält man zunächst die freie Boronsäure **190**, die durch saure Extraktion mit 1-Butanol in das Dibutyl-1-propen-1-boronat überführt werden kann.¹⁴³ Die Überführung in den Dibutylester **191** soll eine unkontrollierte Polymerisation der freien Säure während der Aufarbeitung verhindern. Durch Zusatz von Phenothiazin während der wässrigen Aufarbeitung kann ebenfalls die Polymerisation aber auch die Oxidation des Produkts verhindert werden.

Allerdings erweist sich die Synthese und Isolierung der freien Boronsäure ebenfalls als möglich.¹⁴⁴ Auf den zweiten Schritt der Veresterung wird deshalb verzichtet.

Unter analogen Bedingungen wie oben beschrieben gelingt die Reaktion von **182** mit 1-Propen-1-boronat (**190**) in 9% Ausbeute.

PREGALIELLALACTON

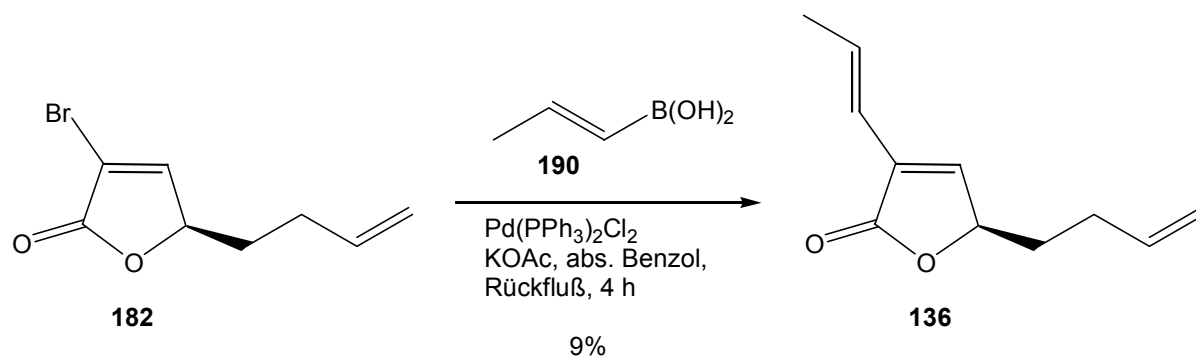


Abb. 4.33: Suzuki-Kupplung von **182** mit *trans*-1-Propenboronsäure (**190**)

Die Charakterisierung des Produkts und ein Vergleich mit den literaturbekannten Daten von (–)-Pregaliellalacton bestätigen die Struktur.

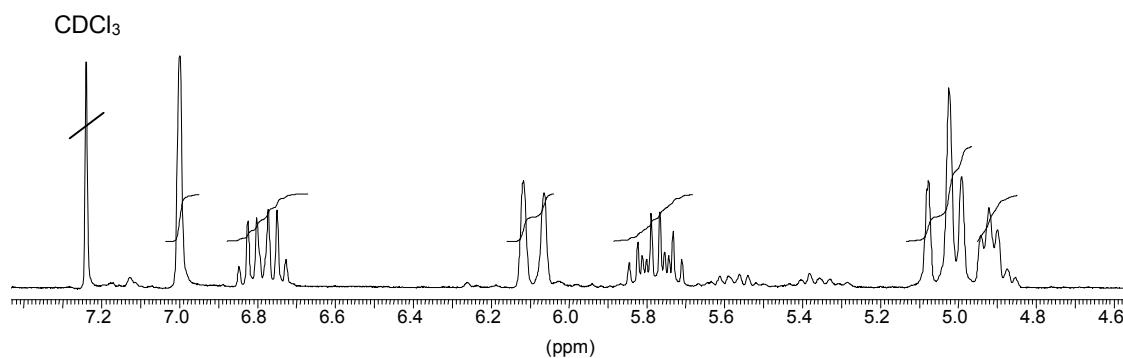


Abb. 4.34: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (300 MHz, CDCl_3) von (–)-Pregaliellalacton (**136**)

4.3.9 CYCLISIERUNG ZU (–)-DESOXYGALIELLALACTON (137)

In seiner Arbeit zu Galiellalacton sah sich *Schneider* vor die Aufgabe der intramolekularen [4+2]-Cyclisierung des Triens **136** gestellt. Unter einer Vielzahl unterschiedlichster Reaktionsbedingungen wurde versucht, die *Diels-Alder*-Reaktion durchzuführen. So sollte durch die Komplexbildung der polaren Gruppen des Diens mit Lewis-Säuren der energetische Abstand zwischen HOMO- und LUMO-Komponente abgesenkt werden. Auch eine Katalyse mit DIBAL-Cl wurde durchgeführt. Allerdings scheiterten diese Versuche. Erst das Autoklavieren des Edukts bei 45°C und einem hohen Druck von 9 kbar über eine Zeit von 17 Stunden führte zur erfolgreichen Cyclisierung (Ausbeute: 50%). Auch Galiellalacton (**10**) selbst konnte in Spuren mittels GC/MS nachgewiesen werden.

Sterner dagegen gelang die Cyclisierung von (–)-Pregaliellalacton (**136**) zu (–)-Desoxygaliellalacton (**137**) bereits durch mehrstündiges Rühren des Biosynthesevorläufers **136** in einer 5M-Lösung von Lithiumchlorid in Wasser und Acetonitril. Dies wird durch die eigenen Beobachtungen bestätigt.

Da nur wenig Edukt zur Verfügung stand, wurde die Reaktion in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt und die Umsetzung durch NMR-Messungen der Acetonitril-Phase verfolgt.

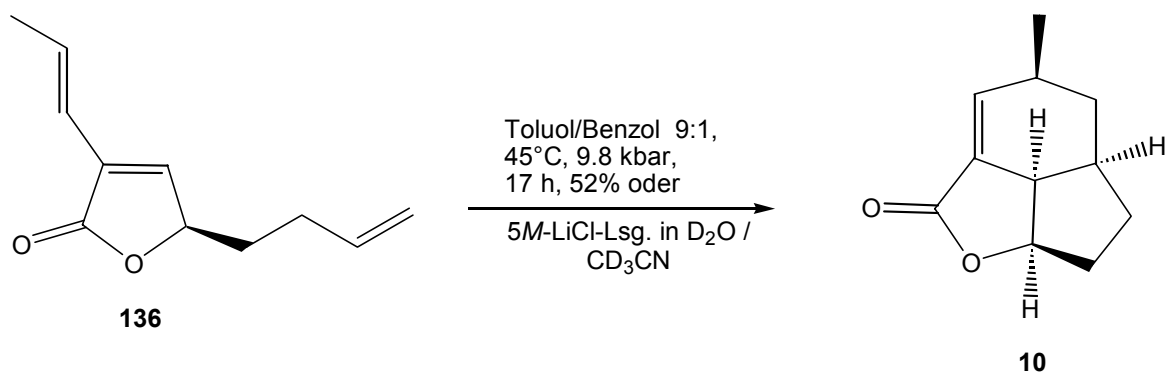


Abb. 4.35: Cyclisierung von (–)-Pregaliellalacton (**136**)

4.3.10 RETROSYNTHESE ÜBER TRIBROM- UND TRICHLORACETATE

Der Aufbau chiraler γ -Lactone nach *Jacobsen* stellt einen sehr breiten und flexiblen neuen Weg zu dieser wichtigen Verbindungsklasse dar. Allein die Verfügbarkeit chiraler Epoxide scheint die Anwendung einzuschränken. Im Falle der Pregaliellalacton-Synthese stand mit (*R*)-1,2-Epoxy-5-hexen (**181**) ein enantiomerenreines Epoxid zur Verfügung. Was aber, wenn das Epoxid nicht mit solch hohem Enantiomerenüberschuß darstellbar ist?

Um die im ersten Abschnitt entwickelte Idee zum Aufbau des chiralen Aldehyds **144** nicht ungenutzt zu lassen, sollte – am Beispiel (–)-Pregaliellalacton – ein weiterer Weg zu chiralen 3-Brom-5*H*-furan-2-onen erarbeitet werden.

Der retrosynthetische Schnitt wird dazu an der Doppelbindung gesetzt und führt wieder zu dem bereits in Kapitel 4.3.2.1 erfolgreich synthetisierten Baustein (2*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (**160**), sowie zu Tribromessigsäure.

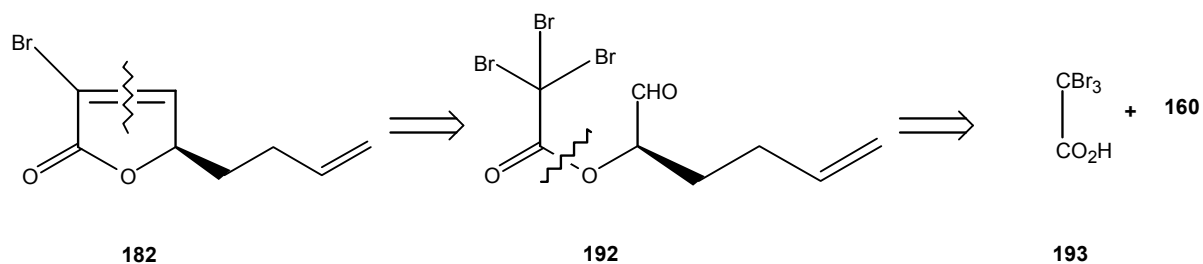


Abb. 4.36: Retrosynthese unter Verwendung von Tribromacetat

4.3.11 SYNTHESE DER TRIBROM- UND TRICHLORACETATE 194 UND 195 ALS VORLÄUFER FÜR EINE CYCLISIERUNG

Tribromessigsäure wird mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF in Dichlormethan in das Säurechlorid überführt und mit dem Alkohol **160** in 68% Ausbeute verestert.

Analog wird **160** in 80% Ausbeute mit Trichloressigsäurechlorid umgesetzt.

PREGALIELLALACTON

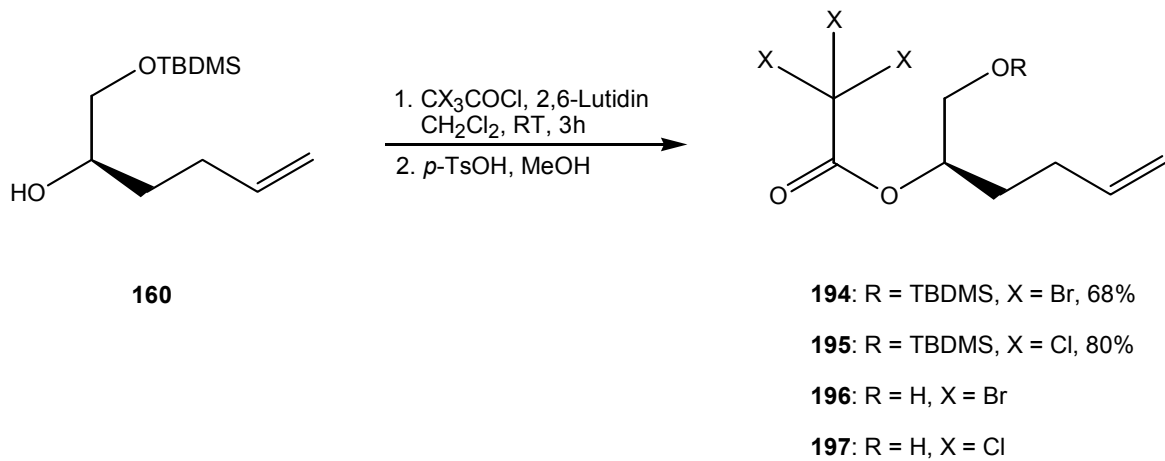


Abb. 4.37: Synthese der Trihalogenacetate und anschließende Abspaltung der Silylschutzgruppe mit p -Toluolsulfonsäure

Beim Versuch, das Tribromacetat **194** wie zuvor mit p -Toluolsulfonsäure oder auch Pyridiniumtosylat in Methanol zu entschützen, erhält man den gewünschten Alkohol **196**. Allerdings kommt es unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen zum Teil zu einer Wanderung des Trihalogenacetat-Restes zur sterisch weniger gehinderten, primären Alkoholfunktion (Abb. 4.38). Das Produktverhältnis ist in allen Versuchen ungefähr 1:1.

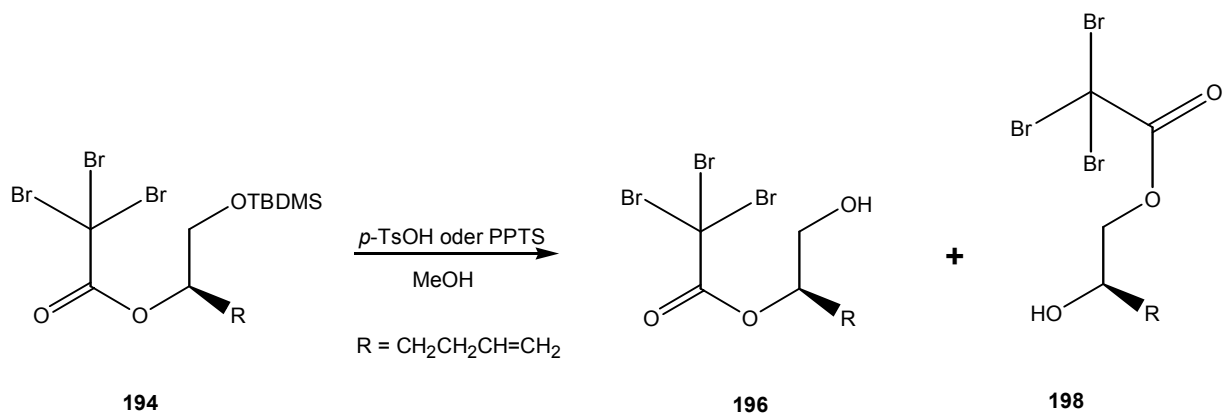


Abb. 4.38: Acylwanderung beim Versuch der Desilylierung von **194**

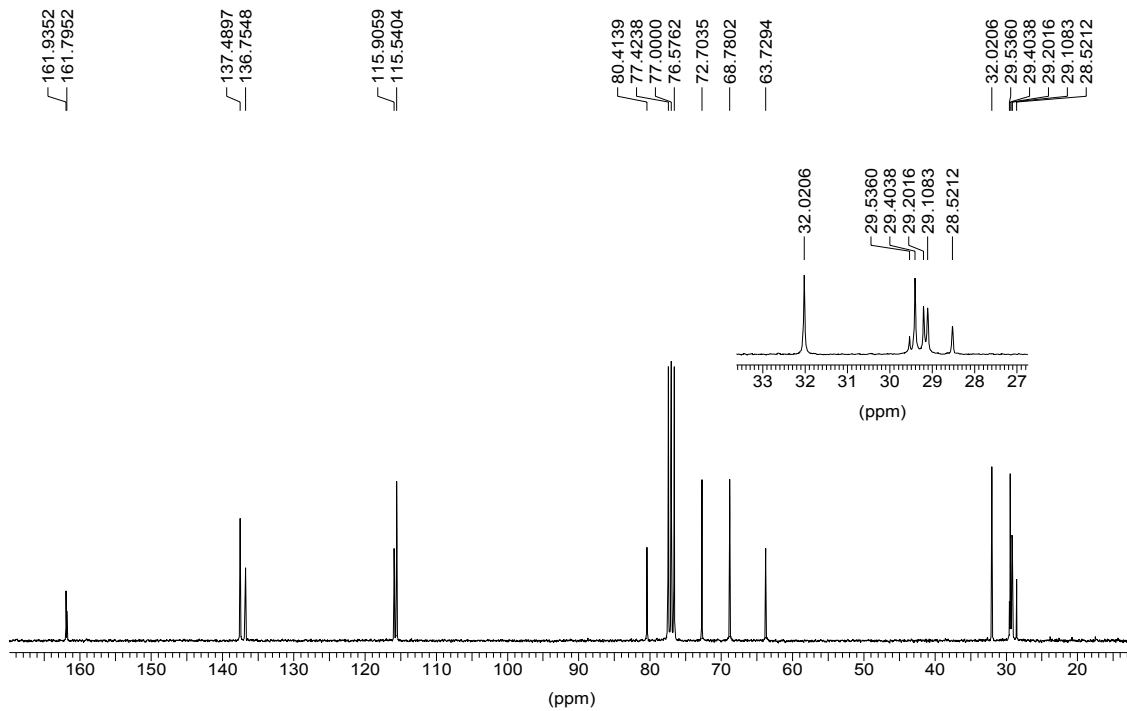


Abb. 4.39: ^{13}C -NMR Spektrum (300 MHz, CDCl_3) des Produktgemischs **196** und **198**

Eine Trennung der Produkte an Kieselgel ist aufgrund ihres nahezu identischen Laufverhaltens schwierig. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt deshalb durch Interpretation der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (Abb. 4.39) unter Einbeziehung von zweidimensionalen Spektren des Produktgemischs. Außerdem wird das Produktgemisch einer Oxidation unterworfen, die im Roh-NMR-Spektrum deutlich das Entstehen eines Aldehyds anzeigt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhält man aber ausschließlich das Keton **199**. Der Aldehyd als instabileres der beiden Oxidationsprodukte zersetzt sich offenbar auf der Säule.

PREGALIELLALACTON

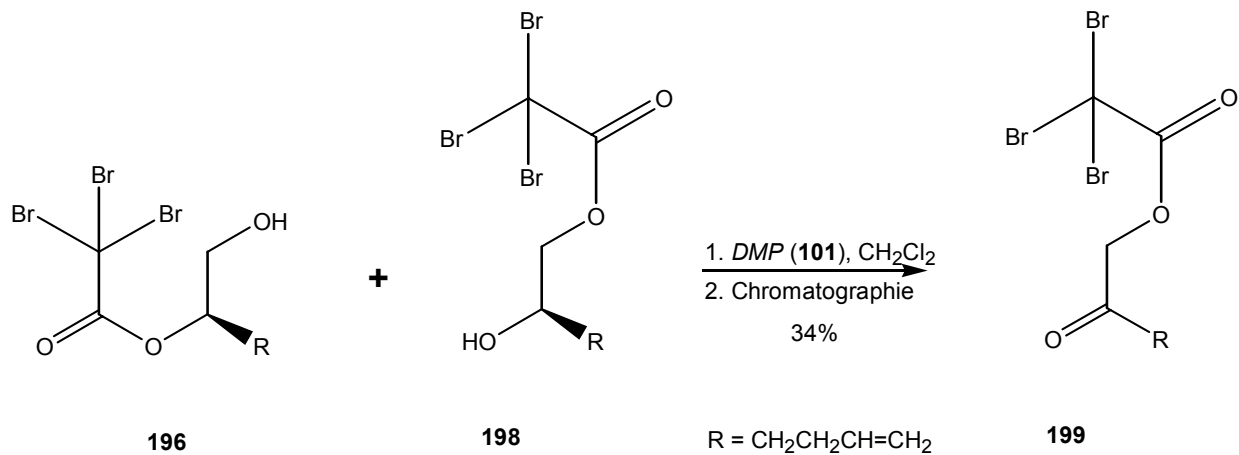


Abb. 4.40: Oxidation des Gemisches der Trihalogenacetate **196** und **198**

Eine weitere Möglichkeit zur Entschützung von Silylethern ist die Verwendung von Fluorid-Ionen in Form von TBAF oder HF. TBAF ist allerdings zu basisch und spaltet die stark aktivierte Esterbindung. HF dagegen lässt sich unter absoluten Bedingungen mit Pyridin abpuffern und wurde bereits häufig für empfindliche Moleküle eingesetzt. Im speziellen Beispiel versagt auch diese Methode.

Die Veresterung von (*2R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (**160**) mit Brom-, Chlor-, Dibrom- und Dichloressigsäurechloriden verläuft ebenso wie die Reaktion mit den Trihalogenessigsäurechloriden in hohen Ausbeuten zu den Acetaten. Bei der Entschützung der *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether zeigen sich aber auch hier Schwierigkeiten.

Somit erwies sich die neue Syntheseidee für die Darstellung von Pregaliellalacton als ungeeignet.

4.3.12 SYNTHESEVERSUCHE ÜBER TRIBROMVERBINDUNGEN VOM TYP 201

Das Problem der vorangegangenen Synthesestrategie lag in der Wanderung der Acetatgruppe zur freien primären Alkoholfunktion. Um diese Reaktion zu umgehen, kann der elektrophile Aldehyd retrosynthetisch durch eine andere reaktive Gruppe ersetzt werden. Dazu sollten sich sowohl Halogenide (**201**, Y = Br, Cl) als auch Tosylate (**201**, Y = Tos) eignen.

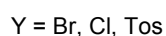
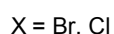
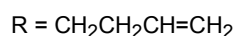
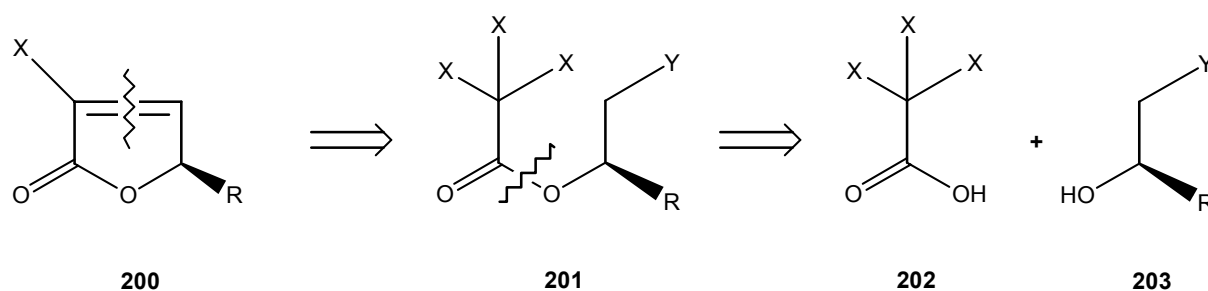


Abb. 4.41: Retrosyntheseidee über die Trihalogenacetate **201**

Bekannt ist die Synthese von (*R*)-5-Hexen-1,2-diol (**204**) aus (*S*)-Glycidol (**158**) und Allylmagnesiumchlorid oder -bromid,^{145,146} ebenso die Tosylierung des Diols **204** zum (*R*)-1-(Tosyloxy)-5-hexen-2-ol (**205**).¹⁴⁷ Bislang nicht beschrieben ist dagegen die Synthese des (*R*)-1-Brom-5-hexen-2-ols (**206**) in enantiomerenreiner Form, die durch Reaktion von **204** mit Triphenylphosphan und CBr₄ in Dichlormethan leicht möglich ist.

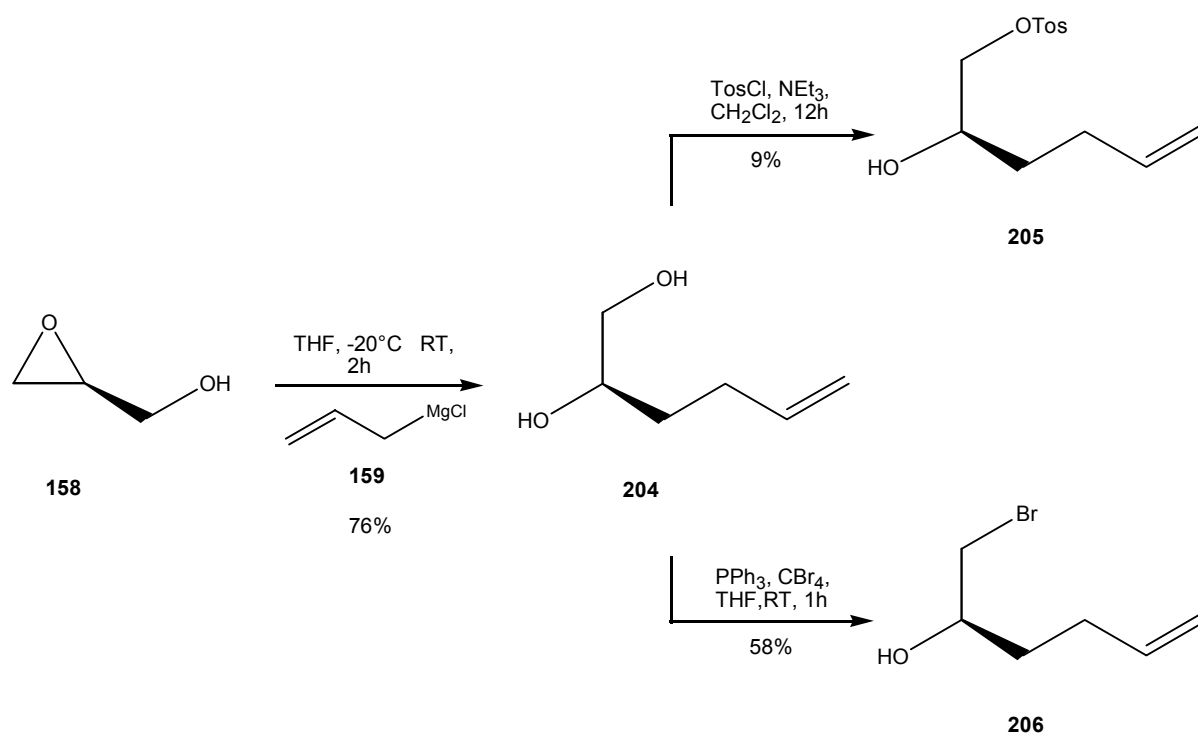


Abb. 4.42: Synthese des Tosylderivats **205** und des Bromids **206** aus dem (S)-Glycidol (**158**)

Da das Bromid **206** in sehr viel höheren Ausbeuten zugänglich ist, wird im weiteren auf den Einsatz des Tosylats **205** verzichtet.

Die Umsetzung von **206** mit Tribromessigsäurechlorid und -bromid führt zu einem sehr instabilen Ester, so dass auf Trichloressigsäurechlorid als Acylierungsreagenz zurückgegriffen wird. Man erhält in 74% Ausbeute das enantiomerenreine Trichloracetat **207** (Abb. 4.43), welches die Vorstufe für die folgenden Cyclisierungsversuche darstellt.

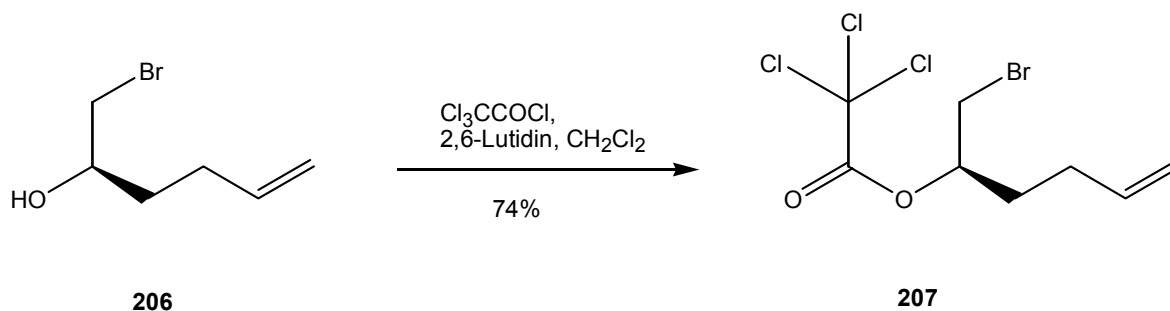


Abb. 4.43: Veresterung von Trichloracetylchlorid mit (R)-1-Brom-5-hexen-2-ol (**206**)

4.3.12.1 METALLORGANISCHE SYNTHESEVERSUCHE

Erste Versuche, den Ester **207** mit aktiviertem Zink oder mit *n*-Butyllithium zum Butanolid **208** zu cyclisieren, ergaben Produktgemische.

Die Reaktion mit Chrom(II)-chlorid verläuft zwar milder, führt aber lediglich zur sukzessiven Reduktion der Trichloracetylgruppe, ohne intramolekulare Substitution des Bromids.

