

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

**Zur Synthese des Diterpenoids Eleutherobin
aus Weichkorallen der Gattung *Eleutherobia*
und
Synthese der Aminosäure 2-Aminohomohistidin**

Manuel Friedel
aus
Lauffen am Neckar

2005

Erklärung:

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 26. November 2004 durch Prof. Dr. Thomas Lindel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung:

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfsmittel erarbeitet.

München, den 17. Oktober 2005

Dissertation eingereicht am 20. Oktober 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. T. Lindel
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Knochel

Mündliche Prüfung am 23.11.2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2002 bis November 2005 am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Thomas Lindel durchgeführt.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lindel danke ich ganz besonders für das große mir entgegengebrachte Vertrauen und die vielseitige Unterstützung bei der Bearbeitung dieses außerordentlich interessanten Forschungsthemas, seine Diskussionsbereitschaft und seine immer offene Tür während der Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihm auch für die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Forschungsreise auf die Bahamas, sowie dem Besuch verschiedener Konferenzen.

Herrn Professor Dr. Paul Knochel danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Departments Chemie und Biochemie, die beim Anfertigen der vielen Spektren und Analysen geholfen haben. Herrn Dr. D. Stephenson und Frau C. Dubler danke ich für das Anfertigen der NMR-Spektren, Herrn Dr. W. Spahl, Herrn Dr. G. Fischer, Frau B. Tschuck, Frau D. Ewald und Frau W. Bogatsch für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn H. Huber und Herrn I. Brück für die Messung von IR- und UV/Vis-Spektren, Herrn A. Schulz und Frau G. Käser für die genaue Anfertigung der Elementaranalysen, Herrn Dr. K. Polborn und Herrn Dr. P. Meyer für die Messung und Lösung der Einkristallstrukturen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen direkten Labornachbarn Gregor Breckle und Christoph Pöverlein für die vielen Ideen und Hinweise, Literaturstellen und Kopien, Diskussionen und Unterhaltungen.

Meinen Kollegen Delphine Jacquot, Tanja Mülhaupt, Alexander Schmid, Laura Bräuchle, Michael Zöllinger und Petra Böhrer danke ich für die tolle Atmosphäre im Labor und darüber hinaus.

Den Diplomanden Axel Meyer, Roland Weisser, Sabine Otto, Benjamin von der Eltz, Hannelore Kaspar, Bernhard Kindler, Tobias Hausmann, Elisabeth Schöttner und Christian Rauhut danke ich ebenfalls für die gute Zusammenarbeit.

Meinen Forschungspraktikanten Anna Gehrig, Gregor Golz, Nicolas Jacobi, Christoph Rohbogner und Natascha Ghaschghaie danke ich für ihr Interesse an meiner Arbeit, ihr Engagement und die vielen Kuchen.

Mein Dank gilt auch dem FCI für die finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Doktorandenstipendiums, der Degussa AG und der BASF AG für großzügige Chemikalienspenden und Prof. Gregory Fu (MIT) für eine Probe des chiralen DMAP. Ein Dank gilt auch Herrn Dr. F.-R. Kunz (Degussa AG) für die Titration von 2-Ahh und Dr. G. C. Höfner (LMU München) für die Tests zur GABA-Aufnahme-Inhibierung. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Chemie-Studium ermöglicht haben und mir immer auch Perspektiven über die Chemie hinaus gezeigt haben. Meinem Bruder danke ich für den Spaß, den wir zusammen haben und den Urlaub in seiner Wohnung.

Der wichtigste Dank gehört aber meiner Freundin Jella. Dafür, dass sie immer da ist, mich immer unterstützt, mir vertraut und ich mich immer auf sie verlassen kann.

für Jella

The structure known, but not yet accessible by synthesis,
is to the chemist what the unclimbed mountain,
the unchartered sea, the untilled field, the unreached planet,
are to other men.

R. B. Woodward

Inhaltsverzeichnis	
<i>Summary</i>	1
I Allgemeiner Teil	2
1 Einleitung	2
2 Ziele dieser Arbeit	6
3 Die Eleutheside	9
3.1 Biosynthese der Eleutheside	9
3.2 Isolierung und Struktur einiger Eleutheside	10
3.3 Die antimittotische Wirkung von Eleutherobin (6).....	12
3.4 Mikrotubuli und die Mitose	13
3.5 Antimitotische Wirkstoffe	14
3.6 Wirkmechanismus und Pharmakophor von Paclitaxel (4) und Eleutherobin (6).....	16
3.7 Synthesen von Eleutherobin (6)	19
3.7.1 Totalsynthesen von Eleutherobin (6).....	19
3.7.2 Weitere Vorschläge zur Synthese von Eleutherobin (6)	21
II Ergebnisse und Diskussion	23
1 Synthese und kinetische Racematspaltung von rac-Rosiridol (18)	23
1.1 Synthese von rac-Rosiridol (18)	23
1.2 Kinetische Racematspaltung des sekundären Alkohols 81 mit Fus chiraalem DMAP	25
2 Oxidative Zyklisierung von 1,5-Dienen	32
2.1 Oxidative Zyklisierung von Geranylacetat (95) mit KMnO ₄ und RuO ₄	33
4.2 Oxidative Zyklisierung von TPS-geschütztem rac-Rosiridol (81)	37
3 Synthese von 1,2- bzw. 9,10-seco-Cladiellanen	38
3.1 Versuche zur Synthese von 9,10-seco-Cladiellanen	38
3.2 Synthese und oxidative Zyklisierung eines 1,2-seco-Cladellans	50
4 Synthese von Bausteinen für den Aufbau von Cladiellanen	53
4.1 Synthese der funktionalisierten Bausteine und Versuche zur Sml ₂ -vermittelten Kupplung.....	54
4.2 Versuche zur Synthese eines Cladiellans über eine doppelte Sml ₂ -vermittelte Kupplung	56
5 Arginin-Seitenkettenmimetika und Biosynthese von Oroidin (9)	58

5.1 Arginin (10) und Argininmimetika.....	58
5.2 L-Aminohomohistidin (19) als Baustein für die Oroidin-Synthese	59
6 Synthese, orthogonale Schützung und Versuche zur Decarboxylierung von 2-Aminohomohistidin (2-Ahh, 19).....	61
6.1 Guanidinylierungsreagenzien und Synthese von 2-Amino-4(5)-methylimidazol (179)	61
6.2 Synthese von 2-Aminohomohistidin (2-Ahh, 19).....	63
6.3 Versuche zur Decarboxylierung von 2-Ahh (19).....	66
6.4 Synthese von orthogonal geschütztem 2-Ahh 200 als Baustein für die Peptidsynthese	68
7 pK_S-Wert-Bestimmung und erste biologische Tests von 2-Ahh (19).....	72
7.1 pK _S -Werte von 2-Ahh (19)	72
7.2 2-Ahh (19) als GABA-Aufnahme-Inhibitor.....	74
III Zusammenfassung.....	76
IV Experimenteller Teil.....	82
1 Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden	82
2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 1	84
3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 2	95
4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 3	101
5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 4	129
6 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 6	139
V Kristallographischer Anhang	163
VI CD-Spektren	178
VII Abkürzungsverzeichnis	179
VIII Literaturverzeichnis	181

Summary

Vinyl imidazoles are important partial structures of various biologically active marine natural products. However, the vinyl imidazole moiety is often modified by methylation of one of the nitrogens - as is the case in the side chain of the eleuthesides - or by incorporation into a 2-aminoimidazole - as is the case in the pyrrol-imidazole alkaloids.

The marine diterpenoid eleutherobin was isolated in 1997 from a soft coral of the genus *Eleutherobia* and belongs to the class of eleutheside natural products. Subsequently, it has been shown to possess similar antimitotic activity as paclitaxel. Since natural supply is scarce and the existing total syntheses are lengthy, the search for a more efficient route to eleutherobin, other eleuthesides, and analogs thereof is still a vivid field of chemical synthesis.

In this work the first synthesis of 1,2-*seco*-cladiellanes as possible intermediates for an efficient synthesis of the eleutheside-skeleton was accomplished in only three steps. The successful use of a RuO₂/NaIO₄-system for oxidative cyclization of 1,5-dienes to tetrahydrofurans was an integral part of this pathway and may shorten the synthesis of eleuthesides significantly.

Also a new synthesis of the natural product (*S*)-rosiridol, first isolated from the plant *Rhodiola rosea*, was accomplished in seven steps, using a two fold inverse prenylation strategy. The natural occurring (*S*)-enantiomer was obtained by a kinetic resolution of an intermediate allylic/homoallylic secondary alcohol, a system never before described to react under these conditions, using a planar chiral variant of DMAP.

The incorporation of the guanidine group of arginine into a 2-aminoimidazole leads to an arginine-mimetic with lowered pK_a value. Such mimetics are useful in the development of arginine containing agents with superior pharmaceutical features.

In this thesis an efficient five step synthesis of the new arginine-mimetic L-aminohomohistidine has been developed and it has been shown that incorporation of the guanidinium group into a 2-aminoimidazole indeed lowers the pK_A value by four magnitudes. First biological testing showed that L-aminohomohistidine is a better inhibitor of GABA-uptake by the protein GAT-3 than arginine. The successful synthesis of an orthogonally protected derivative of L-aminohomohistidine now allows for the incorporation of this new amino acid into peptides by a conventional Fmoc-protocol.

I Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Im Laufe der Evolution hat die Natur ein nahezu unbegrenztes Reservoir an faszinierenden und beliebig komplexen chemischen Verbindungen geschaffen. Nucleinsäuren, Saccharide, Proteine und Sekundärmetabolite sind vier Gruppen von Molekülen, die die Natur mit erstaunlicher Leichtigkeit synthetisiert und mit außerordentlicher Präzision für die verschiedensten Zwecke einsetzt.

Diese Moleküle, und in besonderem Maße die Sekundärmetabolite, werden in immer größerer Anzahl entdeckt, synthetisiert und z. B. als Medikamente für den Menschen nutzbar gemacht. So sind etwa die Hälfte der zwischen 1981 und 2001 zugelassenen Medikamente Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen.^[1,2] Der Totalsynthese von Naturstoffen, also dem Aufbau dieser oft komplexen Moleküle aus einfachen Vorläufern, kommt dabei eine besonders wichtige Rolle zu, da der natürliche Vorrat an bestimmten Substanzen meist sehr begrenzt ist.

Das Antibiotikum Vancomycin (**1**), das aus dem Pilz *Amycolatopsis orientalis* gewonnen wird, ist nur ein Beispiel für solche Verbindungen. Vancomycin (**1**) wird heute als Mittel gegen Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* eingesetzt. Die Synthese dieses Moleküls gelang 1998, allerdings kann **1** bequemer durch Fermentation gewonnen werden.^[3]

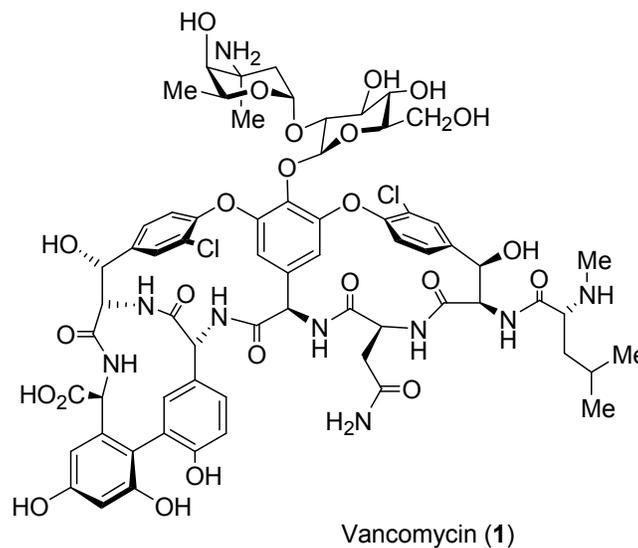


Abb. 1: Struktur des Antibiotikums Vancomycin (**1**).

Bereits 100 Jahre zuvor zeigte sich das Vermögen der synthetischen Chemie auf dem Gebiet der Naturstoffe, als 1874 die Herstellung von natürlich nicht vorkommendem Heroin (**2**) aus dem 1806 erstmals aus Roh-Opium rein isolierten und 1956 totalsynthetisierten Alkaloid Morphin (**3**) gelang.^[4,5] Heroin (**2**) war als Hustenmittel konzipiert und wurde im Tonnenmaßstab industriell hergestellt. Die gewünschte Wirkung wurde erzielt, allerdings war und ist das Suchtpotenzial beider Verbindungen äußerst hoch und der Missbrauch dieser Drogen daher sehr gefährlich.

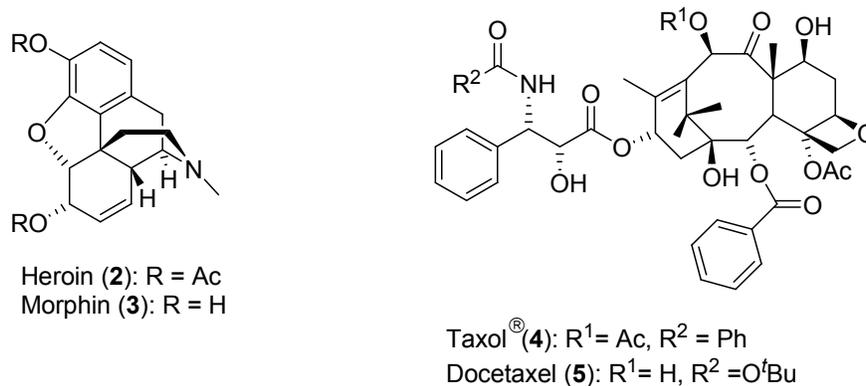


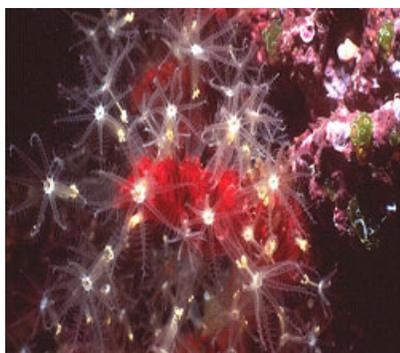
Abb. 2: Strukturen der Alkaloide Heroin (**2**) und Morphin (**3**), sowie der Diterpene Taxol[®] (**4**) und Docetaxel (**5**).

Ein erfolgreicherer Beispiel stellt die Isolierung des Diterpenoids Taxol[®] (**4**, auch Paclitaxel genannt) aus der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* im Jahr 1971 dar, gefolgt von der ersten Totalsynthese 1994.^[6] Taxol[®] (**4**), sowie das synthetische Derivat Docetaxel (**5**, als Taxotere[®] im Handel) befinden sich als antimittotische Wirkstoffe heute unter den am häufigsten eingesetzten Medikamenten in der Krebstherapie.

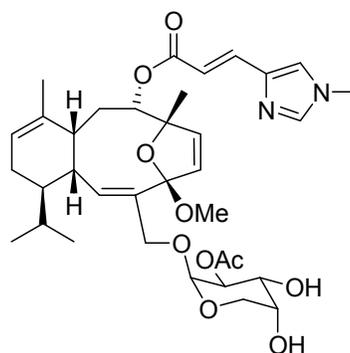
Bedingt durch den hohen technischen Aufwand bei der Erforschung der Meere und aufgrund der Schwierigkeiten bei der Kultivierung mariner Organismen unter Laborbedingungen ist auf der Suche nach neuen Wirkstoffen erst in letzter Zeit der marine Bereich in das Blickfeld der Forschung gerückt. Die besonderen Lebensbedingungen im Meer und die sesshafte Lebensweise gerade von zahlreichen marinen Wirbellosen wie Schwämmen oder Weichkorallen haben allerdings dazu geführt, dass Kommunikations- und Verteidigungsstrategien dieser Tiere häufig auf chemischen Mitteln beruhen. Dazu sind diese Invertebraten mit

Sekundärmetaboliten ausgerüstet, die oftmals interessante biologische Aktivitäten aufweisen.^[7]

Weichkorallen der Gattung *Eleutherobia* dienen beispielsweise als Quelle des Diterpenoids Eleutherobin (**6**), welches dieselben antimittotischen Eigenschaften wie Taxol[®] (**4**) besitzt und mit diesem um die Bindungsstelle an Tubulin-Dimeren konkurriert.^[8] Ausreichende Mengen an Substanz für eine vollständige Erfassung der biologischen Wirkung von Eleutherobin (**6**) konnten bisher aber weder die erfolgreichen Totalsynthesen, noch die Kultivierung von Eleutherobin-produzierenden Weichkorallen liefern.^[1]



Eleutherobia sp.



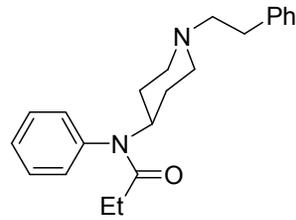
Eleutherobin (**6**)

Abb. 3: Weichkoralle der Gattung *Eleutherobia* und Struktur von Eleutherobin (**6**).

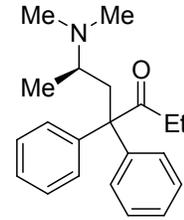
Da die Synthese eines komplexen Naturstoffes wie Eleutherobin (**6**) unter Umständen nur über viele Stufen möglich ist, kann es von beträchtlichem Interesse sein, vereinfachte Analoga zu synthetisieren, welche die biologische Wirkung des Naturstoffes behalten. In diesem Zusammenhang ist die Kenntnis des sogenannten Pharmakophors, also der für die pharmakologische Wirkung verantwortlichen Teilstruktur, wichtig.

Im Fall des Morphins stellen die Opiode Fentanyl (**7**) und L-Methadon (**8**) Beispiele für die Synthese solcher Analoga dar.^[9] Beide Verbindungen werden in der Klinik genutzt. Fentanyl (**7**) hat als Schmerz- und Betäubungsmittel Morphin weitgehend aus der klinischen Praxis verdrängt, L-Methadon (**8**) wird ebenfalls als Schmerzmittel und zur Substitution von Heroin bei Entzugserscheinungen genutzt.

^[1] Aus 5.8 kg *Erythropodium caribaeorum* (Nassgewicht) können ca. 50 mg Eleutherobin isoliert werden



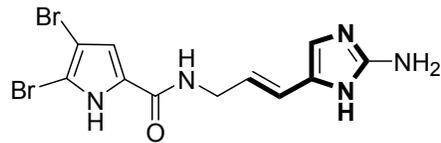
7: Fentanyl



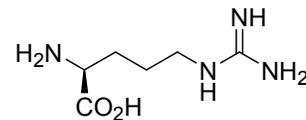
8: L-Methadon

Abb. 4: Strukturen der Opiode Fentanyl (7) und L-Methadon (8).

Das 4(5)-Vinylimidazolmotiv, das in Eleutherobin (6) in der Urocansäureseitenkette vorkommt, ist eine Struktureinheit, die in marinen Naturstoffen häufig gefunden werden kann. Als Substruktur tritt dieses Motiv auch im Grundbaustein der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide – dem Oroidin (9) – auf. Darüber hinaus enthält Oroidin (9) mit der 2-Aminoimidazoleinheit eine Substruktur, die für die Verwendung in Argininmimetika von Interesse sein könnte.



9: Oroidin



10: Arginin

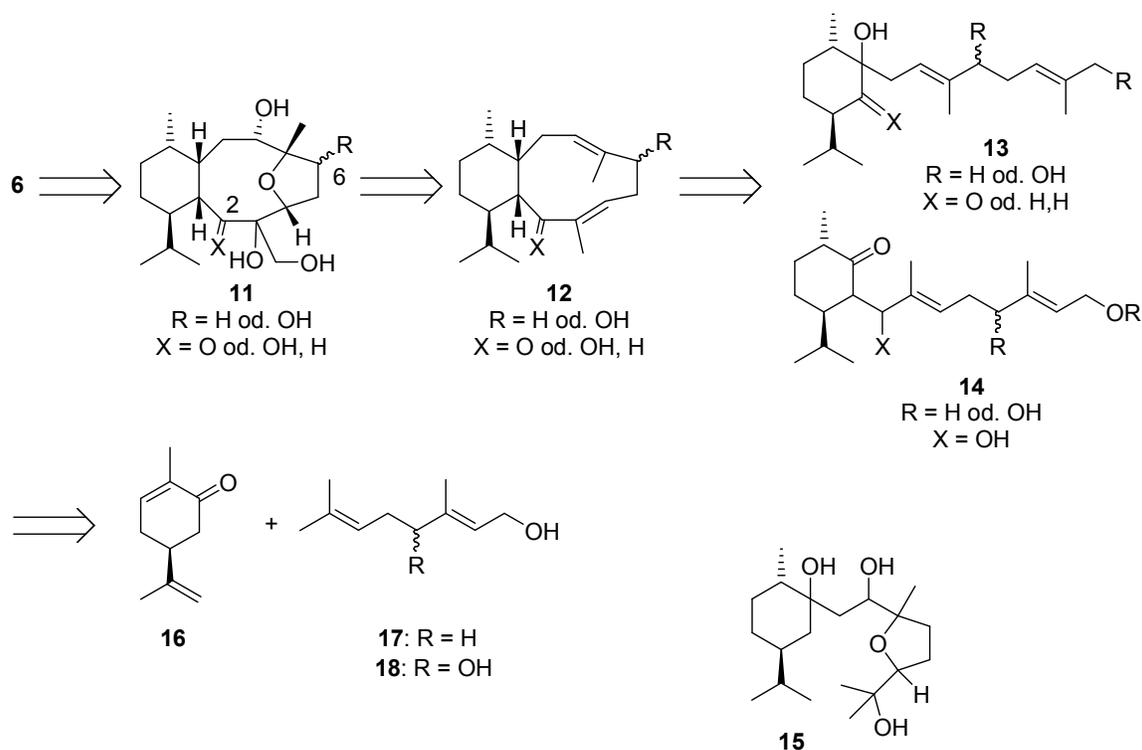
Abb. 5: Strukturen von Oroidin (9), die 4-Vinylimidazolteilstruktur ist hervorgehoben, und Arginin (10).

Mimetika von Arginin (10) kommen im Bereich der Proteinchemie häufig zum Einsatz. In sogenannten Peptidmimetika wird das Prinzip verwendet, eine dem peptidischen Vorbild analoge Struktur aufzubauen. Durch diese strukturelle Ähnlichkeit können Mimetika die Wirkung des ursprünglichen Peptids - z. B. durch Bindung an entsprechende Rezeptoren - unterdrücken oder dieselben Effekte wie das Vorbild hervorrufen. Dabei besitzen Mimetika oft nicht nur gleiche, sondern sogar bessere Eigenschaften als der Naturstoff, wie z. B. verbesserte Selektivität, größere Stabilität gegen Metabolisierung und höhere Bioverfügbarkeit.^[10,11,12] Gerade der Einsatz unnatürlicher oder veränderter Aminosäuren, insbesondere von Argininmimetika, kann dabei hilfreich sein.^[13,14]

2 Ziele dieser Arbeit

Die Bedeutung von Eleutherobin (**6**) wird unterstrichen durch die große Anzahl an Arbeitsgruppen, die sich mit der Synthese und biologischen Aktivität dieser Substanz beschäftigen und ist in der antimittotischen Wirkung von **6** begründet. Die Isolierung einer für weitergehende biologische Testungen ausreichenden Menge an **6** oder vereinfachten Derivaten aus Weichkorallen ist aus ökologischen wie ökonomischen Gesichtspunkten nicht vorstellbar. Abhilfe könnte einerseits die Isolierung aus in Aquarien gezüchtetem *Erythropodium caribaeorum* liefern,^[21] oder aber die Bereitstellung von **6** durch Synthese. Die bisher bekannten Synthesen konnten aber ebenfalls keine größeren Mengen Eleutherobin (**6**) zur Verfügung stellen. Daher ist es von Interesse, einen schnellen Zugang zu Eleutherobin (**6**) und/oder antimittotisch wirksamen Derivaten zu finden.

Im ersten Teil der Arbeit sollte die Grundlage für solch einen Zugang geschaffen werden. Dazu sollten einige Aspekte der in Schema 1 dargestellten Retrosynthese von Eleutherobin (**6**) untersucht werden.

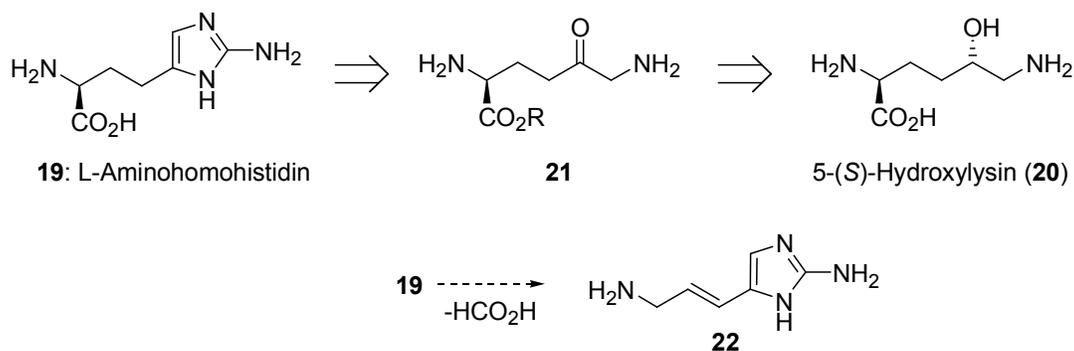


Schema 1: Retrosynthese von Eleutherobin (**6**).