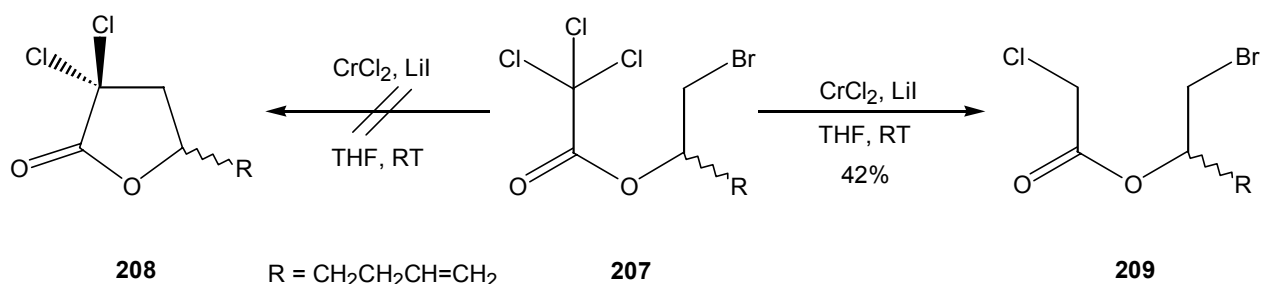


Abb. 4.44: Bildung des Monochloracetylderivats **209** beim Versuch, den Esters **207** mit CrCl_2 zu cyclisieren

Die Synthese von 1-(Brommethyl)pent-4-enylchloroessigsäureester (**209**) aus 1-Brom-5-hexen-2-ol (**206**) und Chloroessigsäurechlorid bestätigt die ermittelte Struktur.

4.3.12.2 SYNTHESEVERSUCHE ÜBER NATRIUMTRICHLORACETAT UNTER NBU_4BR -KATALYSE

Raths und *Dehmlow*¹⁴⁸ berichten Ende der achtziger Jahre von einem unerwarteten Verlauf der Reaktion von Natriumtrichloracetat mit Allylbromid (**210**) unter *n*-Tetrabutylammoniumbromid-Katalyse. Statt des erwarteten Trichloroessigsäureallylesters (**211**) erhielten sie hauptsächlich den Ester der 2,2-Dichlor-4-pentensäure **212** (Abb. 4.45).

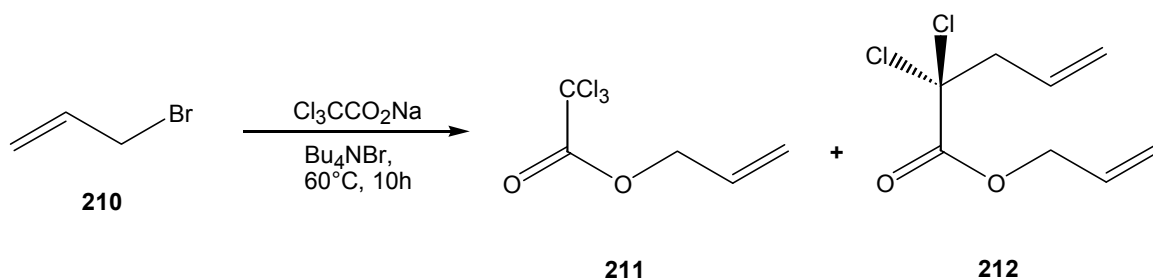
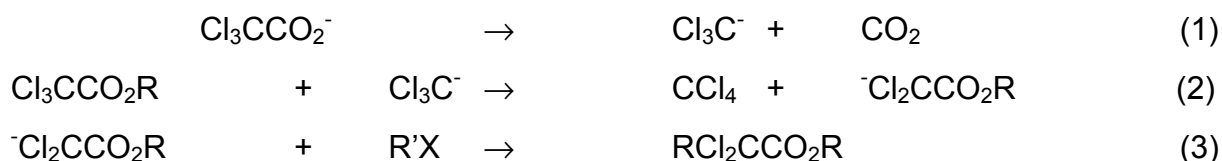


Abb. 4.45: Umsetzung von Natriumtrichloracetat mit Allylbromid (**172**) mit Bu_4NBr

Mechanistisch erklärten sie dieses Ergebnis durch einen zu Beginn der Reaktion eintretenden Zerfall des Trichloracetats in das Trichlormethylanion und CO_2 (Gl. 1). Durch Reaktion des so generierten Trichlormethylanions mit einem Molekül Trichloressigsäureester entsteht dessen stabiles Dichloranion (Gl. 2), das vom Allylbromid substituiert wird. Dabei entsteht ein geminaler Dichloressigsäureester (Gl. 3)



Beim Versuch, diese Erkenntnisse auf die eigene Synthese zu übertragen, kann nur das Edukt reisoliert werden. Auch eine leichte Erhöhung der Reaktionstemperatur und eine verlängerte Reaktionszeit führen nicht zu einer Cyclisierung von **207**.

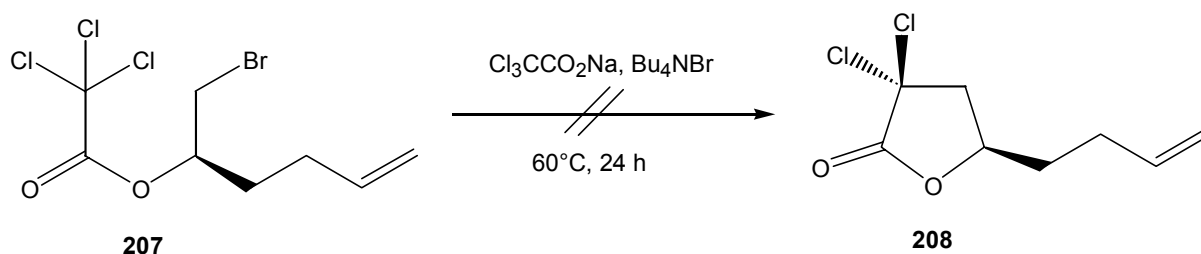
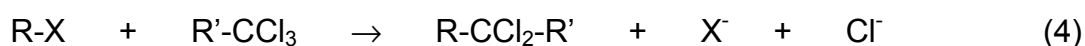


Abb. 4.46: Versuch zur Umsetzung von **207** mit Natriumtrichloracetat

4.3.12.3 VERSUCHE ZUR ELEKTROCHEMISCHEN CYCLISIERUNG DES TRICHLORACETATS **207**

Die Gruppe um *Nédélec* und *Périchon*^{149,150} entwickelte eine elektrochemische Variante, um Halogenverbindungen durch Reaktion mit Tetrachlorkohlenstoff in homologe Trichlormethylverbindungen (Gl. 4, R' = Cl) oder mit Trichlormethanen in die entsprechenden geminalen Dichlorverbindungen (Gl. 4) zu verwandeln.



Auch die intramolekulare Reaktion (Abb. 4.47) zu den Verbindungen **216-218** wurde erfolgreich durchgeführt.¹⁵¹

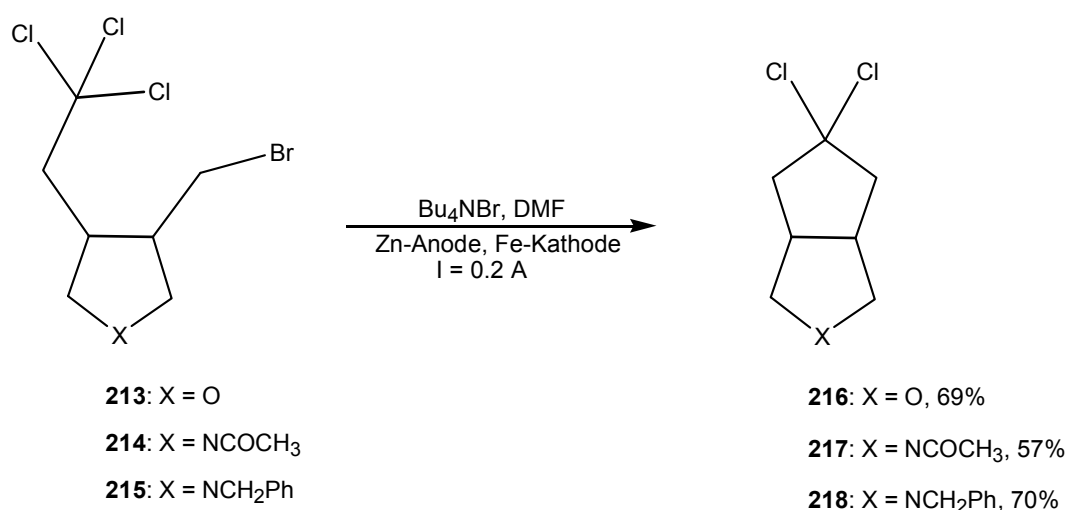


Abb. 4.47: Elektrochemische Cyclisierung

Mechanistisch werden bei den Reaktionen an einer Zinkelektrode - oder seltener an einer Magnesiumelektrode - Elektronen freigesetzt, die an der Kathode im Falle der Trichlormethan-Verbindungen durch Reduktion Chloridionen und Dichlormethyl-Anionen erzeugen, die mit einem angebotenen Alkylhalogenid zur geminalen Dichlorverbindung reagieren.

Die Reaktion soll auf die Cyclisierung von **207** übertragen werden. Dazu wird eine elektrochemische Zelle aus einer Zink-Anode und einer Stahl-Kathode in DMF mit *n*-Tetrabutylammoniumbromid aufgebaut. Bei einer Stromstärke von etwa 0.2 A und bei Raumtemperatur kommt es unter Argon zur Reaktion.

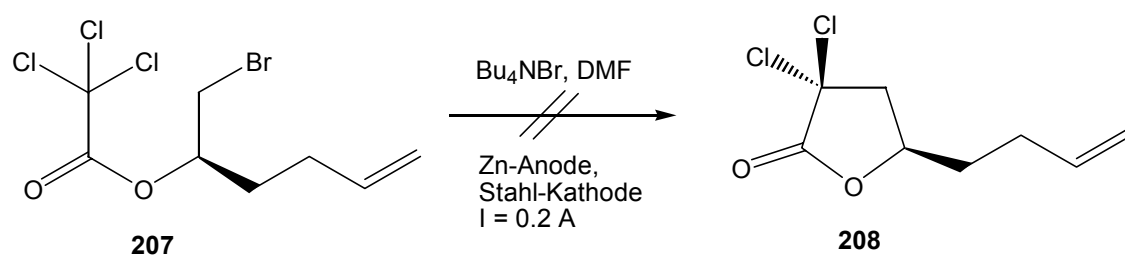


Abb. 4.48: Versuch zur elektrochemischen Cyclisierung von **207**

Die Reaktionskontrolle zeigt eine stetige Abnahme des (*R*)-Trichloressigsäure-1-brommethyl-pent-4-enylesters (**207**). Bei der Aufarbeitung kann aber nicht das gewünschte Produkt, 3,3-Dichlor-5-butenyl-dihydrofuran-2-on (**208**), isoliert werden. Es wird angenommen, dass sich das Edukt unter den gewählten Bedingungen zersetzt.

4.4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

- Aufbauend auf den Arbeiten von *Schneider* und *Sterner* konnte ein eigener Zugang zu (–)-Pregaliellalacton (**136**) und (–)-Desoxygaliellalacton (**137**) geschaffen werden.

Dabei ist erstmals eine Synthese entwickelt worden, die die Biosynthesevorläufer **136** und **137** in enantiomerenreiner Form zugänglich macht und für weiterführende Untersuchungen bereitstellen kann.

- Die Synthese von (–)-Pregaliellalacton (**136**) erweist sich als effizienter, enantiomerenreiner Zugang zu diesem Biosynthesevorläufer von (–)-Galiellalacton. Einzig die *Suzuki*-Reaktion von Bromid **182** mit *trans*-Propenylboronsäure (**190**) ist mit 9% Ausbeute noch unbefriedigend (Abb. 4.33). Hier erscheint eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durch Variation von Katalysator, Lösungsmittel, Temperatur oder eingesetzter Borkomponente aussichtsreich.

PREGALIELLALACTON

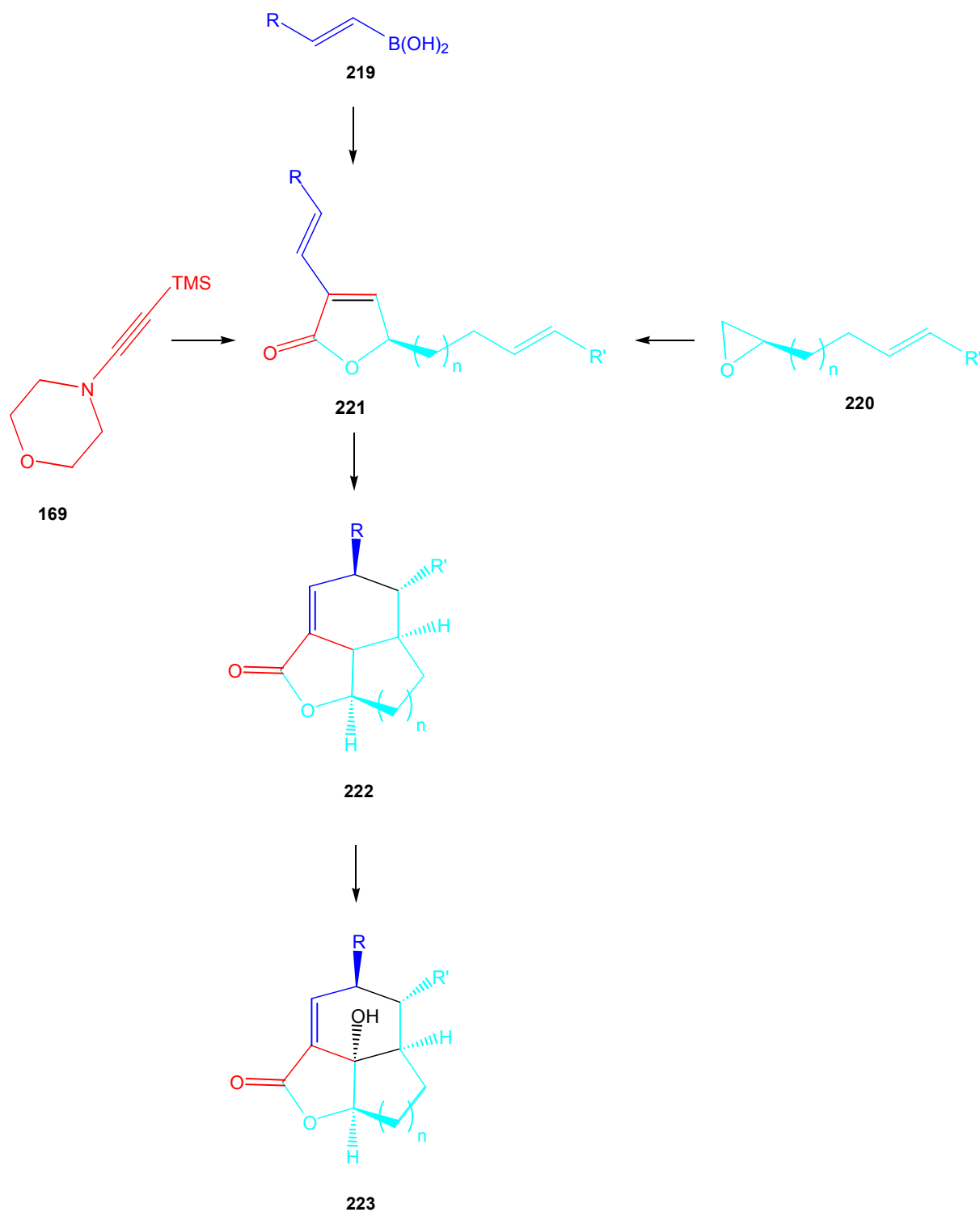


Abb. 4.49: Neue Synthese von optisch reinen Desoxygaliellalacton- und Galiellalacton-Derivaten vom Typ **222** und **223** aus chiralen Epoxiden **220**, Acetylen **169** und *trans*-Alkenylboronsäuren **219**

- Mit der neu entwickelten enantioselektiven Synthese von Desoxygaliellalacton (**137**) wurde gleichzeitig ein breit anwendbarer Zugang zum ungewöhnlichen tricyclischen Grundgerüst von Galiellalacton und (mit $n \neq 1$) anderen tricyclischen Systemen geschaffen. Durch Variation des eingesetzten Epoxids und der entsprechenden Bor-Komponente werden Strukturen vom allgemeinen Typ **221** enantiomerenrein zugänglich (Abb. 4.49). Cyclisierung sollte die enantiomerenreinen Desoxygaliellalacton-Derivate **222** liefern.

Untersuchungen zum Einbau von Pregaliellalacton-Derivaten **221** könnten interessante Einblicke in die Substratspezifität der Diels-Alderase liefern.

- Ebenso wurde die elektrochemische Cyclisierung von Kapitel 4.3.12.2 bisher nicht genau studiert.

Da die Reaktionsbedingungen im Rahmen dieser Arbeit nur wenig variiert wurden, könnten weitere Untersuchungen wichtige Erkenntnisse über die Gründe des Versagens der Reaktion liefern.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 GERÄTE UND MATERIALIEN

5.1.1 PHYSIKALISCHE DATEN

IR-SPEKTREN

FT 100 Fourier-Spektrometer und 1420 Infrared Spektrometer der Firma Perkin-Elmer. Die Wellenzahlen ν sind in cm^{-1} angegeben, und die Bandenintensitäten werden wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit. Die Substanzen werden als KBr-Pressling oder als Film auf KBr vermessen.

UV/VIS-SPEKTREN

Perkin-Elmer Lambda 16 Spektrophotometer und HP 8452A Dioden Array Spectrometer der Firma Hewlett Packard. Die Proben wurden in Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben werden die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima in nm und die dekadischen Logarithmen der Extinktionskoeffizienten ϵ .

SCHMELZPUNKTE

Reichert Thermovar Mikroheiztisch. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

OPTISCHE DREHWERTE $[\alpha]_D$

Perkin-Elmer 241 Polarimeter. In einer Küvette der Länge $l = 1$ dm mit einer Natriumdampflampe als Lichtquelle. Die Temperatur in $^{\circ}\text{C}$ und die Konzentration c in g/100 ml des verwendeten Lösungsmittels, sowie das Lösungsmittel selbst sind angegeben.

5.1.2 ELEMENTARANALYSE

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der LMU München durchgeführt. Kohlenstoff und Wasserstoff wurden mit einem Analysenautomaten der Firma Heraeus bestimmt.

Die chemische Zusammensetzung von Verbindungen mit hohem Brom- oder Iodanteil wurden vorwiegend über hochaufgelöste Massenspektroskopie bestimmt, da die Bestimmung des Halogenanteils oft schwierig war.

5.1.3 NMR-SPEKTROSKOPIE

¹H-NMR-SPEKTREN

ARX 300 (300.13 MHz) und AMX 600 (600.19 MHz) der Firma Bruker. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten J in Hz. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet (CDCl₃: 7.24, [D₆]DMSO: 2.49, [D₄]Methanol: 3.35, [D₆]Aceton: 2.04).

Die Signalmultiplizität wird mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dubletts), ddd (Dublett von Dubletts von Dubletts), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), und m (Multipllett) abgekürzt. Verbreiterte Signale werden mit „br,“ gekennzeichnet.

¹³C-NMR-SPEKTREN

ARX 300 (75.5 MHz) und AMX 600 (150.9 MHz) der Firma Bruker. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet (CDCl₃: 77.0, [D₆]DMSO: 39.7, [D₄]Methanol: 49.3, [D₆]Aceton: 29.3). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm.

2D-NMR-EXPERIMENTE

ARX 300 und AMX 600 der Firma Bruker (Bruker Physik AG, Karlsruhe).

5.1.4 MASSENSPEKTROMETRIE

MASSENSPEKTREN

MAT 90 und MAT 95 Q der Firma Finnigan. Angegeben werden die Ionisierungsmethode, die Massenzahl m/z und die relativen Intensitäten in%. Bei hochaufgelösten Massen wird zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

Im EI-Modus beträgt die Quelltemperatur 200°C und die Elektronenenergie 75 eV. Die Proben wurden auf einen Platinfaden aufgetragen und in das Gerät eingebracht.

ESI-Proben wurden mit einem quellengekoppelten API-Interface II der Firma Finnigan mit ESI- und APCI-Kopf durchgeführt. Die Spraykapillarspannung betrug 3 kV und die Heizkapillarentemperatur 250°C. Als Lösungsmittel wurden Methanol, Acetonitril/Wasser (9:1) und Methanol/Wasser (9:1) mit einem Fluß von mindestens 10 µl/min und einem Sheathgasdruck von 5 psi Stickstoff verwendet.

5.1.5 CHROMATOGRAPHISCHE METHODEN

SÄULENCHROMATOGRAPHIE

Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 µm) der Firma Merck. Die Chromatographie wurde unter Druck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Die jeweiligen Eluenten werden angegeben.

ANALYTISCHE DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE

DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck. Zur Detektion der Banden dienten UV-Licht der Wellenlängen 254 nm (Fluoreszenzlöschung) und 366 nm (Fluoreszenzanregung), Anfärben der Banden durch Iod (Iodkammer, Iod-Quarzsand-Gemisch), sowie 2,4-Dinitrophenylhydrazin- und Vanillin/Schwefelsäure-Sprühreagenzien (z.T. mit anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön).

HPLC IM ANALYTISCHEN MAßSTAB

Es wurde an zwei Anlagen der Firma Waters gearbeitet. Die eine Anlage ist aufgebaut aus zwei Pumpen Waters 510, einem Autosampler Waters 717 plus und einem Photodioden-Array-Detektor 996 mit Gradientensteuerung. Die zweite Anlage besteht aus zwei Pumpen 2690 mit eingebautem Autosampler und einem Photodioden-Array-Detektor 996 mit Gradientensteuerung.

Es wurde ausschließlich folgendes System verwendet:

Säulenmaterial: Nucleosil 100 C18, 5 µm (Fa. Macherey-Nagel)

Säulendimension: 4 × 250 mm (Fa. Knauer), Nr. 98

Laufmittel A: Acetonitril/Wasser 1:9

Laufmittel B: Acetonitril

Gradient: Start: 100% A und 0% B; 30 min: 0% A und 100% B.

Flußrate: 1 ml/min

HPLC IM PRÄPARATIVEN MAßSTAB

Anlage der Firma Merck Hitachi bestehend aus einer L-6200 Intelligent Pump, einem 655A Variable Wavelength UV-Monitor und ein D-2000-Integrator.

Es wurden HPLC-grade Lösungsmittel der Firma Merck verwendet, die vor Gebrauch filtriert und entgast wurden. Wasser wurde mit einer Reinst-Wasser-Anlage Milli-Qplus der Firma Millipore aufbereitet. Zur Probenvorbereitung wurde eine Festphasenextraktion über die dem Säulenmaterial entsprechende Kartusche durchgeführt.

Es wurde ausschließlich folgendes System verwendet:

Säulenmaterial: Nucleosil 100 C18, 7 µm (Fa. Macherey-Nagel)

Säulendimension: 250 × 16 mm (Fa. Knauer), Nr. 110

Laufmittel A: Acetonitril/Wasser 1:9

Laufmittel B: Acetonitril

Gradient: Start: 100% A und 0% B; 30 min: 0% A und 100% B.

Flußrate: 5 ml/min

5.1.6 ALLGEMEINE ARBEITMETHODEN

Es wurde nach den in einem präparativ organisch-chemischen Labor üblichen Methoden verfahren.

Spezielle Arbeitstechniken werden unter den jeweiligen Arbeitsvorschriften erläutert.

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor im Vakuum mit einem Heißluftfön ausgeheizt und mit Argon befüllt wurden; zur Durchführung der Reaktionen wurden absolutierte Lösungsmittel verwendet.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden absolutiert.

Lösungsmittel für Chromatographie und Extraktion wurden durch Destillation gereinigt.

5.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

AAV 1: Herstellung von Chlormethoxymethan (MOMCl)⁸⁹

Nach Lit.⁸⁹ werden in einem mit Septum verschlossenen Kolben Dimethoxymethan (getrocknet über Molekularsieb, 7.99 g, 105 mmol) und Methanol (getrocknet über Molekularsieb, 0.24 ml, 6.0 mmol) vorgelegt. Mit einer Spritze erfolgt die Zugabe von Acetylchlorid (7.85 g, 100 mmol) so langsam, daß die Temperatur im Reaktionskolben 45°C nicht überschreitet. Man rührt bei Raumtemperatur, bis die Umsetzung vollständig ist (etwa 24 – 36 h; NMR-Kontrolle).

Die erhaltene Lösung von Chlormethoxymethan in Essigsäuremethylester ist ca. 6M und wird direkt eingesetzt. Im dicht verschlossenen Kolben bleibt die Lösung über Wochen stabil.

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.49 (s, OCH₃, 3H), 5.44 (s, OCH₂Cl, 2H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 57.67 (OCH₃), 84.61 (OCH₂Cl).

Summenformel: C₂H₅ClO (M = 80.51 g/mol)

Außerdem finden sich in den Spektren die Signale von Acetylchlorid, Dimethoxymethan und Essigsäuremethylester.

AAV 2: Herstellung von Isopropylmagnesiumbromid

Magnesium (972 mg, 40 mmol) wird in einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler in THF (14 ml) vorgelegt und langsam mit einer Lösung von Isopropylbromid (1.88 ml, 20 mmol) in THF (6 ml) so versetzt, dass die Lösung leicht siedet (Dauer der Zugabe: 15 Minuten). Nach erfolgter Zugabe wird die Reaktion für eine Stunde am Rückfluß gehalten, dann auf RT abgekühlt und nicht mehr gerührt, so dass sich überschüssiges Magnesium absetzt. Die benötigte Menge

an Isopropylmagnesiumbromid-Lösung kann durch abpipetieren erhalten werden und war in den beschriebenen Reaktionen immer 0.80 – 0.85 molar.

Die Bestimmung der Konzentration kann in Anlehnung an die Lit.^{152,43} erfolgen: 0.8 mmol Menthol werden genau abgewogen und in einem ausgeheizten und mit Argon befüllten Schlenkkolben zusammen mit einer Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin in ca. 3 ml THF gelöst. Die Grignard-Lösung wird unter Rühren bis zum Eintreten einer Violettfärbung titriert.

AAV 3: Herstellung von 1-Brom-3-methyl-2-buten (55)¹⁵³

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird unter Argon 3-Methyl-2-buten-1-ol (50 ml, 500 mmol) in *n*-Pentan (100 ml) gelöst und im Eisbad gekühlt. Durch ein Septum erfolgt innerhalb von 10 min die langsame Zugabe von Phosphortribromid (16 ml, 166 mmol). Die Lösung färbt sich braun und bildet zwei Phasen. Nach 15-20 min Rühren wird mit Methanol gequencht (20 ml) und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird durch ein Pad aus Magnesiumsulfat/Celite/Magnesiumsulfat filtriert und das Pentan i. Vak. entfernt.

Die Verbindung ist über Monate in einer braunen Flasche im Kühlschrank haltbar.

Ausbeute:	farblose bis hellbraune Flüssigkeit
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.71 (s, CH ₃ , 3H), 1.76 (s, CH ₃ , 3H), 3.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, CH ₂ , 2H), 5.47-5.54 (m, CH, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 17.51 (CH ₃), 25.75 (CH ₃), 29.71 (CH ₂), 120.75 (CH), 140.12 (C _q).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 150 [M (⁸¹ Br)] ⁺ (4), 148 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (4), 69 (100), 67 (6), 53 (10), 41 (67).
HR-EI-MS:	für [C ₅ H ₉ ⁷⁹ Br] ⁺ : theor.: 147.9888, gef.: 147.9874
Summenformel:	C ₅ H ₉ Br (M = 149.03 g/mol)

AAV 4: Acetalisierung mit MOMCl, MEMCl oder SEMCl

Zu einer Suspension von 3,4-Dihydroxy-5-iod-benzaldehyd (**91**, 1.32 g, 5 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 ml) gibt man Hüning-Base (3.1 ml, 18 mmol). Die entstehende braune Lösung wird langsam mit MEMCl, MOMCl oder SEMCl (18 mmol) versetzt. Die Lösung erwärmt sich ganz leicht und raucht wenig.

Nach 15 h wird die resultierende orange bis brombeerfarbene Reaktionslösung durch Zugabe von konz. NH_3 (2*N*, 10 ml) gequenchet und eine halbe Stunde gerührt. Nach erfolgter Phasentrennung extrahiert man noch zweimal mit Dichlormethan (je 20 ml) nach und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit verd. NH_3 (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml). Nach Trocknen an MgSO_4 wird das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das nur leicht verunreinigte Rohprodukt als gelboranges bis oranges Öl.

AAV 5: Umsetzung von Aryliodiden mit 2-Methyl-vinyloxiran (66**)**

Iodid (7.7 mmol) wird in absolutem THF (60 ml) vorgelegt, auf 0°C gekühlt und mit Isopropylmagnesiumbromid (ca. 0.85*M* in THF, 11.6 ml, 9.9 mmol) versetzt. Man lässt 30 min rühren und gibt dann Lithiumtetrachlorocuprat (0.1*M* in THF, 3.4 ml, 0.34 mmol) zu und rührt wiederum 30 min. Dann wird auf -40°C gekühlt und langsam 2-Methyl-2-vinyloxiran (**66**, 0.85 ml, 8.4 mmol) in absolutem THF (5 ml) zugetropft. Das Kältebad wird entfernt, der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit ges. NH_4Cl -Lösung (50 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase noch zweimal mit Ether (je 80 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

AAV 6: Umsetzung von Benzaldehyden zu Benzoessäuremethylestern⁹⁰

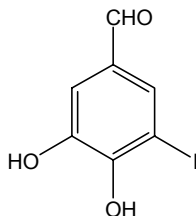
Der Benzaldehyd (5.0 mmol) wird in Methanol (60 ml) vorgelegt und mit einem Eisbad gekühlt. Schnell gibt man nacheinander eine Lösung von KOH (0.729 g, 13.0 mmol) in Methanol (16 ml) und eine Lösung von Iod (1.650 g, 6.5 mmol) in

EXPERIMENTELLER TEIL

Methanol (16 ml) zu. Nach 25 Minuten ist die Reaktion beendet und wird zwischen Essigester (100 ml) und Wasser (100) verteilt, die Phasen getrennt und noch dreimal mit Essigester (je 100 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält die Verbindungen als rote Flüssigkeiten. Die Rohprodukte werden flash-chromatographisch gereinigt.

5.3 SYNTHESE VON MONTADIAL A (9)

3,4-Dihydroxy-5-iod-benzaldehyd (91)



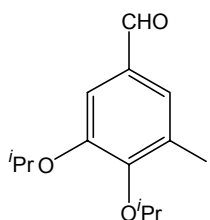
Zu einer Suspension von 5-Iodvanillin (**90**, 5.6 g, 20 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei -78°C tropft man langsam Bortribromid (3.8 ml, 40 mmol). Die gelborange Reaktionslösung wird im Kältebad langsam über Nacht auf RT erwärmt. Nach vorsichtigem Quenchen mit Methanol (50 ml) bei 0°C erhält man eine braunschwarze Lösung. Diese wird i. Vak. über eine Kühlfalle abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (100 ml) und Essigsäureethylester (100 ml) verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen an MgSO_4 und Einengen der organischen Phase erhält man das Produkt in quantitativer Ausbeute als braunvioletten Feststoff in NMR-reiner Form.

Ausbeute:	5.2 g (19.7 mmol, 99%) braunvioletter Feststoff
R_f -Wert:	0.63 (Petrolether/Essigester 1:1)
IR:	(KBr): $\nu = 3439$ (m), 3059 (m), 2868 (m), 2745 (m), 1652 (s), 1573 (m), 1484 (w), 1435 (m), 1409 (m), 1354 (m), 1302 (s), 1254 (s), 1178 (s), 1117 (m), 989 (m), 931 (w), 870 (m), 842 (m), 799 (m), 735 (w), 678 (m), 590 (m), 581 (m), 530 (w), 498 (w), 425 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz): $\delta = 7.37 / 7.81$ (d, $J = 1.9$ Hz, C-2,C-6), 9.25 (br. s, OH, 2H), 9.74 (s, CHO, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz): $\delta = 82.60$ (Cl), 114.05 (C-6), 131.58 (C-1), 134.35 (C-2), 144.92 / 152.00 (C-3, C-4), 189.62 (CHO).
EI-MS:	m/z (%) = 264 $[\text{M}]^+$ (100), 263 (58), 235 (7), 138 (5), 137 (7), 128 (4), 127 (5), 108 (9), 81 (4), 79 (6), 63 (5), 62 (4), 53 (6), 52 (5), 51 (7), 50 (5).
HR-EI-MS:	für $[\text{M}]^+$: theor.: 263.9283, gef.: 263.9262

EXPERIMENTELLER TEIL

EA:	theor.:	31.84% C	1.91% H
	gef.:	31.85% C	2.15% H
Summenformel:	C ₇ H ₅ IO ₃ (M = 264.02 g/mol)		

3-Iod-4,5-Diisopropoxy-benzaldehyd (92)



Zu einer Lösung von 3,4-Dihydroxy-5-iod-benzaldehyd (**91**, 2.64 g, 10 mmol) in DMF (50 ml) gibt man Kaliumcarbonat (3.32 g, 24 mmol) und Isopropylbromid (9.4 ml, 100 mmol) und lässt über Nacht bei 55°C rühren. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und säuert mit 2N HCl (50 ml) an. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) und Essigester (150 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit Essigester (150 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser (je 150 ml) und zweimal mit ges. NaCl-Lösung (je 150 ml) gewaschen, an Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das braune, ölige Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) flashchromatographisch gereinigt und liefert das Produkt als gelbbraune, ölige Flüssigkeit.

Ausbeute: 3.24 g (9.3 mmol, 93%) gelbbraune, ölige Flüssigkeit

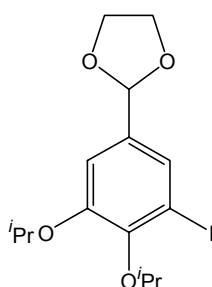
R_f-Wert: 0.75 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: (KBr): ν = 3372 (w), 3073 (w), 2978 (s), 2932 (m), 2873 (m), 2822 (m), 2730 (m), 2576 (w), 1694 (s), 1582 (m), 1558 (m), 1468 (m), 1422 (s), 1384 (s), 1333 (m), 1299 (m), 1271 (s), 1230 (m), 1175 (m), 1134 (s), 1099 (s), 1021 (m), 1011 (m), 926 (m), 857 (m), 808 (m), 776 (m), 730 (m), 688 (m), 666 (m), 608 (w), 586 (m), 569 (w), 463 (w).

EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.30 / 1.32$ (d, $J = 1.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3H), 4.58 / 4.80 (sept., $J = 6.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 7.32 / 7.78 (d, $J = 1.7$ Hz, CH, 1H), 9.73 (s, CHO, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 21.77 / 22.81$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71.22 / 76.44 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 93.99 (C-3), 113.42 (C-2), 133.08 (C-1), 134.53 (C-6), 150.68 / 153.41 (C-4, C-5), 189.60 (CHO).
EI-MS:	m/z (%) = 348 [M] $^+$ (3), 306 (18), 264 (100), 263 (30), 43 (10).
HR-EI-MS:	für [M] $^+$: theor.: 348.0222, gef.: 348.0210
Summenformel:	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_3$ (M = 348.18 g/mol)

2-(3-Iodo-4,5-diisopropoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (93)



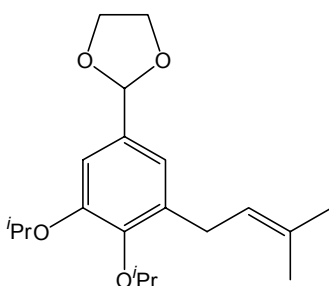
Eine Lösung von **92** (8.4 g, 24.1 mmol) und Ethylenglykol (21.5 ml, 385.6 mmol) in Toluol (150 ml) wird mit PPTS (660 mg, 2.7 mmol) für 15 h am Wasserabscheider gekocht. Nachdem die Lösung etwas abgekühlt ist, wird sie einrotiert und zwischen Essigester und ges. NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die Essigester-Phase wäscht man einmal mit ges. NaCl -Lösung, trocknet an Magnesiumsulfat und befreit vom Lösungsmittel. Die flash-chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureester 2:1) liefert das Produkt zunächst als hellgelbes Öl, das langsam in einen amorphen Feststoff übergeht.

Ausbeute:	7.1 g (18.1 mmol, 75%) amorpher Feststoff
R_f -Wert:	0.73 (Petrolether/Essigester 2:1)
Smp.:	41°C
IR:	(KBr): $\nu = 3437$ (br w), 2978 (s), 2930 (m), 2876 (m), 1724 (w), 1589 (m), 1567 (m), 1468 (s), 1426 (s), 1383 (s), 1270 (s), 1223 (s), 1154 (s), 1141 (s), 1106 (ss), 1019 (s), 979 (m), 942 (s), 930

EXPERIMENTELLER TEIL

	(s), 858 (m), 784 (m), 731 (m), 663 (m), 572 (w), 534 (w), 470 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.30 / 1.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, CH(CH ₃) ₂ , 3H), 3.92-4.12 (m, O(CH ₂) ₂ O, 4H), 4.53 / 4.64 (sept. , <i>J</i> = 6.1 Hz, CH(CH ₃) ₂ , 1H), 5.66 (s, CH, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, CH, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 0.5 Hz, CH, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 22.00 / 22.72 (CH(CH ₃) ₂), 65.16 (O(CH ₂) ₂ O), 71.24 / 75.69 (CH(CH ₃) ₂), 94.10 (C-3), 102.46 / 114.17 (C-2, CH), 128.97 (C-6), 134.58 (C-1), 148.83 / 150.42 (C-4, C-5).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 393 [M+H] ⁺ (9), 392 [M] ⁺ (52), 350 (71), 308 (56), 307 (77), 263 (12), 181 (40), 180 (11), 73 (100), 45 (12).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 392.0485, gef.: 392.0467
EA:	theor.: 45.93% C 5.40% H gef.: 45.85% C 5.40% H
Summenformel:	C ₁₅ H ₂₁ IO ₄ (M = 392.23 g/mol)

2-[3,4-Diisopropoxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-[1,3]-dioxolan (94)



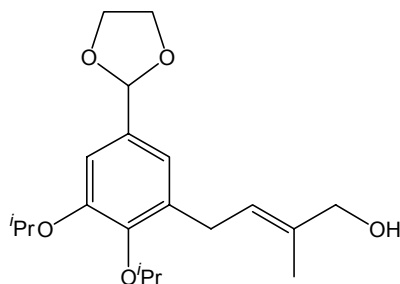
Iodid **93** (3.00 g, 7.7 mmol) wird in absolutem THF (60 ml) vorgelegt, auf 0°C gekühlt und mit Isopropylmagnesiumbromid (ca. 0.85M in THF, 11.6 ml, 9.9 mmol) versetzt. Man lässt 30 min rühren und gibt dann Lithiumtetrachlorocuprat (0.1M in THF, 2 ml, 0.2 mmol) zu und rührt wiederum 30 min. Dann wird auf –40°C gekühlt und langsam 3,3-Dimethylallylbromid (**9**, 0.98 ml, 8.4 mmol) in absolutem THF (5 ml) zugetropft. Das Kältebad wird entfernt, der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lösung (50 ml) gequenchet. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase noch zweimal mit Ether (je 80 ml) nachextrahiert. Die vereinigten

EXPERIMENTELLER TEIL

organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, an MgSO₄ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Die Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) liefert das Produkt als hellgelbes Öl.

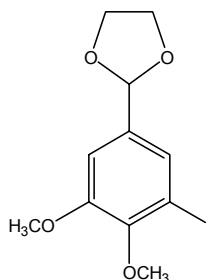
Ausbeute:	1.84 g (5.5 mmol, 71%) hellgelbes Öl
R _f -Wert:	0.48 (Petrolether/Essigester 4:1)
IR:	(KBr): ν = 3436 (br w), 2975 (s), 2930 (m), 2885 (m), 1589 (m), 1475 (m), 1443 (m), 1382 (s), 1294 (m), 1227 (m), 1215 (m), 1176 (m), 1158 (s), 1138 (s), 1109 (ss), 1046 (m), 1018 (m), 965 (m), 941 (m), 874 (m), 850 (m), 799 (w), 776 (w), 754 (w), 719 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.24 / 1.31 (d, J = 6.1 Hz, CH(CH ₃) ₂ , 2 × 3H), 1.68 (d, J = 4.7 Hz, CH ₃ , 2 × 3H), 3.33 (d, J = 7.2 Hz, CH ₂ , 2H), 3.87-4.15 (m, O(CH ₂) ₂ O, 2 × 2H), 4.49 (sept., J = 6.0 Hz, CH(CH ₃) ₂ , 2 × 1H), 5.24 (t quint., J = 7.2 Hz, 1.4 Hz, C-2', 1H), 5.67 (s, CH, H-2), 6.84 (d, J = 1.7 Hz, C-2, C-6, 2 × 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 22.13 / 22.60 (CH(CH ₃) ₂), 25.67 (2 × CH ₃), 28.55 (C-1'), 65.14 (O(CH ₂) ₂ O), 70.48 / 74.32 (CH(CH ₃) ₂), 103.80 / 110.91 / 119.82 / 122.98 (4 × CH), 132.00 / 132.11 / 136.12 (3 × C _q), 146.52 / 150.64 (C-3, C-4).
EI-MS:	m/z (%) = 335 [M+H] ⁺ (7), 334 [M] ⁺ (33), 292 (12), 250 (24), 249 (52), 206 (11), 195 (14), 194 (13), 181 (22), 178 (21), 138 (13), 137 (11), 73 (100), 43 (16), 41 (15).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 334.2144, gef.: 334.2162
Summenformel:	C ₂₀ H ₃₀ O ₄ (M = 334.46 g/mol)

4-(5-[1,3]-Dioxolan 2-yl-2,3-diisopropoxyphenyl)-2-methylbut-2-en-1-ol (96)



Analog AAV 5 wird Iodid **93** (3.00 g, 7.7 mmol) mit Oxiran **66** (0.85 ml, 8.4 mmol) umgesetzt. Die Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) liefert das Produkt als hellgelbes Öl.

- Ausbeute: 1.23 g (3.5 mmol, 45%)
- R_f-Wert: 0.18 (Petrolether/Essigester 2:1). Ansprühen mit Vanillin/H₂SO₄ und anschließendes Anfönen liefert einen violetten Spot.
- IR: (KBr): $\nu = 3436$ (br m), 2975 (s), 2931 (m), 2890 (m), 1589 (m), 1477 (m), 1444 (m), 1383 (s), 1294 (m), 1217 (m), 1159 (s), 1138 (m), 1109 (ss), 1031 (m), 964 (m), 941 (m), 851 (m), 799 (w), 754 (w), 717 (w), 643 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.23 / 1.30$ (d, $J = 6.1$ Hz, CH(CH₃)₂, 2 × 3H), 1.72 (s, CH₃, 3H), 3.37 (d, $J = 7.2$ Hz, CH₂, 2H), 3.92-4.11 (m, O(CH₂)₂O, 6H), 4.43-4.58 (m, CH(CH₃)₂, 2 × 1H), 5.47-5.53 (m, C-2, 1H), 5.64 (s, CH, 1H), 6.81 / 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, C-2, C-6, 2 × 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 13.72$ (CH₃), 22.06 / 22.57 (CH(CH₃)₂), 28.25 (C-1), 65.09 / 68.69 (C-4, O(CH₂)₂O), 70.43 / 74.34 (CH(CH₃)₂), 103.64 / 111.03 / 119.68 / 124.49 (4 × CH), 132.19 / 135.30 / 135.35 (C-3, 2 × C_q), 146.44 / 150.62 (2 × C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 350 [M]⁺ (51), 291 (22), 290 (93), 289 (10), 249 (12), 248 (65), 247 (67), 234 (13), 233 (100), 203 (16), 189 (14), 176 (12), 175 (13), 174 (13), 161 (19), 157 (19), 129 (9).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 350.2093, gef.: 350.2071
- Summenformel: C₂₀H₃₀O₅ (M = 350.46)

2-(3-Iodo-4,5-dimethoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (97)

Eine Lösung von 3-Iod-4,5-Dimethyl-benzaldehyd (4.0 g, 13.7 mmol) und Ethylenglykol (3.8 ml, 68.4 mmol) in Toluol (80 ml) wird mit PPTS (340 mg, 1.4 mmol) für 16 h am Wasserabscheider gekocht. Nachdem die Lösung etwas abgekühlt ist, wird sie einrotiert und zwischen Essigester und ges. NaHCO₃-Lösung verteilt. Die Essigester-Phase wäscht man einmal mit ges. NaCl-Lösung, trocknet an Magnesiumsulfat und befreit vom Lösungsmittel. Die flash-chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureester 6:1) liefert das Produkt zunächst als hellgelbes Öl, das langsam in amorphes 2-(3-Iodo-4,5-dimethoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (**97**) übergeht.

Ausbeute: 2.9 g (8.6 mmol, 63%) amorpher Feststoff

R_f-Wert: 0.55 (Petrolether/Essigester 1:1)

IR: (KBr): ν = 3524 (br w), 2937 (m), 2885 (m), 2830 (m), 1989 (w), 1693 (m), 1593 (m), 1568 (m), 1481 (s), 1464 (s), 1422 (s), 1385 (s), 1305 (m), 1274 (s), 1232 (m), 1210 (m), 1180 (m), 1147 (s), 1092 (s), 1042 (ss), 1000 (s), 965 (m), 855 (m), 801 (m), 748 (w), 724 (w), 665 (w), 589 (w), 569 (w), 461 (w).

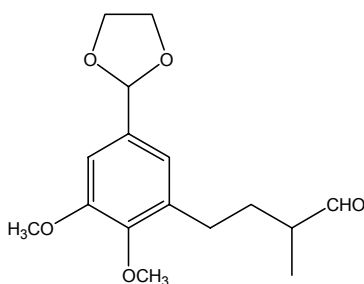
¹H-NMR: ([D₆]Aceton, 300 MHz): δ = 3.80 / 3.90 (s, OCH₃, 2 × 3H), 3.96-4.12 (m, O(CH₂)₂O, 4H), 5.69 (s, CH, 1H), 7.14 / 7.45 (d, *J* = 1.8 Hz, CH, 1H).

¹³C-NMR: ([D₆]Aceton, 75 MHz): δ = 56.8 / 60.8 (2 × OCH₃), 66.3 (O(CH₂)₂O), 92.5 (C-3), 103.5 (CH), 112.8 / 129.6 (C-2, C-6), 138.1 (C-1), 150.6 / 153.9 (C-4, C-5).

EXPERIMENTELLER TEIL

EI-MS:	m/z (%) = 337 (11), 336 $[M]^+$ (100), 335 (75), 305 $[M-OCH_3]^+$ (20), 292 (25), 291 (26), 277 (14), 264 (82), 249 (12), 209 $[M-I]^+$ (21).
HR-EI-MS:	für $[M]^+$: theor.: 336.9937, gef.: 336.9894
Summenformel:	$C_{11}H_{14}IO_4$ (M = 336.13 g/mol)

4-(5-[1,3]-Dioxolan-2-yl)-2,3-dimethoxyphenyl)-2-methylbutyraldehyd (98)



2-(3-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)-[1,3]-dioxolan (1.00 g, 3.0 mmol) wird in *N,N*-Dimethylacetamid (15 ml) gelöst und nacheinander mit Palladium(II)-acetat (66 mg, 0.3 mmol), *n*-Tetrabutylammoniumiodid (2.21 g, 6.0 mmol), Diisopropylethylamin (1.58 ml, 9.0 mmol), Natriumformiat (1.02 g, 15.0 mmol) und 2-Methyl-2-vinylloxiran (**66**) versetzt. Die schwarze Lösung wird zwei Tage bei 80°C zur Reaktion gebracht. Die Lösung wird nach einigen Stunden orange und färbt sich nach einem Tag wieder dunkel.

Bei Raumtemperatur gibt man Diethylether (20 ml) zu und wäscht die organische Phase einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung (30 ml). Die Waschphase wird dreimal mit Diethylether (je 20 ml) zurückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen an $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

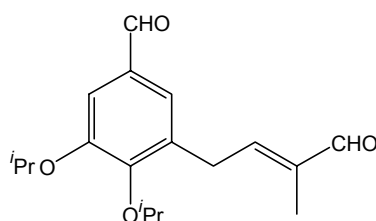
Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 2:1) liefert das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute:	450 mg (1.5 mmol, 50%)
R_f -Wert:	0.49 (Petrolether/Essigester 2:1).
UV:	(MeOH): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 279$ nm (), 203 ().
IR:	(KBr): $\nu = 3504$ (br w), 2965 (m), 2937 (m), 2887 (m), 2836 (m), 2717 (m), 2007 (w), 1722 (s), 1594 (m), 1518 (m), 1490 (m),

EXPERIMENTELLER TEIL

- 1464 (s), 1432 (m), 1391 (m), 1307 (m), 1267 (m), 1236 (m), 1156 (ss), 1091 (s), 1027 (m), 1007 (s), 963 (m), 856 (m), 814 (w), 793 (w), 764 (w), 728 (w), 569 (w), 537 (w), 468 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]Aceton, 300 MHz): δ = 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, CH₃, 3H), 1.53-1.72 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.78 / 3.84 (s, OCH₃, 2 × 3H), 3.92-4.09 (m, O(CH₂)₂O, 4H), 5.65 (s, CH, 1H), 6.90 / 6.96 (d, *J* = 1.8 Hz, C-4, C-6, 2 × 1H), 9.63 (d, *J* = 1.5 Hz, CHO).
- ¹³C-NMR: ([D₆]Aceton, 75 MHz): δ = 13.00 (CH₃), 27.53 / 31.78 (2 × CH₂), 45.97 / 55.51 (2 × OCH₃), 65.23 (O(CH₂)₂O), 103.72 / 109.31 / 120.39 (3 × CH), 134.40 / 135.20 (C-1', C-5'), 148.02 / 152.97 (C-2', C-3'), 204.42 (CHO).
- EI-MS: *m/z* (%) = 295 (16), 294 [M]⁺ (100), 293 (78), 266 (15), 265 (42), 261 (10), 236 (28), 235 (23), 222 (15), 194 (61), 164 (44), 152 (12), 151 (15), 136 (11).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 294.1467, gef.: 294.1489
- Summenformel: C₁₆H₂₂O₅ (M = 294.35)

3,4-Diisopropoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (102)



Zu einer Lösung von Allylalkohol **96** (913 mg, 2.6 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 ml) gibt man bei 0°C PDC (1.77 g, 4.7 mmol) und rührt die Lösung über Nacht. Der Ansatz wird dann über ein Pad aus MgSO₄ gegeben und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) gewaschen.

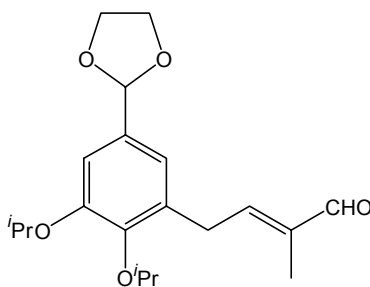
Die Säulen-chromatographie an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 3:1) liefert das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 400 mg (1.3 mmol, 50%) hellgelbes Öl

EXPERIMENTELLER TEIL

R _f -Wert:	0.34 (Petrolether/Essigester 3:1)
UV:	(MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 230 \text{ nm (6.7), 276 nm (6.8)}$.
IR:	(KBr): $\nu = 3358 \text{ (w), 2978 (s), 2933 (m), 2875 (m), 2814 (m), 2716 (m), 1693 (ss), 1644 (m), 1582 (m), 1477 (m), 1439 (m), 1386 (m), 1357 (m), 1328 (m), 1295 (s), 1246 (m), 1229 (m), 1135 (s), 1104 (s), 1050 (m), 1004 (m), 928 (m), 864 (m), 828 (w), 804 (w), 744 (w), 710 (w), 584 (w)}$.
¹ H-NMR:	([D ₆]Aceton, 300 MHz): $\delta = 1.34 / 1.42 \text{ (d, } J = 4.9 \text{ Hz, 1.2 Hz CH(CH}_3)_2, 2 \times 3\text{H)}$, 1.88 (s, CH ₃ , 3H), 3.85 (d, $J = 7.3 \text{ Hz, CH}_2, 2\text{H}$), 4.75-4.87 / 4.88-5.00 (m, CH(CH ₃) ₂ , 2 × 1H), 6.70-6.77 (m, C-2', 1H), 7.46 (br. s, C-2, C-6, 2 × 1H), 9.49 (d, $J = 1.4 \text{ Hz, CHO, 1H}$), 9.91 (d, $J = 1.4 \text{ Hz, CHO, 1H}$).
¹³ C-NMR:	([D ₆]Aceton, 75 MHz): $\delta = 9.8 \text{ (CH}_3)$, 22.6 / 23.5 (2 × CH(CH ₃) ₂), 31.0 (C-1'), 71.9 / 76.0 (2 × CH(CH ₃) ₂), 114.0 / 125.8 (C-2, C-6), 133.5 / 134.8 / 140.7 (C-1, C-5, C-3'), 152.4 / 152.5 (C-3, C-4), 152.7 (C-2'), 192.1 / 195.7 (2 × CHO).
EI-MS:	$m/z \text{ (%) = 304 [M]}^+ \text{ (28), 263 (16), 262 (100), 220 (31), 205 (17), 203 (11), 202 (25), 192 (13), 191 (29), 189 (29), 175 (18), 174 (14), 173 (21), 163 (50), 151 (11), 145 (29), 43 (29), 41 (23), 39 (10)}$.
Summenformel:	C ₁₈ H ₂₄ O ₄ (M = 304.39 g/mol)

4-(5-[1,3]-Dioxolan-2-yl-2,3-diisopropoxyphenyl)-2-methylbut-2-enal (103)



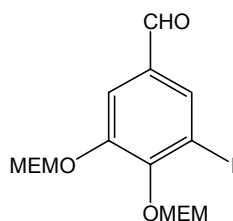
Zu einer Lösung von Allylalkohol **96** (180 mg, 0.5 mmol) in absolutem Dichlormethan (10 ml) gibt man bei Raumtemperatur Dess-Martin-Periodinan (212 mg, 0.5 mmol)

EXPERIMENTELLER TEIL

und läßt die entstehende weiße Suspension über Nacht rühren. Nach der Zugabe von NaOH (1 N, 10 ml) wird das Zweiphasengemisch solange gerührt, bis beide Phasen klar sind (Dauer ca. 15 min). Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase noch einmal mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit ges. NaCl-Lösung (20 ml), trocknet an MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösungsmittel. Das Produkt fällt NMR-rein als gelbes Öl an.

- Ausbeute: 145 mg (0.42 mmol, 84%) gelbes Öl
- R_f-Wert: 0.46 (Petrolether/Essigester 2:1)
- UV: (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 278 nm (7.08).
- IR: (KBr): ν = 3351 (w), 2976 (s), 2932 (m), 2889 (m), 2761 (w), 2715 (w), 1688 (ss), 1683 (ss), 1644 (m), 1589 (m), 1480 (m), 1444 (s), 1383 (s), 1292 (s), 1224 (m), 1138 (s), 1108 (ss), 1032 (m), 1005 (m), 965 (m), 941 (s), 854 (m), 827 (w), 801 (w), 753 (w), 719 (w), 672 (w), 544 (w), 441 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.23 / 1.31 (d, J = 6.1 Hz, CH(CH₃)₂, 2 × 3H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, CH₃, 3H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, CH₂, 2H), 3.94-4.11 (m, O(CH₂)₂O, 2 × 2H), 4.50-4.61 (m, CH(CH₃)₂, 2 × 1H), 5.65 (s, CH, 1H), 5.53-5.59 (m, C-2', 1H), 6.80 / 6.89 (d, J = 2.0 Hz, C-2, C-6, 2 × 1H), 9.35 (s, CHO, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 9.25 (CH₃), 22.04 / 22.59 (CH(CH₃)₂), 30.12 (C-1'), 65.16 (O(CH₂)₂O), 70.55 / 74.43 (CH(CH₃)₂), 103.41 / 111.86 / 119.51 (3 × CH), 132.55 / 132.65 / 139.08 146.50 (C-1 C-5, C-2', C-3'), 150.74 / 152.81 (C-2, C-3), 195.19 (CHO).
- EI-MS: m/z (%) = 349 (14), 348 [M]⁺ (46), 306 (94), 291 (22), 289 (31), 264 (22), 263 (28), 249 (20), 247 (31), 235 (22), 219 (22), 203 (35), 191 (38), 175 (33), 174 (67), 173 (20), 163 (23), 145 (24), 73 (100), 45 (23), 43 (32), 41 (26).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 348.1947, gef.: 348.1937
- Summenformel: C₂₀H₂₈O₅ (M = 348.44 g/mol)

3-Iod-4,5-bis(methoxyethoxymethoxy)benzaldehyd (104)



3,4-Dihydroxy-5-iod-benzaldehyd (**91**, 1.32 g, 5 mmol) wird analog AAV 4 mit (2-Methoxyethoxy)methylchlorid (2 ml, 18 mmol) versetzt. Man erhält das nur leicht verunreinigte Rohprodukt als oranges Öl.