Retrosynthetisch werden zunächst die Seitenketten und die Doppelbindungen von **6** entfernt. Durch Einführung von Sauerstofffunktionalitäten an C2 und C6 gelangte man zu Verbindungen vom Typ **11** und erhielt die Möglichkeit, zwei dieser Doppelbindungen später wieder einzuführen. **11** könnte aus Cladiellanen vom Typ **12** durch oxidative Zyklisierung entstehen, wobei die fehlenden Sauerstoffe und die nötige Stereochemie in einer Reaktion aufgebaut würden. **12** seinerseits könnte aus 1,2-*seco*-Cladiellanen vom Typ **13**, bzw. aus 9,10-*seco*-Cladiellanen vom Typ **14** gebildet werden. Durch oxidative Zyklisierung solcher 1,2-*seco*-Cladiellane könnte man zu Verbindungen vom Typ **15** gelangen, die als Plattform für die Anknüpfung verschiedener Seitenketten dienen könnten und somit die Grundlage für neue Eleuthesid-Analoga darstellen. Die *Seco*-Cladiellane könnten aus den Bausteinen (S)-Carvon (**16**) und Geraniol (**17**, R = H), bzw. Rosiridol (**18**, R = OH) synthetisiert werden. Für den Naturstoff Rosiridol (**18**) wäre zusätzlich eine kurze Synthese, ausgehend von zwei C₅-Bausteinen, zu entwickeln.

Die Eignung von 2-Aminoimidazoleinheiten als Arginin-Seitenkettenmimetika ist noch kaum untersucht (vgl. Kap. II 5.1). Daher sind die Synthese der neuen Aminosäure L-Aminohomohistidin (**19**) und die Untersuchung ihrer Eigenschaften, insbesondere der pK_S-Werte, von großem Interesse.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte die Synthese von **19** ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Hydroxylysin (**20**) über die oxidierte Verbindung **21** erfolgen (Schema 2). Um den Einbau von **19** in Peptidomimetika zu ermöglichen, sollte außerdem eine orthogonale Schützung der α-Aminofunktion, sowie des 2-Aminoimidazolteils erfolgen.



Schema 2: Retrosynthese von L-Aminohomohistidin (**19**) und geplante Synthese von **22**.

Auf dem Weg zu einer biomimetischen Synthese von Oroidin (**9**) wäre es zudem interessant, Möglichkeiten zur formalen Abspaltung von Ameisensäure, durchgeführt über eine Decarboxylierung von **19**, zu untersuchen.

Im Einzelnen wurden folgende Ziele formuliert:

- Untersuchungen zur oxidativen Zyklisierung von 1,5-Dienen und Vergleich verschiedener dafür geeigneter Metalloxide
- Synthese des Naturstoffes Rosiridol (**18**) in racemischer und enantiomerenreiner Form und oxidative Zyklisierung von *rac*-**18**
- Synthese von 1,2- und 9,10-*seco*-Cladiellanen vom Typ **13**, bzw. **14** und oxidative Zyklisierung von 1,2-*seco*-Cladiellanen zu Verbindungen vom Typ **15**
- Entwicklung von geeigneten Bausteinen zur Synthese von Cladiellanen des Typs **12**

- Synthese und orthogonale Schützung von L-Aminohomohistidin (**19**)
- Untersuchungen zur Decarboxylierung von **19**
- Bestimmung der pK_S-Werte von **19** und Test von **19** als GABA-Aufnahme-Inhibitor

3 Die Eleutheside

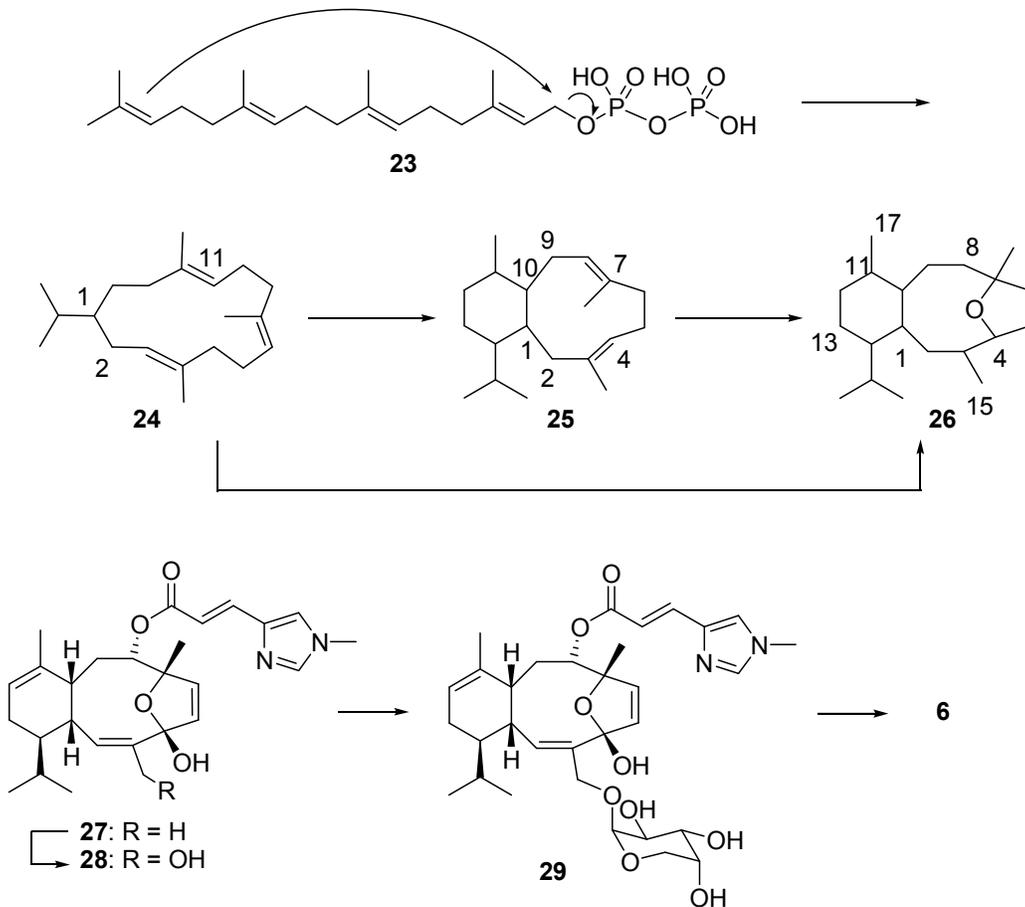
Marine Wirbellose haben sich als eine reiche Quelle verschiedener terpenoider Naturstoffe herausgestellt. Besonders tropische Weichkorallen der Ordnungen Alcyonacea, Gorgonacea und Pennatulacea sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung.^[15] Im Folgenden sollen die aus marinen Wirbellosen isolierbaren Eleutheside, vereinzelt auch Sarcodictyine genannt, vorgestellt und bisherige Erkenntnisse zu ihrer Biosynthese besprochen werden.

3.1 Biosynthese der Eleutheside

Eleutheside werden durch einen unterschiedlich funktionalisierten, diterpenoiden Grundkörper charakterisiert. Dieser liegt in einem zyklischen 6,10-System vor (Schema 3), wobei der 10-Ring eine Sauerstoffbrücke zwischen den C-Atomen 4 und 7 enthält (Eleuthesid-Nummerierung). Der 6-Ring kann in verschiedenen Positionen oxidiert vorliegen, während das Substitutionsmuster am 10-Ring stets dasselbe ist und nur die Oxidationsstufe von C15 variiert (Abb. 6).

Untersuchungen zur Biosynthese der Eleutheside gibt es bisher nicht. Man geht allerdings davon aus, dass Cembrane und eventuell Cladiellane die biogenetischen Vorläufer sind.^[16] Die mögliche Biosynthese des diterpenoiden Grundkörpers, ausgehend von Geranylgeranyldiphosphat (**23**), ist in Schema 3 dargestellt. Dabei sollte **23** in der dargestellten Weise zum Cembran-Grundkörper **24** zyklisieren. Dieser kann durch C-C-Bindungsknüpfung zwischen C2 und C11 (Cembran-Nummerierung) entweder über die Zwischenstufe eines Cladiellan-Systems **25** oder direkt zum Eleuthesid-Grundkörper **26** zyklisieren.

Britton et al. haben Vorschläge zur Biosynthese von Eleutherobin (**6**) aus einem Eleuthesid-Grundkörper entwickelt (Schema 3).^[17] Ihre Vorschläge stützen sich auf die Isolierung von **27**, **28** und **29**, gemeinsam mit Eleutherobin (**6**), aus der Weichkoralle *Erythropodium caribaeorum*. Diesen Autoren zufolge sollten die Oxidation von C15, die Glycosidierung des entstandenen Alkohols **28** mit einer Arabinoseeinheit und die anschließende Acetylierung die letzten Schritte in der Biosynthese von **6** sein.



Schema 3: Mögliche Biosynthese der Eleutheside.

3.2 Isolierung und Struktur einiger Eleutheside

Wie in Abb. 6 gezeigt, ist allen Eleuthesiden das Auftreten je einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 2 und 3, sowie 5 und 6 (Eleuthesid-Nummerierung, vgl. Schema 3) gemeinsam. C4 liegt außerdem in sämtlichen Eleuthesiden in der oxidierten Form als Halb- oder Vollketal vor. Auch die veresterte Sauerstofffunktionalität an C8, sowie die Stereochemie an C1, C4, C7, C8 und C10 ist in allen bisher bekannten Eleuthesiden dieselbe.

Als ersten Vertreter der Eleuthesid-Familie isolierten D'Ambrosio et al. 1987 Sarcodictyin A (**30**) und B (**31**) aus der Koralle *Sarcodictyon roseum* (Abb. 6).^[18] Diese Verbindungen liegen an C4 als Halbketale vor, tragen eine monomethylierte (*E*)-Urocansäureseitenkette an C8 und sind an C15 zum Carbonsäureester oxidiert. Ein Jahr später konnten dieselben Autoren die Sarcodictyine C-E (**32-34**) aus dieser Koralle isolieren.^[19] Diese sind im Unterschied zu **30** und **31** an C13 zum Alkohol

oxidiert. In **33** ist dieser Alkohol zusätzlich acetyliert, während in **34**, genau wie im von Nakao et al. aus der Weichkoralle *Bellonella albiflora* isolierten (*Z*)-Sarcodictyin (**35**),^[20] eine *Z*-konfigurierte Methyl-Urocansäure als C8-Ester vorliegt (Abb. 6).

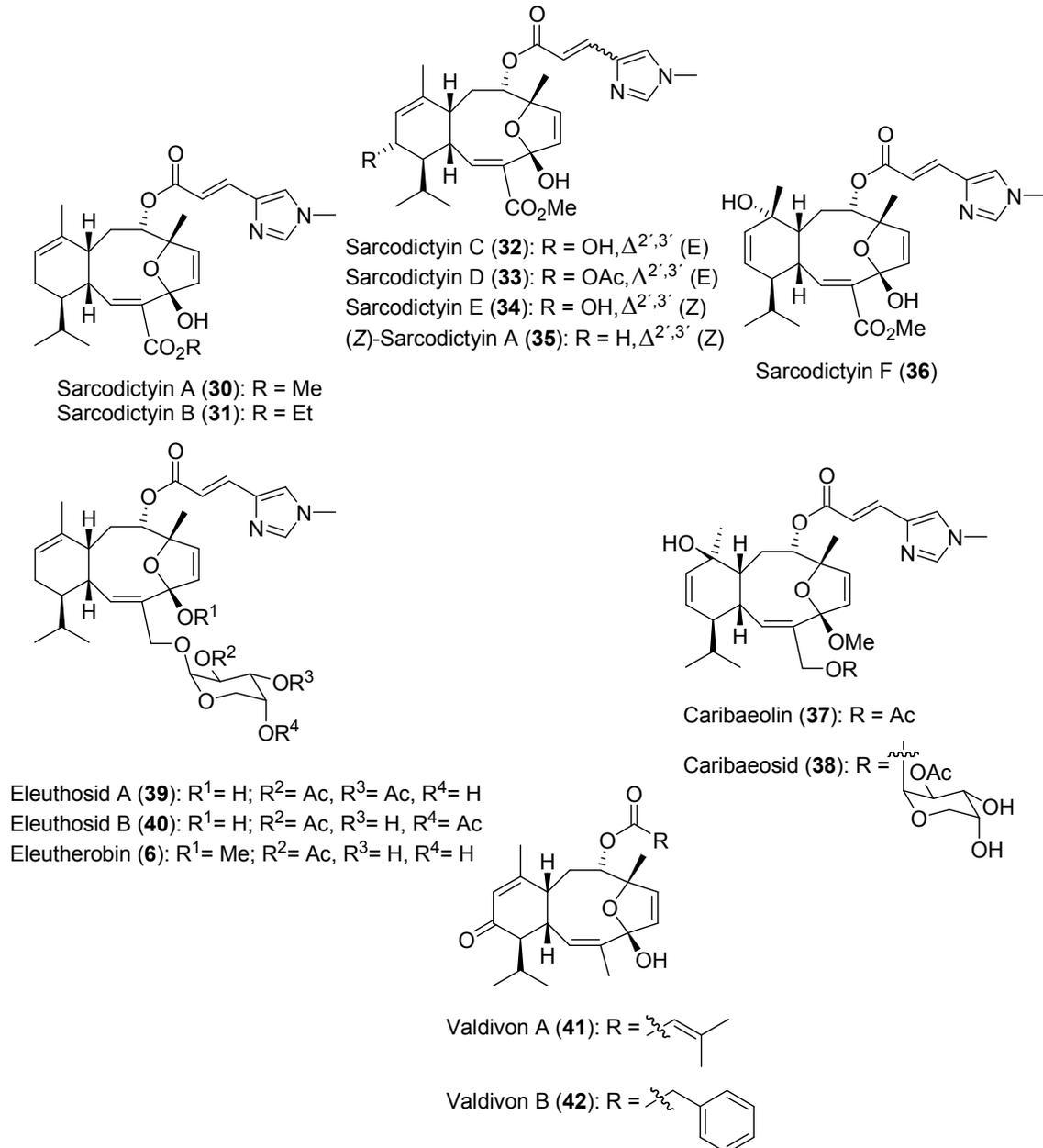


Abb. 6: Strukturen einiger Eleutheside aus marinen Weichkorallen.

Sarcodictyin F (**36**), ebenfalls von D`Ambrosio et al. aus *S. roseum* isoliert,^[19] sowie die von Cinel et al. aus *Erythropodium caribaeorum* isolierten Verbindungen Caribaeolin (**37**) und Caribaeosid (**38**) liegen dagegen als C11-Alkohole vor.^[21] Die

C11-C12-Doppelbindung kommt dafür zwischen C12 und C13 zu liegen (Abb. 6). **37** und **38** unterscheiden sich von den Sarcodictyinen zusätzlich dadurch, dass sie an C15 in der zum Alkohol reduzierten Form vorliegen. Dieser ist in **37** acetyliert, während **38** an dieser Stelle mit einer, an C2'' einfach acetylierten, Arabinoseeinheit verknüpft ist.

Dieselbe acetylierte Arabinoseeinheit kommt auch im 1997 von Lindel et al. aus einer Weichkoralle der Spezies *Eleutherobia* und später von Britton et al. aus *Erythropodium caribaeorum* isolierten Eleutherobin (**6**) vor.^[17,22] Alle drei Verbindungen **6**, **37** und **38** liegen zudem als C4-Vollketale vor (Abb. 6). Eleutherobin (**6**) zeigt allerdings wieder die C11-C12-Doppelbindung, sowie keine Sauerstoffunktionalität im Cyclohexen-Teil. Mit Eleutherobin (**6**) strukturell sehr eng verwandt sind die von Ketzinel et al. aus *Eleutherobia aurea* isolierten Eleuthoside A (**39**) und B (**40**).^[23] Diese unterscheiden sich durch den Grad und die Anordnung der Acetylierung in der Arabinoseseitenkette, sowie im erneuten Vorliegen als C4-Halbketal (Abb. 6).

Die von Lin et al. aus *Alcyonium valdivae* isolierten Valdivone A (**41**) und B (**42**) sind schließlich an C15 vollständig zur Methylgruppe reduziert.^[24] Allerdings sind sie an C13 zur Ketoverbindung oxidiert. Besonders auffällig ist die hier vorliegende Veresterung der C8-OH-Gruppe mit 3-Methylcrotonsäure, bzw. Phenyllessigsäure.

Einige der vorgestellten Eleutheside, insbesondere Eleutherobin (**6**), zeigen sehr interessante biologische Aktivitäten.^[25] So sind diese Verbindungen in der Lage, ähnlich wie Paclitaxel (**4**), Mikrotubuli zu stabilisieren und damit die Mitose zu unterbrechen. Auf diese Wirkung von **6** soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

3.3 Die antimittotische Wirkung von Eleutherobin (**6**)

Von den in Kap. I 3.2 vorgestellten Eleuthesiden hat mit Sicherheit Eleutherobin (**6**) die größte Aufmerksamkeit erregt. Dies liegt an der für diese Verbindung berichteten antimittotischen Wirkung, die zwar von den Sarcodictyinen A (**30**) und B (**31**) geteilt wird, bei **6** aber am stärksten ausgeprägt ist.^[26] Im Folgenden sollen daher einige Vorgänge während der Mitose, die Wirkung von Eleutherobin (**6**) auf Mikrotubuli und damit auf die Mitose, sowie Erkenntnisse zum Pharmakophor von Eleutherobin (**6**) vorgestellt werden.

3.4 Mikrotubuli und die Mitose

Während der verschiedenen, streng kontrollierten Stadien des Zellzyklus verdoppelt eine Zelle ihre DNA und teilt sich anschließend. Der Zellzyklus wird dabei in Interphase (bestehend aus G_1 -, S- und G_2 -Phase) und Mitosephase (M-Phase, bestehend aus Prophase, Metaphase, Anaphase, Telophase und Cytokinese) unterteilt (Abb. 7).^[27]

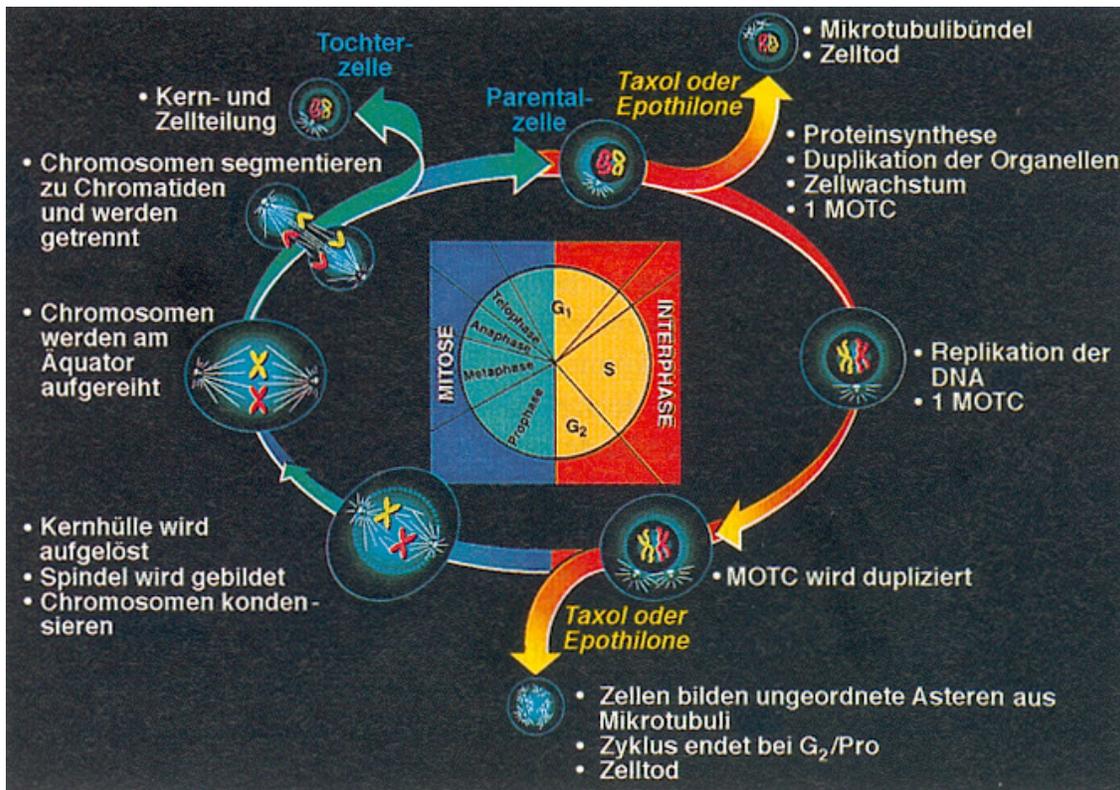


Abb. 7: Zellzyklus nach Nicolaou et al.^[28]

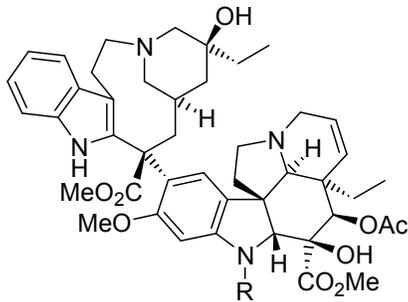
In der G_1 -Phase finden verstärkte Proteinsynthese, eine Verdopplung der Organellen, sowie ein Größenwachstum statt. In der anschließenden S-Phase wird u. a. die DNA verdoppelt und ein sog. Mikrotubuli-organisierendes Zentrum (MOTC) gebildet. Nach weiterer Proteinsynthese in der G_2 -Phase tritt die Zelle unter Bildung von Chromosomenpaaren aus dem duplizierten Chromatin in die Prophase ein. Im Cytoplasma beginnt sich gleichzeitig die sog. Mitosespindel aus wachsenden Mikrotubuli zu bilden (in Abb. 7 als dünne weiße Linien zu erkennen) und die Chromosomenpaare binden, nachdem sich die Zellkernmembran aufgelöst hat, am

Äquator der Zelle auf diesen Mikrotubuli. Während der anschließenden Anaphase werden die Schwesterchromatiden getrennt und entlang der sich verkürzenden Mikrotubuli zu den unterschiedlichen Polen der Zelle bewegt. Während dieses Vorgangs wird die Zelle, ebenfalls unter Mithilfe von Mikrotubuli, verlängert, bis neue Zellmembranen gebildet werden und im Stadium der Cytokinese schließlich zwei identische Tochterzellen entstehen.

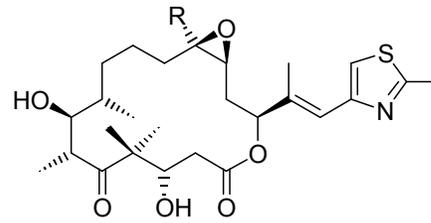
Der Mitosespindel kommt eine wichtige, orientierende Funktion während des Zellzyklus zu. Da diese aus ständig wachsenden und wieder schrumpfenden Mikrotubuli besteht, ist die Dynamik dieser Proteine von besonderer Bedeutung.^[29] Mikrotubuli entstehen durch die Polymerisation von heterodimerem Tubulin, das aus je einer globulären α - und β -Tubulin-Einheiten aufgebaut ist.^[30,31,32] In der Gegenwart von Mg^{2+} , Guanosintriphosphat (GTP) und Mikrotubuli-assoziierten Proteinen (MAPs) lagern sich vorgebildete α - und β -Tubulin-Einheiten zusammen, bis ein kurzer Mikrotubulus entstanden ist. Dann wächst der Mikrotubulus an beiden Enden, allerdings unterschiedlich schnell, durch reversible, nichtkovalente Addition von Tubulin-Heterodimeren. Auf diese Weise werden Schläuche mit einem Durchmesser von 24 nm und einer Länge von bis zu mehreren μm gebildet. Wachstum und Dissoziation der Mikrotubuli werden von gebundenem GTP gesteuert. Dieses hydrolysiert während der Polymerisation zu GDP und Orthophosphat, wobei die Bindung von GDP, ebenso wie tiefe Temperaturen, die Depolymerisation begünstigen.^[28]

3.5 Antimitotische Wirkstoffe

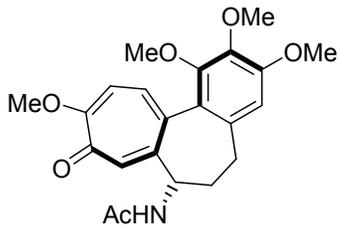
Wie in Abb. 7 dargestellt, kann die Beeinflussung der beschriebenen Dynamik des Auf- und Abbaus der Mikrotubuli durch verschiedene Moleküle zur Unterbrechung des Zellzyklus und damit zum Zelltod durch Apoptose führen.^[28,33] Solche antimitotischen Wirkstoffe sind für die Krebstherapie von größtem Interesse. Zwei wichtige Klassen solcher Moleküle sind bekannt. So wirken die Naturstoffe Vinblastin (**43**), Vincristin (**44**) und Colchicin (**45**) depolymerisierend auf Mikrotubuli,^[34,35] während die Naturstoffe Paclitaxel (**4**), Etoposid (**46**) und B (**47**), Discodermolid (**48**) und Eleutherobin (**6**) stabilisierend wirken (Abb. 8).^[36,37]



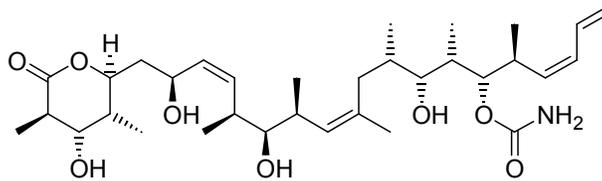
Vinblastin (**43**): R = Me
 Vincristin (**44**): R = CHO



Epothilone A (**46**): R = H
 Epothilone B (**47**): R = Me



Colchicin (**45**)



Discodermolid (**48**)

Abb. 8: Struktur einiger antimittotischer Wirkstoffe.