Flash-chromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 2:1) liefert **104** als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 1.58 g (3.6 mmol, 72%) hellgelbes Öl

R_f-Wert: 0.37 (Petrolether/Essigester 1:1)

UV: (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 279 nm (3.95)

IR: (KBr): ν = 3373 (w), 3068 (w), 2924 (m), 2883 (m), 2819 (m), 2727 (w), 1694 (s), 1585 (m), 1562 (m), 1464 (m), 1433 (m), 1409 (m), 1380 (m), 1265 (s), 1200 (m), 1166 (s), 1104 (br. s), 1010 (s), 937 (s), 852 (m), 820 (m), 790 (w), 743 (m), 660 (w), 587 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.33 / 3.33 (s, OCH₃, 2 × 3H), 3.50-3.56 (m, 6H), 3.78-3.81 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 5.29 / 5.35 (s, OCH₂O, 2 × 2H), 7.63 / 7.91 (d, J = 1.8 Hz, CH, 1H), 9.77 (s, CHO, 1H).

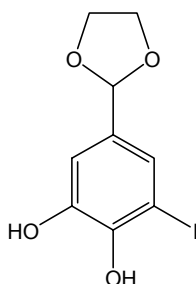
¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 56.97 (2 × OCH₃), 68.31 / 69.82 / 71.39 / 71.54 (4 × CH₂), 92.59 (C-3), 94.18 / 97.72 (2 × OCH₂O), 116.77 (C-2), 133.90 (C-1), 134.67 (C-6), 149.78 / 151.52 (C-4, C-5), 189.36 (CHO).

EI-MS: m/z (%) = 440 [M]⁺ (2), 276 (7), 275 (10), 89 (100), 59 (60).

HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 440.0332, gef.: 440.0329

Summenformel: C₁₅H₂₁IO₇ (M = 440.23 g/mol)

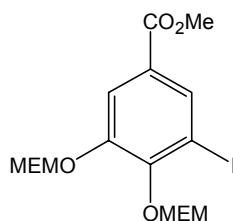
5-[1,3]-Dioxolan-2-yl-3-iodbenzo-1,2-diol (105)



Zu einer Lösung von 3-Iod-4,5-bismethoxyethoxymethoxy-benzaldehyd (**104**, 3.16 g, 7.2 mmol) in Toluol (150 ml) gibt man PPTS (181 mg, 0.7 mmol) und Ethylenglykol (8 ml, 144 mmol). Die Lösung wird über Nacht am Wasserabscheider gekocht und nach beendeter Reaktion auf Rückstand eingengt. Das verbliebene rotbraune Öl wird zwischen Essigester (150 ml) und NaHCO₃-Lösung (5%, 150 ml) verteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase noch einmal mit NaHCO₃-Lösung (5%, 150 ml) und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen an MgSO₄, abfiltrieren des Lösungsmittels und entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefern das Rohprodukt als braunen Feststoff. Flash-chromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Ether) liefert das Produkt als hellorangen Feststoff.

Ausbeute:	1.40 g (4.5 mmol, 63%) helloranger Feststoff
R _f -Wert:	0.71 (Ether).
IR:	(KBr): $\nu = 3445$ (br s), 2896 (m), 1595 (m), 1441 (m), 1394 (m), 1346 (m), 1291 (s), 1237 (m), 1187 (m), 1096 (m), 998 (m), 957 (m), 904 (w), 849 (m), 806 (w), 732 (w), 590 (m), 460 (br w).
¹ H-NMR:	(([D ₆]Aceton, 300 MHz): $\delta = 3.94$ -4.10 (m, O(CH ₂) ₂ O, 2 × 2H), 5.61 (s, CH, 1H), 6.96 / 7.29 (dd, $J = 1.9$ Hz, 0.4 Hz, CH, 2 × 1H).
¹³ C-NMR:	([D ₆]Aceton, 75 MHz): $\delta = 65.20$ (O(CH ₂) ₂ O), 82.43 (CI), 102.80 / 114.01 / 128.16 (CH), 132.47 / 144.42 / 146.62 (C _q).
EI-MS:	m/z (%) = 308 [M] ⁺ (46), 307 (59), 264 (12), 263 (33), 236 (18), 181 (19), 137 (10), 128 (12), 73 (100), 45 (12).
Summenformel:	C ₉ H ₉ IO ₄ (M = 308.07 g/mol)

3-Iod-4,5-bis(methoxyethoxymethoxy)benzoesäuremethylester (106)



Aldehyd **104** (700 mg, 1.6 mmol) wird analog AAV 6 in den Methylester **106** überführt. Man erhält den Methylester **106** in NMR-reiner Form als rotbraune Flüssigkeit.

Ausbeute: 530 mg (1.1 mmol, 71%) rotbraune Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.22 (Petrolether/Essigester 2:1)

IR: (KBr): ν = 3438 (br. m), 2978 (w), 2924 (m), 2887 (m), 2818 (w), 1721 (ss), 1628 (w), 1587 (w), 1568 (w), 1438 (m), 1416 (w), 1388 (m), 1287 (s), 1244 (m), 1218 (w), 1198 (m), 1174 (m), 1168 (m), 1140 (m), 1110 (s), 1076 (m), 1018 (m), 990 (m), 937 (s), 852 (w), 841 (m), 789 (w), 765 (m), 752 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.35 / 3.36 (s, OCH₂OCH₃, 2 × 3H), 3.52-3.59 (m, 4 H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.86 (s, CO₂CH₃, 3H), 4.00-4.03 (m, 2H), 5.29 / 5.32 (s, OCH₂OCH₃, 2 × 2H), 7.77 / 8.11 (d, J = 1.9, CH, C-2, C-6, 2 × 1H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 52.31 (2 × OCH₃)¹, 59.07 (CO₂CH₃), 68.32 / 69.81 / 71.44 / 71.61 (4 × CH₂), 91.92 (C-3), 94.24 / 97.72 (2 × OCH₂OCH₃), 117.67 (C-2), 127.64 (C-1), 134.05 (C-6), 148.98 / 150.36 (C-4, C-5), 165.15 (CO₂CH₃).

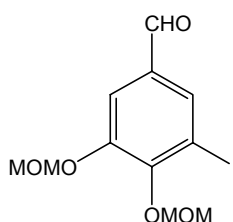
MS: m/z (%) = 470 [M]⁺ (5), 306 (27), 274 (15), 89 (100), 59 [CO₂CH₃]⁺ (51).

HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 470.0438, gef.: 470.0438

Summenformel: C₁₆H₂₃IO₈ (M = 470.25 g/mol)

¹ Signal angespalten

3-Iod-4,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyd

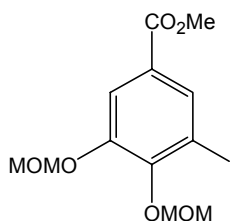


Zu einer Suspension von **91** (11.4 g, 43 mmol) wird analog AAV 4 eine 6M MOMCl-Lösung (21.7 ml, 130 mmol) addiert.

Nach Trocknen an MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein braunes Öl, das ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden kann.

- Ausbeute: 15.1 g (43 mmol, quantitativ) gelbes Öl
- R_f-Wert: 0.32 (Petrolether/Essigester 4:1)
- IR: (KBr): ν = 3373 (m), 3068 (m), 2959 (m), 2830 (m), 2728 (m), 2596 (m), 2076 (w), 2000 (w), 1694 (s), 1584 (s), 1562 (s), 1466 (s), 1428 (s), 1400 (m), 1378 (s), 1266 (s), 1232 (m), 1208 (m), 1156 (s), 1130 (s), 1075 (s), 1011 (s), 926 (s), 862 (m), 820 (m), 789 (m), 743 (m), 705 (w), 657 (m), 589 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.46 (s, OCH₃, 3H), 3.62 (s, OCH₃, 3H), 5.21 (s, OCH₂O, 2H), 5.27 (s, OCH₂O, 2H), 7.59 / 7.91 (d, J = 1.9 Hz, CH, 1H), 9.77 (s, CHO, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 56.4 / 58.4 (2 × OCH₃), 92.6 (C-3), 95.0 / 98.9 (OCH₂O), 116.1 (C-2), 134.4 (C-1), 134.9 (C-6), 149.7 / 151.5 (C-4, C-5), 189.3 (CHO).
- EI-MS: m/z (%) = 352 [M]⁺ (16), 292 (18), 277 (5), 276 (57), 275 (8), 260 (8), 45 (100).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 351.9808, gef.: 351.9796
- Summenformel: C₁₁H₁₃I O₅ (M = 352.13 g/mol)

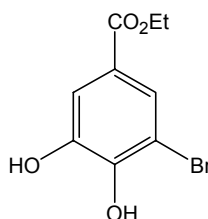
3-Iod-4,5-bis(methoxymethoxy)benzoesäuremethylester (109)



3-Iod-4,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyd (1.761 g, 5.0 mmol) wird analog AAV 6 in den Methylester **109** überführt. Man erhält eine rote Flüssigkeit (1.925 g, 5.0 mmol, 100%). Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 6:1) gereinigt und liefert eine rosafarbene, leicht viskose Flüssigkeit.

- Ausbeute: 1.375 g (3.6 mmol, 72%) rosafarbene, leicht viskose Flüssigkeit
- R_f-Wert: 0.30 (Petrolether/Essigester 6:1)
- IR: (KBr): ν = 3430 (w), 3083 (w), 2997 (m), 2953 (m), 2830 (m), 2593 (w), 2076 (w), 1722 (s), 1589 (m), 1563 (m), 1469 (m), 1434 (s), 1388 (m), 1282 (s), 1251 (m), 1228 (m), 1206 (m), 1156 (s), 1075 (m), 1010 (s), 975 (s), 930 (s), 807 (w), 765 (m), 702 (w), 632 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.45 / 3.61 (s, OCH₂OCH₃, 3H), 3.84 (s, CO₂CH₃, 3H), 5.18 / 5.22 (s, OCH₂OCH₃, 2H), 7.72 / 8.09 (d, *J* = 1.9, CH, C-2, C-6).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 52.30 / 56.49 / 58.44 (3 × OCH₃), 91.90 (C-3), 95.16 / 98.89 (2 × OCH₂OCH₃), 117.71 (C-2), 127.51 (C-1), 133.99 (C-6), 148.98 / 150.40 (C-4, C-5), 165.11 (CO₂CH₃).
- MS: *m/z* (%) = 382 [M]⁺ (7), 307 (10), 306 (100), 276 (4), 275 (20), 179 (4).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 381.9913, gef.: 381.9929
- Summenformel: C₁₂H₁₅IO₆ (M = 382.15 g/mol)

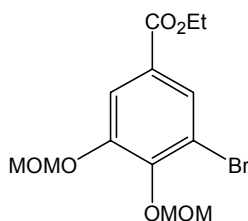
3-Brom-4,5-dihydroxybenzoesäureethylester (113)



Zu einer Lösung von **112** (18.2 g, 100 mmol) in Eisessig (300 ml) gibt man bei Raumtemperatur tropfenweise Brom (5.2 ml, 100 mmol) in Eisessig (100 ml). Die Zugabe ist nach einer halben Stunde beendet, die Temperatur auf etwa 28 °C angestiegen. Der Ansatz wird über Nacht gerührt und am nächsten Morgen mit Natriumacetat versetzt. Man erhält eine gelbe Suspension, die i. Vak. vom Essigester befreit wird. Der verbleibende hellgelbe Rückstand wird in Wasser (300 ml) aufgenommen und abfiltriert. Der hellbeige Filterkuchen wird getrocknet und man erhält das Produkt als hellbeigen Feststoff in NMR-analysenreiner Form.

Ausbeute:	19.6 g (75 mmol, 75%) hellbeiger Feststoff
R _f -Wert:	0.50 (Petrolether/Essigester (1:1))
Smp.:	163 °C
¹ H-NMR:	([D ₆]Aceton, 300 MHz): δ = 1.35 (t, J = 7.1 Hz, CH ₂ CH ₃ , 3H), 4.30 (quart., J = 7.1 Hz, CH ₂ CH ₃ , 2H), 7.51 / 7.69 (d, J = 1.9 Hz, C-2, C-6).
¹³ C-NMR:	([D ₆]Aceton, 75 MHz): δ = 14.03 (CH ₂ CH ₃), 60.87 (CH ₂ CH ₃), 109.04 (C-3), 115.51 (C-6), 123.16 (C-1), 125.77 (C-2), 145.68 / 147.90 (C-3, C-4), 164.99 (CO ₂ CH ₂ CH ₃)
EI-MS:	m/z (%) = 262 [M] ⁺ (49), 261 [M (⁷⁹ Br)] ⁺ (6), 260 (49), 234 (29), 232 (30), 218 (10), 217 (100), 216 (11), 215 (100), 137(11).
EA:	theor.: 41.41% C 3.47% H 30.61% Br gef.: 41.55% C 3.81% H 29.77% Br
Summenformel:	C ₉ H ₉ O ₄ Br (M = 261.07 g/mol)

3-Brom-4,5-bismethoxybenzoesäureethylester (114)



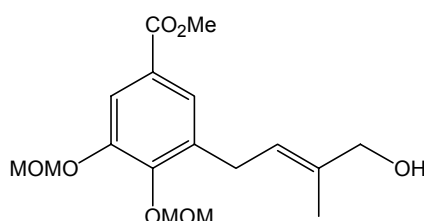
Eine Lösung der Dihydroxyverbindung **113** (5.22 g, 20 mmol) in absolutem Dichlormethan (100 ml) wird analog AAV 4 mit MOMCl (6M in Essigsäuremethylester) versetzt. Das tieforange Rohprodukt wird flashchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) gereinigt und liefert das Produkt als farbloses, dünnflüssiges Öl.

- Ausbeute: 4.62 g (13.2 mmol, 66%) farbloses, dünnflüssiges Öl
- R_f-Wert: 0.50 (Petrolether/Essigester 4:1)
- UV: (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 254 nm (3.98), 292 nm (3.17).
- IR: (KBr): ν = 3424 (w), 3090 (w), 2961 (m), 2935 (m), 2907 (m), 1720 (s), 1594 (m), 1568 (m), 1482 (m), 1444 (m), 1426 (m), 1390 (m), 1367 (m), 1283 (s), 1249 (m), 1227 (m), 1208 (m), 1157 (s), 1104 (m), 1089 (m), 1076 (m), 1025 (m), 997 (s), 927 (s), 834 (m), 765 (m), 708 (w), 641 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃, 3H), 3.47 / 3.61 (s, OCH₂CH₃, 2 × 3H), 4.32 (quart., *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃, 2H), 5.20 / 5.23 (s, OCH₂OCH₃, 2 × 2H), 7.71 / 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 2-H, 6-H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.22 (CH₂CH₃), 56.44 / 57.95 (OCH₂OCH₃), 61.28 (CO₂CH₂CH₃), 95.20 / 98.77 (OCH₂OCH₃), 116.61 / 127.85 (C-2, C-6), 117.50 / 127.25 (C-1, C-3), 147.92 / 150.32 (C-4, C-5), 164.79 (CO₂CH₂CH₃).
- EI-MS: *m/z* (%) = 350 [M⁺ (⁸¹Br)] (8), 349 (1), 348 [M⁺ (⁷⁹Br)] (8), 305 (5), 303 (5), 275 (6), 274 (61), 273 (7), 272 (63), 229 (15), 227 (15), 45 (100).
- HR-EI-MS: für [M (⁷⁹Br)]⁺: theor.: 348.0209, gef.: 348.0202

EXPERIMENTELLER TEIL

EA:	theor.: 44.72% C	4.91% H	22.88% Br
	gef.: 44.93% C	4.59% H	22.59% Br
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₆ (M = 349.17 g/mol)		

3-(4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-4,5-bis-(methoxymethoxy)benzoesäure-methylester (111)



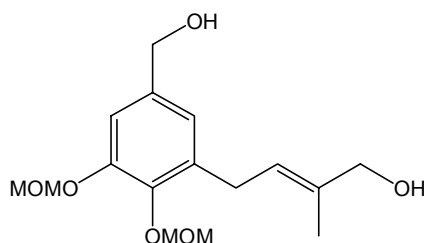
Eine Lösung von **109** (4.0 g, 10.5 mmol) in absolutem THF (80 ml) wird auf 0°C gekühlt und analog AAV 5 sehr langsam mit 2-Methyl-vinylloxiran (**66**) in THF versetzt. Das tiefgelbe, ölige Rohprodukt wird flash-chromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 2:1) gereinigt.

Ausbeute:	2.52 g (7.4 mmol, 71%) hellgelbes Öl, z.T. auskristallisiert
R _f -Wert:	0.52 (Petrolether/Essigester 2:3). Violett nach Anfärben mit Vanillin/H ₂ SO ₄ .
UV:	(CHCl ₃): λ _{max} (log ε) = 211 nm (4.53), 253 nm (4.00).
IR:	(KBr): ν = 3412 (br, m), 3002 (m), 2953 (m), 2908 (m), 2844 (m), 1716 (s), 1590 (m), 1486 (m), 1436 (s), 1400 (m), 1338 (m), 1294 (s), 1254 (s), 1223 (s), 1197 (m), 1180 (m), 1154 (s), 1077 (m), 1032 (s), 1001 (m), 960 (s), 921 (m), 896 (m), 874 (m), 792 (w), 767 (m), 740 (w), 653 (w), 590 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.69 (s, CH ₃ , 3H), 2.49 (br s, OH, 1H), 3.42 / 3.50 (s, OCH ₂ OCH ₃ , 2 × 3H), 3.78 (s, CO ₂ CH ₃ , 3H), 3.95 (s, 4'-H, 2H), 5.11 / 5.14 (s, OCH ₂ OCH ₃ , 2 × 2H), 5.51 ("t", J = 7.2 Hz, 2'-H, 1H), 7.47 / 7.57 (d, J = 1.6 Hz, H-2, H-6, 2 × 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 13.56 (CH ₃), 28.02 (C-1'), 51.86 / 56.15 / 57.36 (2 × OCH ₂ OCH ₃ , OCH ₃), 68.17 (C-4'), 94.87 / 98.76 (OCH ₂ OCH ₃), 115.09 / 122.83 / 125.54 (C-2, C-6, C-2'), 124.58 /

EXPERIMENTELLER TEIL

	135.14 / 136.33 (C-1, C-5, C-3'), 148.75 / 149.03 (C-3, C-4), 166.46 (CO ₂ CH ₃).
EI-MS:	m/z (%) = 340 [M] ⁺ (0.6), 279 (14), 278 (72), 247 (10), 234 (10), 233 (23), 219 (36), 173 (12), 157 (14), 45 [C ₂ H ₅ O] ⁺ (100).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 340.1522, gef.: 340.1472
HR-CI-MS:	für [M+H] ⁺ : theor.: 341.1599, gef.: 341.1600
EA:	theor.: 59.99% C 7.11% H gef.: 59.66% C 7.03% H
Summenformel:	C ₁₇ H ₂₄ O ₇ (M = 340,37 g/mol)

4-(5-Hydroxymethyl-2,3-bis(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylbut-2-en-1-ol (116)



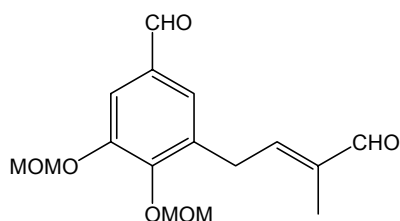
Zu einer Lösung von Ester (**111**, 2.97 g, 8.73 mmol) in absolutem Toluol (60 ml) gibt man bei 0°C DIBAH (1.5M in Toluol, 18 ml, 26 mmol) und entfernt nach der Zugabe das Eisbad. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequencht und mehrmals mit Essigester (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach flash-chromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 1:2) erhält man das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	2.04 g (6.53 mmol, 75%) hellgelbes Öl
R _f -Wert:	0.33 (Petrolether/Essigester 1:3)
IR:	(KBr): ν = 3392 (m), 2914 (m), 2075 (w), 1591 (m), 1487 (s), 1437 (s), 1404 (m), 1360 (m), 1291 (m), 1228 (m), 1208 (m), 1155 (s), 1074 (s), 1037 (s), 974 (s), 924 (m), 855 (m), 777 (w), 750 (w), 693 (m), 617 (m).

EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz): δ = 1.73 (s, CH_3 , 3H), 3.45 / 3.53 (s, OCH_2OCH_3 , $2 \times 3\text{H}$), 3.94 / 4.51 (s, CH_2OH , $2 \times 2\text{H}$), 5.08 / 5.19 (s, OCH_2OCH_3 , $2 \times 2\text{H}$), 5.53-5.60 (m, 2-H, 1H), 6.83 / 7.02 (d, J = 2.0 Hz, $2 \times 1\text{H}$).
$^{13}\text{C-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz): δ = 13.34 (CH_3), 28,29 (C-1), 55.78 / 56.94 (CH_2OCH_3), 63.99 / 67.65 (CH_2OH), 96,3 / 100,1 (OCH_2OCH_3), 113.07 (C-2), 121.25 / 122.91 ($2 \times \text{CH}_{\text{aromat.}}$), 135.41 / 136.50 / 138.71 (C-3, $2 \times \text{C}_q$), 144.14 / 150.07 ($2 \times \text{C}_q$).
EI-MS:	m/z (%) = 312 $[\text{M}]^+$ (2), 251 (17), 250 (100), 248 (11), 235 (13), 219 (20), 206 (18), 205 (23), 203 (11), 191 (51), 189 (24), 188 (42), 187 (39), 175 (34), 173 (19), 159 (22), 158 (11), 157 (48), 147 (13), 145 (22), 131 (11), 129 (14), 115 (12), 91 (13).
HR-EI-MS:	für $[\text{M}]^+$: theor.: 312.1573, gef.: 312.1544
EA:	theor.: 61.52% C 7.74% H gef.: 61.08% C 7.63% H
Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (M = 312,36 g/mol)

3,4-Bis(methoxymethoxy)-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (117)

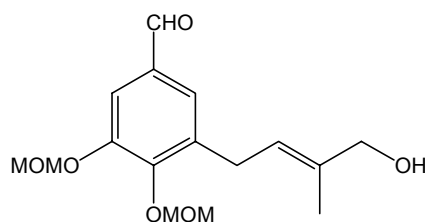


Alkohol **116** (1.45 g, 4.7 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (50 ml) gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (3.98 g, 9.4 mmol) versetzt. Die weiße Suspension wird für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von NaOH (1N, 25 ml) rührt man solange, bis das Zweiphasengemisch klar ist, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung (50 ml). Die Lösung wird an Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingeeengt und flash-chromatographisch gereinigt (Eluent: Petrol-ether/Essigester 1:2). Man erhält die zweifach oxidierte Verbindung **117** als gelbes Öl.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute:	1.05 g (3.4 mmol, 72%) hellgelbes Öl
UV:	(CHCl ₃): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 270 \text{ nm (4.07)}$.
IR:	(KBr): $\nu = 3363 \text{ (br, w)}, 2958 \text{ (m)}, 2829 \text{ (m)}, 2731 \text{ (w)}, 2075 \text{ (w)}, 1998 \text{ (w)}, 1766 \text{ (m)}, 1694 \text{ (s)}, 1645 \text{ (m)}, 1587 \text{ (m)}, 1508 \text{ (m)}, 1484 \text{ (m)}, 1438 \text{ (m)}, 1385 \text{ (m)}, 1358 \text{ (m)}, 1286 \text{ (s)}, 1262 \text{ (s)}, 1230 \text{ (m)}, 1208 \text{ (m)}, 1156 \text{ (s)}, 1130 \text{ (s)}, 1078 \text{ (s)}, 1035 \text{ (s)}, 984 \text{ (s)}, 925 \text{ (s)}, 875 \text{ (m)}, 817 \text{ (w)}, 760 \text{ (m)}, 734 \text{ (m)}, 658 \text{ (w)}, 617 \text{ (m)}$.
R _f -Wert:	0.78 (Petrolether/Essigester 1:3). Nach Anfärben mit Vanillin/H ₂ SO ₄ gelb.
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): $\delta = 1.85 \text{ (d, } J = 1.3 \text{ Hz, CH}_3, 3\text{H)}, 3.50 / 3.55 \text{ (s, OCH}_2\text{OCH}_3, 2 \times 3\text{H)}, 3.88 \text{ (d, } J = 7.2 \text{ Hz, 1'-H, 2H)}, 5.30 / 5.34 \text{ (s, OCH}_2\text{OCH}_3, 2 \times 2\text{H)}, 6.75 \text{ (tquart, } J = 7.2 \text{ Hz, 1.3 Hz, 2'-H, 1H)}, 7.51 / 7.61 \text{ (d, } J = 1.9 \text{ Hz, 2-H, 6-H, 2} \times 1\text{H)}, 9.46 / 9.89 \text{ (s, CHO, 2} \times 1\text{H)}$.
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): $\delta = 8.79 \text{ (CH}_3), 29.56 \text{ (C-1')}, 56.09 / 57.31 \text{ (2} \times \text{OCH}_2\text{OCH}_3), 95.33 / 99.38 \text{ (2} \times \text{OCH}_2\text{OCH}_3), 114.62 / 125.86 \text{ (2} \times \text{CH)}, 133.33 / 133.96 / 140.12 \text{ (3} \times \text{C}_q), 150.61 / 150.67 \text{ (C-3, C-4)}, 151.26 \text{ (C-2')}, 191.02 / 194.67 \text{ (2} \times \text{CHO)}$.
EI-MS:	$m/z \text{ (%) = } 308 \text{ [M]}^+ \text{ (100)}, 263 \text{ (32)}, 232 \text{ (45)}, 231 \text{ (95)}, 203 \text{ (48)}, 189 \text{ (32)}, 145 \text{ (36)}$.
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 308,1260, gef.: 308,1240
Summenformel:	C ₁₆ H ₂₀ O ₆ (M = 308,33 g/mol)

3-(4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-4,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyd



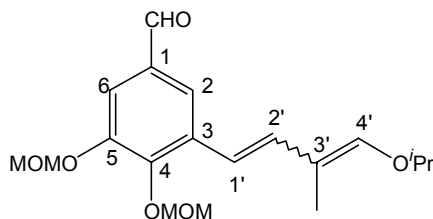
Bei der Oxidation von **116** (600 mg, 1.9 mmol) mit Braunstein (5-20 mmol) in siedendem Aceton erhält man nach Abtrennung des Mangandioxids durch Filtration

EXPERIMENTELLER TEIL

über Celite, Einengen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Abtrennung des Produkts **117** die monooxydierte Verbindung als zweites Produkt.

- Ausbeute: 133 mg (0.43 mmol, 23%) gelbes Öl
- R_f-Wert: 0.55 (Petrolether/Essigester 1:3). Anfärben mit Vanillin-H₂SO₄: braun.
- IR: (KBr): ν = 3436 (br, m), 2912 (m), 2829 (m), 1694 (s), 1586 (m), 1483 (m), 1437 (m), 1384 (m), 1292 (s), 1209 (m), 1156 (s), 1133 (m), 1077 (m), 1035 (s), 953 (s), 867 (w), 770 (w), 654 (w), 596 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.74 (s, CH₃, 3H), 3.47 (br. s, OCH₂OCH₃, 1'-H, 5H), 3.54 (s, OCH₂OCH₃, 3H), 4.01 (s, 4'-H, 2H), 5.19 / 5.20 (s, OCH₂OCH₃, 2 × 2H), 5.53-5.60 (m, 2'-H, 1H), 7.33 / 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 2-H, 6-H, 2 × 1H), 9.80 (s, CHO, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.74 (CH₃), 28.09 (C-1'), 56.35 / 57.59 (OCH₂OCH₃), 68.36 (C-4'), 95.00 / 98.94 (OCH₂OCH₃), 114.21 (C-2'), 122.66 / 125.59 (C-2, C-6), 132.40 / 135.91 / 136.72 (C-1, C-3, C-3'), 149.95 / 150.19 (C-4, C-5), 191.16 (CHO).
- EI-MS: m/z (%) = 310 [M]⁺ (0.1), 248 (15), 233 (5), 203 (7), 189 (10), 157 (10).
- HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 310.1416, gef.: 310.1392
- Summenformel: C₁₆H₂₂O₆ (M = 310.35 g/mol)

3-(4-Isopropoxy-3-methylbut-1,3-dienyl)-4,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyd (120)



Der Dialdehyd **117** (552 mg, 1.8 mmol) wird in trockenem Isopropanol (20 ml) vorgelegt und die Lösung mehrfach entgast. Unter Argon und bei 0°C gibt man Acetylchlorid (0.64 ml, 9.0 mmol) zu. Nach 45 Minuten wird die Reaktionslösung zwischen Wasser und Essigester (je 30 ml) verteilt und die Essigesterphase abgetrennt. Nachdem die Wasserphase noch dreimal mit Essigester (je 30 ml) extrahiert wurde, werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Die flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 2:1) liefert als Hauptprodukt Verbindung **120** als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 140 mg (0.4 mmol, 22%) hellgelbes Öl

R_f-Wert: 0.61 (Petrolether/Essigester 2:1).