Paclitaxel (**4**, vgl. Einleitung) ist gegenwärtig in über 60 Staaten als Tumorstoff erhältlich und wird für die Behandlung einer Vielzahl solider Tumoren, die häufig bei Gebärmutter-, Eierstock-, Lungen- und Brustkrebs vorgefunden werden, benutzt.^[38] Die bekannten Nebenwirkungen wie Knochenmarksuppression, Thrombozytopenie, Anämie, Hypotonie, gastrointestinale Beeinträchtigungen etc. und mehr noch die aufgetretenen Resistenzen einiger Tumorzelllinien, machen die Suche nach Stoffen mit demselben Wirkmechanismus wie Paclitaxel (**4**) interessant.^[39]

Die von Höfle und Reichenbach aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isolierten Epothilone A (**46**) und B (**47**) sind in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben.^[40,41] Aus dem Meer sind mit Paclitaxel-ähnlicher Wirkung u. a. das aus dem Schwamm *Discodermia dissoluta* isolierte Discodermolid (**48**),^[42] sowie Eleutherobin (**6**) bekannt.^[26] Tab. 1 zeigt eine Übersicht über die Wachstumshemmung verschiedener Tumorzelllinien durch diese Stoffe.^[37,43]

Zelllinie (Krebsart)	Paclitaxel (4)	Epothilon B (47)	Discodermolid (48)	Eleutherobin (6)	Sarcodictyin A (30)
MCF-7 (Brustkrebs)	2	0.4	2.4	10	300
MCF-7 / ADR	9105	2.92	--	--	--
1A9 (Eierstockkrebs)	4	1	6.5	40	300
1A9PTX22	60	1	13	60	200

Tab. 1: Wachstumshemmung humaner Krebszellen durch antimitotische Wirkstoffe (IC₅₀-Werte [nM]).

Das Wachstum der Brustkrebszelllinie MCF-7 wird durch die aufgeführten Stoffe gehemmt, wobei Eleutherobin (**6**) etwa 30-mal aktiver ist als Sarcodictyin A (**30**) und nur 5-mal weniger aktiv als Paclitaxel (**4**). Die Werte für die P-gp (P-Glycoprotein) überexprimierende Variante MCF-7 / ADR mit eingeschaltetem mdr-1-Gen zeigen, dass Resistenzen gegen **4** vorhanden sein können. Epothilon B (**47**) ist gegen diese Zelllinie allerdings noch sehr aktiv. Die Eierstockkrebszelllinie 1A9 wird ebenfalls durch Eleutherobin (**6**) stärker gehemmt als durch **30**, während **4** und **47** noch aktiver sind. Die durch eine Punktmutation der β -Tubulin-Einheit veränderte 1A9PTX22-Variante zeigt wiederum verstärkte Resistenz gegen Paclitaxel (**4**), während **6** in seiner Wirkung fast unverändert bleibt. Eleutherobin (**6**) kann also als Ausgangsmaterial für die Entwicklung neuer antimitotischer Stoffe dienen.

3.6 Wirkmechanismus und Pharmakophor von Paclitaxel (**4**) und Eleutherobin (**6**)

Paclitaxel (**4**) bindet in einer Stöchiometrie von etwa 1:1 in einer T-förmigen Konformation an eine hydrophobe Tasche des β -Tubulins.^[44,45] Diese Tasche befindet sich in der Nähe des M-Loops, einer für die seitlichen Kontakte zwischen einzelnen Tubulin-Protofilamenten verantwortlichen Struktureinheit des β -Tubulins. Die Konformation des M-Loops wird durch die Bindung von **4** so verändert, dass die seitlichen Kontakte verstärkt und die entstehenden Mikrotubuli gegen Depolymerisation geschützt werden.^[46] Dieselbe Bindungstasche wird auch von Eleutherobin (**6**) und den Epothilonen (**46** und **47**) besetzt, nicht aber von Discodermolid (**48**).^[36] Damit lässt sich die ähnliche Wirkung von **4**, **6**, **46** und **47** sowie die teilweise davon abweichende Wirkung von **48** erklären.^[47]

Um die Erkenntnisse über die Art der Bindung von Eleutherobin (**6**) an β -Tubulin, sowie die bisherigen Untersuchungen zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen^[48] an Eleuthesiden in Einklang zu bringen, wurden zwei unterschiedliche Modelle zum eigentlichen Pharmakophor entwickelt (Abb. 9).

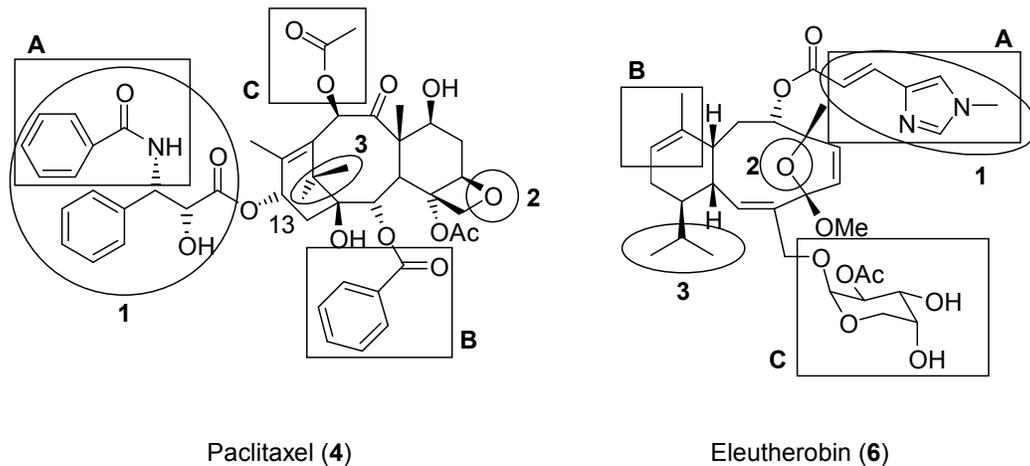


Abb. 9: Pharmakophormodelle nach Ojima et al. (Rechtecke **A**, **B**, **C**) und Giannakakou et al. (Ellipsen **1**, **2**, **3**).

Ojima et al. nutzten zur Ableitung ihres Pharmakophormodells (Rechtecke **A**, **B** und **C** in Abb. 9) berechnete Vorzugskonformationen von **4** und **6**, die sie zur Überlagerung bringen konnten.^[49] Diesem Modell zufolge sollte die Benzoessäureamidseitenkette von Paclitaxel (**4**) mit der Urocansäureseitenkette von Eleutherobin (**6**), die Benzoatfunktion an C2 in **4** mit der Doppelbindung des Cyclohexenteils in **6** und das Acetat an C10 in **4** mit der Arabinoseseitenkette von **6** überlagern. Tatsächlich zeigen in diesen Bereichen veränderte Eleutherobin-Derivate teils deutlich von **6** abweichende Mikrotubuli-stabilisierende Wirkung.^[47] Das von Giannakakou et al. entwickelte Modell kommt zu dem Schluss, dass ebenfalls die C13-Seitenkette von **4** mit der Urocansäureseitenkette überlagern sollte, außerdem aber der Isopropylrest in **6** mit den geminalen Methylgruppen an C15 in **4**, und dass die C4-C7-Sauerstoffbrücke in **6** dem Oxetansauerstoff in **4** entspricht (Ellipsen **1**, **2** und **3** in Abb. 9).^[50] Diese Autoren nutzten Erkenntnisse aus den Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen von Taxanen und Eleuthesiden an Tubulin-Mutanten.

Die erst kürzlich von Heinz et al. berichtete elektronenkristallographische Struktur von an Tubulin gebundenem Epothilon A (**46**) scheint allerdings beiden Pharmakophormodellen zu widersprechen.^[51]

Verschiedene Autoren konnten zudem Derivate von Eleutherobin (**6**) synthetisieren, die zum Teil stark vereinfacht waren und dennoch Mikrotubuli-stabilisierende Wirkung behielten (Abb. 10).

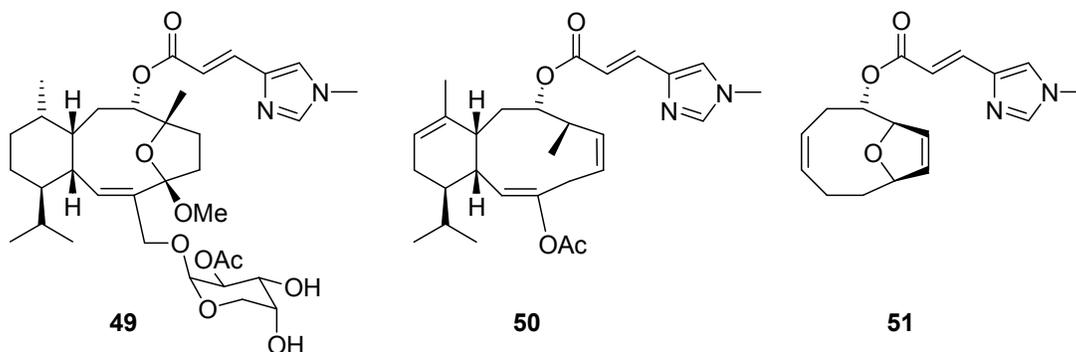


Abb. 10: Eleuthesid-Analoga mit antimittotischer Wirkung.

Besonders interessant ist die Erkenntnis von Britton et al., dass die Doppelbindungen des Cyclohexenteils und des Dihydrofuranteils in Eleutherobin (**6**) reduziert werden können, ohne allzu große Verluste in der Aktivität zu erleiden.^[52] Verbindung **49** hemmt das Wachstum von MCF-7-Zellen mit einem IC_{50} -Wert von 200 nM und ist damit nur 10 mal weniger aktiv als **6** (vgl. Tab. 1), obwohl die beschriebenen Änderungen in dem von Ojima et al. vorgeschlagenen Pharmakophor liegen.

Den von Castoldi et al. bzw. Chiang et al. synthetisierten Verbindungen **50** und **51** fehlt u. a. jeweils einer der drei in den Eleuthesiden vorliegenden Ringe.^[53,54] **50** besitzt keine C4-C7-Brücke mehr, während **51** der gesamte Cyclohexenteil fehlt. Obwohl diese Veränderungen innerhalb der vorgeschlagenen Pharmakophormodelle liegen, zeigen beide Verbindungen gute Mikrotubuli-stabilisierende Wirkung (ED_{90} -Werte: 20 μ M für **50**, 6 μ M für **51**; **4**: 2.5 μ M).

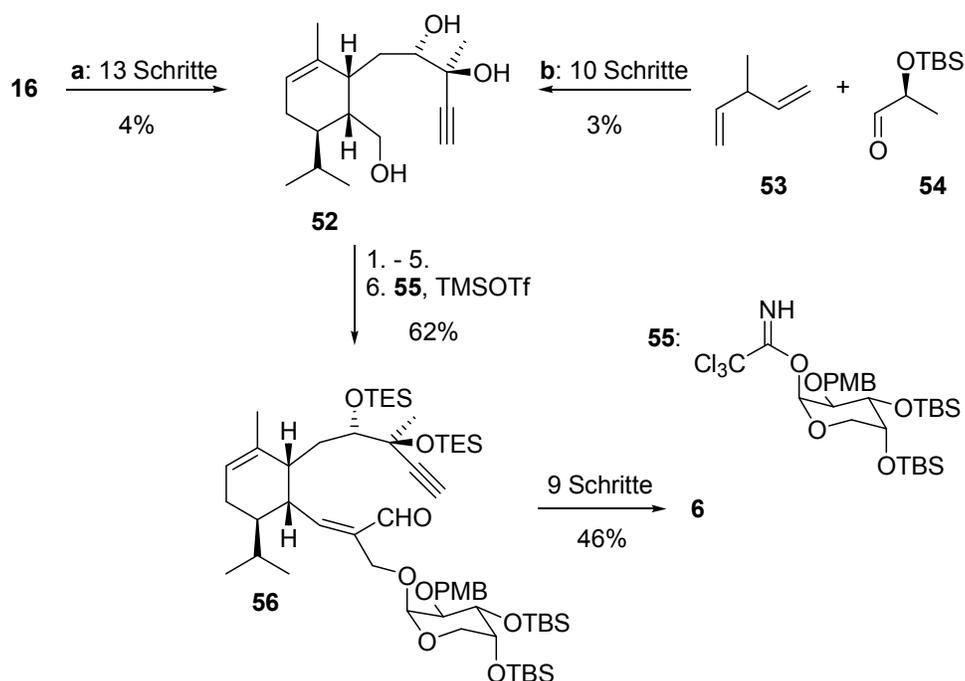
Die vorgeschlagenen Pharmakophormodelle scheinen die Realität also nur ungenügend abzubilden, und es bleibt weiter Raum für die Entwicklung wirksamer Eleutherobin-Analoga.

3.7 Synthesen von Eleutherobin (6)

Die Synthese von Eleutherobin (**6**) und anderer Eleutheside, wie Eleuthosid A (**39**) und B (**40**), sowie der Sarcodictyine A (**30**) und B (**31**), ist Gegenstand einer großen Zahl von Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen. Im Folgenden sollen zunächst die abgeschlossenen Synthesen von **6** vorgestellt werden, gefolgt von einer kurzen Übersicht einiger weiterer Ansätze.

3.7.1 Totalsynthesen von Eleutherobin (6)

Bisher wurden zwei Totalsynthesen von **6** veröffentlicht, die in den Arbeitsgruppen von Nicolaou, bzw. Danishefsky entwickelt wurden.^[55] Zudem konnten in den Arbeitsgruppen von Metz und Gennari formale Totalsynthesen von Eleutherobin (**6**) entwickelt werden. Schema 4 zeigt die Synthese von **6** nach Nicolaou et al., bzw. Ritter und Metz.^[56,57]

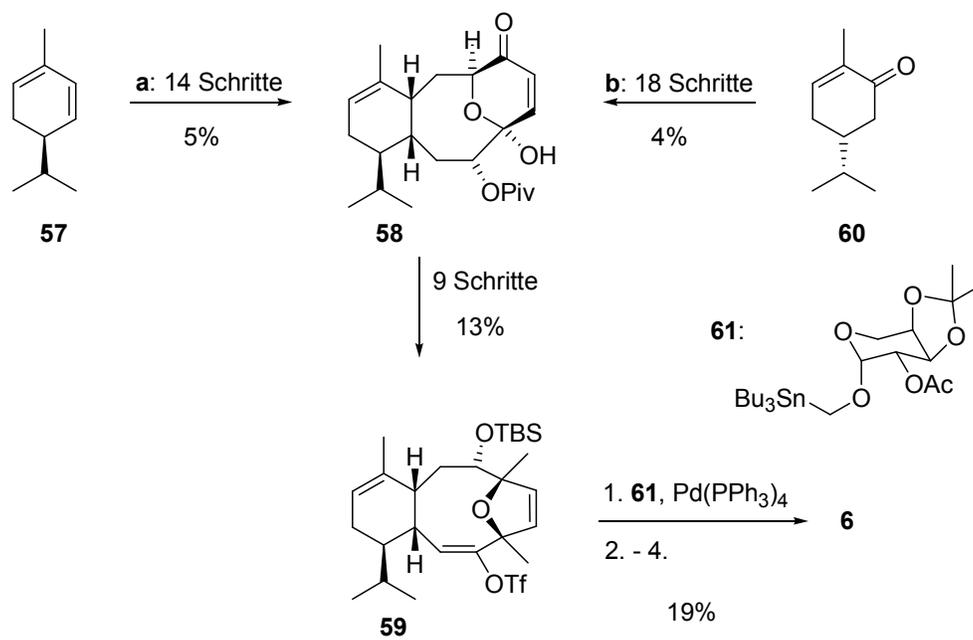


Schema 4: Totalsynthese von **6**, **a**: nach Nicolaou; **b**: nach Metz.

Ausgehend von (S)-Carvon (**16**) gelangten Nicolaou et al. in 13 Stufen zum Triol **52**.^[58] Dabei nutzten sie die Aldoladdition eines Carvon-Derivats an Formaldehyd

(vgl. Kap. II 3.1). Triol **52** konnte ebenfalls von Ritter und Metz, ausgehend von **53** und **54**, in nur 10 Stufen, allerdings in geringerer Ausbeute, synthetisiert werden. Diese Autoren nutzten die Möglichkeit einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Cyclohexensystems in **52**. Dieses wurde anschließend von Nicolaou et al. in 6 Stufen in **56** umgewandelt. Dabei nutzten sie die Schmidt'sche Trichloracetimidatmethode, um die Arabinoseeinheit stereoselektiv einzuführen. Eleutherobin (**6**) konnte schließlich in neun weiteren Schritten, darunter eine intramolekulare Acetylid-Carbonyl-Kupplung zum Aufbau eines 10-gliedrigen Ringes, erhalten werden. Insgesamt wurde **6** über 28 Stufen in einer Gesamtausbeute von 1,1% erhalten.

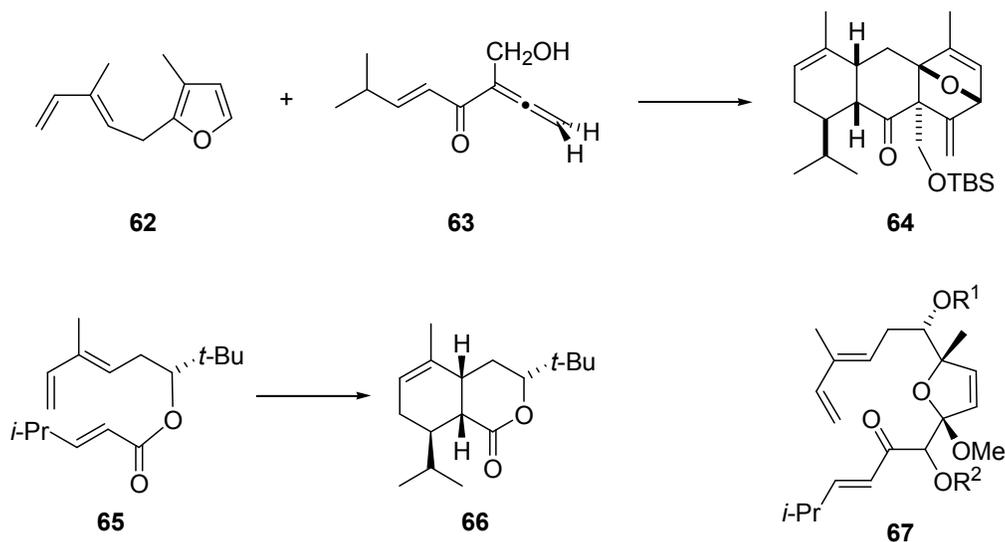
Chen et al. synthetisierten Eleutherobin (**6**) ausgehend von (*R*)-Phellandren (**57**, Schema 5).^[59] Dabei nutzten sie eine intramolekulare Nozaki-Kishi-Kupplung zum Aufbau des Trizyklus **58**, sowie eine Pyranose-Furanose-Umwandlung zur Synthese von **59**.^[60] **58** konnte auch von Castoldi et al. in 18 Schritten aus (*R*)-Carvon (**60**) erhalten werden (Schema 5).^[61] Diese Autoren nutzten eine Metathese-Reaktion zum Aufbau eines 10-gliedrigen Ring-Intermediates. Eleutherobin (**6**) konnte von Chen et al. schließlich in 4 Stufen aus **59** synthetisiert werden. Die Arabinoseeinheit wurde dabei über eine stereoselektive Stille-Kupplung eingeführt. Insgesamt wurde **6** auf diesem Weg in 25 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.1% erhalten.



Schema 5: Totalsynthese von **6**, a: nach Danishefsky; b: nach Gennari.

3.7.2 Weitere Vorschläge zur Synthese von Eleutherobin (6)

Ein häufig beschrittener Ansatz zur Synthese von **6** besteht im Aufbau des Cyclohexenteils durch Diels-Alder-Reaktion (Schema 6).



Schema 6: Diels-Alder Strategien zur Synthese von **6**.

Eine zweifache Diels-Alder-Reaktion von **62** und **63** zum Aufbau des fortgeschrittenen Intermediats **64** beschrieben Winkler et al.^[62] Die intramolekulare Zyklisierung von **65** zum Lacton **66** wurde von Kim et al. und Jung et al. beschrieben.^[63,64] Samaritani et al. wollen schließlich Intermediat **67** zur Synthese von Eleutherobin (**6**) nutzen.^[65]

Die Verknüpfung zweier Bausteine in der in Abb. 11 gezeigten Weise verfolgen Scalabrino et al., die die fortgeschrittene Verbindung **68** synthetisieren konnten, und Carter et al., denen die Synthese von Intermediat **69** gelang.^[66,67]

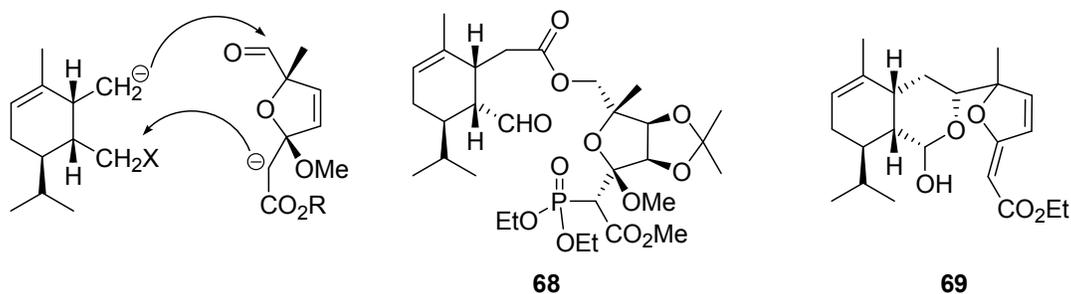


Abb. 11: Syntheserouten von Scalabrino et al. und Carter et al.

Auf den Aufbau des zentralen 9-gliedrigen Ringes beschränken sich die Arbeiten von Chiang et al., die Verbindung **70** durch Claisen-Umlagerung gefolgt von einer Metathese-Reaktion erhalten konnten,^[54,68] Kaliappan et al., die **71** über eine Metathese-Reaktion synthetisierten,^[69] und Sandoval et al., die eine Nozaki-Kishi-Reaktion zum Aufbau von **72** nutzten (Abb. 12).^[70]

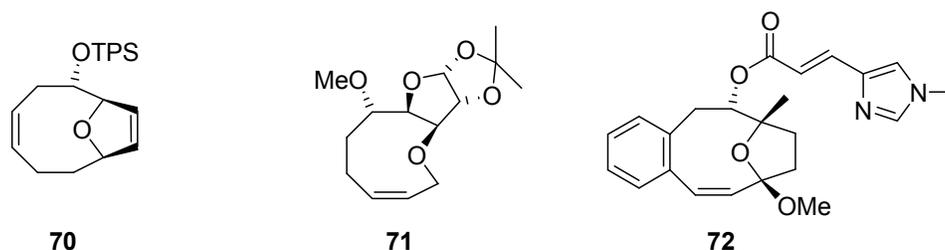
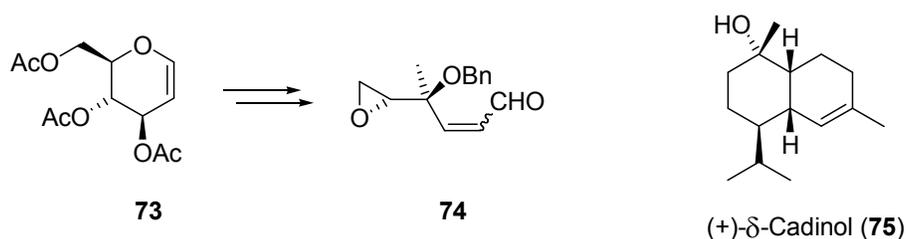


Abb. 12: Syntheseintermediate nach Chiang et al., Kaliappan et al. und Sandoval et al.

Abschließend seien noch die Ansätze von By et al. und Tolstikov et al. erwähnt. Erstere nutzen kommerziell erhältliches, acetyliertes D-Glucal (**73**) zur Synthese von **74** (Schema 7), welches zum Aufbau des Dihydrofuranteils von **6** genutzt werden soll.^[71] Letztere benutzen das aus der sibirischen Pinie *Pinus sibirica* isolierbare (+)- δ -Cadinol (**75**) als Ausgangsmaterial (Schema 7) und spalten die vorhandene Doppelbindung durch Ozonolyse.^[72] Diese Syntheserouten haben allerdings noch nicht zu fortgeschrittenen Produkten geführt.



Schema 7: Synthese von **74** aus acetyliertem D-Glucal (**73**) und Struktur von (+)- δ -Cadinol (**75**).