UV: (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 254 nm (4.19)

IR: (KBr): ν = 3470 (br, m), 2973 (s), 2934 (s), 2830 (m), 2734 (w), 1694 (s), 1635 (m), 1581 (s), 1469 (s), 1439 (s), 1383 (s), 1290 (s), 1157 (s), 1090 (s), 1038 (s), 930 (br, s), 755 (m), 657 (w), 593 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.24 / 1.27 (s, CH(CH₃)₂, 2 × 3H), 1.82 (s, CH₃, 3H), 3.47 / 3.56 (s, CH₂OCH₃, 2 × 3H), 4.01 (sept., J = 6.2 Hz, CH(CH₃)₂, 1H), 5.18 / 5.22 (s, OCH₂OCH₃, 2 × 2H), 6.44 (s, 4'-H, 1H), 6.66 / 6.81 (d, J = 16.0 Hz, 1'-H, 2'-H, 2 × 1H), 7.42 / 7.69 (d, J = 1.9 Hz, C-2, C-6, 2 × 1H), 9.86 (s, CHO, 1H).

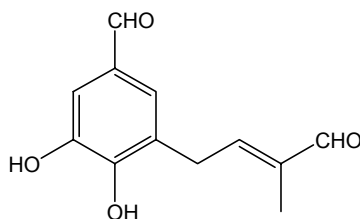
¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 9.59 (CH₃), 22.45 (2 × CH₃), 56.34 / 57.68 (2 × OCH₂OCH₃), 75.18 (CH), 95.04 / 98.99 (2 × OCH₂OCH₃), 113.30 (C-3'), 114.64 (C_q), 115.74 / 121.44 (2 × CH), 132.56

EXPERIMENTELLER TEIL

	(C _q), 132.67 (CH), 134.03 / 148.61 (2 × C _q), 148.84 (CH), 150.59 (C _q), 191.35 (CHO).
EI-MS:	m/z (%) = 350 [M] ⁺ (4), 233 (12), 231 (9), 219 (17), 189 (8).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 350.1729, gef.: 350.1735
Summenformel:	C ₁₉ H ₂₆ O ₆ (M = 350.41 g/mol)

Montadial A

3,4-Dihydroxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (9)



Der Dialdehyd **9** (308 mg, 1 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (15 ml) unter Argon vorgelegt. Bei -35°C erfolgt die Zugabe von Trimethylsilylbromid (0.4 ml, 3 mmol). Nach 15-20 min ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe von 5 Tropfen ges. NaHCO_3 -Lösung gequenchet und mit Wasser (15 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die blaugrüne organische Phase einmal mit ges. NaCl -Lösung (15 ml) gewaschen. Nach Trocknen an NaSO_4 , Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemperatur erhält man das Rohprodukt als dunkelgrünen Schaum. Dieser wird an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 1:3) flash-chromatographisch gereinigt und liefert das NMR-reine Produkt als gelbbraunes Öl. Nach einer weiteren Reinigung mittels HPLC (Trennsystem: siehe Kap. 5.1.5) und Lyophyllisieren der erhaltenen Fraktionen fällt das Produkt als hellbrauner Feststoff an.

Ausbeute: ^m	63 mg (0.3 mmol, 30%) hellbrauner Feststoff
R _f -Wert:	0.52 (Petrolether/Essigester 1:3).
Smp.:	96°C

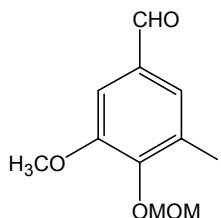
^m Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf die Säulenchromatographie und lag in einigen Versuchen auch weit unter den angegebenen 30%.

EXPERIMENTELLER TEIL

HPLC _{präp.} :	$R_t = 21.0$ min
UV:	(MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 312$ nm (sh, 3.63), 285 nm (3.74), 231 nm (4.12), 213 nm (4.05).
IR:	(KBr): $\nu = 3421$ (br, s), 2928 (m), 1677 (s), 1593 (m), 1447 (m), 1304 (s), 1210 (m), 1138 (m), 1018 (w), 869 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	([D ₄]-Methanol, 600 MHz): $\delta = 1.90$ (d, $J = 0.3$ Hz, CH ₃ , 3H), 3.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.78-6.81 (m, 2'-H, 1H), 7.27 (d, $J = 0.9$ Hz, 2-H, 1H), 7.30 (d, $J = 0.9$ Hz, 6-H, 1H), 9.43 (s, 4'-H, 1H), 9.72 (s, CHO, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	([D ₄]-Methanol, 150 MHz): $\delta = 9.46$ (CH ₃), 30.86 (C-1'), 113.94 (C-2), 126.95 (C-6), 127.04 (C-5), 130.45 (C-1), 141.09 (C-3'), 147.13 (C-3), 152.28 (C-4), 154.23 (C-2'), 193.35 (C-4'), 197.44 (1-CHO).
EI-MS:	m/z (%) = 220 [M] ⁺ (19), 202 (16), 189 (37), 145 (21), 117 (19), 115 (23), 91 (24), 77 (23).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 220.0736, gef.: 220.0725
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₂ O ₄ (M = 220.22 g/mol)

5.4 SYNTHESE VON VERBINDUNG 126

3-Iod-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyd (127)



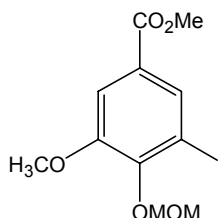
Zu einer Suspension von 10.0 g (36 mmol) 5-Iodvanillin (**90**) in 150 ml absolutem Dichlormethan gibt man Diethylisopropylamin (9.2 ml, 54 mmol). Bei 0°C wird langsam eine Methoxymethylchlorid-Lösung (6M, 7.2 mmol, 43.2 mmol) addiert. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach das überschüssige Methoxymethylchlorid mit konz. NH₃ (50 ml) gequenchet. Nach Zugabe

EXPERIMENTELLER TEIL

von 100 ml Wasser trennt man die organische Phase ab, extrahiert noch zweimal mit Dichlormethan nach und wäscht die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen an MgSO_4 erhält man einen hellgelben Feststoff, der direkt weiter umgesetzt werden kann.

Ausbeute:	11.3 g (25 mmol, 97%) hellgelber Feststoff
R_f -Wert:	0.31 (Petrolether/Essigester 2:1)
IR:	(KBr): $\nu = 3436$ (br m), 2946 (w), 2835 (w), 1677 (s), 1642 (w), 1585 (m), 1562 (m), 1462 (m), 1418 (m), 1394 (m), 1272 (s), 1230 (w), 1213 (w), 1152 (m), 1140 (s), 1085 (m), 1042 (m), 929 (s), 853 (m), 791 (w), 744 (w), 647 (w), 618 (w), 586 (w), 451 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz): $\delta = 3.61$ (s, CH_2OCH_3 , 3H), 3.95 (s, OCH_3 , 3H), 5.28 (s, OCH_2OCH_3 , 2H), 7.53 / 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 2-H, 6-H, $2 \times 1\text{H}$), 9.87 (s, CHO, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	($[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz): $\delta = 56.08 / 58.04$ (OCH_2OCH_3 , OCH_3), 92.13 (C-3), 99.05 (OCH_2OCH_3), 112.31 (C-6), 134.06 (C-2), 134.63 (C-1), 151.35 / 152.81 (C-4, C-5), 189.3 (CHO).
EI-MS:	m/z (%) = 322 $[\text{M}]^+$ (26), 292 (14), 277 (6), 195 (17), 45 (100).
HR-EI-MS:	für $[\text{M}]^+$: theor.: 321.9702, gef.: 321.9680
EA:	theor.: 37.29% C 3.44% H gef.: 37.45% C 3.60% H
Summenformel:	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}_4$ (M = 322.10 g/mol)

3-Iod-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzoesäuremethylester (128)



Eine Lösung von **127** (11.0 g, 34.2 mmol) in Methanol (200 ml) wird analog AAV 6 oxidiert. Man erhält ein braunes Öl, dessen säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 10:1) ein rotbraunes Öl liefert.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: 8.1 g (23.0 mmol, 68%) rotbraunes Öl

R_F-Wert: 0.18 (Petrolether/Essigester 10:1)

IR: (KBr): $\nu = 3524$ (w), 3086 (w), 3000 (m), 2951 (m), 2838 (m), 2593 (w), 2079 (w), 1722 (s), 1650 (w), 1590 (m), 1563 (m), 1463 (m), 1434 (s), 1403 (s), 1283 (s), 1249 (m), 1229 (m), 1208 (m), 1192 (m), 1166 (s), 1110 (m), 1079 (m), 1040 (s), 991 (m), 934 (s), 900 (m), 806 (m), 763 (m), 748 (m), 701 (w), 686 (w), 617 (w), 555 (w).

¹H-NMR: ([D₆]Aceton, 300 MHz): $\delta = 3.60 / 3.86 / 3.92$ (OCH₂OCH₃, OCH₃, CO₂CH₃, 3 × 3H), 5.24 (s, OCH₂OCH₃, 2H), 7.57 / 7.99 (d, *J* = 2.0, 2-H, 6-H, 2 × 1H).

¹³C-NMR: ([D₆]Aceton, 75 MHz): $\delta = 52.07 / 56.02 / 57.99$ (OCH₂OCH₃, OCH₃, CO₂CH₃), 91.59 (C-3), 98.93 (OCH₂OCH₃), 113.99 (C-2), 132.44 (C-6), 127.78 (C-1), 150.25 / 152.07 (C-4, C-5), 164.91 (CO₂CH₃).

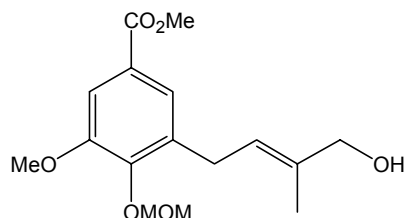
EI-MS: *m/z* = 352 [M]⁺ (18), 322 (10), 225 (18), 165 (3), 45 (100).

HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 351.9808, gef.: 351.9816

EA: theor.: 37.52% C 3.72% H
gef.: 37.44% C 3.64% H

Summenformel: C₁₁H₁₃IO₅ (M = 352.13 g/mol)

3-(4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzoesäuremethylester (129)

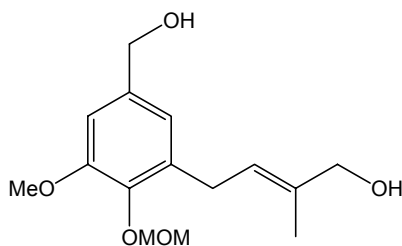


In absolutem THF (80 ml) wird **128** (1.70 g, 4.83 mmol) vorgelegt und bei 0°C analog AAV 5 umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 2:1) erhält man ein hellgelbes Öl.

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute:	1.03 g (3.32 mmol, 69%) hellgelbes Öl
R _F -Wert:	0.70 (Petrolether/Essigester 1:3), violett mit Ansprühreagenz: Vanillin/H ₂ SO ₄ nach Anföhnen.
UV:	(MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 213 \text{ nm} (4.46), 257 \text{ nm} (3.96), 294 \text{ nm} (3.52)$.
IR:	(KBr): $\nu = 3431 \text{ (br m)}, 2951 \text{ (m)}, 2845 \text{ (m)}, 1998 \text{ (w)}, 1716 \text{ (s)}, 1590 \text{ (m)}, 1487 \text{ (m)}, 1464 \text{ (m)}, 1435 \text{ (s)}, 1420 \text{ (m)}, 1338 \text{ (s)}, 1302 \text{ (s)}, 1248 \text{ (m)}, 1221 \text{ (s)}, 1180 \text{ (m)}, 1160 \text{ (s)}, 1109 \text{ (m)}, 1075 \text{ (s)}, 1003 \text{ (m)}, 963 \text{ (s)}, 900 \text{ (m)}, 867 \text{ (m)}, 768 \text{ (m)}, 733 \text{ (w)}, 591 \text{ (w)}, 552 \text{ (w)}$.
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): $\delta = 1.75 \text{ (s, CH}_3, 3\text{H)}, 3.46 \text{ (d, } J = 7.3 \text{ Hz, 1'-H, 2H)}, 3.54 \text{ (s, OCH}_2\text{OCH}_3, 3\text{H)}, 3.85 / 3.86 \text{ (s, OCH}_3, \text{CO}_2\text{CH}_3, 2 \times 3\text{H)}, 4.01 \text{ (s, 4'-H, 2H)}, 5.13 \text{ (s, OCH}_2\text{OCH}_3, 2\text{H)}, 5.56 \text{ (tsextett, } J = 7.3 \text{ Hz, 1.33 Hz, 2'-H, 1H)}, 7.43 / 7.47 \text{ (d, } J = 2.0 \text{ Hz, 2-H, 6-H, 2} \times 1\text{H)}$.
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): $\delta = 13.80 \text{ (CH}_3), 28.50 \text{ (C-1')}, 52.06 / 55.88 / 57.59 \text{ (OCH}_2\text{OCH}_3, \text{OCH}_3, \text{CO}_2\text{CH}_3), 68.64 \text{ (C-4')}, 98.81 \text{ (OCH}_2\text{OCH}_3), 111.33 / 123.52 / 123.66 \text{ (C-2, C-6, C-2')}, 125.68 / 134.93 / 136.21 \text{ (C-1, C-3, C-3')}, 148.14 / 151.75 \text{ (C-4, C-5)}, 164.91 \text{ (CO}_2\text{CH}_3)$.
EI-MS:	$m/z (\%) = 310 \text{ [M]}^+ (1), 248 (100), 233 (81), 217 (18), 203 (12), 201 (15), 195 (12), 189 (12), 188 (12), 173 (33), 157 (42), 129 (10), 45 (49)$.
EA:	theor.: 61.92% C 7.15% H gef.: 61.38% C 7.31% H
Summenformel:	C ₁₆ H ₂₂ O ₆ (M = 310.35 g/mol)

4-(5-Hydroxymethyl-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylbut-2-en-1-ol



Ester **129** (1.03 g, 3.32 mmol) wird in absolutem Toluol (30 ml) gelöst und bei 0°C mit einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.5M in Toluol, 5.6 ml, 8.3 mmol) versetzt. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und nach weiteren 30 min wird die Reaktion mit gesättigter Seignette-Lösung (30 ml) gequench und dreimal mit Dichlormethan (je 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält das Diol als tiefgelbes Öl, das nach säulenchromatographischer (Eluent: Petrolether/Essigester 1:3) Reinigung als hellgelbes Öl anfällt.

- Ausbeute: 0.60 g (2.13 mmol, 64%) hellgelbes Öl
- R_F-Wert: 0.40 (Petrolether/Essigester 1:3). Violett mit Ansprühreagenz: Vanillin/H₂SO₄ nach Anfühen.
- UV: (MeOH): λ_{max}(log ε) = 206 nm (4.61), 281 nm (3.13).
- IR: (KBr): ν = 3351 (br s), 2937 (m), 2873 (m), 1723 (w), 1668 (w), 1592 (m), 1490 (m), 1463 (s), 1430 (m), 1362 (m), 1296 (s), 1226 (m), 1154 (s), 1074 (s), 1016 (m), 979 (s), 848 (m), 750 (m), 689 (m), 589 (m).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.70 (s, CH₃, 3H), 3.39 (d, J = 7.3 Hz, 1'-H, 1H), 3.53 (s, OCH₂OCH₃, 3H), 3.76 (s, OCH₃, 3H), 3.92 (s, 4'-H, 2H), 4.48 (s, CH₂OH, 2H), 5.02 (s, OCH₂OCH₃, 2H), 5.47-5.53 (m, 2'-H, 1H), 6.69 / 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 2-H, 6-H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.68 (CH₃), 28.00 (CH₂), 55.63 / 57.38 (OCH₂CH₃, OCH₃), 64.79 / 68.40 (2 × CH₂OH), 98.82

EXPERIMENTELLER TEIL

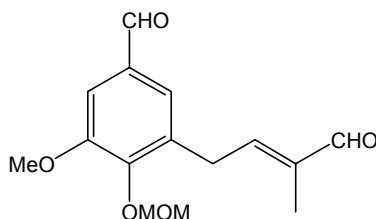
(OCH₂OCH₃), 108.88 / 119.88 / 123.93 (3 × CH), 134.89 / 135.71 / 137.08 / 143.09 / 152.04 (5 × C_q).

EI-MS: $m/z = 282$ [M]⁺ (0.6), 221 (15), 220 (100), 205 (54), 189 (17), 187 (21), 159 (11), 158 (11), 157 (75), 129 (12), 45 (21).

HR-EI-MS: für [M]⁺: theor.: 282.1467, gef.: 282.1487

Summenformel: C₁₅H₂₂O₅ (M = 282.34 g/mol)

3-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (**130**)



Alkohol 4-(5-Hydroxymethyl-3-methoxy-2-(methoxymethoxy)phenyl)-2-methylbut-2-en-1-ol (1.0 g, 3.5 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (15 ml) gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (3.0 g, 7.1 mmol) versetzt. Die weiße Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von NaOH (1N, 15 ml) rührt man eine halbe Stunde. Das Zweiphasengemisch klart dabei nicht vollständig auf. Man trennt die Phasen und wäscht die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung (30 ml). Die Lösung wird an Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingengt. Man erhält die zweifach oxidierte Verbindung **130** in NMR-reiner Form als gelbes Öl.

Ausbeute: 600 mg (2.2 mmol, 63%) gelbes Öl

R_f-Wert: 0.86 (Petrolether/Essigester 1:3). Grün mit Vanillin/H₂SO₄ nach Anfönen.

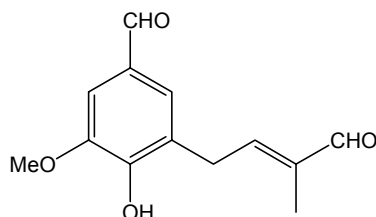
IR: (KBr): $\nu = 3363$ (br, w), 2937 (m), 2848 (m), 1732 (m), 1694 (s), 1682 (s), 1652 (m), 1587 (m), 1486 (m), 1463 (m), 1431 (m), 1387 (m), 1295 (m), 1231 (br. m), 1141 (s), 1077 (m), 1014 (m), 958 (s), 862 (m), 739 (m), 592 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.86$ (d, $J = 1.2$ Hz, CH₃, 3H), 3.53 (s, OCH₂OCH₃, 3H), 3.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1'-H, 2H), 3.90 (s, OCH₃,

EXPERIMENTELLER TEIL

	3H), 5.22 (s, OCH ₂ OCH ₃ , 2H), 6.61 (tquart, <i>J</i> = 7.2, 1.4 Hz, 2'-H, 1H), 7.27 / 7.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2-H, 6-H, 2 × 1H), 9.41 / 9.85 (s, CHO, 2 × 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 9.38 (CH ₃), 29.81 (C-1'), 56.01 / 57.72 (OCH ₂ OCH ₃ , OCH ₃), 99.05 (OCH ₂ OCH ₃), 109.95 / 125.67 (2 × CH), 132.67 / 132.86 / 140.01 (3 × C _q), 149.79 / 152.67 (C-3, C-4), 150.98 (C-2'), 190.84 / 194.90 (2 × CHO).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 278 [M] ⁺ (31), 246 (24), 234 (24), 233 (100), 232 (26), 218 (32), 217 (56), 216 (27), 204 (35), 203 (53), 189 (61), 173 (24), 145 (22), 115 (20).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 278.1154, gef.: 278.1140
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ (M = 278.30 g/mol)

4-Hydroxy-3-methoxy-5-(3-methyl-4-oxobut-2-enyl)benzaldehyd (126)



Der Dialdehyd **130** (278 mg, 1 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (10 ml) unter Argon vorgelegt. Bei -35°C erfolgt die Zugabe von Trimethylsilylbromid (0.2 ml, 1.5 mol). Nach 15-20 min ist die Reaktion beendet und wird durch Zugabe von 3 Tropfen ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet und mit Wasser (10 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die grünbraune organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen an NaSO₄, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Rohprodukt als orangebraunes Öl. Dieser wird an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 1:3) flash-chromatographisch gereinigt und liefert das NMR-reine Produkt als gelbes Öl. Nach einer weiteren Reinigung mittels HPLC (Trennsystem: siehe Kap. 5.1.5) und Lyophyllisieren fällt das Produkt als hellgelber bis hellbrauner Feststoff an.

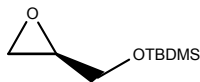
EXPERIMENTELLER TEIL

Ausbeute: ⁿ	98 mg (0.42 mmol, 42%) hellgelber bis hellbrauner Feststoff
R _f -Wert:	0.82 (Petrolether/Essigester 1:2)
Smp.:	84-85°C
UV:	(CHCl ₃): λ _{max} (log ε) = 308 nm (7.27), 281 nm (sh, 7.23).
IR:	(KBr): ν = 3407 (br, m), 2967 (m), 1678 (s), 1637 (m), 1610 (m), 1592 (s), 1499 (m), 1468 (m), 1438 (m), 1398 (m), 1360 (m), 1322 (s), 1286 (m), 1247 (m), 1219 (m), 1192 (m), 1176 (s), 1144 (s), 1078 (m), 1006 w, 862 (m), 709 (m).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.87 (s, CH ₃ , 3H), 3.73 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.95 (s, OCH ₃ , 3H), 6.38 (s, OH, 1H), 6.58-6.64 (m, 2'-H, 1H), 7.28 / 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 2-H, 6-H, 2 × 1H), 9.41 (s, CHO, 1H), 9.79 (s, CHO, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 9.28 (CH ₃), 29.20 (C-1'), 56.37 (OCH ₃), 107.91 (CH), 124.21 (C _q), 127.22 (CH), 129.30 / 140.07 (2 × C _q), 147.04 / 149.48 (C-3, C-4), 150.53 (C-2'), 190.71 / 195.06 (2 × CHO).
EI-MS:	<i>m/z</i> = 235 [M (¹³ C)] ⁺ (18), 234 [M] ⁺ (100), 219 (15), 216 (15), 206 (10), 205 (24), 204 (11), 203 (29), 191 (11), 189 (22), 177 (36), 176 (11), 175 (17), 173 (30), 165 (17), 161 (13), 159 (12), 146 (12), 145 (54), 131 (11).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : theor.: 234.0892, gef.: 234.0896
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ (M = 234.25 g/mol)

ⁿ Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf die Säulenchromatographie.

5.5 SYNTHESE VON (-)-DESOXYGALIELLALACTON (137)

(R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-2-en-oxid



Zu einer Lösung von (S)-Epoxypropanol (**158**, 10 g, 128 mmol) in 100 ml Dichlormethan gibt man Imidazol (7.85 g, 115 mmol), kühlt auf 0°C und rührt fünf Minuten. Dann gibt man portionsweise *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (17.4 g, 115 mmol) zu, rührt noch eine Stunde bei 0°C, entfernt die Eiskühlung und rührt weitere drei Stunden bei RT. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der verbleibende Rest in Essigester (50 ml) aufgenommen. Die Essigester-Lösung wird nacheinander mit 1N HCl, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase an MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Verbindung als farblose Flüssigkeit.

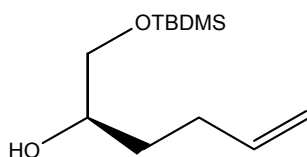
(Mittels Flash-chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10:1) erhält man die analysenreine Verbindung als farblose Flüssigkeit.)

Ausbeute:	18.8 g (77%) einer farblosen Flüssigkeit
R _f -Wert:	0.53 (Petrolether/Essigester 10:1). Violett mit Vanillin/Schwefelsäure nach Erhitzen.
[α] _D ²⁰ :	- 12.1° (c = 1.00 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3052 (w), 2956 (s), 2930 (s), 2887 (m), 2858 (s), 1473 (m), 1464 (m), 1424 (w), 1390 (w), 1362 (w), 1345 (w), 1255 (s), 1162 (m), 1137 (m), 1123 (m), 1098 (s), 1034 (w), 1007 (w), 977 (w), 939 (w), 917 (m), 838 (s), 815 (m), 778 (s), 667 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.05 (s, Si(CH ₃) ₂ , 3H), 0.06 (s, Si(CH ₃) ₂ , 3H), 0.88 (s, SiC(CH ₃) ₃ , 3 × 3H), 2.60 (dd, J = 5.1 Hz, 2.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 5.1 Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.02 – 3.07 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 11.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.9 Hz, 3.2 Hz, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = -5.3 (CH ₃), -5.4 (CH ₃), 18.3 (C _q), 25.8 (3 × CH ₃), 44.4 (CH ₂), 52.4 (CH), 63.7 (CH ₂).

EXPERIMENTELLER TEIL

CI-MS:	m/z = 189 (8) [M+H] ⁺ , 171 (19), 131 (45), 117 (12), 115 (12), 101 (19), 89 (100), 73 (18) [M ⁺ -TBDMS].
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : ber.: 188.1233, gef.: 188.1248
Summenformel:	C ₉ H ₂₀ O ₂ Si (M = 188.34 g/mol)

(R)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (160)¹¹⁹



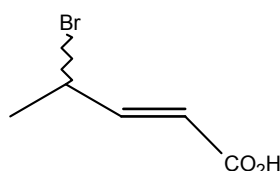
Zu einer Lösung von Allylmagnesiumchlorid (2 M-Lsg., 13 ml, 26 mmol) in THF (40 ml) gibt man langsam bei 0°C eine Lösung von (R)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)prop-2-en-oxid (3.77 g, 20 mmol) in THF (40 ml). Nach dem Zutropfen rührt man noch eine Stunde bei 0°C, entfernt das Eisbad und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH₄Cl-Lsg gequench, zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organische Phasen mit ges. NaCl-Lsg gewaschen. Nach Trocknen an MgSO₄ erhält man Verbindung **160** in NMR-reiner Form.

Ausbeute:	4.10 g (18 mmol, 89%) einer farblosen Flüssigkeit
R _f -Wert:	0.32 (Petrolether/Essigester 10:1). Anfärben mit Iod.
[α] _D ²⁰ :	- 22.7° (c = 1.00 in MeOH), (Lit.: ¹¹⁹ -8.3° (c = 1.00 in CDCl ₃))
IR:	(KBr): ν = 3436 (br, m), 3079 (w), 2930 (s), 2955 (s), 2859 (s), 1642 (w), 1464 (m), 1472 (m), 1413 (w), 1390 (w), 1362 (w), 1257 (s), 1114 (s), 1006 (m), 939 (w), 911 (m), 837 (s), 815 (w), 778 (s), 669 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.05 (s, Si(CH ₃) ₂ , 2 × 3H), 0.88 (s, SiC(CH ₃) ₃ , 3 × 3H), 1.39-1.58 (m, 2H), 2.04-2.27 (m, 2H), 2.40 (s, OH, 1H), 3.35-3.42 (m, 2-H, 1H), 3.58-3.63 (m, 1-H, 2H), 4.92-5.05 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.74-5.88 (m, CH=CH ₂ , 1H).