II Ergebnisse und Diskussion

1 Synthese und kinetische Racematspaltung von rac-Rosiridol (**18**)

Das als Ausgangsmaterial für die Synthese der Osthälfte der Eleutheside in Frage kommende Monoterpen (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**) konnte 1985 erstmals von Kurkin et al. aus der Pflanze *Rhodiola rosea* isoliert werden (Abb. 13).^[73] Manns konnte 1993 aus Blättern der in Brasilien vorkommenden Pflanze *Cunila spiccata* Benth. ein isomeres *iso*-Rosiridol (*iso*-**18**) isolieren, während Knapp et al. Rosiridol (**18**) 1998 aus Blüten der kleinasiatischen Rose *Rosa damascena* Mill. gewinnen konnten.^[74,75] Obwohl über die biologische Aktivität von **18** selbst noch nichts bekannt ist, werden Blätter verschiedener *Cunila* Spezies in der traditionellen brasilianischen Medizin als Mittel gegen fiebrige Erkrankungen der Bronchien genutzt. Zudem kommt **18** als Teilstruktur in komplizierteren, biologisch aktiven Verbindungen wie Xestovanin A (**76**) vor (Abb. 13).^[76]

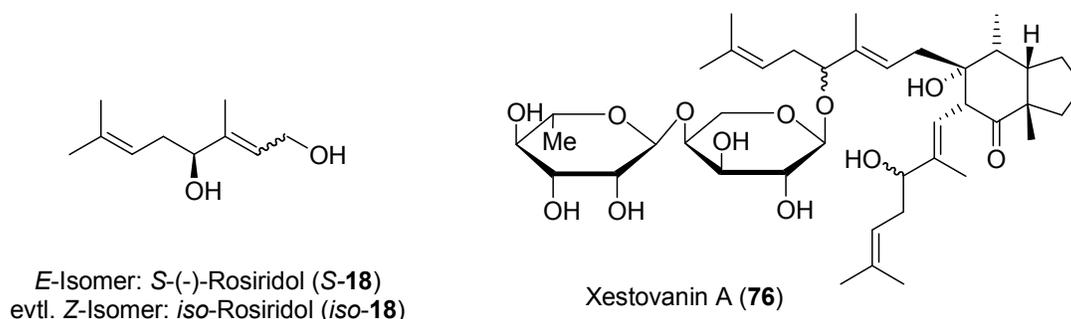


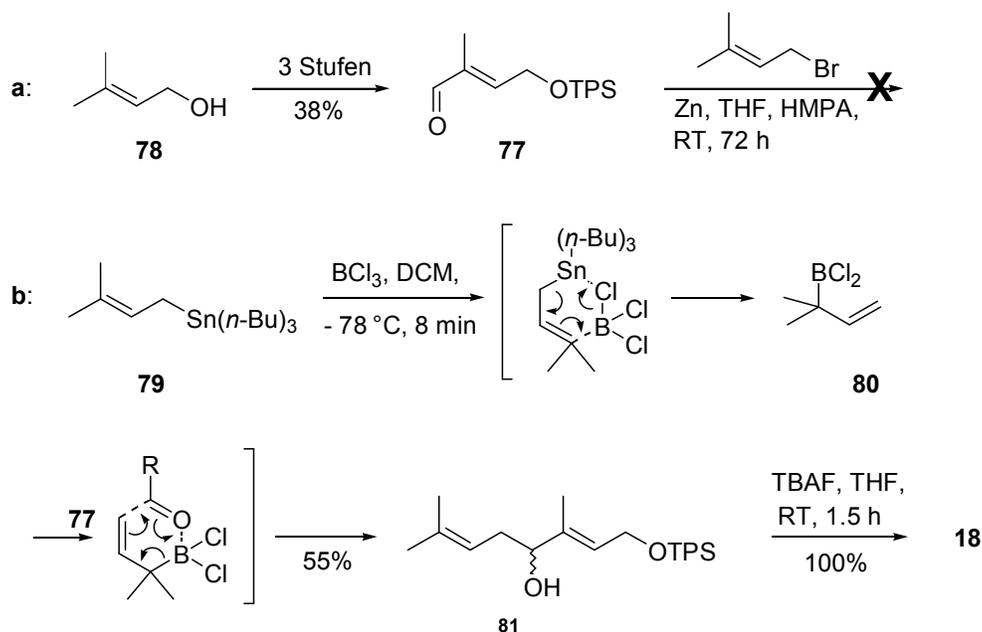
Abb. 13: Strukturen von *S*-(-)-Rosiridol (*S*-**18**), *iso*-Rosiridol (*iso*-**18**) und Xestovanin A (**76**).

Hong et al. zeigten 1998 durch eine Totalsynthese, dass (*S*)-(2*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1,4-diol dem von Kurkin et al. isolierten (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**) entspricht.^[77]

1.1 Synthese von rac-Rosiridol (**18**)

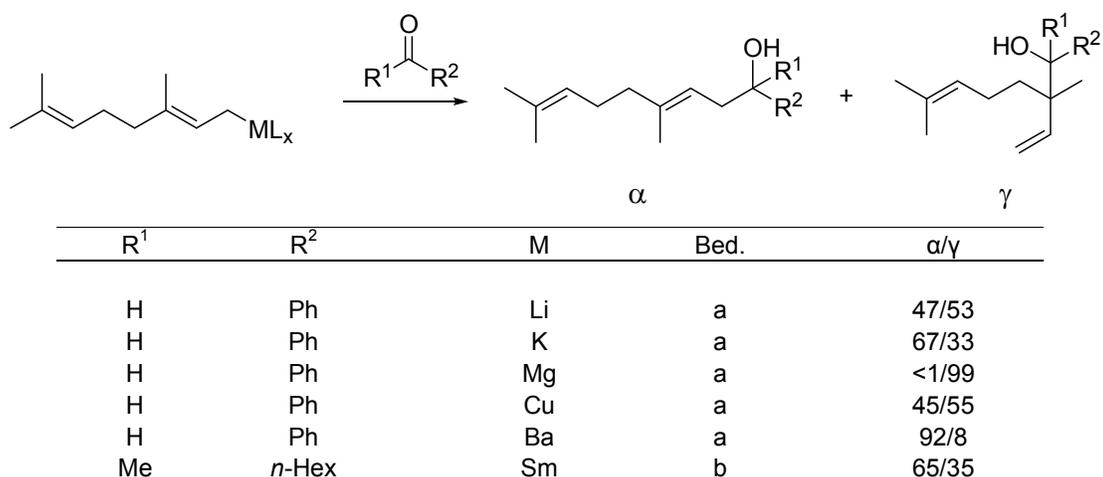
Die von Hong et al. vorgeschlagene Syntheseroute zu **18** über die regioselective Addition einer Prenylzink-Verbindung an Aldehyd **77** konnte aufgrund von zu

geringer Aktivität der Organozinkspezies nicht reproduziert werden (Schema 8).^[77] Stattdessen wurde auf eine von Danishefsky entwickelte Methode zur direkten Prenylierung von Ketonen und Indolderivaten zurückgegriffen.^[78] Dazu wurde der aus Prenol (**78**) in 3 Stufen synthetisierte Aldehyd **77** mit dem Prenylstannan **79** und BCl_3 bei -78°C umgesetzt. Man erhielt, vermutlich über die gezeigte Zwischenstufe **80**, regioselektiv den direkt prenylierten, als Racemat entstehenden Alkohol **81** in 55% Ausbeute (Schema 8). *Rac*-Rosiridol (**18**) konnte nach Abspaltung der TPS-Schutzgruppe mit TBAF in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 8: Synthese von *rac*-Rosiridol (**18**), **a**: nach Hong et al., **b**: diese Arbeit und möglicher Mechanismus der doppelten inversen Prenylierung.

Von besonderer Bedeutung bei der Synthese von **18** war die Wahl der metallorganischen Spezies, die den Prenylrest regioselektiv in einer nukleophilen Addition auf den Aldehyd **77** übertragen sollte.^[79] Viele allylische Metallorganyle liefern ohne weitere Maßnahmen Mischungen von α - und γ -Produkt (wie allylische Li-, K- oder Cu-Verbindungen), oder addieren hauptsächlich unter Wanderung der Doppelbindung an Aldehyde (wie allylische Mg-, Sn- oder Zn-Verbindungen).^[77,80] Allylische Ba- und Sm-Verbindungen können dagegen unter Erhalt der Regiochemie der Doppelbindung addieren (Tab. 2).^[80,81,82]



Tab.2: Regiochemie der Geranylierung von Carbonylen mit verschiedenen metallorganischen Spezies nach Yamamoto et al. und Butsugan et al. Bed.: (a) R-MCl, THF, -78 °C; (b), R-MOPO(OEt)₂, THF, RT.

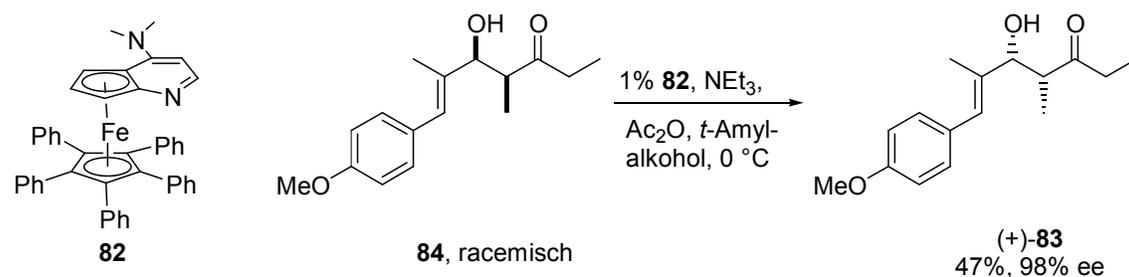
Die hier verwendeten Bedingungen nach Danishefsky ermöglichen eine regioselektive direkte Prenylierung eingesetzter Aldehyde über die intermediäre Transmetallierung des Prenylrestes von Zinn auf Bor und damit über den Weg einer doppelten inversen Prenylierung (Schema 8).

1.2 Kinetische Racematspaltung des sekundären Alkohols **81** mit Fus chiralem DMAP

Der in racemischer Form vorliegende Alkohol **81** sollte durch asymmetrische Acetylierung unter Verwendung des von Fu entwickelten planar-chiralen DMAP-Derivats **82** in einer kinetischen Racematspaltung umgesetzt werden. Die beiden getrennten Enantiomere können anschließend in Bezug auf absolute Stereochemie und erhaltenen *ee* über eine NMR-spektroskopische Analyse der entsprechenden MTPA-Ester (Mosher-Ester) untersucht werden.

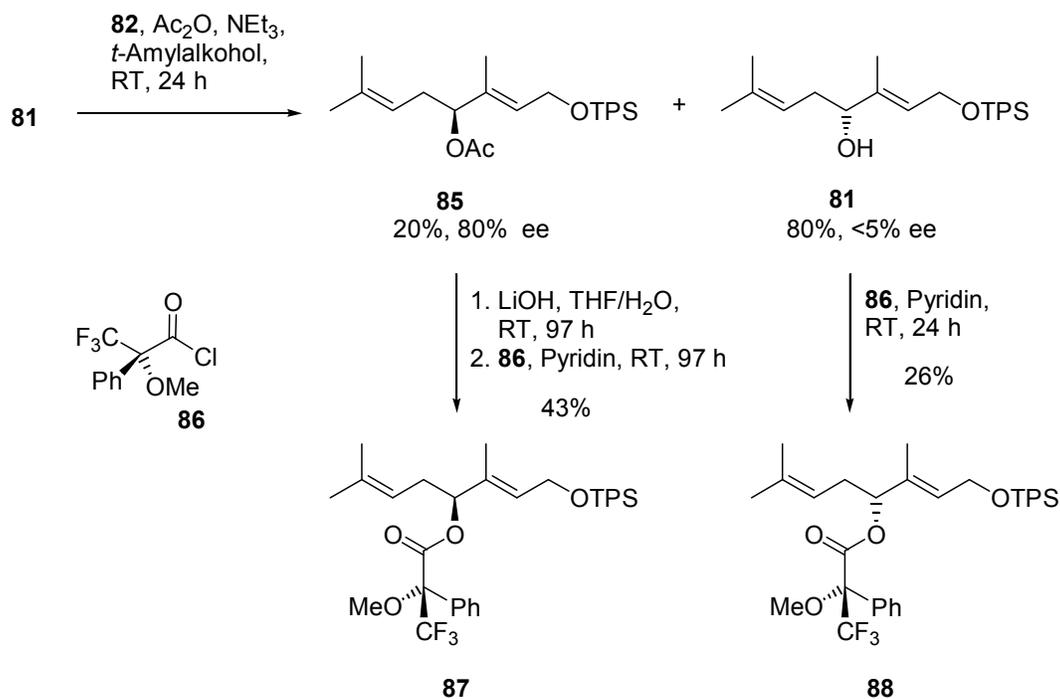
DMAP wird seit über 30 Jahren zur nukleophilen Katalyse u.a. bei Acylierungen, Veresterungen und Makrolactonisierungen verwandt.^[83] Eine von Fu entwickelte planar-chirale Variante **82** des DMAPs konnte zur kinetischen Racematspaltung verschiedener Arylalkylcarbinole, Propargylalkohole und Allylalkohole eingesetzt werden, so auch zur enantiomerenreinen Gewinnung des allylischen Alkohols (+)-**83**, der zur Synthese des antimittotischen Epothilons A (s. Kap. I 3.5) benötigt wurde

(Schema 9). Als besonders angenehm hat sich herausgestellt, dass **82** sowohl luft- als auch feuchtigkeitsstabil ist und nach der Reaktion sowie säulenchromatographischer Reinigung erneut verwendet werden kann.^[84,85]



Schema 9: Planar-chirales DMAP **82** und kinetische Racematspaltung des diastereomerenreinen, racemischen Alkohols **84** nach Fu et al.

Die Umsetzung des einfach TPS-geschützten Alkohols **81** mit Ac_2O , NEt_3 und einer katalytischen Menge **82** lieferte ein einfach zu trennendes Gemisch an enantiomerenangereichertem **85** und **81** (Schema 10).



Schema 10: Kinetische Racematspaltung von **81** und Synthese der Mosher-Ester aus den Produkten.

Bei einem Umsatz von 20% konnte ein ee von 80% für die acetylierte Verbindung **85** und ein ee von ca. 5% für das Edukt **81** erhalten werden. Der Umsatz der Reaktion ließ sich zwar durch Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu 40% steigern, allerdings führte dies zu einem deutlichen Verlust an Enantiomerenüberschuss beider Produkte.

Zur Ermittlung der absoluten Stereochemie und der ee's der Verbindungen **81** und **85** wurden MTPA-Ester beider Moleküle sowie der racemischen Mischung von **81** hergestellt (Schema 10). Reaktion der sekundären Alkoholfunktion in **81** und verseiftem **85** mit (*R*)-MTPA-Chlorid (**86**) lieferte jeweils eine Diastereomerenmischung der Ester **87** und **88**, deren *de* durch Vergleich der Signalintensitäten in den ^1H -NMR-Spektren bestimmt wurde (Abb. 14). Der so ermittelte *de* entspricht dem in der kinetischen Racematspaltung erhaltenen ee.

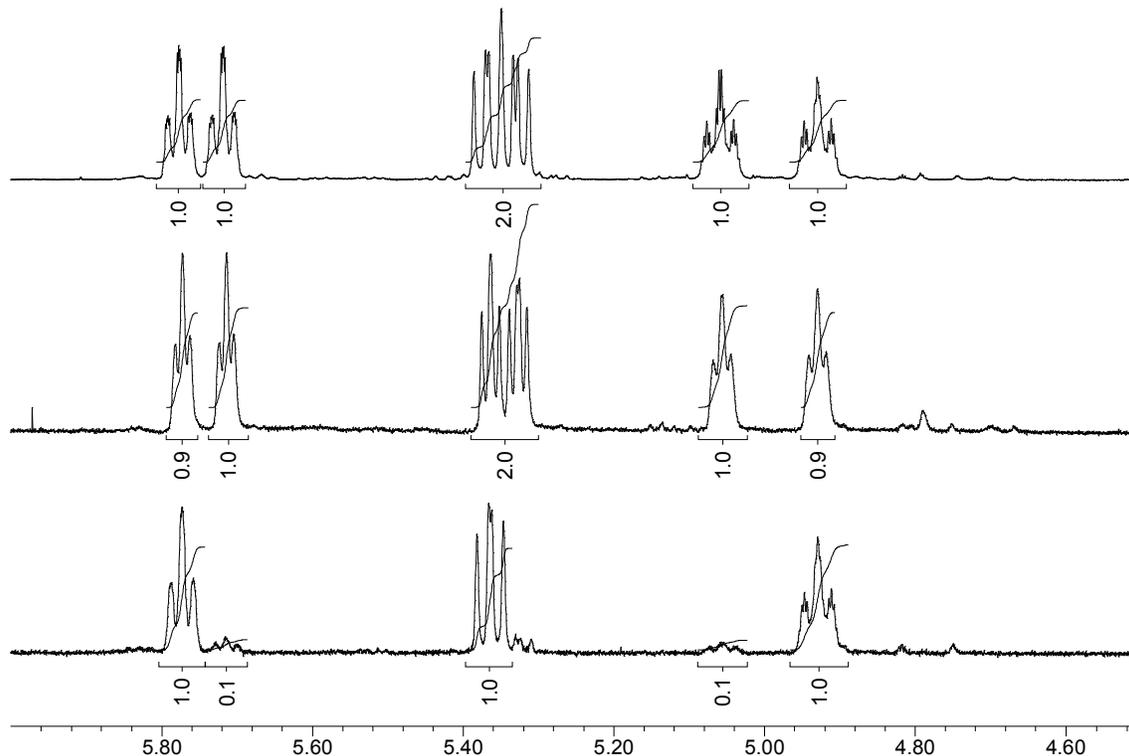


Abb. 14: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der Mosher-Ester von *rac*-**81** (oben), *R*-**81** (Mitte) und verseiftem **85** (unten).

Die erste Spur in Abb. 14 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum einer Mischung der Mosher-Ester **87** und **88** im Verhältnis 1:1, gewonnen durch Veresterung von *rac*-**81**. Die Intensitäten bestätigen das Vorliegen einer 1:1-Mischung. So zeigen die Signale bei 5.72 und 5.78 pm, bzw. 5.06 und 4.93 ppm

jeweils ein Integrationsverhältnis von 1:1, eine genaue Zuordnung dieser Signale findet sich in Tab. 3. Die zweite Spur zeigt dagegen denselben Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Mosher-Esters **88**. Eine Analyse der Integrale liefert ein Verhältnis von 1.0:0.9 und bestätigt das Vorliegen von **88** mit geringem Diastereomerenüberschuss. Die dritte Spur zeigt schließlich einen Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Mosher-Esters **87**. Hier ergibt eine Analyse der Signalintensitäten ein Verhältnis von 10:1 und bestätigt das Vorliegen von **87** mit einem größeren Diastereomerenüberschuss. Hieraus ergeben sich die *ee*'s der zugrunde liegenden Moleküle zu 0% für die racemische Mischung, <5% für **81** und 80% für **85**. Weshalb der *ee* von **81** so gering war, konnte nicht geklärt werden.

Zur Interpretation der NMR-Spektren von Mosher-Estern wird allgemein angenommen, dass es eine Vorzugskonformation der vorliegenden Diastereomeren gibt.^[86,87,88] In dieser Konformation befinden sich die CF_3 -Gruppe, die Carbonylgruppe der Esterfunktion, sowie das Carbinolproton in einer Ebene (Abb. 15). Substituenten, die in dieser Konformation ekliptisch zum Phenylrest stehen, werden abgeschirmt und die entsprechenden Signale im NMR-Spektrum zu höherem Feld verschoben. Substituenten in ekliptischer Anordnung zur MeO-Gruppe werden entschirmt und entsprechend zu tieferem Feld verschoben (Abb. 15).^[86]

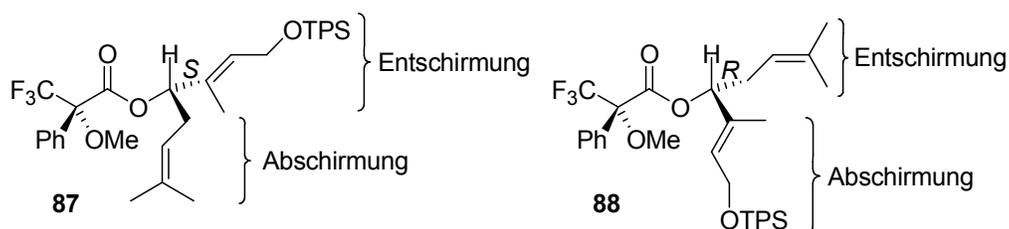


Abb. 15: Abschirmung und Entschirmung in den Vorzugskonformeren der MTPA-Ester **87** und **88**.

Aufgrund dieser Annahmen und der Zuordnung der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *rac*-Rosiridol (**18**), konnten die in Tab. 3 aufgelisteten Zuordnungen der Signale der NMR-Spektren von **87** und **88** getroffen werden.

	Diastereomer 87		Diastereomer 88	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
CHCH ₂ O	4.25	60.5	4.22	60.5
CHCH ₂ O	5.78	128.3	5.72	128.2
CH ₃ CCH	--	133.8	--	129.1
CH ₂ CHO	5.37	81.4	5.33	81.2
CH ₂ CHO	2.44-2.20	31.4	2.51-2.20	31.5
(CH ₃) ₂ CCH	4.93	118.4	5.06	118.8
(CH ₃) ₂ CCH	--	134.8	--	135.0
(CH ₃) ₂ CCH	1.63	17.8	1.70	17.9
(CH ₃) ₂ CCH	1.54	25.7	1.61	25.8
CH ₃ CCH	1.47	12.3	1.34	12.0

Tab. 3: Wichtige ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen von **87** und **88**.

Abgeschirmt werden in Verbindung **87** demnach das Proton (CH₃)₂CCH und beide (CH₃)₂CCH-Gruppen, entschirmt dagegen die Protonen CHCH₂O, CHCH₂O und CH₃CCH. Für Verbindung **88** gilt der gegenteilige Fall. Damit muss Verbindung **87** S-Konfiguration an CH₂CHO besitzen, **88** dagegen R-Konfiguration (vgl. Abb. 15). Verbindung **87** liegt demnach natürliches (S)-Rosiridol (**S-18**) in 80% ee zugrunde, bei **88** (R)-Rosiridol (**R-18**) in 5% ee.

Natürliches (S)-Rosiridol (**S-18**) konnte somit ausgehend von Prenol (**78**), nach kinetischer Racematspaltung, Verseifung und TBAF vermittelter Abspaltung der TPS-Schutzgruppe, über 7 Stufen in 4% Gesamtausbeute und 80% ee erhalten werden. Das R-Enantiomere *ent*-Rosiridol (**R-18**) konnte ebenfalls über 7 Stufen in 16% Gesamtausbeute mit einem ee von ca. 5% erhalten werden, während *rac*-Rosiridol in 21% Ausbeute über 5 Stufen erhalten wurde.

Ein Vergleich der spektroskopischen Eigenschaften mit den Literaturwerten ergab, dass es sich bei dem hier synthetisierten **S-18** um (S)-(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1,4-diol handelte (Tab. 4 und 5).^[73,74,77] Ein Vergleich der Drehwerte ist in Tab. 4 zu finden, CD-Spektren von (S)-Rosiridol (**S-18**) und (R)-Rosiridol (**R-18**) finden sich in Abbildung 17.

	Rosiridol (<i>S</i> - 18)	<i>ent</i> -Rosiridol (<i>R</i> - 18)
Kurkin et al. [73]	$[\alpha]_{20}^D = -7.7$ (c = 1.3 in Aceton)	
Hong et al. [77]	$[\alpha]_{20}^D = -7.1$ (c = 0.4 in Aceton)	
Manns [74]	$[\alpha]_{20}^D = +25$ (in Aceton)	
diese Arbeit	$[\alpha]_{20}^D = -5$ (c = 0.4 in Aceton)	$[\alpha]_{20}^D = +3$ (c = 4.4 in Aceton)

Tab. 4: Optische Drehwerte von natürlichem Rosiridol (*S*-**18**) und *ent*-Rosiridol (*R*-**18**).

Das mit 80% ee erhaltene **18** zeigt einen Drehwert von -5 und ist damit in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Werten von Hong et al. und Kurkin et al. [73,77]

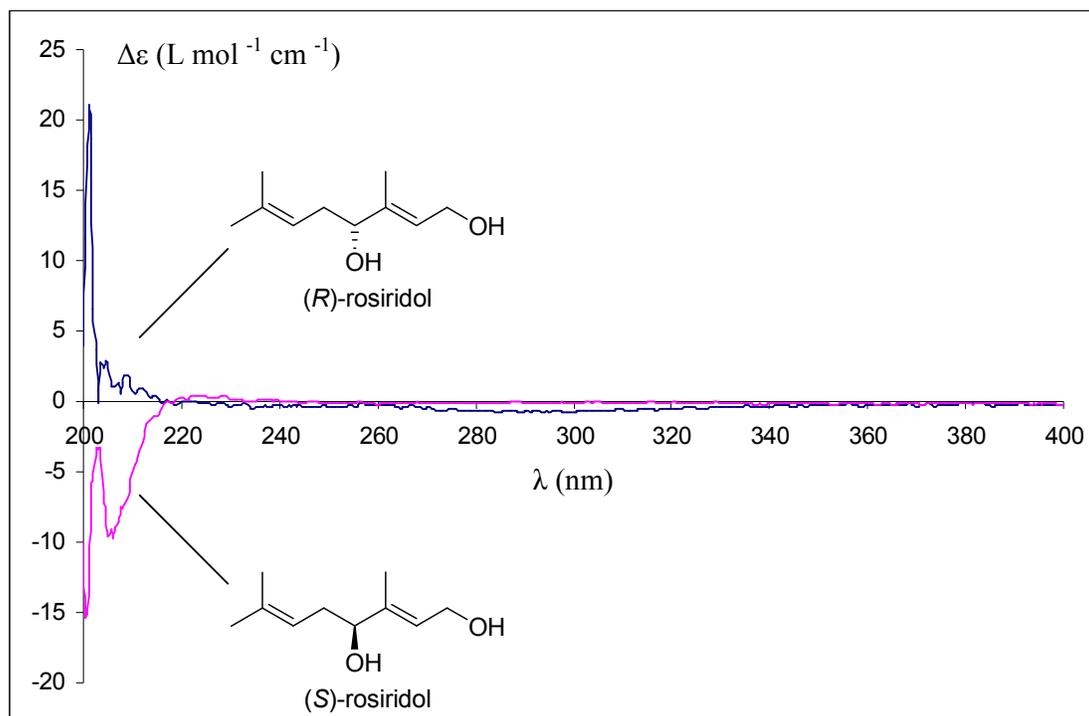


Abb. 16: CD-Spektren von (*R*)-Rosiridol ((*R*)-**18**, 5% ee, obere Linie) und (*S*)-Rosiridol ((*S*)-**18**, 80% ee, untere Linie), jeweils bei einer Konzentration von 0.08 mg/ml in Trifluorethanol.

Die in dieser Arbeit beobachteten NMR-Daten von **18** stimmen ebenfalls mit den von Hong et al. berichteten überein (Tab. 5 und Abb. 17). Eine Differenz von 2.6 ppm kann nur für das quartäre C-Atom CH_3CCH beobachtet werden. Die von Manns beobachtete Verschiebung für das Proton CH_2CHOH weicht dagegen um 0.42 ppm von den hier beobachteten Werten ab. Dies und der von Manns berichtete Drehwert

von +25 zeigen, dass es sich bei der von ihm beschriebenen Verbindung um ein isomeres *iso*-Rosiridol handeln muss, eventuell (2*Z*)-Rosiridol (Abb. 13).