EXPERIMENTELLER TEIL

$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -5.43$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.37 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.27 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.86 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.79 (CH_2), 31.99 (CH_2), 67.15 (CH_2O), 71.22 (CHOH), 114.70 (CH_2), 138.38 (CH).
CI-MS:	m/z (%)= 231 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (18), 213 (31), 173 (12), 171 (21), 133 (31), 99 (14), 81 (100).
HR-CI-MS:	für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: ber.: 231.1780, gef.: 231.1758
Summenformel:	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (M = 230.42 g/mol)

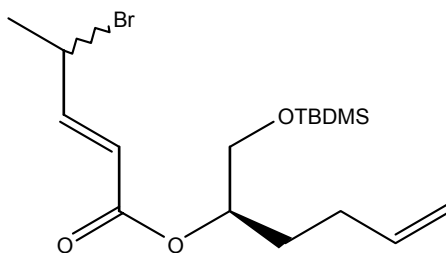
(E)-4-Brom-2-pentensäure (**142**)¹⁰⁹



(E)-2-Pentensäure (**161**, 25 g, 249 mmol) und NBS (44.5 g, 250 mmol) werden zusammen in Tetrachlorkohlenstoff (200 ml) gelöst. Nach der Zugabe von Dibenzoylperoxid (100 mg, 412 μmol) wird zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man das Succinimid ab und entfernt das Lösungsmittel vom Filtrat. Der entstehende Feststoff wird aus heißem n-Hexan umkristallisiert. Man erhält Verbindung **142** als weißen Feststoff in elementaranalysenreiner Form.

Ausbeute:	43 g (240 mmol, 96%) eines weißen Feststoffs
Smp.:	86 – 87°C
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.81$ (d, $J = 6.7$ Hz, CH_3 , 3H), 4.68 (m, 4-H, 1H), 5.92 (dd, $J = 15.5$ Hz, 1.1 Hz, 2-H, 1H), 7.10 (dd, $J = 15.5$ Hz, 8.1 Hz, 3-H, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 24.42$ (CH_3), 44.26 (C-4), 120.23 (C-2), 150.01 (C-3), 171.27 (C-1).
EI-MS:	m/z (%)= 178 [M , ^{79}Br] $^+$ (0.24), 99 (100), 53 (12), 44 (12).
HR-EI-MS:	für [M] $^+$: theor.: 177.9629, gef.: 177.9604
Summenformel:	$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ (M = 179.00 g/mol)

(1*R*)-4-Brompent-2-ensäure-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)pent-4-enyl-ester (162)



(*E*)-4-Brom-2-pentensäure (**142**, 970 mg, 5 mmol) wird in Dichlormethan (20 ml) gelöst und (2*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-2-ol (**160**, 1.7 g, 7.5 mmol) zugegeben. Die Lösung wird mit Dicyclohexylcarbodiimid (2.0 g, 10 mmol) und Pentafluorphenol (0.9 g, 5 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Durch Zugabe von verd. HCl (1*N*, 20 ml) wird die Reaktion gequencht. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan (20 ml) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen. Trocknen an MgSO₄, filtrieren und entfernen des Lösungsmittels liefern das Rohprodukt als gelbliche Flüssigkeit. Durch Flash-Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule (Eluent: Petrolether/Essigester 10:1) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.70 g (4.3 mmol, 87%) farblose Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.65 (Petrolether/Essigester 10:1).

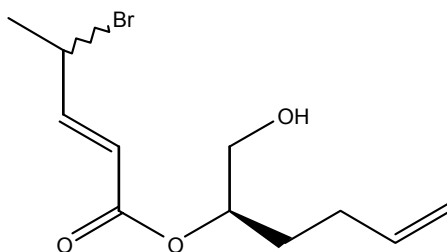
IR: (KBr): $\nu = 3573$ (br, w), 3079 (m), 2955 (s), 2930 (m), 2858 (s), 2740 (w), 2711 (w), 1834 (w), 1723 (s), 1652 (m), 1642 (m), 1472 (m), 1464 (m), 1445 (m), 1416 (m), 1389 (m), 1379 (m), 1362 (m), 1340 (m), 1263 (s), 1203 (m), 1170 (m), 1123 (s), 1008 (m), 975 (m), 939 (m), 913 (m), 838 (ss), 814 (m), 778 (s), 722 (m), 669 (m), 562 (br, w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 0.02$ (s, Si(CH₃)₂, 2 × 3H), 0.85 (s, SiC(CH₃)₃, 3 × 3H), 1.66-1.74 (m, CH₂, 2H), 1.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 5-H, 3H), 2.03-2.12 (m, CH₂, 2H), 3.64 (d, *J* = 5.1 Hz, CH₂OSi(CH₃)₂, 2H), 4.67 (quint., *J* = 7.0 Hz, 4-H, 1H), 4.92-5.03

EXPERIMENTELLER TEIL

	(m, CH=CH ₂ , 3H), 5.71-5.84 (m, CH=CH ₂ , 1H), 5.91 (dtriplett, <i>J</i> = 15.5, 0.8, 2-H, 1H), 6.99 (quart. d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 3-H, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = -5.42 (2 × Si(CH ₃) ₂), 18.21 (SiC(CH ₃) ₃), 24.71 (C-5), 25.78 (SiC(CH ₃) ₃), 29.43 (CH ₂), 29.70 (CH ₂), 44.85° (C-4), 64.07 (CH ₂ OSi(CH ₃) ₂), 74.44 (CH), 115.03 (CH=CH ₂), 121.19 (C-2), 137.69 / 147.56 (C-3, CH=CH ₂), 165.38 (C-1).
EI-MS:	m/z (%) = 393 [M ⁺ , ⁸¹ Br] (28), 391 [M ⁺ , ⁷⁹ Br] (30), 313 (18), 311 (16), 261 (29), 259 (30), 237 (62), 235 (61), 215 (13), 214 (15), 213 (80), 181 (22), 171 (45), 157 (44), 133 (77), 115 (18), 81 (100).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : ber.: 391.1304, gef.: 391.1343
EA:	ber.: 52.17% C 7.98% H gef.: 52.58% C 8.49% H
Summenformel:	C ₁₇ H ₃₁ BrO ₃ Si (M = 391.42 g/mol)

(1*R*)-4-Brompent-2-ensäure-1-hydroxymethylpent-4-enylester (165)



Zu einer Lösung von **162** (900 mg, 2.3 mmol) in Methanol (20 ml) gibt man *para*-Toluolsulfonsäure (438 mg, 2.3 mmol) und läßt dreißig Minuten bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird einrotiert und der Rückstand in Ether aufgenommen. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung erhält man das Gemisch der beiden Diastereomeren als farbloses Öl. Säulenchromatische Aufarbeitung an Kieselgel (Petrolether/Essigester 4:1) liefert die beiden Diastereomeren als farblose, kristalline Verbindungen.

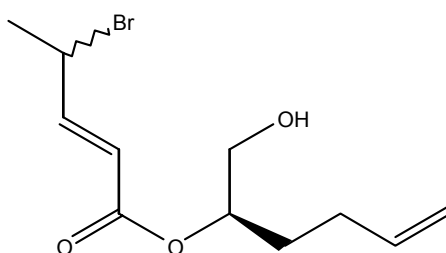
Ausbeute: 198 mg (0.71 mmol, 31%) einer farbloser, kristalliner Feststoff

^o Signal ist angespalten (Diastereomere).

EXPERIMENTELLER TEIL

R _f -Wert:	0.23 (Petrolether/Essigester 4:1).
UV:	(MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 207 \text{ nm}$ (6.56).
IR:	$\nu = 3431$ (br, m), 3078 (m), 2928 (m), 1716 (s), 1652 (m), 1447 (m), 1380 (m), 1343 (m), 1287 (s), 1268 (s), 1204 (s), 1171 (s), 1142 (m), 1072 (m), 1011 (m), 976 (m), 915 (m), 867 (w), 723 (w), 642 (w), 561 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): $\delta = 1.50\text{-}1.57$ (m, CH ₂ , 2H), 1.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 4-H, 3H), 2.06-2.29 (m, CH ₂ , 2H), 3.82-3.90 (m, CH, 1H), 4.00-4.06 (m, CH ₂ OH, 1H), 4.18 (ddd, $J = 11.5$ Hz, 3.3 Hz, 0.5 Hz, CH ₂ OH, 1H), 4.61-4.71 (m, 4-H, 1H), 4.93-5.06 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.72-5.85 (m, CH=CH ₂ , 1H), 5.94 (dd, $J = 15.5$ Hz, 1.1 Hz, 2-H, 1H), 6.97-7.05 (m, 3-H, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): $\delta = 24.50$ (C-5), 29.49 (CH ₂), 32.32 (CH ₂), 44.59 (C-4), 68.78 (CH ₂ OH), 69.18 (CH), 115.24 (CH=CH ₂), 120.44 (C-2), 137.74 / 148.23 (C-3, CH=CH ₂), 165.85 (C-1).
EI-MS:	m/z (%) = 197 [M - Br] ⁺ (2), 117 (29), 99 (24), 85 (22), 81 (100), 53 (59).
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₇ BrO ₃ (M = 277.15 g/mol)

(1*R*)-4-Brompent-2-ensäure-1-hydroxymethylpent-4-enylester (166)

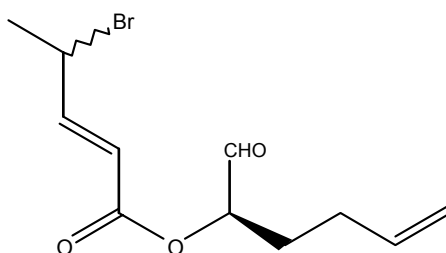


Ausbeute:	202 mg (0.73 mmol, 32%) farblose, kristalline Verbindung
R _f -Wert:	0.15 (Petrolether/Essigester 4:1).
UV:	(MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 206 \text{ nm}$ (6.66).
IR:	$\nu = 3440$ (br, m), 3077 (m), 2976 (m), 2943 (m), 1721 (s), 1653 (m), 1642 (m), 1445 (m), 1416 (w), 1380 (m), 1343 (m), 1268 (s),

EXPERIMENTELLER TEIL

	1203 (s), 1172 (s), 1141 (m), 1100 (m), 1073 (m), 1011 (m), 976 (m), 914 (m), 868 (w), 724 (w), 560 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.67-1.77 (m, CH ₂ , 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 5-H, 3H), 2.05-2.14 (m, CH ₂ 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 12.1 Hz, 6.0 Hz, CH ₂ OH, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3.4 Hz, CH ₂ OH, 1H), 4.63-4.73 (m, 4-H, 1H), 4.94-5.04 (m, CH=CH ₂ , CH, 3H), 5.70-5.84 (m, CH=CH ₂ , 1H), 5.95 (dd, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1.1 Hz, 2-H, 1H), 6.99-7.07 (m, 3-H, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 24.57 (C-5), 29.43 (CH ₂), 29.63 (CH ₂), 44.66 (C-4), 64.55 (CH ₂ OH), 75.40 (CH), 115.40 (CH=CH ₂), 120.82 (C-2), 137.26 / 148.17 (C-3, CH=CH ₂), 165.99 (C-1).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 197 [M - Br] ⁺ (9), 135 (51), 133 (49), 117 (54), 99 (70), 81 (100), 53 (71).
EA:	ber.: 47.67% C 6.18% H gef.: 48.04% C 6.46% H
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₇ BrO ₃ (M = 277.15 g/mol)

(*R*)-4-Brompent-2-ensäure-1-formylpent-4-enylester (144)



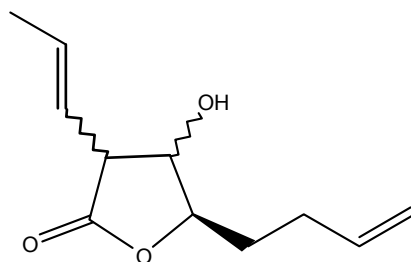
Zu einer Lösung von (*R*)-4-Bromo-pent-2-ensäure-1-hydroxymethyl-pent-4-enyl-ester (277 mg, 1 mmol) in Dichlormethan gibt man nacheinander NMO (mg, 1.2 mmol) sowie eine katalytische Menge TPAP. Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung über Kieselgel abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man erhält das NMR-reine Produkt als zartgelbes Öl.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Verbindung ist instabil und wird sofort weiter umgesetzt.

- Ausbeute: 198 mg (0.72 mmol, 72%) zartgelbes Öl
- R_f-Wert: 0.36 (Petrolether/Essigester 4:1).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.67-1.77 (m, CH₂, 2H), 1.81 (d, J = 6.7 Hz, 5-H, 3H), 2.05-2.14 (m, CH₂ 2H), 3.65 (dd, J = 12.1 Hz, 6.0 Hz, CH₂OH, 1H), 3.74 (dd, J = 12.1 Hz, 3.4 Hz, CH₂OH, 1H), 4.63-4.73 (m, 4-H, 1H), 4.94-5.04 (m, CH=CH₂, CH, 3H), 5.70-5.84 (m, CH=CH₂, 1H), 5.95 (dd, J = 15.5 Hz, 1.1 Hz, 2-H, 1H), 6.99-7.07 (m, 3-H, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = 24.57 (C-5), 29.43 (CH₂), 29.63 (CH₂), 44.66 (C-4), 64.55 (CH₂OH), 75.40 (CH), 115.40 (CH=CH₂), 120.82 (C-2), 137.26 / 148.17 (C-3, CH=CH₂), 165.99 (C-1).
- Summenformel: C₁₁H₁₅BrO₃ (M = 275.14 g/mol)

(5R)-5-(3-Buten-1-yl)-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-[(E)-1-propen-1-yl]-2(5H)-furanon (145)



Analog *Schneider*¹⁰⁹ werden Chrom(II)-chlorid (122 mg, 1 mmol) und Lithiumiodid (2 mg) in der glove-box eingewogen und unter Rühren in absolutem THF (8 ml) suspendiert. Man rührt 15 min bei 45°C und tropft dann (1R)-4-Brompent-2-ensäure-1-formylpent-4-enylester (**144**, 100 mg, 0.36 mmol) in absolutem THF (2 ml) zu. Nach einer Stunde Rühren bei 45°C wird die Reaktion abgekühlt, mit KH₂PO₄ (20%, 2 ml) versetzt und über Celite filtriert. Man wäscht das Filtrat dreimal mit Diethylether

EXPERIMENTELLER TEIL

(je 20 ml), trocknet die org. Phase über MgSO_4 und engt das Rohprodukt auf Rückstand ein.

Die Säulenchromatographie (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) an Kieselgel liefert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.7 mg (0.004 mmol, 1%) farbloses Öl

R_f -Wert: 0.41 (Petrolether/Essigester 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 3.90$ (br, s, 1H), 5.02 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.53-5.73 (m, 2H), 5.82-5.88 (m, 1H).

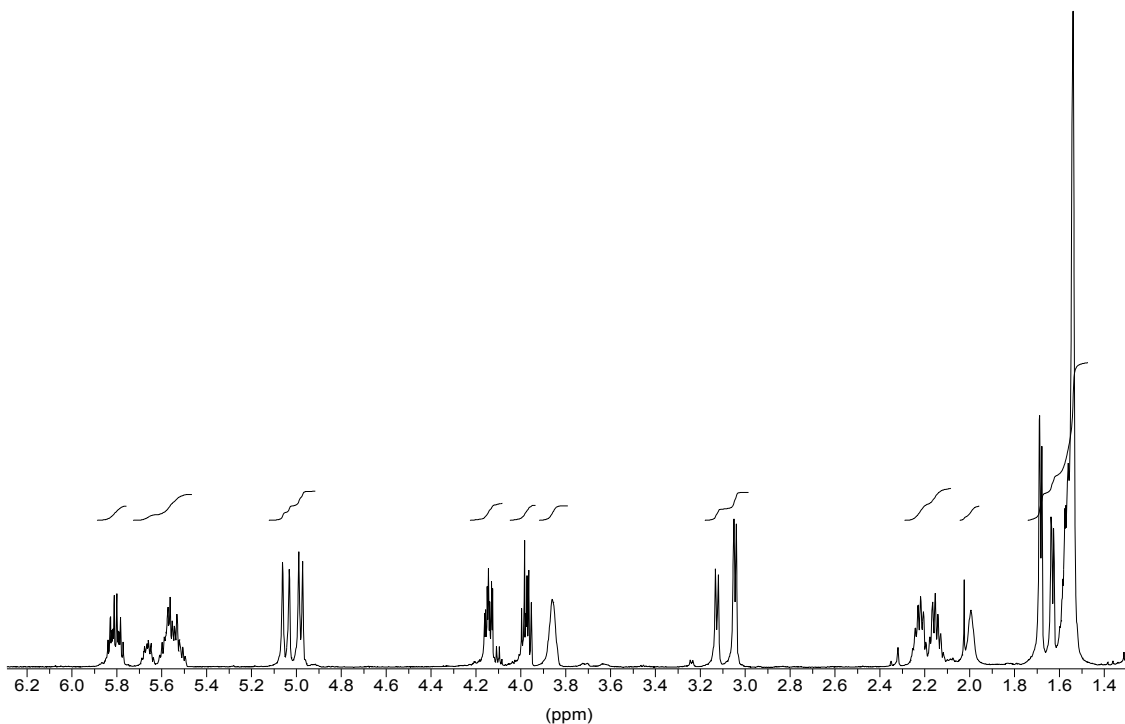
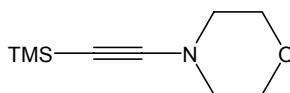


Abb. 5.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CDCl_3) von **145**

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($M = 196.24$ g/mol)

1-Morpholin-2-trimethylsilylacetylen (169)¹²¹



Zu einer Lösung von Morpholin (33 ml, 379 mmol) in THF (100 ml) bei -10°C gibt man innerhalb von 30 min eine Lösung von Trichloressigsäurechlorid (25g, 137 mmol) in THF (20 ml). Die entstandene Suspension wird auf RT erwärmen lassen und weitere 2 Stunden gerührt. Die cremig-weiße Suspension wird zwischen Diethylether (100 ml) und 1N HCl (50 ml) verteilt. Die organische Phase wird nochmal mit 1N HCl (50 ml), dann mit ges. NaHCO_3 (2 \times 50 ml) und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen an MgSO_4 wird die organische Phase eingeeengt und 29.7 g (136 mmol, 99%) *N*-Trichloracetylmorpholinamid als weißer Feststoff erhalten.

Das entstandene *N*-Trichloracetylmorpholinamid (75 g, 322 mmol) wird in *o*-Xylol (50 ml) vorgelegt. Nach der Zugabe von Triphenylphosphin (93 g, 354 mmol) zur Lösung erhitzt man für 2 h auf 150°C . Danach wird der Reaktionskolben bei 150°C mit einer Destillationsapparatur versehen und das Lösungsmittel bei 100 mbar entfernt. Nach weiterer Druckerniedrigung auf 1 mbar kann das entstandene *N*-Trichlorvinylmorpholin **175** als hellgelbes Öl destilliert werden (45.4 g, 210 mmol, 65%).

Das Produkt wird unter Argon bei -15°C aufbewahrt.

Ausbeute:	45.4 g (210 mmol, 65%) hellgelbe Flüssigkeit
Siedepunkt:	102°C (3 mbar)
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.76\text{-}2.79$ (m, CH_2N , 4H), $3.72\text{-}3.75$ (m, CH_2O , 4H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 49.50$ (CH_2N), 66.25 (CH_2O), 115.77 (C_q), 139.30 (C_q).
CI-MS:	m/z (%) = 217 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 216 [M] $^+$ (100), 215 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$, 180.

EXPERIMENTELLER TEIL

Summenformel: $C_6H_8Cl_3NO$ ($M = 216.49$ g/mol)

n-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 64 ml, 160 mmol) werden langsam zu einer Lösung von *N*-Trichlorvinylmorpholin (15.5 g, 71 mmol) in Diethylether (180 ml) bei -78°C gegeben. Die resultierende weiße Suspension wird langsam auf RT erwärmen lassen (Dauer: 30 min) um dann auf -20°C abgekühlt zu werden. Bei dieser Temperatur gibt man Trimethylchlorsilan (10.8 ml, 85 mmol) zu und lässt langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach 15 h gibt man Hexan (100 ml) zu und filtriert den Feststoff ab. Die organische Lösung wird auf Rückstand eingengt und das verbleibende Öl destilliert ($69-71^\circ\text{C}$, 0.15 mbar). Man erhält das Inamin **169** als farblose Flüssigkeit.

Das Produkt wird bei -15°C unter Argon aufbewahrt.

Ausbeute: 66% farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: $62-63^\circ\text{C}$ (4.1×10^{-2} mbar)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.09$ (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 9H), 3.01-3.04 (m, CH_2N , 4H), 3.62-3.65 (m, CH_2O , 4H).

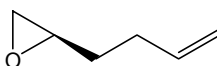
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 0.76$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 51.58 (CH_2N), 62.32 (C-2), 65.92 (CH_2O), 108.59 (C-1).

EI-MS: m/z (%) = 184 (10), 183 $[\text{M}]^+$ (70), 169 (37), 168 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 124 (32), 110 (16), 84 (17), 83 (11), 59 (13).

HR-EI-MS: für $[\text{M}]^+$: ber.: 183.1079, gef.: 183.1093

Summenformel: $C_9H_{17}NOSi$ ($M = 183.33$ g/mol)

(*R*)-1,2-Epoxy-5-hexen (181)¹²³



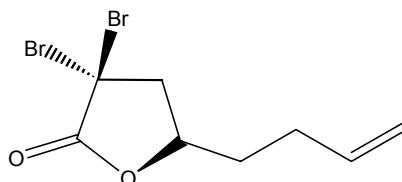
Eine Lösung von (*R,R*)-Co(salen) (**177**, 604 mg, 1 mmol) in Toluol (10 ml) und Eisessig (115 μL , 2 mmol) wird eine Stunde in einem offenen Kolben gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der braune Rückstand

EXPERIMENTELLER TEIL

i. Vak. getrocknet. Racemisches 1,2-Epoxy-5-hexen (**181**, 9.82 g, 11.3 ml, 100 mmol) wird in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung mit einem Eis/Kochsalz-Kältebad gekühlt. Dann erfolgt die Zugabe von Wasser so langsam (0.99 ml, 55 mmol), dass die Innentemperatur der Reaktionslösung nicht über 15-20°C ansteigt (Dauer der Zugabe: ca. 10 Minuten). Das Kältebad wird entfernt und die Reaktion für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionskolben wird mit einem Destillationsaufsatz versehen und das erhaltene Epoxid unter Argon-Atmosphäre abdestilliert und in einem auf -78°C gekühlten Kolben aufgefangen.

Ausbeute:	2.55 g (26 mmol, 26%); bezgl. möglicher Umsetzung: 52%
R _f -Wert:	0.65 (Petrolether/Essigester 5:1).
Siedepunkt:	118-120°C
[α] _D ²⁰ :	+ 9.42 (Reinstoff; Lit.: ¹³⁶ [α] _D ²⁵ = 9.35, ee = 99.5%) + 7.9° (c = 1.55 g in MeOH)
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.55-1.62 (m, CH ₂ , 2H), 2.13-2.22 (m, CH ₂ , 2H), 2.44 (dd, J = 5.1 Hz, 2.7 Hz, CH, 1H), 2.70 (pt, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.73-5.86 (m, CH=CH ₂ , 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 30.05 / 31.71 (CH ₂), 47.02 (CH ₂), 51.73 (CH), 115.05 (CH=CH ₂), 137.51 (CH=CH ₂).
EI-MS:	m/z (%) = 97 [M-H] ⁺ , 83, 70, 57, 55, 43, 41 [C ₃ H ₅] ⁺ .
Summenformel:	C ₉ H ₁₇ O (M = 98.15 g/mol)

(R)-3,3-Dibrom-5-butenyldihydrofuran-2-on



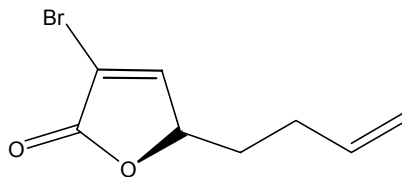
Bortrifluoretherat (1.51 ml, 12 mmol) und Epoxid (**R**)-**181** (1.35 ml, 12 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung von Inamin (**169**, 2.28 g, 12 mmol), in absolutem Dichlormethan (30 ml) bei 0°C gegeben. Nach 30 min gibt man NBS (4.27 g,

EXPERIMENTELLER TEIL

24 mmol) zu der gelben Lösung. Diese färbt sich umgehend tiefrot. Man hält die Lösung noch für weitere 30 min bei 0°C und lässt dann langsam auf RT erwärmen. Die Reaktionslösung wird mit HCl (1N, 50 ml) versetzt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan (20 ml) wird die wässrige Phase abgetrennt und noch zweimal mit Dichlormethan (je 50 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und nach der Filtration eingeengt. Man erhält ein orangerotes Öl, das flash-chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) gereinigt wird.

Ausbeute:	1.50 g (5 mmol, 42%)
R _f -Wert:	0.64 (Petrolether/Essigester 4:1). Iod als Anfärbereagens.
[α] _D ²⁰ :	+ 13.7° (c = 2.31 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3079 (w), 2978 (w), 2938 (m), 1790 (s), 1642 (m), 1436 (m), 1384 (w), 1352 (m), 1284 (w), 1180 (s), 1118 (m), 1050 (m), 1000 (m), 948 (m), 918 (m), 858 (m), 771 (m), 700 (m), 648 (w), 583 (w), 538 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.70-1.81 (m, CH ₂ , 1H), 1.87-2.01 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.28 (m, CH ₂ , 2H), 2.83 (dd, J = 14.4 Hz, 9.6 Hz, CH ₂ , 1H), 3.26 (dd, J = 14.4 Hz, 4.8 Hz, CH ₂ , 1H), 4.56-4.66 (m, CH, 1H), 5.00-5.05 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.70-5.83 (m, CH=CH ₂ , 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 29.07 (CH ₂), 33.04 (CH ₂), 47.95 (C _q), 52.38 (CH ₂), 78.11 (CH), 116.33 (=CH ₂), 136.17 (CH), 168.55 (C _q).
EI-MS:	m/z (%) = 297 [M] ⁺ (0.4), 214 (49), 212 (100), 210 (52), 93 (67), 68 (57).
HR-EI:	für [M+H] ⁺ : ber.: 296.9126, gef.: 296.9161
Summenformel:	C ₈ H ₁₀ Br ₂ O ₂ (M = 297.97 g/mol)

(R)-3-Brom-5-but-3-enyl-5H-furan-2-on (182)

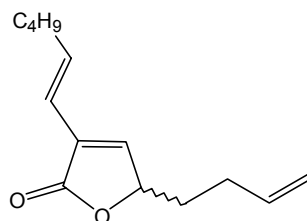


Zu einer Lösung von (R)-3,3-Dibromo-5-butenyldihydrofuran-2-on (1.50 g, 5 mmol) in DMF (30 ml) gibt man Lithiumchlorid (1.1 g, 25.5 mmol) und Lithiumcarbonat (364 mg, 5 mmol) und erhitzt für ca. zwanzig Minuten (DC-Kontrolle) auf 70°C. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird sie mit Wasser (30 ml) versetzt und dreimal mit Diethylether (je 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit ges. NaCl-Lösung (je 150 ml) gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt liegt NMR-rein als gelbe Flüssigkeit vor.

Die Verbindung ist über Wochen bei -18°C (ohne Argon) stabil; zersetzt sich dann aber merklich zu einem grünen Öl. Deshalb sollte die Verbindung unter Argon aufbewahrt werden.