	Hong et al. ^[77]		Manns ^[74]	diese Arbeit	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹ H	¹³ C
CHCH ₂ O	4,21	60,0	4,13/4,18	4,22	59,2
CHCH ₂ O	5,53	125,9	5,57	5,67	124,5
CH ₃ CCH		137,8			140,4
CH ₂ CHO	3,98	76,6	4,44	4,02	76,3
CH ₂ CHO	2,20-2,27	34,0	2,19-2,39	2,24-2,29	34,2
(CH ₃) ₂ CCH	5,09	119,9	5,11	5,11	119,7
(CH ₃) ₂ CCH		134,8			135,3
(CH ₃) ₂ CCH	1,70	25,9	1,78	1,73	25,9
(CH ₃) ₂ CCH	1,62	17,9	1,74	1,69	18
CH ₃ CCH	1,62	12,0	1,66	1,65	12,2

Tab. 5: Vergleich der NMR-Daten von (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**) nach Hong et al., Manns und dieser Arbeit.

NMR-Daten von Kurkin et al. liegen nur für in CCl₄ und C₆D₆ gelöstes **18** vor. Diese Daten, vor allem die chemische Verschiebung des CHOH-Protons von 4.00, bzw. 3.90^[73] legen aber nahe, dass die hier synthetisierte Verbindung mit dem von Kurkin et al. isolierten Rosiridol identisch ist.

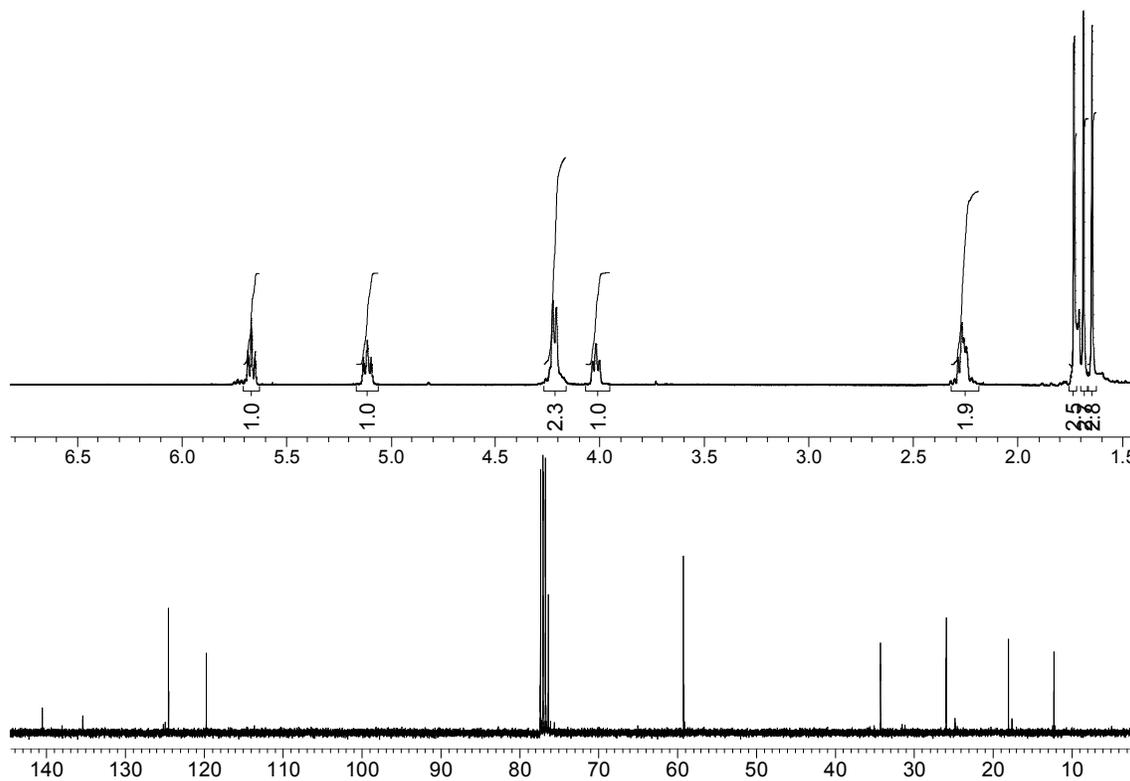
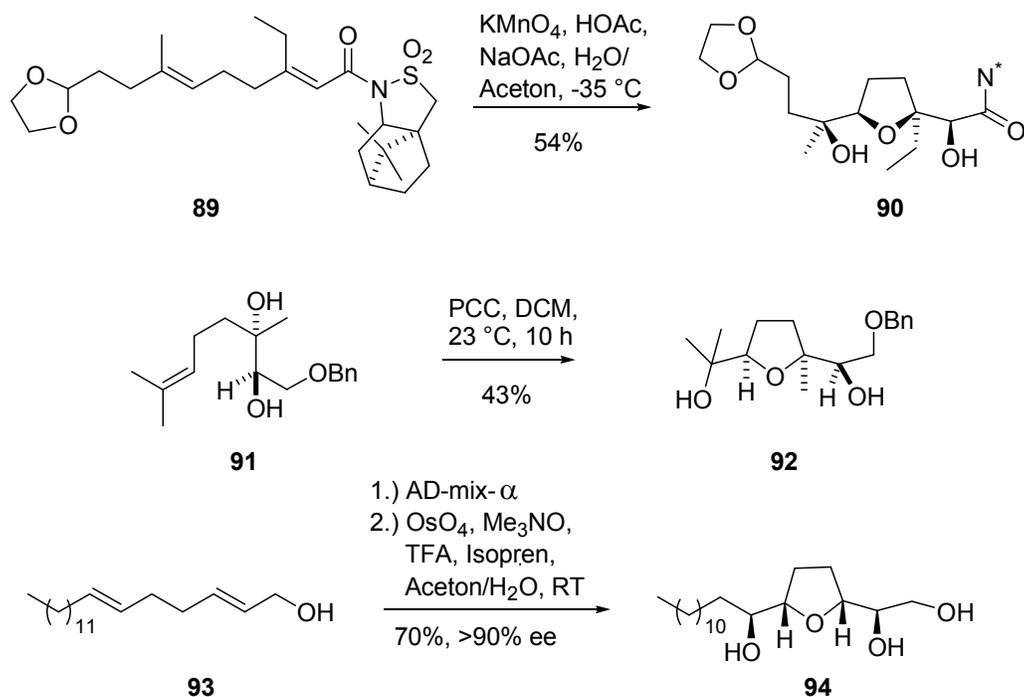


Abb. 17: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**).

2 Oxidative Zyklisierung von 1,5-Dienen

Der Einsatz von KMnO_4 zur Dihydroxylierung von Alkenen wurde bereits 1891 von Wagner beschrieben.^[89] Über 70 Jahre später berichteten Klein et al. von der Möglichkeit, 1,5-Diene mittels KMnO_4 zu *cis*-substituierten Tetrahydrofuransystemen zu zyklisieren.^[90] Die Methode, KMnO_4 unter Zugabe von Benzyltriethylammoniumchlorid in homogener Lösung in Dichlormethan zu verwenden, wurde schließlich von Ogino et al. entwickelt.^[91]

Bei der Synthese des Polyether-Antibiotikums Salinomycin aus *Streptomyces albus* verwandten Brown et al. KMnO_4 zur Oxidation des 1,5-Diens **89** zu **90** (Schema 11).^[92] Auch andere Metalloxide, wie CrO_x , ReO_x oder RuO_x wurden bereits zum Aufbau von Tetrahydrofuranen aus 1,5-Dienen in der Synthese verschiedener Naturstoffe benutzt. Schema 11 zeigt einen Ausschnitt aus der Synthese von Venustatriol aus *Laurencia venusta*, mittels einer Chromoxid vermittelten Reaktion von **91** zu **92**^[93] sowie die enantioselektive oxidative Zyklisierung von **93** zur Synthese eines Vorläufers des Acetogenins (+)-*cis*-Solamin (**94**) mit Osmiumtetroxid.^[94]



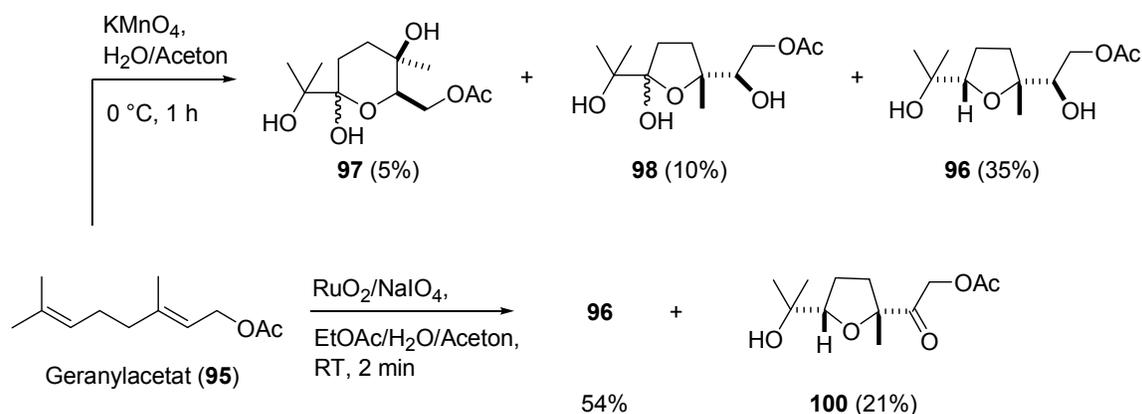
Schema 11: Oxidative Zyklisierungen mit verschiedenen Metalloxiden.

Insbesondere der erstmals von Djerassi et al. beschriebene und von Carlsen et al. verbesserte Einsatz von RuO_4 als Oxidationsmittel, sollte im Vergleich zur Oxidation mit KMnO_4 verbesserte Ausbeuten erbringen.^[95,96,97] Allerdings wurde dieses System in der Naturstoffsynthese bisher kaum eingesetzt.

Daher wurde zunächst die Reaktion von Geranylacetat (**95**) mit KMnO_4 unter den Bedingungen von Klein et al. sowie Ogino et al. untersucht und mit einer RuO_4 -vermittelten Oxidation von **95** unter Bedingungen nach Piccialli et al. verglichen.^[98] Die am besten geeigneten Bedingungen sollten dann zu einer oxidativen Zyklisierung von *rac*-Rosiridol (**18**) genutzt werden und so einen fortgeschrittenen Baustein in der Synthese der Osthälfte der Eleutheside **26** ergeben.

2.1 Oxidative Zyklisierung von Geranylacetat (**95**) mit KMnO_4 und RuO_4

Bei der oxidativen Zyklisierung von Geranylacetat mit KMnO_4 und RuO_4 entstanden in Übereinstimmung mit der Literatur ausschließlich *cis*-substituierte Tetrahydrofurane (Schema 12).^[99]

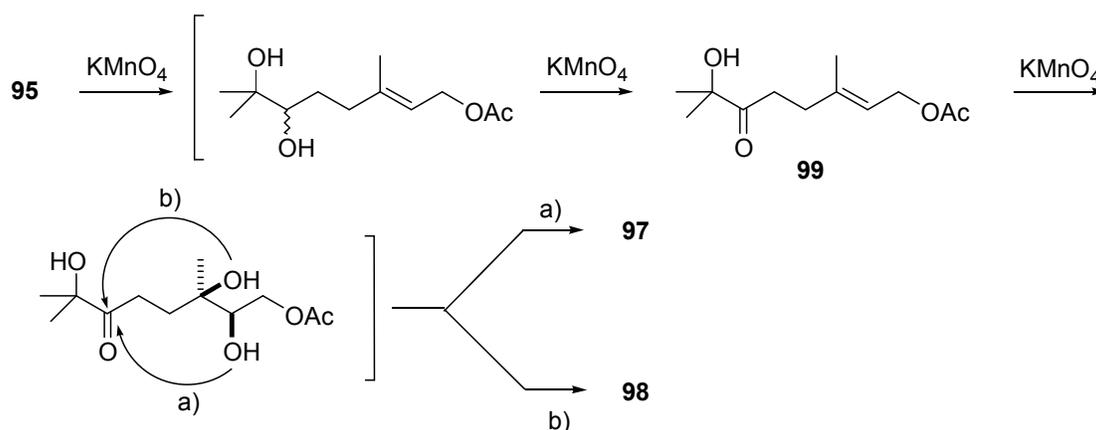


Schema 12: Oxidative Zyklisierungen von Geranylacetat (**95**).

Die Umsetzung von **95** mit KMnO_4 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte in einer Stunde das gewünschte Zyklisat **96** in 35% Ausbeute (Schema 12). Die eher geringe Ausbeute ist dabei nicht auf einen unvollständigen Umsatz, sondern auf Probleme bei der Aufarbeitung und Reinigung der Verbindung zurückzuführen.

Interessanterweise konnten auch die in der Literatur für diese Reaktion bisher nicht beschriebenen halbketalischen Produkte **97** (5% Ausbeute) und **98** (10% Ausbeute)

isoliert werden. Die Bildung dieser Produkte kann durch eine anfängliche Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung von **95**, gefolgt von einer Oxidation zum Acyloin **99** erklärt werden (Schema 13). **99** kann im folgenden Schritt erneut dihydroxyliert werden, um dann entweder zum Tetrahydropyransystem **97** oder zum Tetrahydrofuransystem **98** zu zyklisieren. Ursache für das Auftreten dieser Produkte ist somit eine vorzeitige Hydrolyse der intermediär auftretenden zyklischen Permanganatester (vgl. Schema 14).



Schema 13: Möglicher Mechanismus der Bildung von **97** und **98**.

Eine genaue Zuordnung der NMR-chemischen Verschiebungen von **97** und **98** konnte mittels 2D-NMR-Spektroskopie erfolgen und findet sich in Tab. 6.

	98	97
CH ₃ CO ₂	170.8	170.0
C(OH)O	113.1	110.1
CH ₂ C(OH)CH ₃	84.9	82.6
(CH ₃) ₂ COH	80.3	72.3
CHCH ₂ O	70.3	70.0
CHCH ₂ O	64.0	62.0
CH ₂ CH ₂ C(OH)CH ₃	35.7	30.3
CH ₂ CH ₂ C(OH)CH ₃	32.3	29.0
(CH ₃) ₂ COH	25.5	24.8
(CH ₃) ₂ COH	24.4	23.8
CH ₃ CCH ₂	20.9	22.5
CH ₃ CO ₂	15.7	20.9

Tab. 6: ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen von **97** und **98**.

Im ^{13}C -NMR-Spektren von **97** (Abb. 18) ist das Signal des halbketalischen C-Atoms bei einer für diese Einheit charakteristischen chemischen Verschiebung von 110.1 ppm zu erkennen. Das entsprechende C-Atom von Verbindung **98** besitzt eine chemische Verschiebung von 113.1 ppm und liegt damit ebenfalls in diesem Bereich. Alle anderen in dieser Arbeit synthetisierten Tetrahydrofuransysteme zeigen in diesem Bereich keinerlei Signale.

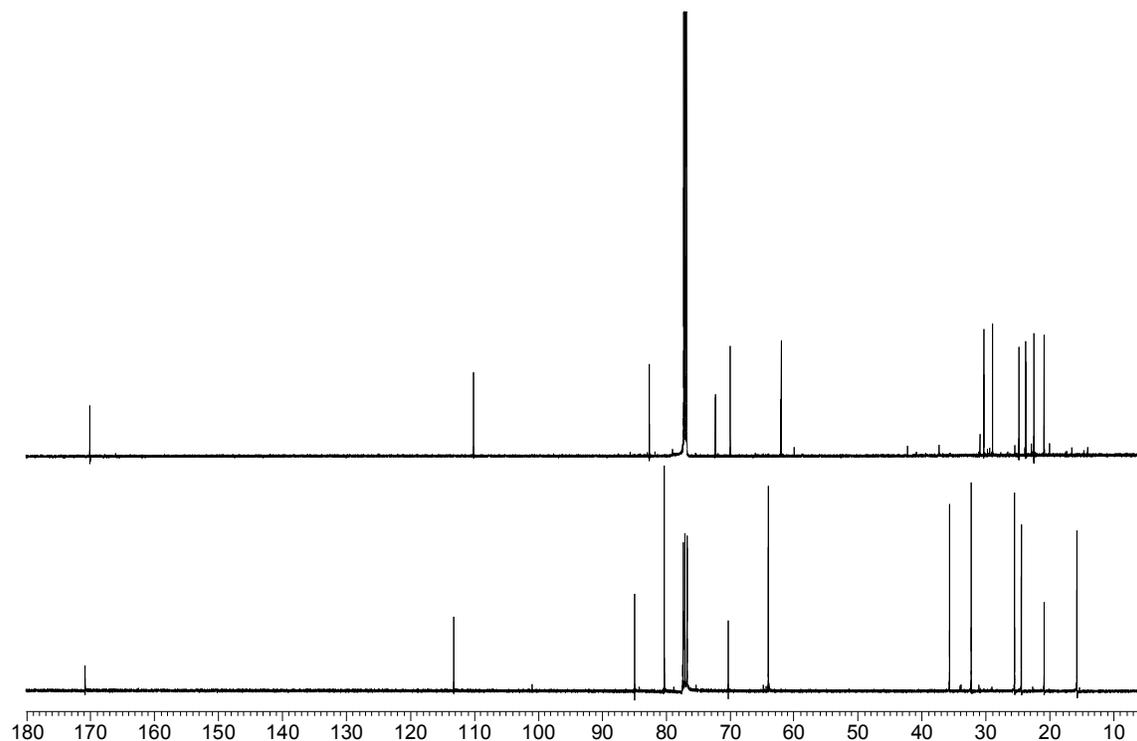


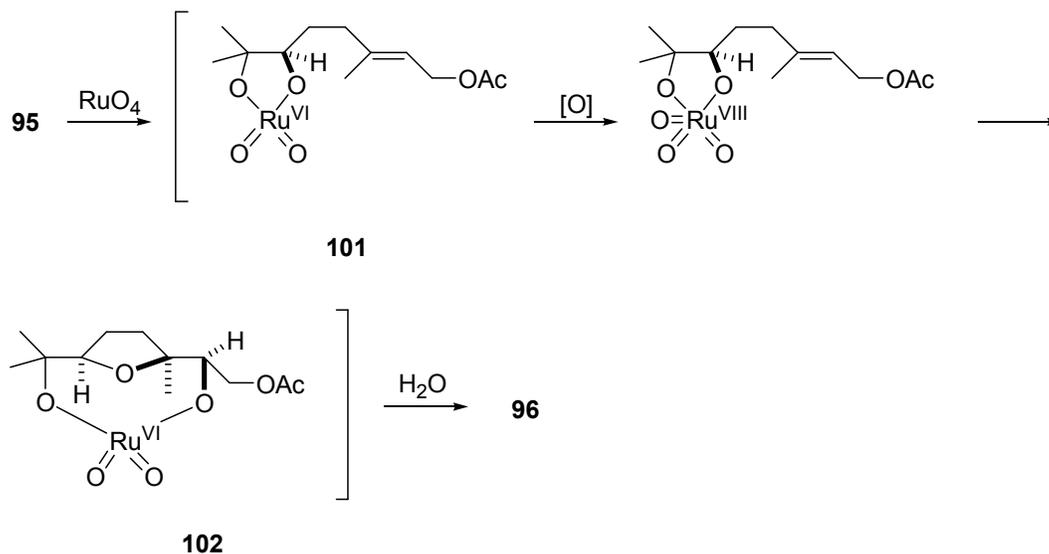
Abb. 18: ^{13}C -NMR-Spektren von **97** (oben) und **98** (unten).

96 konnte ausserdem in einer sehr schnellen Reaktion in 54% Ausbeute aus Geranylacetat (**95**) durch Umsatz mit RuO_4 erhalten werden (Schema 12). Einziges Nebenprodukt der Reaktion war die zum Keton überoxidierte Verbindung **100**, die bei Bedarf zum entsprechenden Alkohol reduziert werden könnte.

Alle Produkte dieser Reaktionen entstehen als Racemate. Die relative Stereochemie ergibt sich aber zwangsläufig aus der *syn*-selektiven Dihydroxylierung der entsprechenden Doppelbindungen durch das jeweilige Oxidationsmittel (Schema 14) und konnten durch eine Einkristallstruktur von **96** belegt werden (s. kristallographischer Anhang).

Der in Schema 14 gezeigte Mechanismus wurde von Albarella et al., basierend auf einem für die KMnO_4 -vermittelte Oxidation von 1,5-Dienen von Wolfe et al.

gemachten Vorschlag entwickelt.^[100,101] [2+3]-Zykloaddition von RuO_4 an **95** ergibt demnach den Ruthenium-(VI)-Diester **101**, der anschließend durch NaIO_4 zur Ru-(VIII)-Spezies oxidiert wird. Dieses Intermediat könnte dann die zweite Doppelbindung angreifen und Ruthenium-(VI)-Diester **102** bilden, dessen Hydrolyse schließlich zum racemischen Produkt **96** führt.



Schema 14: Möglicher Mechanismus der RuO_4 -katalysierten oxidativen Zyklisierung.

Da die Reaktion mit RuO_4 bessere Ausbeuten an **96**, neben dem überoxidierten Tetrahydrofuran **100** keine weiteren Produkte und zudem eine erheblich vereinfachte Möglichkeit der Aufarbeitung bot, wurde dieses System für alle weiteren Versuche zur oxidativen Zyklisierung benutzt.

Eine Übersicht über die untersuchten Bedingungen der oxidativen Zyklisierung von **95** bietet Tab. 7.

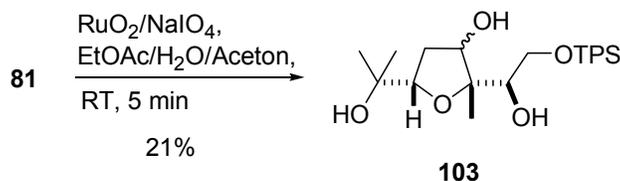
Bedingungen	T	t	isolierte Produkte (Ausbeute)
KMnO ₄ (1,4 Äq) ^a	0 °C	1h	97 (5%), 98 (10%), 96 (35%)
KMnO ₄ (2,7 Äq) ^a	0 °C	1h	97 (1%), 98 (11%), 96 (12%)
KMnO ₄ (1,5 Äq) ^b	0 °C	30 min	--
RuO ₄ (0,04 Äq) ^c	RT	2 min	96 (54%), 100 (21%)
RuO ₄ (0,04 Äq) ^c	RT	30 min	96 (45%), 100 (22%)

Tab. 7: Oxidative Zyklisierung von Geranylacetat (**95**) unter verschiedenen Bedingungen: (a) Klein et al.^[90] (b) Ogino et al.^[91] (c) Piccialli et al.^[97]

Es fällt auf, dass eine Erhöhung der Menge an KMnO₄ nicht zu höheren Ausbeuten führte. Die Ausbeute an **96** nahm im Gegenteil sogar ab, während die Ausbeute der Halbketale **97** und **98** nahezu unverändert blieb (Tab. 7). Die Verwendung des von Ogino et al. beschriebenen homogenen Systems lieferte keine isolierbaren Produkte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit bei der RuO₄-vermittelten Reaktion führte ebenfalls nicht zu höheren Ausbeuten. Die Menge an isolierbarem **96** nahm sogar leicht ab. Allerdings konnte auch keine nennenswerte Zunahme an gebildetem überoxidiertem Produkt **100** beobachtet werden.

4.2 Oxidative Zyklisierung von TPS-geschütztem *rac*-Rosiridol (**81**)

Die in Kap. II 1.1 beschriebene TPS-geschützte Verbindung **81** wurde unter den oben beschriebenen Bedingungen der RuO₄-vermittelten oxidativen Zyklisierung umgesetzt (Schema 15).



Schema 15: Oxidative Zyklisierung von **81**.

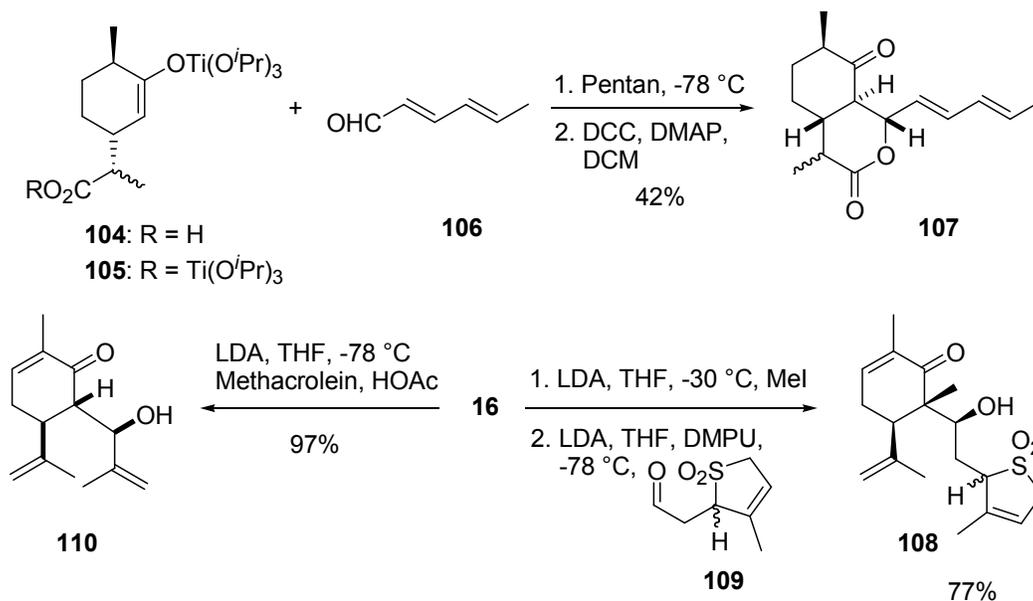
Das gewünschte *syn*-substituierte Produkt **103** konnte in 21% Ausbeute als Gemisch von Diastereomeren isoliert werden. Überoxidierte Produkte wurden bei dieser Reaktion nicht gefunden. Damit steht ein fortgeschrittener Synthesebaustein für die Osthälfte von Eleutherobin (**6**) zur Verfügung.

3 Synthese von 1,2- bzw. 9,10-seco-Cladiellanen

Die Struktureinheit eines 1,2-, bzw. 9,10-seco-Cladiellans ist, wie in Kap. I 2 beschrieben, ein wichtiges Etappenziel bei der geplanten Synthese des Eleutherobin-Grundkörpers **26**. Seco-Cladiellane kommen selbst allerdings nicht als Struktureinheit in Naturstoffen vor (vgl. Biosynthese der Eleutheside in Kap. I 3.1).

3.1 Versuche zur Synthese von 9,10-seco-Cladiellanen

Das in Kap. I 2 (Schema 1) gezeigte 9,10-seco-Cladiellan **14** sollte zunächst wie beschrieben über eine Aldolreaktion von (*S*)-Carvon (**16**) mit einem geeigneten, von Geraniol (**17**) abgeleiteten Elektrophil synthetisiert werden. Der Einsatz von unterschiedlich derivatisiertem Carvon als Nukleophil ist in der Literatur bei mehreren Totalsynthesen von Naturstoffen beschrieben (Schema 16). Über die Verwendung von (*S*)-Carvon (**16**) in Michael-Reaktionen und die Schwierigkeiten bei dieser Reaktion berichteten zudem Baranovsky et al. bei ihrer Synthese von Cadienanen.^[102]



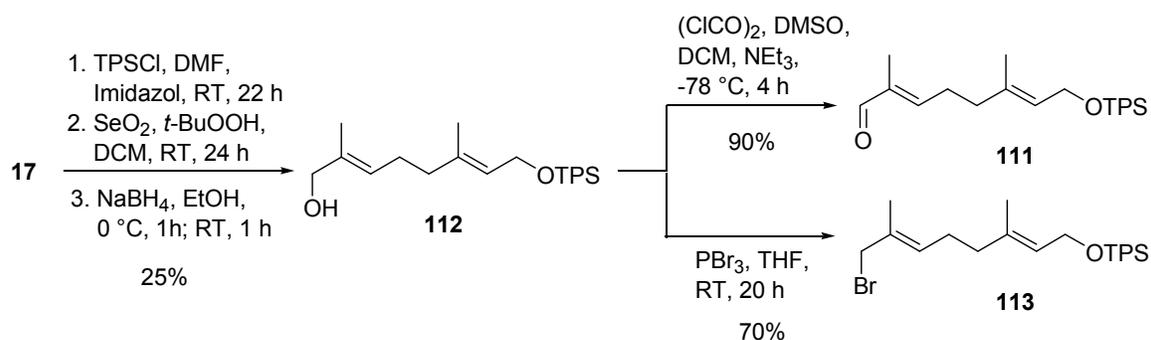
Schema 16: Carvon-Derivate als Nukleophile in Aldolreaktionen.

Turos et al. konnten das (*R*)-Dihydrocarvonderivat **105** mit dem Aldehyd **106** in 42% Ausbeute zum laktonisierten Aldoladditionsprodukt **107** umsetzen (Schema 16).^[103]

Dieser Bicyklus war eine wichtige Zwischenstufe ihrer Synthese des Pilzgiftes Equisetin aus *Fusarium equiseti*. Shing et al. gingen dagegen bei ihrer Synthese des Terpens (+)-Quassin aus Pflanzen der Familie Simaroubaceae von (*S*)-Carvon (**16**) aus. Sie erhielten den Vorläufer einer Diels-Alder-Reaktion **108** in 77% Ausbeute nach einfacher α -Alkylierung, gefolgt von einer Aldoladdition mit dem Aldehyd **109** (Schema 16).^[104] Die Umsetzung von (*S*)-Carvon (**16**) mit α -verzweigtem Methacrolein in einer Aldoladdition zum Produkt **110** (97% Ausbeute, Schema 16), nutzten Chai et al. in ihrem Ansatz zum Aufbau des Grundkörpers von Eunicellin-Diterpenen.^[105] Wie bereits in Kap. I 3.7.1 (Schema 4) beschrieben, benutzten Nicolaou et al. ein Carvon-Derivat als Nukleophil in ihrer Synthese der Sarcodictyine, Eleutheside und von Eleutherobin (**6**).^[56]

Der für die in dieser Arbeit geplanten Aldoladdition benötigte Aldehyd **111** wurde wie in Schema 17 gezeigt über drei Schritte, bestehend aus Schützung, allylischer Oxidation und Swern-Oxidation, in 23% Gesamtausbeute aus Geraniol (**17**) synthetisiert. Bei der allylischen Oxidation mit SeO_2 werden überwiegend (*E*)-Allylalkohole gebildet sowie, aufgrund des elektrophilen Charakters des En-Reaktionsschrittes, die auf der höher substituierten Seite der Doppelbindung oxidierten Produkte.^[106] Die anschließende Reaktion mit NaBH_4 reduzierte den bereits entstandenen Aldehyd **111** zum Alkohol **112**, was die Reinigung stark vereinfachte.

Für den Versuch der nukleophilen Substitution durch ein Carvon-Derivat wurde außerdem das Bromid **113** in einer Ausbeute von 70% durch PBr_3 -vermittelte Substitution aus Alkohol **112** dargestellt (Schema 17). Eine ähnliche Substitution wurde im Rahmen der bereits erwähnten Synthese von (+)-Quassin verwandt (Schema 16).^[104]

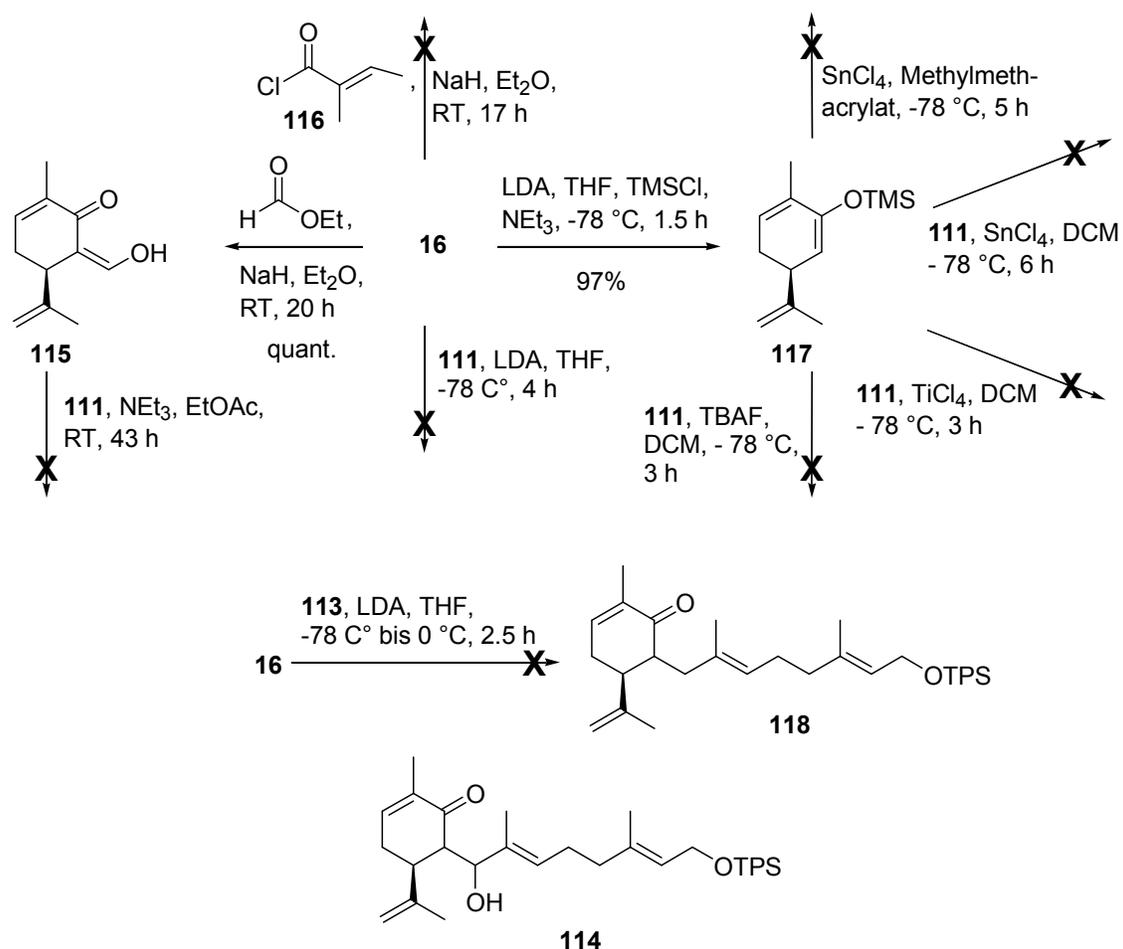


Schema 17: Synthese der Elektrophile **111** und **113**.

Keines dieser Elektrophile konnte unter den untersuchten Bedingungen mit **16** zum gewünschten 9,10-*seco*-Cladiellan **114** umgesetzt werden (Schema 18).

Wie in Schema 18 dargestellt, konnte **16** nach einer Vorschrift von Turner et al. mit Ameisensäureethylester in quantitativer Ausbeute zum α -Hydroxymethylenderivat **115** umgesetzt werden.^[107] Nachfolgende Umsetzung mit **111**, in Anlehnung an die Synthese von Helminthosporal aus dem Pilz *Helminthosporium sativum* nach Corey et al.,^[108] lieferte allerdings kein Produkt (Schema 18). Die in Anlehnung an diese Vorschriften erfolgte Umsetzung von (*S*)-Carvon (**16**) mit Tiglinsäurechlorid (**116**) (Schema 18) lieferte ebenfalls kein Produkt.

Auch bei der direkten Addition des Lithiumenolats von **16** an **111** nach der erwähnten Vorschrift von Chai et al. konnten nur die Edukte zurückgewonnen werden (Schema 18).^[105]

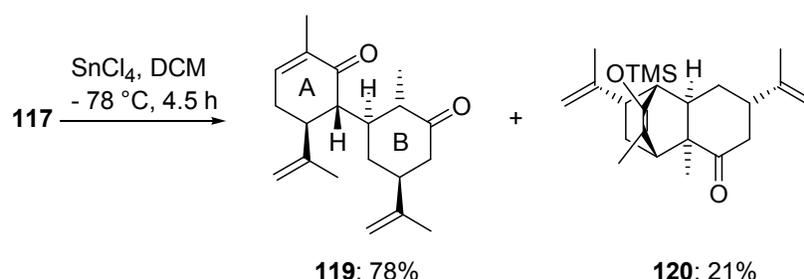


Schema 18: Versuche zur Synthese eines 9,10-*seco*-Cladiellans aus (*S*)-Carvon (**16**) und Struktur der gewünschten Produkte **114** bzw. **118**.

Schließlich wurde versucht, das in 97% Ausbeute aus **16** erhaltene TMS-stabilisierte Enolat **117** unter Bedingungen nach Mukaiyama mit dem Aldehyd **111** umzusetzen.^[109] Die Verwendung von Sn-basierenden Lewis-Säuren in Mukaiyama-Aldolreaktion wurde bereits von Mukaiyama et al. beschrieben.^[110] Zhu et al. verwendeten dagegen TiCl₄ bei ihrer Synthese von Epothilon A.^[111] Die Reaktion des Silylenolethers **117** mit dem Akzeptor **111** unter diesen Bedingungen führte allerdings ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **114** (Schemata 18 und 19). Auch die Reaktionen von **117** mit Methylmethacrylat und SnCl₄ bzw. mit **111** unter Spaltung des TMS-Ethers mit TBAF lieferten keine isolierbaren Produkte.

Bei der Umsetzung des Lithiumenolats von **16** mit dem Bromid **113** nach Shing et al. konnte das gewünschte 9,10-*seco*-Cladiellan **118** ebenfalls nicht erhalten werden (Schema 18).^[104]

Zwei interessante Dimere des (*S*)-Carvons (**16**) konnten aber nach der Umsetzung des TMS-Enolats **117** mit SnCl₄ bei tiefer Temperatur isoliert und charakterisiert werden (Schema 19).



Schema 19: Synthese des Michael-Addukts **119** und des Diels-Alder-Produkts **120**.

In umsatzbereinigten 78% Ausbeute konnte Verbindung **119** gewonnen werden, die durch Dimerisierung von (*S*)-Carvon (**16**) in einer Michael-Addition gebildet wurde. Die stereochemische Untersuchung dieser Verbindung erfolgte über die relevanten Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum von **119**, sowie mittels NOESY-Spektroskopie (Abb. 19). Durch die *trans*-Anordnung von Isopropyliden-Rest und Alkylsubstituent in Ring A, sowie die *trans*-Anordnung von Methylgruppe und Alkylrest in Ring B, sollten im ausschließlich gebildeten Diastereomeren **119** die sterischen Wechselwirkungen zudem besonders niedrig sein.

Im NOESY-Spektrum von **119** (Abb. 19) erkennt man Korrelationen zwischen den Protonen der Isopropyliden-Gruppe bei 1.63 ppm und dem Methinproton bei ca. 2.56 ppm, sowie der Methylgruppe bei 1.04 ppm und dem Methinproton bei 1.65 ppm. Die

dazugehörigen Kopplungen sind in Abb. 20 dargestellt. Die Isopropyliden-Gruppe und das Proton bei 2.56 ppm befinden sich demnach ebenso in *syn*-Stellung zueinander wie die Methylgruppe bei 1.04 ppm und das Methinproton bei 1.65 ppm. Das Fehlen jeglicher Korrelation zwischen den Protonen bei 1.65 und 3.32 ppm, sowie 1.65 und 2.56 ppm zeigt zudem die *anti*-Stellung dieser Protonen an. Da die *S*-Konfiguration der Isopropyliden-Gruppe durch das Edukt vorgegeben ist, kann die absolute Stereochemie aller Zentren aus diesen Informationen bestimmt werden (Abb. 20).

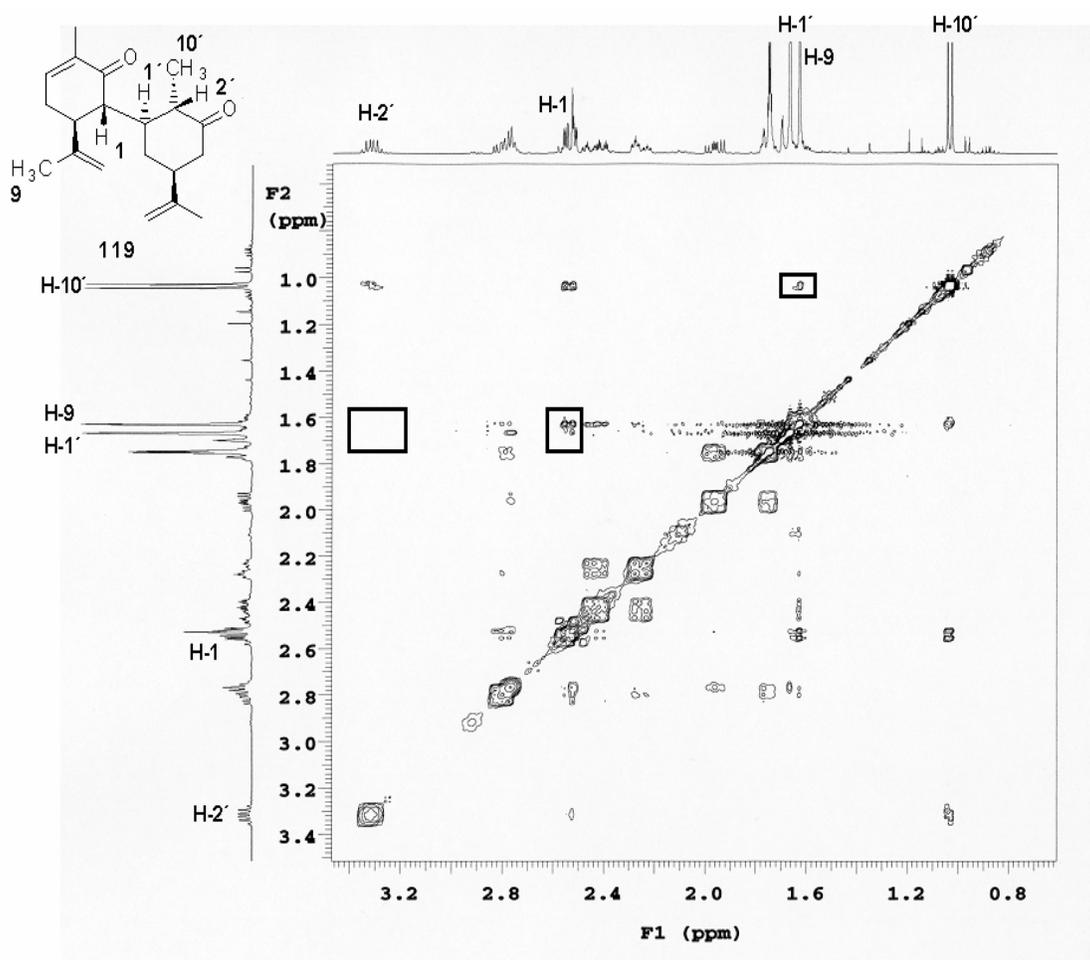


Abb. 19: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **119** (wichtige Korrelationen sind eingerahmt).

Die bei dieser Reaktion durch Diels-Alder-Dimerisierung zwischen dem elektronenreichen Dien **117** und dem elektronenarmen Dienophil **16** entstandene zweite Verbindung **120** konnte nach Umsatzbereinigung in einer Ausbeute von 21% erhalten werden. Über eine Diels-Alder-Reaktion von (*S*)-Carvon (**16**) berichteten auch Shing et al.^[112]

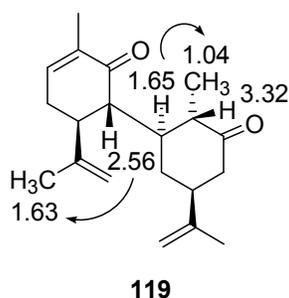
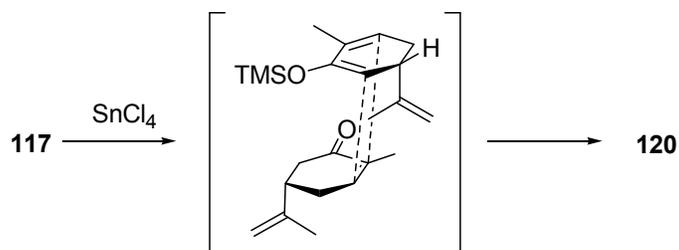


Abb. 20: Wichtige NOESY-Korrelationen in **119**.

Im Fall von Verbindung **120** erfolgte die stereochemische Zuordnung ebenfalls durch Analyse des NOESY-Spektrums. Die Regiochemie konnte zudem durch HMBC-Spektroskopie eindeutig bewiesen werden. Die bevorzugte Bildung genau dieses Diastereomeren kann zudem über eine Betrachtung des vermuteten Übergangszustandes dieser Diels-Alder-Reaktion erklärt werden. Das beobachtete Produkt **120** wird dabei über den durch sterische Wechselwirkungen am wenigsten belasteten *endo*-artigen Übergangszustand gebildet (Schema 20).^[113]

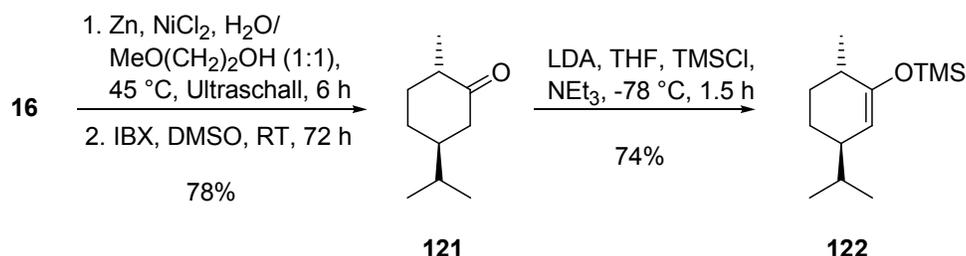


Schema 20: Möglicher Übergangszustand bei der Bildung des Diels-Alder-Produkts **120**.

Die Isolierung des Michael-Adduktes **119** warf nun zwei Fragen auf: Ist ein Tetrahydrocarvon-Derivat für die Aldoladdition besser geeignet? Und kann die gewünschte C-C-Bindungsknüpfung über eine Michael-Addition an einen geeigneten Akzeptor erfolgen?

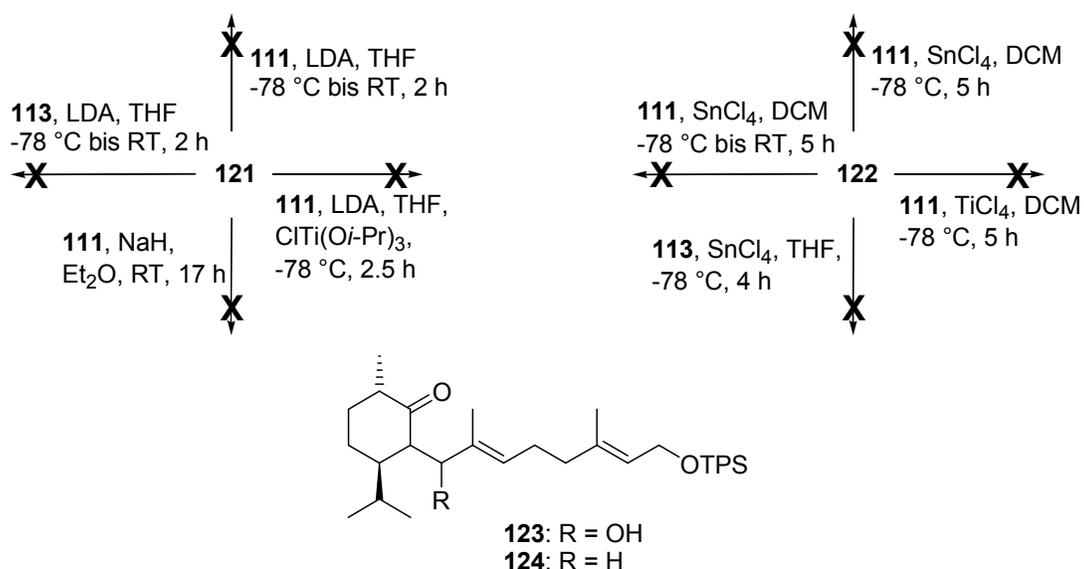
Zur Beantwortung der ersten Frage wurden zunächst (*S, S*)-Tetrahydrocarvon (**121**) und der davon abgeleitete Silylenolether **122** synthetisiert (Schema 21). Beide Verbindungen kommen als Akzeptoren in einer Michael-Addition, sowie als Diene nicht mehr in Betracht. Damit sollten die beim Carvonderivat **117** beobachteten Dimerisierungen ausgeschlossen sein.

Die Reduktion der Doppelbindungen von **16** gelang nach einer Vorschrift von Petrier et al. vollkommen stereo-, aber nicht chemoselektiv unter Verwendung eines Zn/NiCl₂-Systems.^[114] Zu einem großen Teil wurde in dieser Reaktion auch die Ketogruppe zum entsprechenden Alkohol reduziert, was eine nachfolgende Rückoxidation nötig machte (Schema 21). Das gewünschte Carvomenthon **121** konnte aber nach einer IBX-Oxidation in einer Ausbeute von 78% als stereochemisch reines Produkt gewonnen werden.



Schema 21: Synthese von Carvomenthon **121** und Silylenolether **122**.

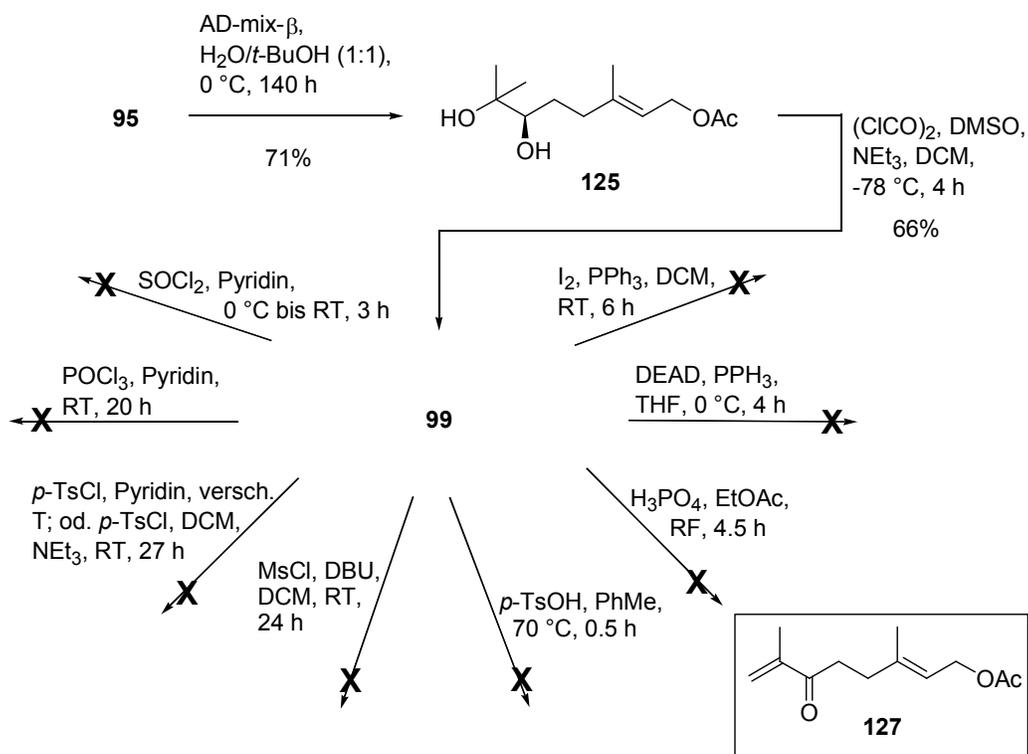
Zur Oxidation kann statt IBX auch PCC benutzt werden. Allerdings wird dadurch die Reinigung erschwert und die Ausbeute verschlechtert sich. Enolisierung und TMS-Schützung nach Standardvorschriften ergab schließlich **122** in 74% Ausbeute.



Schema 22: Versuche zur C-C-Bindungsknüpfung zwischen Carvomenthon **121**, bzw. Enolether **122** mit verschiedenen Elektrophilen und Struktur der gewünschten 9,10-*seco*-Cladiellane **123** und **124**.