Ausbeute:	997 mg (4.6 mmol, 92%) gelbe Flüssigkeit
R _f -Wert:	0.43 (Petrolether/Essigester 4:1). Iod als Anfärbereagenz.
[α] _D ²⁰ :	- 23.1° (c = 2.01 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3521 (br, w), 3083 (m), 2929 (m), 1770 (s), 1642 (m), 1608 (m), 1446 (m), 1337 (m), 1274 (m), 1156 (m), 1126 (m), 996 (s), 919 (m), 861 (m), 763 (m), 688 (w), 647 (w), 568 (w).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.70-1.92 (m, CH ₂ , 2H), 2.16-2.25 (m, CH ₂ , 2H), 4.95-5.08 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.68-5.82 (m, CH=CH ₂ , 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, CH, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 28.84 / 32.19 (2 × CH ₂), 82.04 (CH), 113.13 (C _q), 116.46 (CH=CH ₂), 136.19 (CH=CH ₂), 152.63 (CH), 168.21 (C _q).
EI-MS:	m/z (%) = 217 [M+H] ⁺ (0.6), 164 (18), 162 (26), 109 (15), 105 (15), 79 (14), 55 (100), 53 (19), 41 [C ₃ H ₅] ⁺ (21).
HR-EI:	für [M+H] ⁺ : ber.: 216.9864, gef.: 216.9877
Summenformel:	C ₈ H ₉ BrO ₂ (M = 217.06 g/mol)

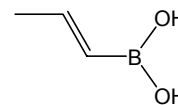
(R)-5-But-3-enyl-3-hex-1-enyl-5H-furan-2-on (187)



In einem ausgeheizten und mit Argon beschicktem Kolben werden Bromid (**182**, 326 mg, 1.5 mmol), eine Spatelspitze Pd(Ph)₂Cl₂, 1-Hexen-1-boronsäure (**186**) und Kaliumacetat (354 mg, 3.6 mmol) in absolutem Benzol (15 ml) vorgelegt und 5 h refluxiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Die NH₄Cl-Lösung (15 ml) gequencht und zweimal mit Diethylether (je 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden gemeinsam mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) gereinigt.

Ausbeute:	51 mg (0.25 mmol, 16%) farbloses Öl.
R _F -Wert:	0.63 (Petrolether/Essigester 4:1).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 0.88 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₃ , 3H), 1.24-1.48 (m, CH ₂ , 2 × 2H), 1.65-1.87 (m, CH ₂ , 2H), 2.11-2.25 (m, CH ₂ , 2 × 2H), 4.92 (br t, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH, 1H), 4.98-5.09 (m, CH=CH ₂ , 2H), 5.71-5.85 (m, CH=CH ₂ , 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, CH, 1H), 6.72-6.82 (m, CH, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, CH, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 13.87 (CH ₃), 22.25 / 29.23 / 30.87 / 32.83 / 33.06 (5 × CH ₂), 79.95 (CH), 116.01 (CH=CH ₂), 118.32 (CH), 129.80 (C _q), 136.85 / 138.84 / 145.49 (3 × CH), 171.99 (C _q).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 221 (19), 220 [M] ⁺ (64), 191 (44), 161 (56), 147 (87), 134 (56), 133 (72), 119 (100), 105 (42), 91 (94), 79 (40).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : ber.: 220.1463, gef.: 220.1480
EA:	ber.: 76.33% C 9.15% H gef.: 75.83% C 9.12% H
Summenformel:	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ (M = 220.31 g/mol)

***trans*-Propenylboronsäure (190)¹⁴⁴**



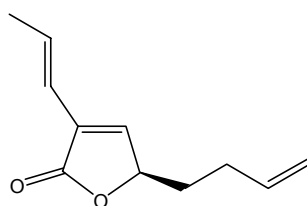
Zu einer Lösung von Trimethylborat (5.57 ml, 50 mmol) in absolutem Diethylether (30 ml) gibt man bei -50°C tropfenweise (Gesamtdauer: 2.5 h) eine Lösung von *trans*-1-Propenylmagnesiumbromid (0.5M in THF, 100 ml, 50 mmol). Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmen lassen und 2.5 h gerührt, um dann auf 0°C abgekühlt zu werden. Bei dieser Temperatur erfolgt die Zugabe von ges NH_4Cl -Lösung (40 ml) und Phenothiazin (15 mg, mmol). Nachdem aller Feststoff in Lösung gegangen ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (je 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einrotiert. Nach der Zugabe von Benzol fällt das Produkt als weißer, feinpulvriger Feststoff aus und wird sofort weiter umgesetzt.^p

Ausbeute: 1.89 g (22 mmol, 44%) weißer, feinpulvriger Feststoff

Summenformel: $\text{C}_3\text{H}_7\text{BO}_2$ (M = 85.90 g/mol)

(-)-Pregaliellalacton (137)

(R)-5-But-3-enyl-3-(E)-propenyl-5H-furan-2-on



In einem ausgeheizten und mit Argon beschicktem Kolben werden Bromid **182** (326 mg, 1.5 mmol), eine Spatelspitze $\text{Pd}(\text{Ph})_2\text{Cl}_2$, Boronsäure **190** (257 mg) und Kaliumacetat (354 mg, 3.6 mmol) in absolutem Benzol (15 ml) vorgelegt und über Nacht am Rückfluß gehalten. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Die NH_4Cl -Lösung (15 ml) gequencht und zweimal mit Diethylether (je 20 ml) extrahiert. Die

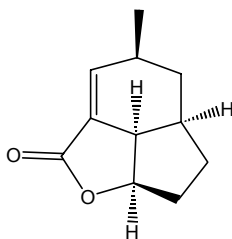
^p **xx** kann bei -15°C unter Argon in einem Kolben zusammen mit etwas Phenothiazin aufbewahrt.

EXPERIMENTELLER TEIL

organischen Phasen werden gemeinsam mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 6:1) gereinigt.

Ausbeute:	31 mg (0.14 mmol, 9%) farbloses Öl.
R _f -Wert:	0.51 (Petrolether/Essigester 6:1).
[α] _D ²⁰ :	-37.2 (c = 0.81 in MeOH) -38.0 (c = 1.4 in CHCl ₃) (Lit.: ¹¹⁴ -36.5 (c = 1.4 in CHCl ₃))
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300 MHz): δ = 1.64-1.78 (m, CH ₂ , 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, CH ₃ , 3H), 2.17-2.24 (m, CH ₂ , 2H), 4.92 (pt, CH, 1H), 4.99-5.08 (m, CH ₂ , 2H), 5.71-5.85 (m, CH=CH ₂ , 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, CH, 1H), 6.72-6.85 (m, CH, 1H), 7.00 (s, CH, 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 75 MHz): δ = 15.6 (CH ₃), 29.2 / 32.9 (2 × CH ₂), 80.7 (CH), 116.1 (CH=CH ₂), 117.9 (CH), 128.9 (C _q), 133.6 / 136.8 / 146.7 (3 × CH), 173.2 (C _q).
EI-MS:	<i>m/z</i> (%) = 179 (10), 178 [M] ⁺ (26), 136 (31), 133 (31), 124 (100), 95 (37), 67 (37), 55 (32).
HR-EI-MS:	für [M] ⁺ : ber.: 178.0994, gef.: 178.1002
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ (M = 178.23 g/mol)

(-)-Desoxygaliellalacton (**138**)¹¹⁶



(-)-Pregaliellalacton (**137**, 16 mg, 0.09 mmol) wird in einer Lithiumchlorid-Lösung (5M in D₂O, 0.5 ml) zusammen mit deuteriertem Acetonitril (0.5 ml) gerührt. In

regelmäßigen Abständen wird die Umsetzung kontrolliert. Dazu werden die Phasen getrennt (Abpipettieren der Acetonitril-Phase) und NMR-spektroskopisch untersucht. Nachdem die Umsetzung vollständig verlaufen ist, wird das Acetonitril i. Vak. entfernt.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 0.71\text{-}0.86$ (m, 1H), $1.12\text{-}1.20$ (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_3 , 3H), $1.69\text{-}1.91$ (m, 3H), $2.03\text{-}2.20$ (m, 2H), $2.39\text{-}3.47$ (m, 1H), $3.02\text{-}3.12$ (m, 1H) $4.99\text{-}5.06$ (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 3.6$ Hz, 3.5 Hz, 1H).

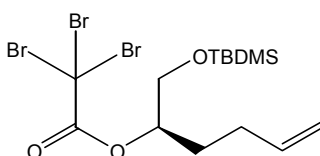
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 20.2$ (CH_3), 31.5, 31.9, 33.9, 34.8, 37.3, 44.5, 83.7, 130.2, 144.8, 169.8 (C_q).

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ ($M = 178.23$ g/mol)

Tribromessigsäurechlorid

Zu einer Suspension von Tribromessigsäure (11.87 g, 40 mmol) in absolutem Dichlormethan (80 ml) gibt man bei 0°C Oxalylchlorid (5.2 ml, 60 mmol) und DMF (5 Tropfen). Nach Entfernen des Kältebads und Rühren für weitere zwei Stunden erhält man eine klare Lösung und die Gasentwicklung ist abgeschlossen. Die Reaktionslösung wird an einer Kühlfalle auf Rückstand eingengt und das entstandene Säurechlorid ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

(*R*)-Tribromessigsäure-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)pent-4-enylester (194)



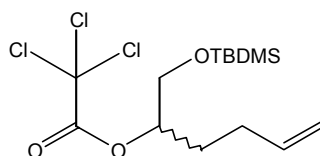
Zu einer Lösung von Alkohol (**160**) (6.91 g, 30 mmol), in absolutem Dichlormethan (100 ml) bei Raumtemperatur gibt man 2,6-Lutidin (7.0 ml, 60 mmol) und lässt einige Minuten rühren, bevor die langsame Zugabe des frisch hergestellten

EXPERIMENTELLER TEIL

Tribromessigsäurechlorids (s.o., ca. 40 mmol), gelöst in Dichlormethan (20 ml) erfolgt. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und liefert eine braune Lösung. Diese wird mit 1N HCl (100 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das Rohprodukt als braunes Öl, das an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 6:1) flashchromatographisch gereinigt wird und das Produkt als zartgelbes Öl liefert.

Ausbeute:	10.4 g (20.4 mmol, 68%) zartgelbes Öl
R _f -Wert:	0.88 (Petrolether/Essigester 5:1)
[α] _D ²⁰ :	+ 3.3° (c = 1.20 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3079 (m), 2955 (s), 2929 (s), 2885 (m), 2857 (s), 1755 (s), 1642 (m), 1472 (m), 1463 (m), 1390 (m), 1361 (m), 1232 (s), 1123 (s), 1006 (m), 939 (w), 916 (m), 838 (s), 814 (m), 778 (s), 710 (w), 670 (m), 611 (m).
¹ H-NMR:	(CDCl ₃ , 300MHz): δ = 0.04 / 0.05 (s, Si(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃), 2 × 3H), 0.87 (s, Si(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃), 3 × 3H), 1.71-1.87 (m, CH ₂ , 2H), 2.08-2.22 (m, CH ₂ , 2H), 3.67-3.74 (m, CH ₂ OTBDMS, 2H), 4.95-5.07 (m, CH=CH ₂ , CH, 3H), 5.70-5.85 (m, CH=CH ₂ , 1H).
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃ , 300MHz): δ = -5.46 / -5.44 (Si(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃)), 18.16 (CBr ₃), 25.79 (Si(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃)), 29.17 / 29.39 (CH ₂), 63.56 (CH ₂ OTBDMS), 80.03 (CH), 115.67 (CH=CH ₂), 137.11 (CH=CH ₂), 161.62 (C _q).
CI-MS:	m/z (%) = 512 [M (⁸¹ Br ₃)+H] ⁺ , 510 [M, ⁷⁹ Br ⁸¹ Br ₂] ⁺ , 508 [M, ⁷⁹ Br ₂ ⁸¹ Br] ⁺ (100), 507 [M (⁷⁹ Br ₃)+H] ⁺ , 431, 429.
Summenformel:	C ₁₄ H ₂₅ Br ₃ O ₃ Si (M = 509.14 g/mol)

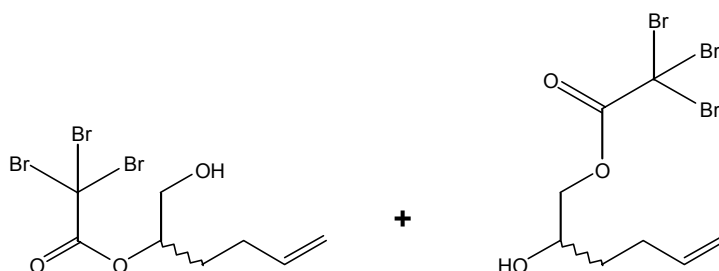
Trichloressigsäure-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)pent-4-enylester (195)



Zu einer Lösung von Alkohol (**160**, 1.15 g, 5 mmol), in absolutem Dichlormethan (20 ml) gibt man bei Raumtemperatur 2,6-Lutidin (1.4 ml, 12 mmol) und lässt einige Minuten rühren. Es folgt die langsame Zugabe von Trichloressigsäurechlorid (1.1 ml, 10 mmol) gelöst in Dichlormethan (8 ml) bei -10°C . Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und liefert eine braune Lösung. Diese wird mit 1N HCl (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Rohprodukt als braunes Öl, das an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 6:1) flashchromatographisch gereinigt. Das Produkt fällt als farbloses, leicht viskoses Öl an.

- Ausbeute: 1.32 g (3.5 mmol, 70%) farbloses, leicht viskoses Öl
- R_f-Wert: 0.85 (Petrolether/Essigester 8:1). Iod als Anfärbereagenz.
- ¹H-NMR: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.03 / 0.04$ (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 2 × 3H), 0.86 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 3 × 3H), 1.75-1.84 (m, CH_2 , 2H), 2.07-2.19 (m, CH_2 , 2H), 3.72-3.73 (m, CH_2OTBDMS , 2H), 4.97-5.07 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH, 3H), 5.71-5.85 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -5.55 / -5.51$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.73 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 29.17 / 29.35 (2 × CH_2), 63.67 (CH_2OTBDMS), 79.99 (CH), 90.23 (CCl_3), 115.72 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.00 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 161.62 (C_q).
- CI-MS: m/z (%) = 396 [$\text{M} (^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2)+\text{NH}_4$]⁺, 394 [$\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl})+\text{NH}_4$]⁺ (100), 392 (100) [$\text{M} (^{35}\text{Cl}_3)+\text{NH}_4$]⁺, 377 [$\text{M} (^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl})+\text{H}$]⁺, 375, 213, 132, 81.
- Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{O}_3\text{Si}$ (M = 375.79 g/mol)

Tribromessigsäure-1-hydroxymethyl-pent-4-enylester (196) und Tribromessigsäure-2-hydroxy-hex-5-enylester (198)^q



Die geschützte Verbindung (**194**, 10.4 g, 20.4 mmol) wird in Methanol (150 ml) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure (3.9 g, 20.4 mmol) versetzt. Nach einer Stunde rühren bei Raumtemperatur ist die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird eingengt und direkt an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 5:1) flashchromatographiert. Man erhält ein farbloses, leicht viskoses Öl.

Ausbeute: 5.3 g (13.4 mmol, 66%) farbloses, leicht viskoses Öl

R_f-Wert: 0.16 (Petrolether/Essigester 10:1).

Smp.: 34-35°C

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.60-1.67 (m), 1.75-1.93 (m), 2.09-2.31 (m), 3.70-3.84 (m), 3.93-4.01 (m), 4.24 (dd, *J* = 11.1 Hz, 6.8 Hz), 4.34 (dd, *J* = 11.1 Hz, 3.5 Hz), 4.96-5.08 (m), 5.71-5.86 (m).

^q Angegeben werden die Daten des Produktgemisches.

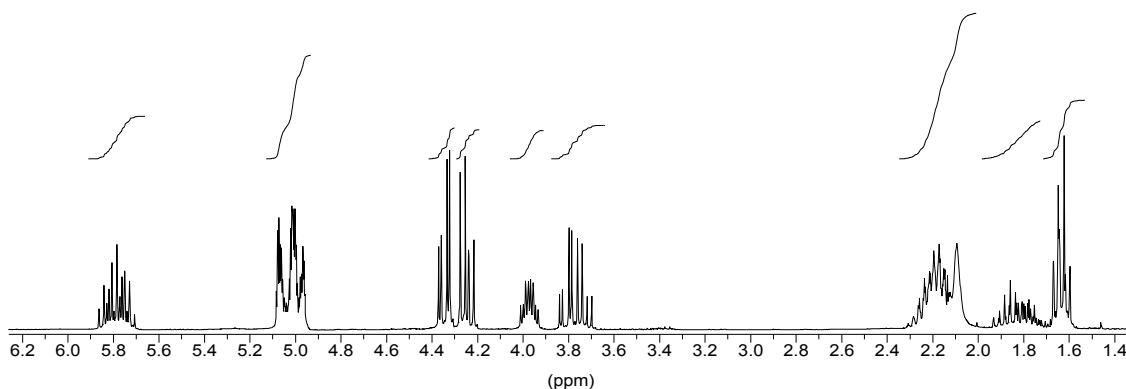


Abb. 5.2: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von **196** und **198**

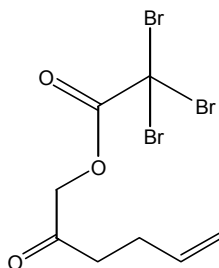
^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 28.52$ (CBr_3), 29.11 / 29.20 / 29.40 ($3 \times \text{CH}_2$), 29.40 (CBr_3), 32.02 (CH_2), 63.73 (CH_2OH), 68.78 (CH), 72.70 (CH_2OH), 80.41 (CH), 115.54 / 115.91 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 136.75 / 137.49 ($2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 161.80 / 161.94 ($2 \times \text{C}_q$).

EI-MS: m/z (%) = 393 [$\text{M}+1$] $^+$ (0.01), 200 (19), 198 (9), 252 (33), 251 (34), 81 (100), 80 (58).

HR-EI-MS: für [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: ber.: 392.8337, gef.: 392.8294

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Br}_3\text{O}_3$ ($M = 394.88$ g/mol)

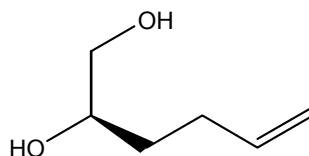
Tribromessigsäure-2-oxo-hex-5-enylester (199)



Ein Gemisch von Tribromessigsäure-1-hydroxymethyl-pent-4-enylester (**196**) und Tribromessigsäure-2-hydroxy-hex-5-enylester (**198**, 790 mg, 2 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (15 ml) vorgelegt und mit *Dess-Martin*-Periodinan (1 g, 2.4 mmol) versetzt. Die hellgelbe Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Natriumhydroxid-Lösung (1N, 15 ml) versetzt und weitere 10 min gerührt. Nach weiterer Zugabe von Dichlormethan (10 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan (20 ml) nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wäscht man nacheinander mit Natriumhydroxid-Lösung (1N, 20 ml), Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) und trocknet über MgSO₄. Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) liefert ein Produkt als farbloses Öl.

- Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol, 34%) farbloses, leicht viskoses Öl
- R_F-Wert: 0.58 (Petrolether/Essigester 4:1). Iod als Anfärbereagenz.
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.03 / 0.04 (s, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 2 × 3H), 0.86 (s, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 3 × 3H), 1.75-1.84 (m, CH₂, 2H), 2.07-2.19 (m, CH₂, 2H), 3.72-3.73 (m, CH₂OTBDMS, 2H), 4.97-5.07 (m, CH=CH₂, CH, 3H), 5.71-5.85 (m, CH=CH₂, 1H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 75 MHz): δ = -5.55 / - 5.51 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.15 (C(CH₃)₃), 25.73 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 29.17 / 29.35 (2 × CH₂), 63.67 (CH₂OTBDMS), 79.99 (CH), 90.23 (CBr₃), 115.72 (CH=CH₂), 137.00 (CH=CH₂), 161.62 (C_q).
- Summenformel: C₈H₉Br₃O₃ (M = 392.87 g/mol)

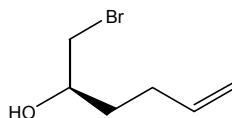
(R)-Hexen-1,2-diol (204)¹⁴⁶



Zu einer Lösung von (S)-Glycidol (**158**, 4.5 ml, 5 g, 67 mmol) in absolutem THF (100 ml) bei -20°C gibt man langsam eine Lösung von Allylmagnesiumchlorid (2M in THF, 75 ml, 150 mmol). Nach dreißig Minuten quencht man die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lösung (100 ml) und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether (100 ml) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (150 ml) gewaschen. Nach Trocknen an MgSO_4 und entfernen des Lösungsmittels am Vakuum erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

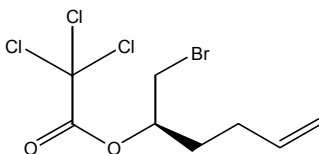
Ausbeute:	5.9 g (51 mmol, 76%)
R_f -Wert:	0.18 (Petrolether/Essigester 4:1).
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 25.0° (c = 1.20 in MeOH) (Lit.: ¹⁴⁶ = +19.04° (c = 10.0, Ethanol))
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.41–1.49 (m, CH_2 , 2H), 1.95–2.22 (m, CH_2 , 2H), 3.35 (dd, J = 7.7 Hz, 11.3 Hz, CH, 1H), 3.52–3.67 (m, CH_2OH , 2H), 3.96 (br s, OH, 1H), 4.02 (br s, OH, 1H), 4.89–5.02 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H), 5.70–5.83 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): δ = 29.65 / 32.01 ($2 \times \text{CH}_2$), 66.47 (CH_2OH), 71.61 (CHOH), 114.86 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.99 (CHCH_2).
CI-MS:	m/z (%) = 151 [$\text{M}+2\text{NH}_3+\text{H}$] ⁺ , 134 [$\text{M}+\text{NH}_4$] ⁺ (100), 116, 99, 81.
Summenformel:	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M = 116.16 g/mol)

(R)-1-Brom-hex-5-en-ol (206)



Zu einer Lösung von (*R*)-Hexen-1,2-diol (**204**, 3.48 g, 30 mmol) in absolutem THF (60 ml) bei -10°C gibt man nacheinander Triphenylphosphin (7.87 g, 30 mmol) und Tetrabrommethan (9.95 g, 30 mmol). Man rührt die gelbe Lösung noch eine halbe Stunde im Kältebad und lässt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Nachdem die Lösung eine weitere halbe Stunde bei Raumtemperatur rührt, wird der Ansatz auf Rückstand einrotiert und dieser direkt an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 4:1) chromatographiert. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	3.13 g (17.5 mmol, 58%) farblose Flüssigkeit
R_f -Wert:	0.41 (Petrolether/Essigester 4:1).
$[\alpha]_D^{20}$:	- 13.6° (c = 1.00 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3370 (br s), 3078 (m), 2977 (m), 2927 (m), 2851 (m), 1834 (w), 1641 (m), 1423 (m), 1257 (m), 1222 (m), 1175 (m), 1047 (m), 998 (m), 915 (s), 834 (w), 781 (w), 671 (m), 629 (m), 535 (m), 510 (m).
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.59–1.66 (m, CH_2 , 2H), 2.07–2.33 (m, CH_2 , 2H), 3.35 (dd, J = 6.9 Hz, 10.4 Hz, CH_2Br , 1H), 3.50 (dd, J = 3.4 Hz, 10.4 Hz, CH_2Br , 1H), 3.72–3.82 (m, CH_2OH , 2H), 4.95–5.09 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H), 5.68–5.85 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): δ = 29.74 / 34.12 ($2 \times \text{CH}_2$), 40.27 (CH_2Br), 70.39 (CHOH), 115.33 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.62 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).
EI-MS:	m/z (%) = 177 [M-H] $^+$ (0.04), 125 (15), 123 (16), 85 (21), 81 (100), 79 (11), 67 (34), 57 (11), 56 (12), 55 (20), 43 (32), 41 (53).
HR-EI-MS:	für [M-H] $^+$ (^{79}Br): ber.: 177.9993, gef.: 176.9911
Summenformel:	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}$ (M = 179.05 g/mol)

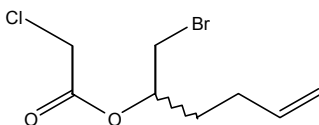
(R)-Trichloressigsäure-1-brommethyl-pent-4-enylester (207)


Zu einer Lösung von (*R*)-1-Brom-hex-5-en-ol (**206**, 1.79 g, 20 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 ml) gibt man bei Raumtemperatur 2,6-Lutidin (2.8 ml, 24 mmol) und lässt einige Minuten rühren. Es folgt die langsame Zugabe von Trichloressigsäurechlorid (2.2 ml, 20 mmol) gelöst in absolutem Dichlormethan (20 ml) bei -10°C . Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und liefert eine braune Lösung. Diese wird mit 1*N* HCl (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, an MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Rohprodukt als braunes Öl, das an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 6:1) flashchromatographisch gereinigt. Das Produkt fällt als farbloses, leicht viskoses Öl an.

Flashchromatographische Reinigung des Rohprodukt an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 10:1) liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	2.4 g (7.4 mmol, 74%) farblose Flüssigkeit
R_f -Wert:	0.71 (Petrolether/Essigester 10:1). lod.
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 0.8° (c = 1.00 in MeOH)
IR:	(KBr): ν = 3436 (w), 3081 (w), 2925 (w), 2852 (w), 1767 (ss), 1642 (m), 1574 (w), 1434 (m), 1349 (w), 1243 (s), 1176 (w), 1124 (w), 1076 (w), 982 (m), 919 (m), 858 (m), 826 (m), 797 (w), 746 (w), 680 (m), 542 (w).
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.81–2.04 (m, CH_2 , 2H), 2.07–2.25 (m, CH_2 , 2H), 3.47–3.60 (m, CH_2Br , 2H), 5.00–5.17 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH 3H), 5.70–5.83 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$:	(CDCl_3 , 75 MHz): δ = 28.93 / 31.55 / 32.07 ($3 \times \text{CH}_2$), 77.52 (CH), 89.74 (CCl_3), 116.31 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.23 (CHCH_2), 161.27 (C_q).
CI-MS:	m/z (%) = 344, 342 [$\text{M}+\text{NH}_4$] ⁺ (100), 340, 98, 81.
Summenformel:	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrCl}_3\text{O}_2$ (M = 324.43 g/mol)

1-Brommethyl-pent-4-enyl-chloressigsäureester (209)



Racemischer Trichloressigsäure-1-brommethyl-pent-4-enylester (**207**, 162 mg, 0.5 mmol) wird in absolutem THF (5 ml) vorgelegt und mit Chrom(II)-chlorid (122 mg, 1 mmol) und einer katalytischen Menge Lithiumiodid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (die Edukte werden in der glove-box eingewogen). Die Reaktion wird mit KH_2PO_4 (20%, 2 ml) versetzt und über Celite filtriert. Man wäscht das Filtrat dreimal mit Diethylether (je 10 ml), trocknet die org. Phase über MgSO_4 und engt das Rohprodukt auf Rückstand ein.