Die Umsetzungen von **121** unter den in Schema 22 gezeigten Bedingungen führten nicht zur Bildung der gewünschten 9,10-*seco*-Cladiellans **123** bzw. **124**. Reaktion des Lithiumenolats von **121** mit Aldehyd **111** nach der Vorschrift von Chai et al. ergab ebenso keine isolierbaren Produkte wie die Reaktion mit Bromid **113** nach Shing et al. (Schema 22).^[104,105] Auch die Reaktion mit **111** und NaH als Base, in Anlehnung an die Vorschrift von Turner et al.,^[107] ergab kein Produkt. Schließlich wurde versucht, durch Transmetallierung des gebildeten Lithiumenolats von **121** auf Ti, nach der Vorschrift von Turos et al.,^[103] zu einer erfolgreichen Aldoladdition an **111** zu gelangen. Allerdings konnten auch in dieser Reaktion nur Edukte reisoliert werden (Schema 22). Die Reaktion des TMS-Ethers **122** mit dem Aldehyd **111** und dem Bromid **113** unter Zugabe von SnCl₄, bzw. TiCl₄ bei verschiedenen Temperaturen führte ebenfalls ausschließlich zur Reisolierung der Edukte (Schema 22). Auch bei der Reaktion von **122** mit Tiglinsäurechlorid (**116**), unter Zugabe von SnCl₄, konnten ausschließlich die Edukte zurückgewonnen werden. Das Konzept, eine Aldoladdition zur Knüpfung der gewünschten C-C-Bindung zu verwenden, wurde damit aufgegeben.

Um der Frage nach der Eignung einer Michael-Reaktion zum Aufbau eines 9,10-*seco*-Cladiellans nachzugehen, musste zunächst ein geeigneter Michael-Akzeptor synthetisiert werden. Schema 23 zeigt den ersten Ansatz, der in dieser Arbeit verfolgt wurde.



Schema 23: Synthese des Acyloins **99** und Versuche zur Eliminierung des tertiären Alkohols zum α,β -ungesättigten Keton **127**.

In einem ersten Schritt wurde Geranylacetat (**95**) in einer Sharpless-asymmetrischen Dihydroxylierung nach einer Vorschrift von Xu et al. mit dem AD-Mix- β umgesetzt.^[115] Man erhielt, wie in der Literatur beschrieben, das *R*-Enantiomere **125** in 71% Ausbeute (Schema 23). AD-Mix- β besteht aus den Salzen $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und K_2CO_3 , sowie dem chiralen Liganden $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (1,4-Bis(9-O-dihydrochinidiny)phthalazin **126** (Abb. 21) und wird aufgrund seiner bequemen Handhabung sehr häufig zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Doppelbindungen eingesetzt.^[116]

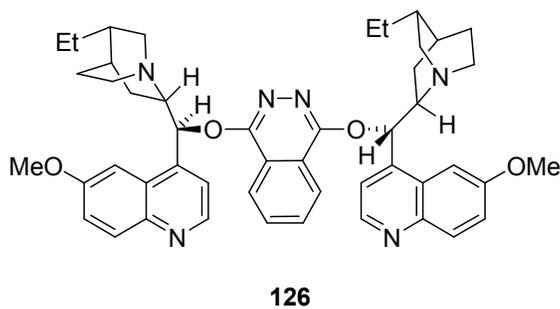


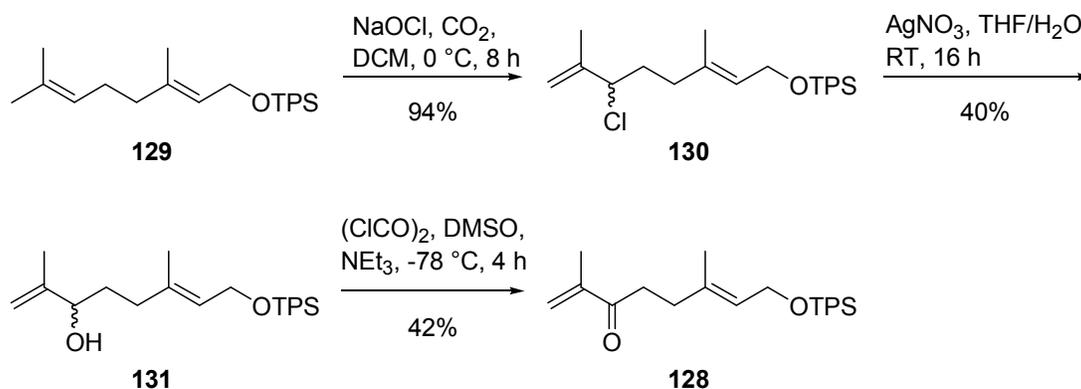
Abb. 21: Struktur von 1,4-Bis(9-O-dihydrochinidiny)phthalazin (**126**).

Da das entstandene Stereozentrum in der nachfolgenden Swern-Oxidation wieder zerstört wird, kann die Reaktion auch nach der VanRheenen-Prozedur mit katalytischen Mengen OsO_4 und NMO als Kooxidans unter Bildung eines Racemats durchgeführt werden.^[117] Allerdings wurden unter diesen Bedingungen deutlich geringere Ausbeuten an racemischer Verbindung **125** erhalten.

Die in Schema 23 gezeigte Swern-Oxidation von **125** lieferte schließlich das Acyloin **99** in 66% Ausbeute.

Eine Eliminierung des tertiären Alkohols aus **99** unter Bildung des Michael-Akzeptors **127** gelang unter den in dieser Arbeit untersuchten Bedingungen nicht (Schema 23). So konnten bei den Reaktionen von **99** mit Thionylchlorid, wie u.a. bei der Synthese des Diterpenoids Jatrophastrion durch Yang et al. beschrieben,^[118] bzw. Phosphorylchlorid, wie bei der Synthese von Squalamin durch Okumura et al. beschrieben,^[119] keine Produkte isoliert werden. Der Versuch einer Tosylierung der freien Hydroxygruppe mit Tosylchlorid in Pyridin bei verschiedenen Temperaturen scheiterte ebenso, wie die Umsetzung mit Tosylchlorid und Triethylamin in DCM. Die u. a. von Austin et al. bei der Synthese des Pyrrol-Imidazol-Alkaloids (\pm)-Dibromphakellstatin eingesetzte Methode zur Eliminierung, die Verwendung von Mesylchlorid und DBU, führte zur Reisolierung der Edukte. Auch die Umsetzung von **99** mit den Säuren *p*-TsOH, unter Bedingungen nach Greve et al., und H_3PO_4 lieferte keine isolierbaren Produkte.^[120,121] Die von Ohtsuka et al. bei ihrer Synthese von Taxan-Vorläufern beschriebene Möglichkeit der Eliminierung von Wasser unter Mitsunobu-Bedingungen führte ebenfalls nur zur Reisolierung der Edukte.^[122] Schließlich wurde noch versucht, **127** durch Behandlung von **99** mit I_2 und PPh_3 zu erhalten, wie von Alvarez-Manzaneda et al. beschrieben.^[123] Auch diese Reaktion lieferte keine isolierbaren Produkte.

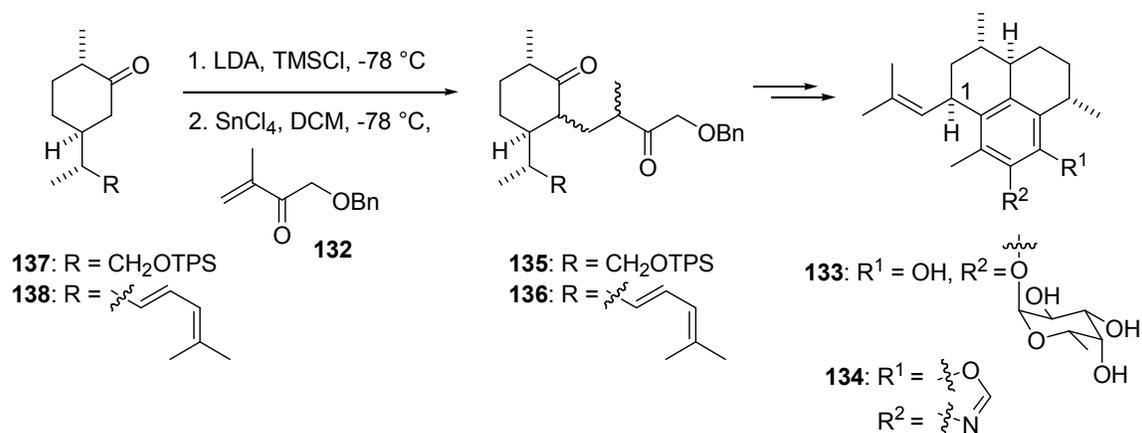
Die Synthese des TPS-geschützten Michael-Akzeptors **128** gelang schließlich aber auf einem anderen Weg (Schema 24).



Schema 24: Synthese des Michael-Akzeptors **128**.

Die Synthese folgte einer Vorschrift von Iriye et al. und nutzte die Umsetzung von TPS-geschütztem Geraniol **129** mit Natriumhypochlorit in einer CO_2 -Atmosphäre zum allylischen Chlorid **130**.^[124] Die Bildung von Allylchloriden statt Chlorhydrinen unter diesen Bedingungen wurde erstmals von Hedge et al. beobachtet.^[125] Die Reaktion verlief glatt in 94% Ausbeute zum Produkt **130**. Iriye et al. beschrieben dann den Einsatz von Natriumacetat in einer Aceton/HMPA-Mischung zur Substitution des Chlorids. Unter diesen Bedingungen konnte in dieser Arbeit kein Produkt isoliert werden. Die Substitution gelang aber unter Verwendung von Silbernitrat in wässriger THF-Lösung. Das gewünschte Produkt **131** konnte in 40% Ausbeute erhalten werden. Lichtausschluß während dieser Reaktion ergab besser reproduzierbare Ausbeuten. Als Nebenprodukt wurde in 14% das zu **131** regioisomere, TPS-geschützte 2,6-Dimethyl-octa-2,6-dien-1,8-diol erhalten. Eine abschließende Swern-Oxidation lieferte den gewünschten Michael-Akzeptor **128** in nur 42% Ausbeute. Dieser war allerdings recht stabil und konnte über mehrere Wochen bei 4 °C gelagert werden. Die Verwendung von TBS-geschütztem **17** bei der Synthese war nicht möglich, da die TBS-Gruppe unter den Bedingungen der Cl-Substitution mit AgNO_3 nicht stabil war.

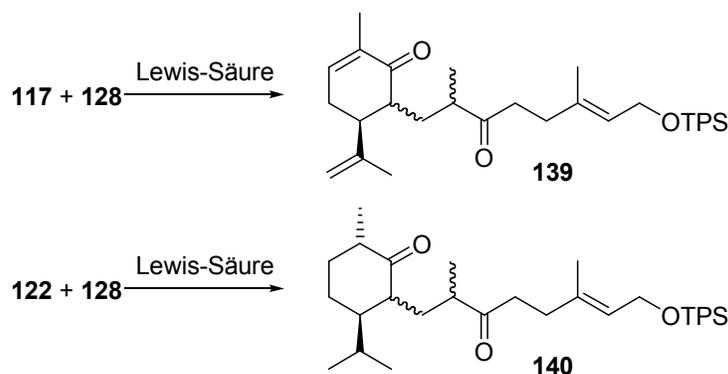
Den Einsatz von Michael-Akzeptoren vom Methacrolein-Typ wie Verbindung **132**, beschrieben Corey et al. bei den Synthesen der marinen Naturstoffe Pseudopterosin E (**133**) und Pseudopteroxazol (**134**) (Schema 25).^[126,127]



Schema 25: Synthese von Pseudopterosin E (**133**) und des C1-Epimers von Pseudopteroxazol **134**.

Corey et al. gelang die Synthese der Intermediate **135** und **136** in 74% bzw. 61% Ausbeute durch Umsetzung der Carvonderivate **137** und **138** zu den entsprechenden TMS-Enolethern, gefolgt von einer SnCl₄-induzierten Michael-Addition an das α,β-ungesättigte Keton **132**.

Die Addition von nukleophilen Carvon-Derivaten an den Akzeptor **128** gelang möglicherweise aufgrund sterischer Hinderung der Edukte allerdings nicht (Tab. 8).



Edukte	Lewis-Säure	Bedingungen	Ergebnis
117 + 128	SnCl ₄	DCM, -78 °C, 5 h	Spuren an 140
122 + 128	CiTi(O <i>i</i> Pr) ₃	DCM, -78 °C, 2.5 h bis RT, 1 h	Edukte
122 + 128	Cl ₂ Ti(O <i>i</i> Pr) ₂	DCM, -78 °C, 2.5 h bis RT, 0.5 h	Edukte
117 + 128	Cl ₂ Ti(O <i>i</i> Pr) ₂	DCM, -78 °C, 2 h bis RT, 1 h	Edukte

Tab. 8: Untersuchte Bedingungen bei der Michael-Reaktion von **117** bzw. **122** mit **128**.

Die Verwendung der starken Lewis-Säure SnCl₄ führte zur Zersetzung der Edukte, im dabei erhaltenen Substanzgemisch konnten Spuren des gewünschten Produkts **140** nachgewiesen werden. Allerdings war die Menge an **140** zu gering, um damit weiterarbeiten zu können. Der Einsatz der schwächeren Lewis-Säure CiTi(O*i*Pr)₃ führte dagegen ebenso wie der Einsatz der wiederum etwas stärkeren Lewis-Säure Cl₂Ti(O*i*Pr)₂ zur Reisolierung der Edukte.

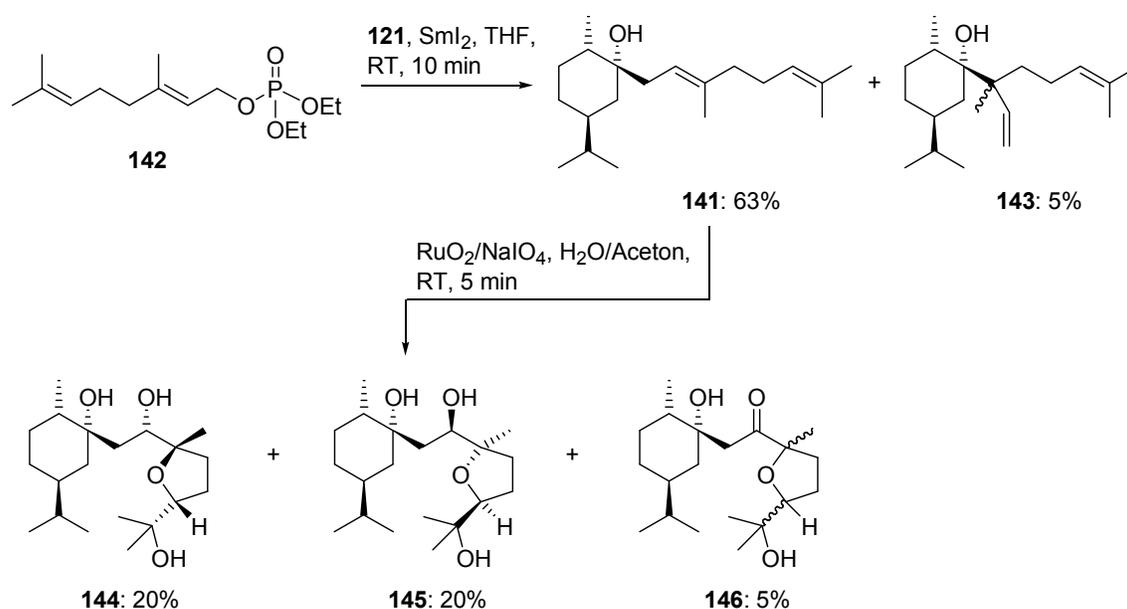
Die gewünschten 9,10-*seco*-Cladiellane waren auch auf diesem Weg nicht zugänglich.

3.2 Synthese und oxidative Zyklisierung eines 1,2-*seco*-Cladellans

Zur Synthese eines 1,2-*seco*-Cladiellans wurde die von Araki et al. beschriebene, regioselektive Sml₂-vermittelte Barbier-Reaktion von Allylphosphaten mit Ketonen benutzt (vgl. Kap. II 1.1).^[82] Wie in Schema 26 gezeigt, konnte das 1,2-*seco*-Cladiellan **141** durch Reaktion des aus Geraniol (**17**) in 98% Ausbeute synthetisierbaren Phosphats **142** mit dem bereits erwähnten Tetrahydrocarvon **121** als reines Diastereomer erhalten werden.^[99] Dabei entstand ausschließlich dasjenige

Stereoisomer mit einer all-*trans* Anordnung der Alkylsubstituenten, also das sterisch am wenigsten gehinderte.

In dieser Reaktion entstand erwartungsgemäß auch das regioisomere 1,2-*seco*-Cladiellan **143** als Gemisch zweier Diastereomere in geringer Menge (Schema 26). Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte interessanterweise zu einer Verschiebung des Verhältnisses von **141** zu **143** in Richtung **143**. Bei einer Reaktionsdauer von einer Stunde wurde bereits ein Verhältnis **141** zu **143** von ca. 3 zu 2 erreicht. Die absolute Stereochemie der Produkte konnte im nächsten Schritt der Reaktionssequenz eindeutig bewiesen werden.



Schema 26: Synthese und oxidative Zyklisierung eines 1,2-*seco*-Cladiellans (**141**).

$\text{S}_{\text{N}}2$ -selektive Sml_2 -vermittelte Barbier-Reaktionen wurden bereits in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen verwendet. Der Einsatz allylischer Phosphate ist allerdings weniger weit verbreitet.^[128]

Die Behandlung von **141** mit dem in Kap. II 2.1 beschriebenen $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ -System lieferte schließlich die beiden leicht trennbaren diastereomeren Trioie **144** und **145** im Verhältnis 1:1 und in einer Gesamtausbeute von 40%. Als einziges Nebenprodukt trat auch in dieser Reaktion das überoxidierte **146** auf, das in 5% Ausbeute als Gemisch der beiden möglichen Diastereomere isoliert wurde. Die beobachtete Stereochemie von **144** und **145** steht im Einklang mit dem in Kap. II 2.1 (Schema 14) beschriebenen Mechanismus und konnte durch Röntgenstrukturuntersuchungen

beider Diastereomere eindeutig belegt werden (Abb. 22 und kristallographischer Anhang).

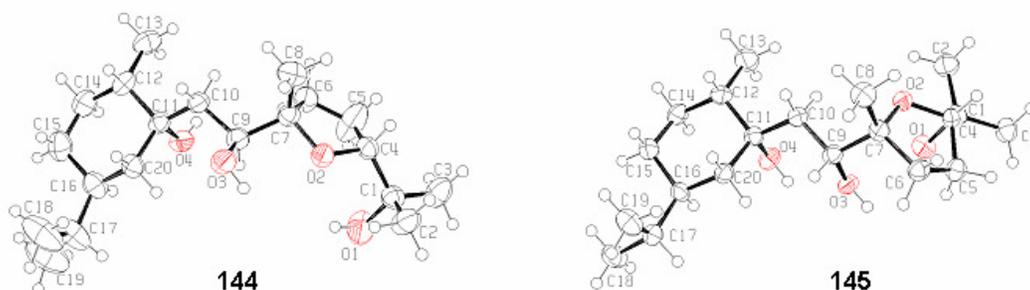


Abb. 22: ORTEP-Plots der Verbindungen **144** und **145**.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **144** und **145** zeigen charakteristische Signale bei den chemischen Verschiebungen von 3.86/3.75, bzw. 3.88/3.87 ppm (Abb. 23). Diese Signale gehören zu den Protonen CHO sowie CHOH und zeigen die erfolgreiche Zyklisierung an. Charakteristisch für beide Verbindungen sind zudem die drei zu den Methylgruppen des Tetrahydrofuranteils gehörenden Singulets zwischen 1.26 und 1.11 ppm, sowie die sich überlagernden Dubletts zwischen 0.91 und 0.84 ppm, die zu den Methylgruppen des Cyclohexanteils gehören.

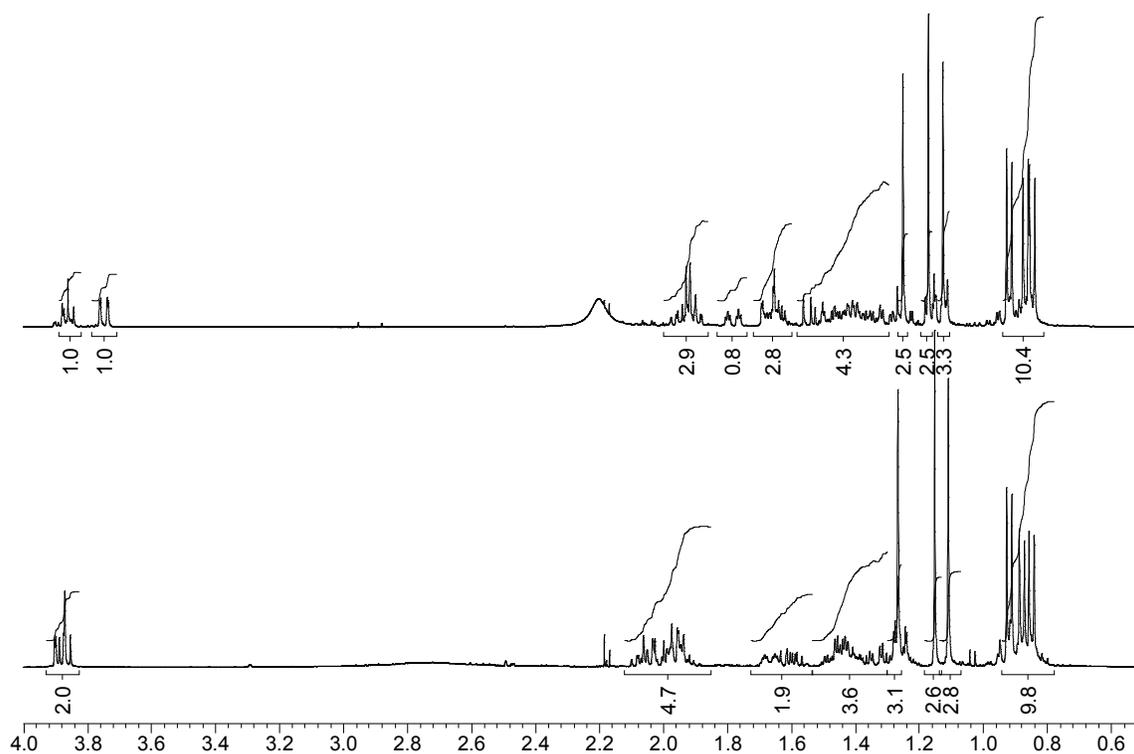
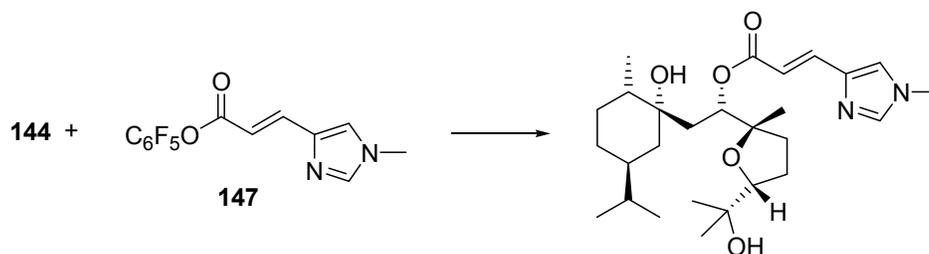


Abb. 23: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **144** (oben) und **145** (unten).

Die erfolgreiche Synthese der diastereomeren 1,2-*seco*-Cladiellane eröffnete nun die Möglichkeit, durch Veresterung der sekundären Alkoholfunktion mit einer methylierten Urocansäure zu Verbindungen zu gelangen, die in ersten biologischen Tests zur Stabilisierung von Mikrotubuli eingesetzt werden könnten (vgl. Kap. I 3.3). Diese Veresterung konnte von Schöttner, wie in Schema 27 gezeigt, durch Behandlung von **144** mit dem Pentafluorphenolester **147** erreicht werden.^[129]

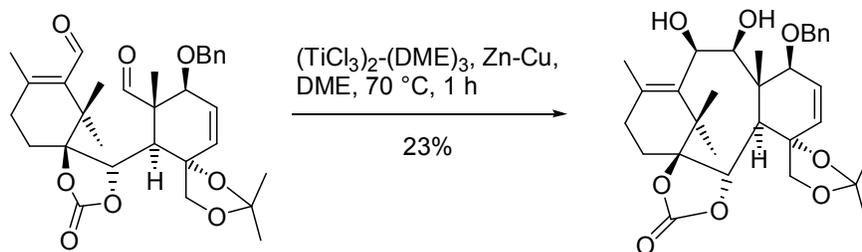


Schema 27: Veresterung von **144** mit dem Pentafluorphenolester **147**.

4 Synthese von Bausteinen für den Aufbau von Cladiellanen

Die erfolgreiche Synthese des 1,2-*seco*-Cladiellans **141** (s. Kap. II 5.2) eröffnete die Möglichkeit, ein vollständiges Cladiellan-System über diesen Weg zu synthetisieren. Um eine intramolekulare Zyklisierung geeigneter Derivate von **141** zu erreichen, schien eine McMurry-Reaktion geeignet.