Flashchromatographische Reinigung des Rohprodukt an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigester 10:1) liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

- Ausbeute: 54 mg (0.21 mmol, 42%) farblose Flüssigkeit
- R_f -Wert: 0.64 (Petrolether/Essigester 10:1). Anfärben mit Iod.
- IR: (KBr): $\nu = 3468$ (w), 3079 (w), 2954 (m), 2851 (w), 1760 (ss), 1642 (m), 1412 (m), 1384 (w), 1351 (w), 1308 (m), 1286 (m), 1260 (m), 1169 (s), 1080 (w), 995 (m), 950 (w), 918 (m), 792 (w), 699 (w), 570 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.70\text{--}2.02$ (m, CH_2 , 2H), 2.10-2.32 (m, CH_2 , 2H), 4.06 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.2 Hz, CH_2Br , 2H), 4.48-4.53 (m, CH_2Cl , 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2H), 5.70-5.84 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 28.64 / 33.08$ ($2 \times \text{CH}_2$), 69.28 / 76.25 ($2 \times \text{CH}_2$), 116.47 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.02 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 154.88 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 255 [M] $^+$ (0.01), 82 (5), 81 (100), 80 (5), 79 (6), 77 (19), 41 (10).
- HR-EI-MS: für [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (^{79}Br): ber.: 254.9787, gef.: 254.9777
- Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ ($M = 255.54$ g/mol)

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Absorption
A	Ampere
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACP	Acetyl-Carrier-Protein
aq.	Aquatisiert
aromat.	aromatisch
Aufl.	Auflage
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Chemische Ionisation
COSY	correlation spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DHQ	Dihydrochinin
DHQD	Dihydrochinidin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation (Electron Impact)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Electrospray Ionization
Et	Ethyl

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

FAB	fast atom bombardment
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMBC	heteronuclear multiple bond connectivity
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMG	Hydroxymethylglutaryl-CoA
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance (pressure) liquid chromatography
HR(-MS)	high resolution (mass spectrometry)
Hrsg.	Herausgeber
IR	Infrarotspektroskopie
I	Stromstärke
<i>i</i>	<i>iso</i>
IPP	Isopentenylidiphosphat
i. Vak.	im Vakuum
k	kilo
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	Molekulargewicht
<i>M</i>	molar (Konzentrationsangabe)
<i>m</i>	molar
[M] ⁺	Molekülion
Me	Methyl
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MSTFA	N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>N</i>	normal (Konzentrationsangabe)
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
org.	organsich(e)
Ox.	Oxidation
<i>p</i>	<i>para</i>
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PP	Diphosphat
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Pr	Propyl
PYR	Pyrimidin
Red.	Reduktion
rf	Rückfluß
RP	reverse phase
R_r	Retentionsfaktor (DC)
R_t	Retentionszeit (HPLC)
RT	Raumtemperatur
SEM	β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
sh	Schulter
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
TMS	Trimethylsilyl

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

TFA(A)	Trifluoressigsäure(anhydrid)
THF	Tetrahydrofuran
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium Perruthenat
TPP	Thiamindiphosphat
Ts	<i>para</i> -Tosyl
ü. (N.)	über (Nacht)
UV/Vis	Ultraviolett/Visible
verd.	verdünnt
z. B.	zum Beispiel

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann (Hrsg.), *Römpf Lexikon Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**.
- ² J. Mann, *Secondary metabolism*, 2. Aufl., Clarendon Press, Oxford, **1987**.
- ³ P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach*, 2. Aufl., John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, **2003**.
- ⁴ D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie* (Hrsg.: A. G. Beck-Sickinger, U. Hahn), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- ⁵ P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323. und P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142.
- ⁶ R. M. Harris, „Strychnine“, *Molecules of Death* **2002**, 259-275.
- ⁷ J. Bonjoch, D. Sole, „Synthesis of Strychnine“, *Chem. Rev.* **2000**, *100* (9), 3455-3482.
- ⁸ D. G. I. Kingston, „Taxol, a molecule for all seasons“, *Chem. Comm.* **2001**, *10*, 867-880.
- ⁹ D. G. I. Kingston, „The chemistry of taxol and related taxoids“, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2002**, *84*, 53-225.
- ¹⁰ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis – Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**.
- ¹¹ A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2000**, 78(45), 20.
- ¹² *Lehrbuch der Toxikologie*, 1. Aufl. (Hrsg.: H. Marquardt, S. G. Schäfer), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **1997**.
- ¹³ R. Bentley, R. Thomas, *Biochemist* **1990**, *12*,3.
- ¹⁴ R. Thomas, „A Biosynthetic Classification of Fungal and Streptomyces Fused-Ring Aromatic Polyketides“, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 612-627.
- ¹⁵ A. Fleming, *Brit. J. Exp. Path.* **1929**, *10*, 226.
- ¹⁶ H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, „Strobilurine: Evolution einer neuen Wirkstoffklasse“, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1417-1438.
- ¹⁷ G. Eisenbrand, M. Metzler, *Toxikologie für Chemiker – Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**.
- ¹⁸ J. Mann, *Chemical Aspects of Biosynthesis* (Oxford Science Publications), Oxford University Press, 4. Aufl., Oxford, **2001**.

- ¹⁹ K. Shiomi et al., "Meroterpenoids with various biological activities produced by fungi", *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71(6), 1059-1064.
- ²⁰ B. Ganem, "From Glucose to Aromatics: Recent Developments in Natural Products of the Shikimic Acid Pathway", *Tetrahedron* **1978**, 34, 3353-3383.
- ²¹ J. F. Eykman, "Ueber die Shikimisäure", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1278-1303.
- ²² P. R. Srinivasan, D. B. Sprinson, "2-Keto-3-deoxy-D-arabo-heptonic Acid 7-Phosphate Synthetase", *J. Biol. Chem.* **1959**, 234, 716-722.
- ²³ F. Lingens, "Die Biosynthese aromatischer Aminosäuren und deren Regulation", *Angew. Chem.* **1968**, 10, 384-394.
- ²⁴ S. J. Wakil, *Biochemistry* **1989**, 28, 4523-4530.
- ²⁵ H. Seto, L. W. Carey, M. Tanabe, "Utilization of ¹³C-¹³C Coupling in Structural and Biosynthetic Studies; the Fourier Transform ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of Mollisin", *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 867-868.
- ²⁶ A. G. McInnes, J. L. C. Wright, "Use of Carbon-13 Magnetic Resonance Spectroscopy for Biosynthetic Investigations", *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 313-320.
- ²⁷ F. Lynen, M. Tada, "Die biochemischen Grundlagen der 'Polyacetat-Regel'", *Angew. Chem.* **1961**, 73(15), 513-519.
- ²⁸ F. Lynen, E. Reichert, L. Rueff, "Zum biologischen Abbau der Essigsäure VI – 'Aktivierte Essigsäure', ihre Isolierung aus Hefe und ihre chemische Natur", *Liebigs Ann.* **1951**, Bd. 574, 1-32.
- ²⁹ W. Knöss, "Terpenbiosynthese in Bakterien und Pflanzen – neue Perspektiven", *Pharmazie in unserer Zeit* **1999**, 28(5), 247-254.
- ³⁰ T. J. Bach, "Some new aspects of isoprenoid biosynthesis in plants – a review", *Lipids* **1995**, 30, 191-202.
- ³¹ M. Rohmer, "The biosynthesis of triterpenoids of the hopane series in the Eubacteria: A mine of new enzyme reactions", *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 6, 1293-1298.
- ³² M. Rohmer et al., "Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to IPP", *J. Biochem.* **1993**, 295, 517-524.
- ³³ M. Rohmer, "Isoprenoid biosynthesis via the mevalonat-independent route, a novel target for antibacterial drugs?", in: *Progress in Drug Research*, Vol. 50 (Hrsg.: E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, **1998**, 136-153.
- ³⁴ G. Flesch, M. Rohmer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, 175, 405-.

- ³⁵ T. Duvold et al., "Biosynthesis of 2-C-Methyl-D-erythrol, a Putative C₅ Intermediate in the Mevalonate Independent Pathway for Isoprenoid Biosynthesis", *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(22), 4769-4772.
- ³⁶ M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 565-574.
- ³⁷ M. Seemann et al., „Isoprenoid Biosynthesis through the Methylerythritol Phosphate Pathway: The (E)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl Diphosphate Synthase (GcpE) is a [4Fe-4S] Protein“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114(22), 4513-4515.
- ³⁸ W. Gao et al., „(E)-4-Hydroxy-3-methylbutyl-2-enyl Diphosphate: An Intermediate in the Formation of Terpenoids in Plant Chromoplasts“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114(14), 2716-2719.
- ³⁹ K. Gluchoff-Fiasson, R. C. Kühner, *R. Seances Acad. Sci., Ser. 3* **1982**, 294, 1067-1071.
- ⁴⁰ H. Jahn, „Mitteleuropäische Porlinge (Polyporaceae s. lato) und ihr Vorkommen in Westfalen“, *Westfälische Pilzbriefe* **1963**, IV. Band, 1-13.
Oder: http://www.pilzbriefe.de/arten/montana_Bond.html
- ⁴¹ B. Sontag, „Isolierung und Strukturaufklärung von Chromogenen und anderen Sekundärmetaboliten aus Höheren Pilzen“, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München **2000**.
- ⁴² R. D. H. Murray, M. M. Ballantyne, K. P. Mathai, „A Method to Introduce a 3,3-Dimethylallyl Unit ortho to a Phenol“, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 243-244.
- ⁴³ M. Lang, „Biosynthese und Synthese von Sekundärmetaboliten aus den Pilzen *Suillus tridentinus*, *Suillus bovinus* und *Stephanospora caroticolor*“, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München **2002**.
- ⁴⁴ J. Hlubucek, E. Ritchie, W. C. Taylor, „Synthesis of o-Isopentenylphenols“, *Aust. J. Chem.* **1971**, 24, 2355-2363.
- ⁴⁵ J. A. Diment, E. Ritchie, W. C. Taylor, „The chemical constituents of australian *zanthoxylum* species“, *Aust. J. Chem.* **1967**, 22, 565-573.
- ⁴⁶ F. Dallacker, M. Holschbach, „Darstellung von 5-Hydroxy-6-terpenyl- und -4-terpenyl-1,3-benzdioxolen“, *Chemiker-Zeitung* **1989**, 113, Nr. 12, 371-376.
- ⁴⁷ R. Schmid et al., „Synthesis of All Four Stereoisomers of (E)-Vitamin K₁ (Phylloquinone), Analysis of Their Diastereoisomeric and Enantiomeric Purities and Determination of Their Biopotencies“, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1276-1299.

- ⁴⁸ W. G. Dauben, J. M. Cogen, V. Behar, „Clay Catalyzed Rearrangement of Substituted Allyl Phenyl Ethers: Synthesis of ortho-Allyl Phenols, Chromans and Coumarans“, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3241-3244.
- ⁴⁹ E. J. Corey, L. I. Wu, „Enantioselective Total Synthesis of Miroestrol“, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9327-9328.
- ⁵⁰ F. X. Talamás et al., „The Florisil® Catalyzed [1,3]-Sigmatropic Shift of Allyl Phenyl Ethers – An Entryway Into Novel Mycophenolic Acid Analogues“, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(22), 4725-4728.
- ⁵¹ L. Claisen, „Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157-3166.
- ⁵² L. Claisen, E. Tietze, „Über den Mechanismus der Umlagerung der Phenol-allyläther“, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, 58, 275-281.
- ⁵³ L. D. Valle, J. K. Stille, L. S. Hededus, „Palladium-Catalyzed Coupling of Allylic Acetates with Aryl- and Vinylstannanes“, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3019-3023.
- ⁵⁴ A. M. Castano, A. M. Echavarren, „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Allyl Carbonates with Organostannanes“, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(36), 6587-6590.
- ⁵⁵ S. Takemura et al., „A concise total synthesis of (±)-A80915G, a member of the napyradiomycin family of antibiotics“, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7501-7505.
- ⁵⁶ K. Gulácsi et al. „Synthesis and Biological Activity of the Structural Analogues of (–)-Cabeneigrin A-I“, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334, 53-61.
- ⁵⁷ N. Rabjohn, „Selenium Dioxide Oxidation“, *Org. React.* **1976**, 24, 261-415.
- ⁵⁸ R. A. Jerussi, „Selective Oxidations with Selenium Dioxide“, *Selective Organic Transformations* **1970**, B. S. Thyagarajan, Ed., Vol.I, Wiley Interscience, New York, 301-326.
- ⁵⁹ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, „Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids“, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154.
- ⁶⁰ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, „Selenium Dioxide Oxidations of Olefins. Trapping of the Allylic Seleninic Acid Intermediate as a Seleninolactone“ *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7917.
- ⁶¹ H. Ishii, T. Ishikawa, „Arnottinin: Structural Establishment by Chemical Correlation with Osthonol“, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 934-936.
- ⁶² K. Sato et al., „An Efficient Stereoselective Synthesis of Co-enzyme Q₁₀“, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, Volume, 153-154.

- ⁶³ M. E. Jung, D. C. D'Amico, „Stereospecific Rearrangement of Optically Active Tertiary Allylic Epoxides To Give Optically Active Quaternary Aldehydes: Synthesis of α -Alkyl Amino Aldehydes and Acids“, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 28, 7379-7388.
- ⁶⁴ M. F. Mechelke, D. F. Wiemer, „Preparation of Aromatic Farnesol Analogues via a Cu(I)-Mediated Grignard Coupling of THP Ethers“, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 783-786.
- ⁶⁵ G. Fouquet, M. Schlosser, „Bessere CC-Verknüpfungen durch kontrollierte Kupfer-Katalyse“, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 50-51.
- ⁶⁶ R. C. Larock, S. Ding, “Synthesis of Allylic Alcohols via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Vinylic Epoxides and Aryl or Vinylic Halides and Triflates”, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 804-806.
- ⁶⁷ D. R. Tueting, A. M. Echavarren, J. K. Stille, “Palladium Catalyzed Coupling of Organostannanes with Vinyl Epoxides”, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4, 979-992.
- ⁶⁸ R. C. Larock, W.-Y. Leung, “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides and Olefinic Epoxides via Palladium Migration”, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6244-6245.
- ⁶⁹ A. Birch, J. J. Wright, *Chem. Commun.* **1969**, 788.
- ⁷⁰ A. Birch, J. J. Wright, „A Total Synthesis of Mycophenolic Acid“, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 2635-2644.
- ⁷¹ D. F. Jones, S. D. Mills, „Preparation and Antitumor Properties of Analogs and Derivatives of Mycophenolic Acid“, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 305-311.
- ⁷² K. W. Pankiewicz et al., „Novel Mycophenolic Adenine Bis(phosphonate) Analogues As Potential Differentiation Agents against Human Leukemia“, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3, 703-712.
- ⁷³ W. K. Anderson et al., „Synthesis and Modeling Studies with Monocyclic Analogues of Mycophenolic Acid“, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 46-55.
- ⁷⁴ F.-W. Ullrich, K. Rotscheidt, E. Breitmaier, „Oxopropenylierung von Alkylmagnesiumhalogeniden mit 3-(Trimethylsilyloxy)acroleinen“, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1737-1744.
- ⁷⁵ P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Corrected Edition, Georg Thieme Verlag, **2000**.
- ⁷⁶ S. Nicklin, M. W. Robson, „Organotin: Toxicology and Biological Effects“, *Appl. Organomet. Chem.* **1988**, *2*, 487-508.
- ⁷⁷ L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **1995**, John Wiley & Sons.

- ⁷⁸ W. P. Griffith et al., "Preparation and Use of Tetra-*n*-butylammonium Per-ruthenate (TBAP reagent) and Tetra-*n*-propylammonium Per-ruthenate (TPAP reagent) as New Catalytic Oxidants for Alcohols", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1629.
- ⁷⁹ S. V. Ley et al., "Tetrapropylammonium Perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$, TPAP: A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis", *Synthesis* **1994**, 639-666.
- ⁸⁰ D. B. Dess, J. C. Martin, "Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones", *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- ⁸¹ S. Boisnard, J. Zhu, „Studies towards the total synthesis of RP-66453“, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2577-2580.
- ⁸² C. P. Ridley et al., „Total synthesis and evaluation of lamellarin α -20-Sulfate analogues“, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 10, 3285-3290.
- ⁸³ M. G. Banwell, B. L. Flynn, S. G. Stewart, "Selective Cleavage of Isopropyl Aryl Ethers by Aluminum Trichloride", *J. Org. Chem.* **1999**, *63*, 24, 9139-9144.
- ⁸⁴ Y.-C. Wang, P. E. Georghiou, "First Enantioselective Total Synthesis of (–)-Tejedine", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 16, 2675-2678.
- ⁸⁵ P. R. Brooks et al., "Boron Trichloride / Tetra-*n*-Butylammonium Iodide: A Mild, Selective Combination Reagent for the Cleavage of Primary Alkyl Aryl Ethers", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719-9721.
- ⁸⁶ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Third Edition, J. Wiley & Sons, **1999**.
- ⁸⁷ M. R. Winkle, R. C. Ronald, „Regioselective Metalation Reactions of Some Substituted (Methoxymethoxy)arenes“, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101-2108.
- ⁸⁸ R. C. Ronald, M. R. Winkle, „Regioselective Metalations of (Methoxymethoxy)arenes“, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *39*, 2031-2042.
- ⁸⁹ J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, L. M. Weinstock, „A New Preparation of Chloromethyl Methyl Ether Free of Bis(chloromethyl)Ether“, *Synthesis* **1979**, 970-971.
- ⁹⁰ S. Yamada, D. Morizono, K. Yamamoto, „Mild Oxidation of Aldehyds to the Corresponding Carboxylic Acids and Esters“, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616-5617.
- ⁹¹ *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 18. Aufl., Berlin, **1990**.
- ⁹² L. F. Fieser, W. P. Campbell, E. M. Fry, M. D. Gates, Jr., „Synthetic Approach to Vitamin K₁“, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2559.

- ⁹³ ChemDraw
- ⁹⁴ B. Sontag, N. Arnold, W. Steglich, T. Anke, „Montadial A, a Cytotoxic Metabolite from *Bondarzewia montana*“, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1425-1426.
- ⁹⁵ F. Bohlmann, D. Ehlers, „Ein neues *p*-Hydroxyacetophenon-Derivat aus *Artemisia monosperma*“, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1450-1451.
- ⁹⁶ S. Hanessian et al., “Total synthesis of the C-3 – C-17 segment of boromycin”, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 634-637.
- ⁹⁷ S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresen, “Mild Cleavage of Methoxymethyl (MOM) Ethers with Trimethylsilyl Bromide”; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515-2518.
- ⁹⁸ R. B. Woodward et al., “Asymmetric Total Synthesis of Erythromycin. 2. Synthesis of an Erythronolide A Lactone System“, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213-3215.
- ⁹⁹ R. Hautzel, *Dissertation*, Universität Kaiserslautern **1989**.
- ¹⁰⁰ H. Anke, R. Hautzel, W. S. Sheldrick, I. Casser, W. Steglich, *Abstracts 7th Intern. Congress Pesticide Chem.* **1990**, *Vol. 1*, 213.
- ¹⁰¹ W. Steglich, Th. Eizenhöfer, I. Casser, B. Steffan, U. Rabe, R. Böker, H. J. Knerr, H. Anke, *Dechema-Monographie* **1993**, *129*, 3.
- ¹⁰² [wysiwyg://17/http://www.biologie.de...zliches/botanik_online/d31/31d.htm](http://www.biologie.de...zliches/botanik_online/d31/31d.htm)
- ¹⁰³ M. Weidler et al., „Inhibition of interleukin-6 signaling by galiellalactone“, *FEBS Lett.* **2000**, *484*, 1-6.
- ¹⁰⁴ S. Laschat, „Pericyclische Reaktionen in biologischen Systemen - kennt die Natur die *Diels-Alder*-Reaktion?“, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 313-315.
- ¹⁰⁵ G. Pohnert, „Diels-Alderase“, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 873-875.
- ¹⁰⁶ <http://www.chemie.uni-freiburg.de/orgbio/brueck/liebig/hlts/015b/015b.pdf>
- ¹⁰⁷ O. Meth-Cohn, “The Diels-Alder Reaction in Biosynthesis of Polyketide Phytotoxins”, in: *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Band 1 (Hrsg.: D. Barton, K. Nakanishi), Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo, **1999**, 367-408.
- ¹⁰⁸ a) Black et al. postulierten die Biosynthese von Endiandrinsäuren A, B und C über eine Diels-Alder-Reaktion: W. M. Bandaranayake et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 902-903. b) Nicolaou bestätigten dies durch biomimetische Totalsynthesen der Endiandrinsäuren: K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555-5564.
- ¹⁰⁹ M. Schneider, „Biomimetische Totalsynthese des Pilzmetaboliten (–)-Galiellalacton“, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München **1996**.

- ¹¹⁰ R. W. Kierstedt et al., „ β_1 -Selective Adrenoceptor Antagonists. 1. Synthesis and β -Adrenergic Blocking Activity of a Series of Binary (Aryloxy)propanolamines“, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1561-1569.
- ¹¹¹ J. Mulzer, *Organic Synthetic Highlights*, VCH Weinheim, **1991**, 244.
- ¹¹² C. Hubschwerlen, „A Convenient Synthesis of L-(S)-Glyceraldehyde Acetonide from L-Ascorbic Acid“, *Synthesis* **1986**, 962-964.
- ¹¹³ M. Johansson, O. Sterner, „Synthesis of (+)-Galiellalactone. Absolute Configuration of Galiellalactone“, *Org. Lett.* **2001**, 3, 18, 2843-2845.
- ¹¹⁴ M. Johansson, O. Sterner, „Synthesis of (-)-Galiellalactone“, *J. of Antibiotics* **2002**, 55, 7, 663-665.
- ¹¹⁵ M. Johansson, B. Koepcke, H. Anke, O. Sterner, „Synthesis of (-)-pregaliellalactone, conversion of (-)-pregaliellalactone to (-)-galiellalactone by mycelia of *Galiella rufa*“, *Tetrahedron* **2002**, 58, 13, 2523-2528.]
- ¹¹⁶ M. Johansson et al., „Cyclization of (-)-Pregaliellalactone in the Fungus *Galiella rufa*“, *Angew. Chem.* **2002**, 114(12), 2260-2264.
- ¹¹⁷ Lin, Chung-Cheng, „Synthesis of Sialyl Lewis x Mimetics as Selectin Inhibitors by Enzymatic Aldol Condensation Reactions“, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7; 425-434.
- ¹¹⁸ K. Fujiwara et al., „Synthesis of the Tetrahydropyran Ring Part of a Marine Toxin Polycavernoside-A“, *Chemistry Lett.* **1994**, 11, 2147-2150.
- ¹¹⁹ A. H. McNeill, E. J. Thomas, „Stereoselective Synthesis of Aliphatic 1,5,9,13-Polyols using (δ -Alkoxyallyl)stannanes“, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 10, 1669-1672.
- ¹²⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen – Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, 1. Aufl., Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- ¹²¹ M. Movassaghi, E.N. Jacobsen; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124; 2456-2457.
- ¹²² A. L. Botes, C. A. G. M. Weijers, P. J. Botes, M. S. van Dyk, „Enantioselectivities of yeast epoxide hydrolases for 1,2-epoxides“, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 17, 3327-3336.
- ¹²³ M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, „Asymmetric Catalysis with Water: Efficient Kinetic Resolution of Terminal Epoxides by Means of Catalytic Hydrolysis.“, *Science* **1997**, 277, 936-938
- ¹²⁴ I. A. O’Neil, E. Cleator, J. M. Southern, N. Hone, D. J. Tapolczay, „The Synthesis of Chiral Functionalised Piperidines Using a Reverse-Cope Cyclisation: The Effect of Solvent on Diastereoselectivity“, *Synlett* **2000**, 5, 695-697.

- ¹²⁵ R. A. Johnson, K. B. Sharpless, „Catalytic Asymmetric Dihydroxylation“, *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, 227-272.
- ¹²⁶ H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, „Catalytic Asymmetric Dihydroxylation“, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- ¹²⁷ E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, „Asymmetric Dihydroxylation via Ligand-Accelerated Catalysis“, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- ¹²⁸ J. S. M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, „A Mechanistic Insight Leads to a Greatly Improved Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation Process“, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125.
- ¹²⁹ K. B. Sharpless et al., „The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement“, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- ¹³⁰ H. Kwong et al., „Preclusion of the ‘second cycle’ in the Osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins leads to a superior process“, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002.
- ¹³¹ G. A. Crispino et al., „Improved Enantioselectivity in Asymmetric Dihydroxylations of Terminal Olefins Using Pyrimidine Ligands“, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785-3786.
- ¹³² H. Becker, K. B. Sharpless, „Eine neue Ligandenklasse für die asymmetrische Dihydroxylierung von Olefinen“, *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 447-449.
- ¹³³ H. Takahata et al., „Symmetry-Assisted Synthesis of C₂-Symmetric *trans*- α,α' -Bis(hydroxymethyl)pyrrolidine and -piperidine Derivatives via Double Sharpless Asymmetric Dihydroxylation of α,ω -Terminal Dienes“, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2224-2231.
- ¹³⁴ H. Takahata et al., „Total Synthesis of Pyrrolizidines 223H', 239K', 265H', and 267H' Found in Madagascan Frogs (*Mantella*) and Their Affinities for Nicotinic Acetylcholine Receptor“, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1293-1295.
- ¹³⁵ H. Takahata, Y. Yotsui, T. Momose, „A General Asymmetric Route to *trans*- or *cis*-2,6-Disubstituted Piperidine. First Total Synthesis of (+)-9-Epi-6-epipinidinol and (-)-Pinidinol“, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13505-13516.
- ¹³⁶ S. E. Schaus et al., „Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)Co^{III} Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols“, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7, 1307-1315.

- ¹³⁷ A. S.-Y. Lee, W.-C. Dai, "A Facile and Highly Efficient Sonochemical Synthesis of Organostannane via Barbier Reaction", *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3, 859-868.
- ¹³⁸ D. Seyferth, L. G. Vaughan, "Vinyl Derivatives of Metals – XVIII. Preparation, Characterization and Isomerization of Propenyl Derivatives of Silicon, Germanium and Tin", *J. Organometal. Chem.* **1963**, *1*, 138-152.
- ¹³⁹ S. Kroiß, „Totalsynthes der Strobilurine G, M und N und Untersuchungen zur Synthese von Enin-Methoxyacrylaten“, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2002**.
- ¹⁴⁰ N. Miyaura, A. Suzuki, "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds", *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ¹⁴¹ A. Suzuki, „Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998“, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- ¹⁴² G. A. Sulikowski et al., "Progress toward a Biomimetic Synthesis of Phomoidride B", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 9, 1451-1454.
- ¹⁴³ D. S. Matteson, „Radical-catalyzed Additions to α,β -Unsaturated Boronic Esters“, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4228-4233.
- ¹⁴⁴ J. Braun, H. Normant, "Composés alcényles du bore. Préparation", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2557-2564.
- ¹⁴⁵ D. F. Taber, T. E. Christos, „Improved Chemoselectivity in Intramolecular Alkylidene Carbene C-H Insertion“, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 28, 4927-4930.
- ¹⁴⁶ *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3129-3137.
- ¹⁴⁷ J. S. Bradshaw et al., „Enantiomeric Recognition of Organic Ammonium Salts by Chiral Dialkyl-, Dialkenyl- and Tetramethyl-Substituted Pyridino-18-crown-6 and Tetramethyl-Substituted Bis-pyridino-18-crown-6 Ligands: Comparison of Temperature-Dependent ^1H NMR and Empirical Force Field Techniques“, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 10, 3129-3137.
- ¹⁴⁸ H.-C. Raths, E. Dehmlow, "Eine neuartige Reaktion des Trichloracetats", *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 647-648.
- ¹⁴⁹ J.-Y. Nédélec et al., "Electrochemical Cross-Coupling of Alkyl Halides in the Presence of a Sacrificial Anode", *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4720-4724.
- ¹⁵⁰ J.-Y. Nédélec et al., "Electrochemical Cross-Coupling of Organic Halides: Trichlormethylation and related synthesis of gem-dichloro compounds", *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 14, 1699-1700.

¹⁵¹ I. Lachaise et al., „A straightforward synthesis of [3.3.0] bicyclic compounds“, *Syn. Comm.* **1995**, 25, 22, 3529-3536.

¹⁵² S. C. Watson, J. F. Eastham, „Colored Indicators for Simple Direct Titration of Magnesium and Lithium Reagents“, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165-168.

¹⁵³ T. Sindlinger, „Strukturaufklärung von Strobilurin D durch Synthese von Modellverbindungen und Totalsynthese von Aurantricholid A und B“, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1998**.

- **LEBENS LAUF** -

GEBOREN AM: 1. Juni 1975
GEBURTSORT: Meisenheim (Rheinland-Pfalz)
STAATSANGEHÖRIGKEIT: deutsch
FAMILIENSTAND: ledig
ELTERN: Georg und Heidemarie Ermel (geb. Rieß)

SCHULAUSSBILDUNG:

1981 - 1985 Grundschole Grumbach-Hoppstätten (Rheinland-Pfalz)
1985 - 1994 Staatliches Gymnasium Lauterecken (Rheinland-Pfalz)
Juni 1994 Abitur

STUDIUM:

Okt. 1994 - Sep. 1999 Studium der Chemie an der Universität Kaiserslautern
Okt. 1999 - Juni 2000 Diplomarbeit bei der Boehringer Ingelheim Pharma KG
in Ingelheim zum Thema „Ein neuer Weg zu (+)-
Pilosinin“ unter Betreuung von Prof. Dr. M. Regitz
Juni 2000 Diplom

PROMOTION:

Juli 2000 - Aug. 2003 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation im Arbeitskreis
von Prof. Dr. W. Steglich am Institut für Organische
Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
zum Thema „Synthese von Wirkstoffen aus den Pilzen
Bondarzewia montana und *Galiella rufa*“

TÄTIGKEITEN:

Aug. 1998 - Sep. 1999 Hilfswissenschaftliche Mitarbeiterin der Arbeits-
gemeinschaft für Werkstoff- und Oberflächentechnik
(AWOK) an der Universität Kaiserslautern (Prof. Dr. W.
Brockmann)
Juli 2000 - Jan. 2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München (Betreuung des Chemischen Praktikums für
Mediziner und des Physikalisch-Organischen
Praktikums)
Feb. 2001 - Juni 2001 GSF-Kurse zum Thema Organtoxikologie und -
pathologie an der Universität Jena
August 2003 Teilnahme am 106. BASF-Ferienkurs