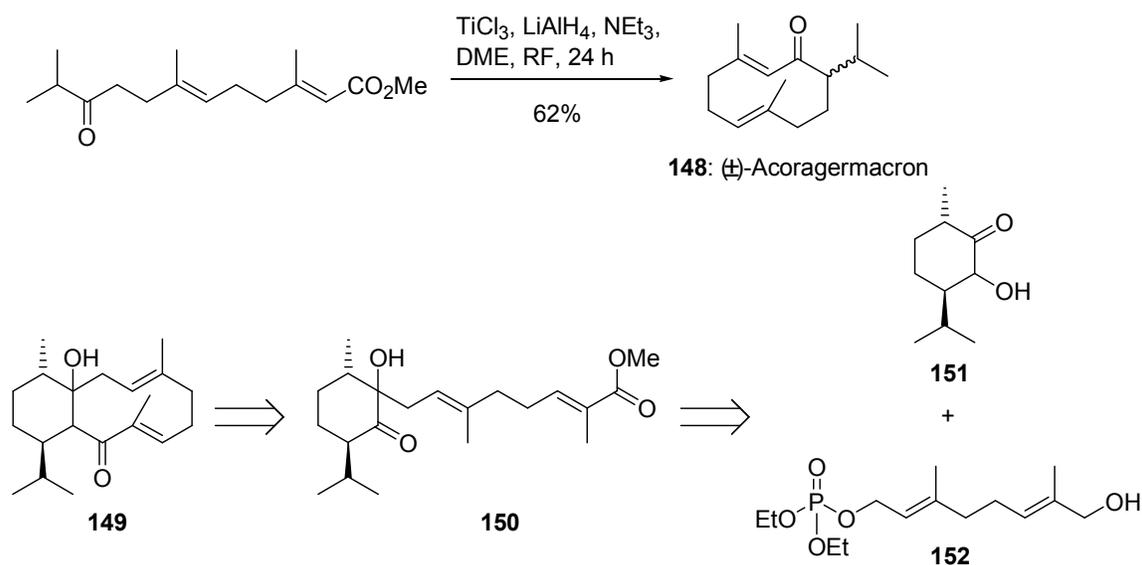
Die durch niedervalentes Titan vermittelte Dimerisierung von Ketonen und Aldehyden wurde bereits 1973 von Mukaiyama et al. und 1974 von McMurry et al. beschrieben und in den folgenden Jahrzehnten, gerade auch als intramolekulare Variante, in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen benutzt.^[130,131,132,133] So setzten Nicolaou et al. in ihrer Synthese von Paclitaxel (**4**) die McMurry-Reaktion als einen Schlüsselschritt zum Aufbau des terpenoiden Grundkörpers ein (Schema 28).^[134]



Schema 28: Ausschnitt aus der Synthese von Paclitaxel (**4**) nach Nicolaou et al.

Die Synthese des Sesquiterpens (\pm)-Acoragermacron (**148**) durch Li et al, ist in diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse. Den Autoren gelang der Aufbau eines 10-gliedrigen Ringes, der zwei *trans*-substituierte Doppelbindungen enthält, mittels einer McMurry-Reaktion (Schema 29).^[135]

Die strukturelle Verwandtschaft von **148** zu in dieser Arbeit bereits synthetisierten Verbindungen legte die in Schema 29 dargestellte Retrosynthese des Cladiellans **149** nahe. Dieses könnte in einer intramolekularen McMurry-Reaktion aus dem 1,2-*seco*-Cladiellan **150** gebildet werden. **150** könnte wiederum aus den Carvon-, bzw. Geraniol-Derivaten **151** und **152** hergestellt werden. Die Synthese der Vorläufer **151** und **152**, sowie erste Versuche zur SmI_2 -vermittelten Kupplung, sollen im Folgenden vorgestellt werden.

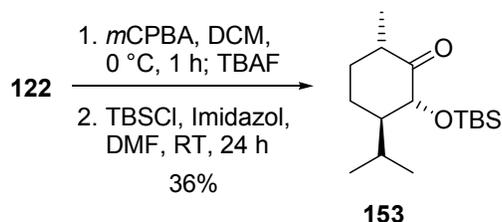


Schema 29: Ausschnitt aus der Synthese von (\pm)-Acoragermacron (**148**) durch Li et al. und Retrosynthese des Cladiellans **149**.

4.1 Synthese der funktionalisierten Bausteine und Versuche zur SmI_2 -vermittelten Kupplung

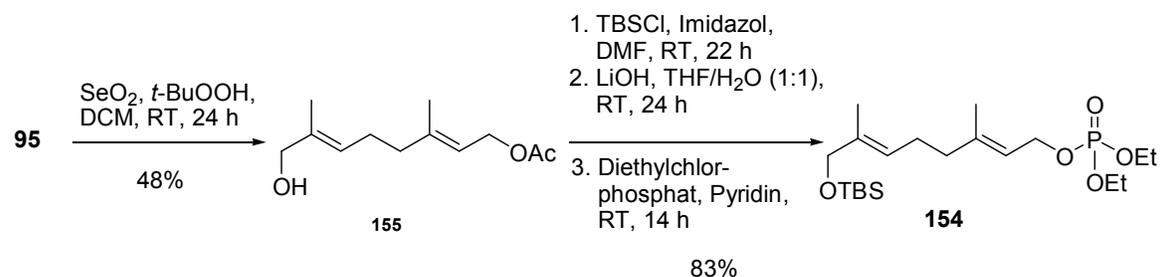
Die Synthese von **151** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Hong et al. durchgeführt.^[136] Dazu wurde der Silylenolether **122** bei 0 °C mit *m*CPBA und das

erhaltene Produkt mit TBAF behandelt. Eine anschließende TBS-Schätzung des entstandenen Alkohols **151** lieferte **153** in 36% Ausbeute (Schema 30).



Schema 30: Synthese des Vorläufermoleküls **153**.

Die Synthese des Phosphats **154** begann mit der bereits beschriebenen (Kap. II 3.1) allylischen Oxidation von Geranylacetat (**95**) mit SeO_2 (Schema 31).^[137] Alkohol **155** wurde in 48% Ausbeute erhalten. Die nachfolgende Schätzung des Alkohols **155** mit TBS-Cl unter Standardbedingungen, Verseifung der Esterfunktion mit LiOH und Umsetzung zum allylischen Phosphat **154** verliefen in einer Gesamtausbeute von 83%. Eine Reinigung der intermediären Produkte war hier nicht nötig.

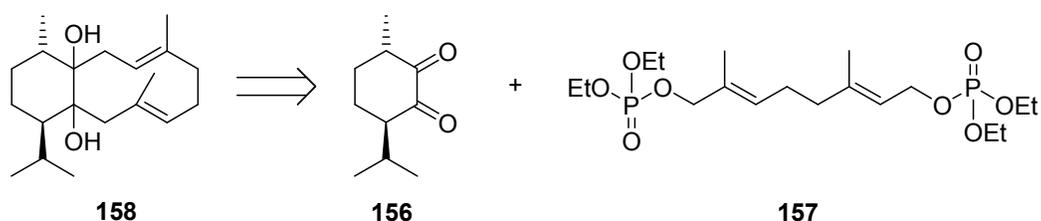


Schema 31: Synthese des Vorläufermoleküls **154**.

Die Kupplung der Bausteine **153** und **154** in einer SmI_2 -vermittelten Kupplung gelang allerdings nicht. Bei der Umsetzung von **153** und **154** mit SmI_2 unter den in Kap. II 1.1 beschriebenen Bedingungen konnte nur das Edukt **153** zurückgewonnen werden. Möglicherweise ist die TBS-Schutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll, um einen Angriff des nukleophilen Sm-Organyls auf die Carbonylfunktion in **153** zuzulassen. Der Wechsel der Schutzgruppe konnte aber im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden.

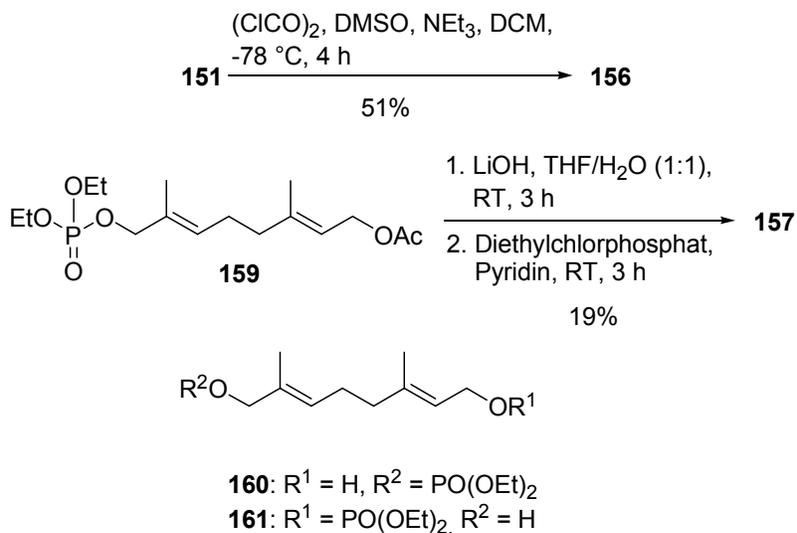
4.2 Versuche zur Synthese eines Cladiellans über eine doppelte Sml₂-vermittelte Kupplung

Da eine McMurry-Kupplung zum Aufbau eines Cladiellan-Systems nicht weiter verfolgt werden konnte, sollte untersucht werden, ob eine doppelte Sml₂-vermittelte Barbier-Reaktion zu dessen Aufbau genutzt werden könnte. Dazu sollte ein Dion **156** mit einem Bisphosphat **157** umgesetzt werden (Schema 32). Intramolekulare Versionen solcher Barbier-artigen Sml₂-vermittelten Reaktionen werden in der Literatur beschrieben.^[138]



Schema 32: Retrosynthese eines Cladiellans **158** über eine doppelte Sml₂-vermittelte Kupplung.

Die Synthese der Edukte gelang, wie in Schema 33 gezeigt, ohne weitere Schwierigkeiten. Swern-Oxidation von **151** lieferte **156** in 51% Ausbeute. Das Bisphosphat **157** konnte in 19% Ausbeute aus **159** erhalten werden. Neben **157** entstanden die beiden möglichen, einfach phosphorylierten Verbindungen **160** und **161**.



Schema 33: Synthese der Edukte **156** und **157** für die doppelte Sml₂-vermittelte Kupplung.

Die Umsetzung von **156** mit **157** unter den in Kap. II 1.1 beschriebenen Bedingungen der SmI_2 -vermittelten Barbier-Reaktion ergab allerdings keine isolierbaren Produkte. Möglicherweise könnte ein schrittweises Vorgehen zu besseren Resultaten führen. Dafür wäre aber der Einsatz von orthogonal geschützten Edukten nötig, der im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden konnte.

5 Arginin-Seitenkettenmimetika und Biosynthese von Oroidin (9)

5.1 Arginin (10) und Argininmimetika

Die proteinogene Aminosäure L-Arginin (Arg, **10**) zeichnet sich durch die basische Guanidinfunktion in ihrer Seitenkette aus (Abb. 5) und ist für eine Reihe physiologischer und pathophysiologischer Prozesse von Bedeutung. Zu den Enzymen, die Guanidineinheiten erkennen, gehören Trypsin-artige Serin Proteasen, wie Thrombin, Factor Xa und Trypsin, die eine Polypeptidkette nach Arg schneiden,^[139] außerdem viele Integrinrezeptoren (s. Kap. II **6.4**) und NO-Synthasen.^[140,141] Die Bindung der Guanidineinheit erfolgt dabei meist durch Wasserstoffbrückenbindung und ionische Bindung mit den Carboxylatgruppen von Asparagin- oder Glutaminsäureresten.

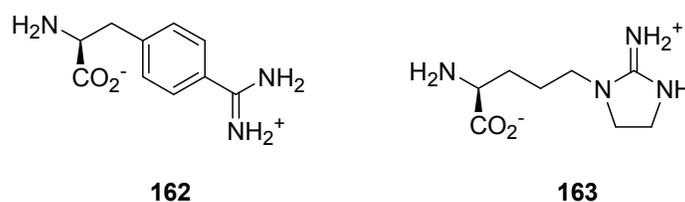
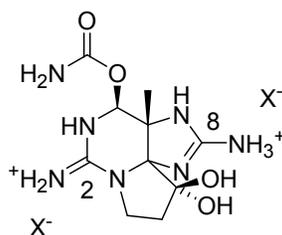


Abb. 24: Strukturen zweier Arginin-Seitenketten-Mimetika.

Arginin-Einheiten oder Arginin-Mimetika sind daher häufig Bestandteil von Inhibitoren dieser Enzyme.^[142] Dabei wird oft die Bioverfügbarkeit und Selektivität dieser Inhibitoren durch die Struktur und Basizität des vorhandenen Arginin-Derivats bestimmt, wobei eine bessere Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe, höhere Aktivität, sowie Selektivität durch Verringerung der Basizität der Guanidin-Einheit erreicht werden kann. Dazu wird diese Einheit chemisch verändert. Zwei Arginin-Mimetika sind in Abb. 24 dargestellt.^[143] So bewirkt der Ersatz der Guanidin- durch eine Amidineinheit wie in **162** die Erniedrigung des pK_S -Werts im Vergleich zu Arg (**10**) (pK_S -Wert der Seitenkette: 12.48)^[144] um ca. 2 Einheiten, während die Einführung einer Ethenbrücke wie in **163** den pK_S -Wert um ca. 1 Einheit absenkt.

Auch die Natur nutzt die Erniedrigung des pK_S -Wertes von Guanidineinheiten durch Einbindung in Ringe. So ergab die Bestimmung der pK_S -Werte des Muschelgiftes Saxitoxin (**164**) einen Wert von 8.3 für die Guanidingruppe um C8, was einer

Absenkung um 4 Einheiten im Vergleich zu **10** entspricht (Abb. 25). Die Guanidingruppe um C2 besitzt dagegen einen pK_S -Wert von 11.3 und damit nur einen um ca. 1 Einheit erniedrigten Wert.^[145] Die Einbindung der Guanidineinheit in einen 5-Ring erscheint in diesem Zusammenhang als besonders günstig.



Saxitoxin (**164**)

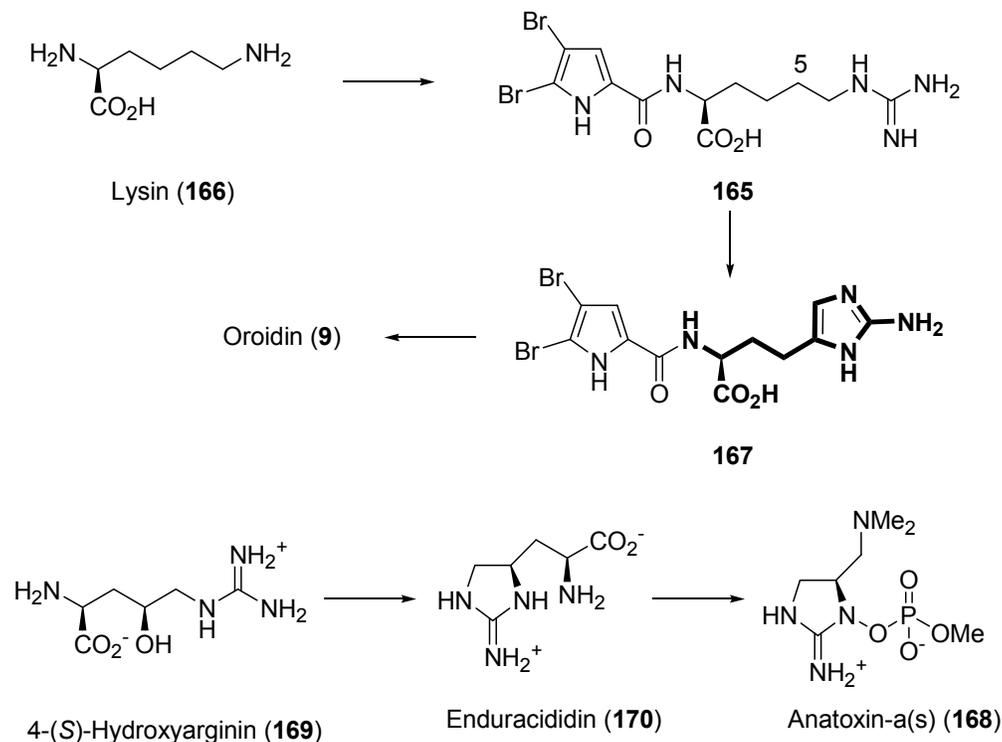
Abb. 25: Struktur von Saxitoxin (**164**).

Das aus Meeresschwämmen der Gattung *Agelas* isolierbare Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Oroidin (**9**, Abb. 5) enthält dagegen eine als Aminoimidazol maskierte Guanidineinheit.^[146] Der pK_S -Wert dieses Naturstoffes wurde noch nicht bestimmt, man darf jedoch annehmen, dass er ebenfalls um ca. vier Einheiten niedriger als in Arg (**10**) sein sollte.^[147] Tatsächlich wurden 2-Aminoimidazole bisher kaum als Arginin-Seitenkettenmimetika in Betracht gezogen. Es ist daher von Interesse, die neue Aminosäure L-Aminohomohistidin (**19**) zu synthetisieren und ihre pK_S -Werte zu erfassen.

5.2 L-Aminohomohistidin (**19**) als Baustein für die Oroidin-Synthese

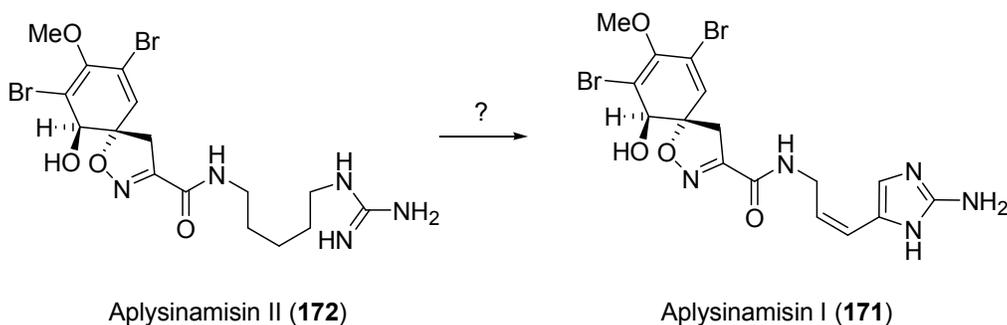
Die von Assmann et al. aus *Agelas wiedenmayeri* isolierte Verbindung **165** könnte als biogenetischer Vorläufer von Oroidin (**9**) und dessen Zyklisierungsprodukten in Frage kommen.^[148] Damit wäre Lysin (**166**) als Ausgangsstoff der Biosynthese von **9** möglich. Über eine Oxidation an C5 in **165**, gefolgt von einer Aromatisierung, könnte die L-Aminohomohistidin-haltige Verbindung **167** entstehen (L-Aminohomohistidin in **167**, Schema 34, fett hervorgehoben), die durch abschließende Decarboxylierung in **9** übergehen könnte.^[149]

Hemscheidt et al. präsentierten einen ähnlichen Vorschlag zur Biosynthese von Anatoxin-a(s) (**168**).^[150] Dabei gehen sie von 4-(S)-Hydroxyarginin (**169**) aus, welches durch Zyklisierung in die bekannte Aminosäure Enduracidin (**170**) übergeht, aus der schließlich **168** gebildet wird (Schema 34).



Schema 34: Biosynthesevorschläge zu Oroidin (**9**) und Anatoxin-a(s) (**168**).

Auch die Isolierung der Aplysinamisine I (**171**) und II (**172**) aus dem Schwamm *Aplysina cauliformis* könnte ein Hinweis darauf sein, dass Homoarginineinheit und 2-Amino-5-(3-amino)-prop-1-enyl-imidazol-Einheit biogenetisch zusammenhängen (Schema 35).^[151]



Schema 35: Aplysinaminin I (**171**) und II (**172**).

Die formale Abspaltung von Ameisensäure aus L-Aminohomohistidin (**19**), ausführbar über eine Decarboxylierung von **167**, könnte demnach eine biomimetische Syntheseroute zu Oroidin (**9**) eröffnen.

6 Synthese, orthogonale Schützung und Versuche zur Decarboxylierung von 2-Aminohomohistidin (2-Ahh, 19)

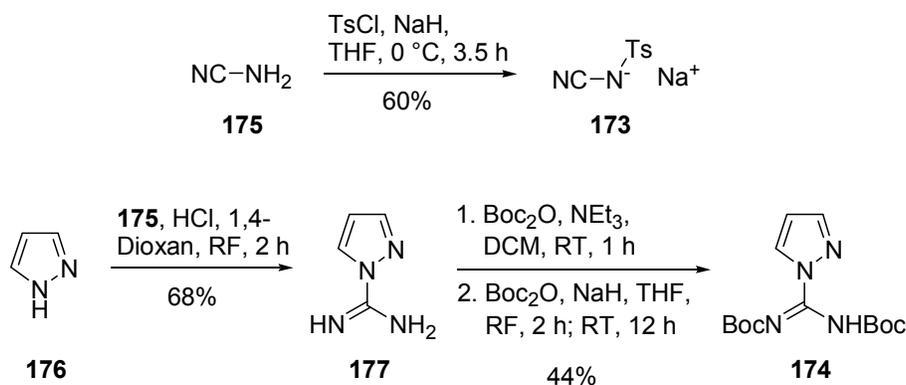
Wie im vorigen Kapitel beschrieben, ist die Guanidinfunktion eine biologisch wichtige Einheit, deren hoher pK_S -Wert und hohe Polarität allerdings den Einsatz guanidinhaltiger Therapeutika, sowie die Verwendung guanidinylierter Produkte in der Synthese erschweren. Die Einbindung des Guanidinrestes von L-Arginin (**10**) in eine 2-Aminoimidazoleinheit sollte den pK_S -Wert deutlich verringern und damit eine Anwendung der entsprechenden Aminosäure 2-Aminohomohistidin (2-Ahh) (**19**) als Arginin-Mimetikum ermöglichen.

Formal wird bei 2-Ahh (**19**) nur ein zusätzliches C-Atom in die Struktur von L-Arginin (**10**) eingebaut. Herstellbar sollte 2-Ahh (**19**) in wenigen Schritten ausgehend von natürlich vorkommendem 5-(S)-Hydroxylysin (**20**) sein.ⁱⁱ

6.1 Guanidinylierungsreagenzien und Synthese von 2-Amino-4(5)-methylimidazol (179)

Zum Aufbau von Guanidinfunktionen aus Aminen können elektrophile Amidinderivate, wie z. B. Cyanamid, Thioharnstoffe in Verbindung mit Mukaiyama's Reagenz oder Pyrazolcarboxamidin eingesetzt werden.^[152,153] Schema 36 zeigt die Struktur, sowie die Herstellung von tosyliertem Cyanamid **173** und zweifach Boc-geschütztem Pyrazolcarboxamidin **174**.

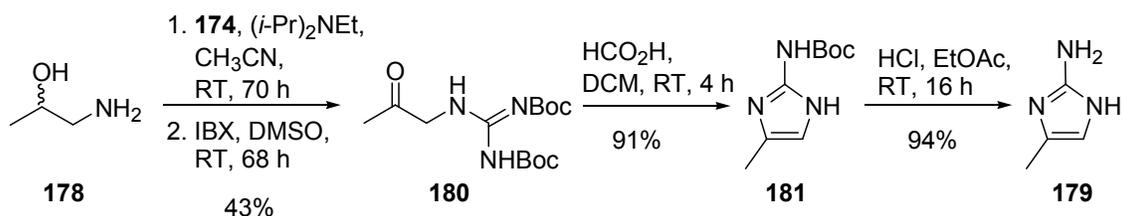
ⁱⁱ 5-(S)-Hydroxylysin ist Bestandteil von Kollagen: N. Blumenkrantz, D. J. Prockop, *Anal. Biochem.* **1971**, 39, 59-64.



Schema 36: Synthese von tosyliertem Cyanamid **173** und Boc-geschütztem Pyrazolcarboxamidin **174**.

Die Umsetzung von Cyanamid (**175**) unter Standardbedingungen zur Tosylierung, lieferte **173** in 60% Ausbeute nach einfachem Fällern.^[154] Das Guanidinylierungsmittel **174** konnte nach einer Vorschrift von Bernatowicz et al. aus Pyrazol (**176**) gewonnen werden.^[155] Dazu wurde dieses zunächst mit Cyanamid (**175**) in 68% Ausbeute in das Amidin **177** überführt. Dann wurde die erste Boc-Schutzgruppe unter Standardbedingungen, die zweite Boc-Gruppe unter Verwendung der stärkeren Base NaH und bei höherer Temperatur eingeführt.

Zur Überprüfung der Eignung von **174** zum Aufbau einer 2-Aminoimidazolstruktur wurde zunächst ausgehend von 2-Amino-1-ethanol (**178**) in 4 Stufen und einer Gesamtausbeute von 37% 2-Amino-4(5)-methylimidazol (**179**) synthetisiert (Schema 37).^[156]



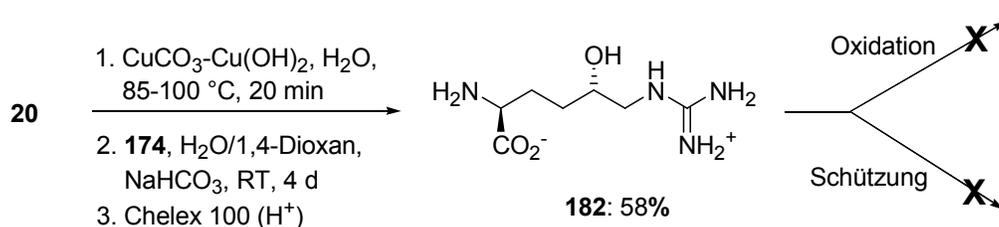
Schema 37: Synthese von 2-Amino-4(5)-methylimidazol (**179**).

Von Interesse ist diese Reaktionssequenz in zweierlei Hinsicht. Zunächst konnte gezeigt werden, dass ein α -Hydroxylamin über die Schritte Guanidinylierung mit **174**, Oxidation und anschließende Entschützung in eine 2-Aminoimidazoleinheit überführbar ist.^[157,158,159] Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung der oxidierten Verbindung **180** mit Ameisensäure bei Raumtemperatur selektiv und in

guter Ausbeute nur eine Boc-Gruppe entfernt wurde, das einfach Boc-geschützte Derivat aber dennoch spontan zum geschützten Imidazol **181** zyklisierte. Die exozyklische Stellung der Boc-Gruppe konnte durch eine Einkristallstruktur von **181** eindeutig bestimmt werden (s. kristallographischer Anhang). Abschließende Behandlung mit HCl lieferte dann das gewünschte Endprodukt **179** in hoher Ausbeute.

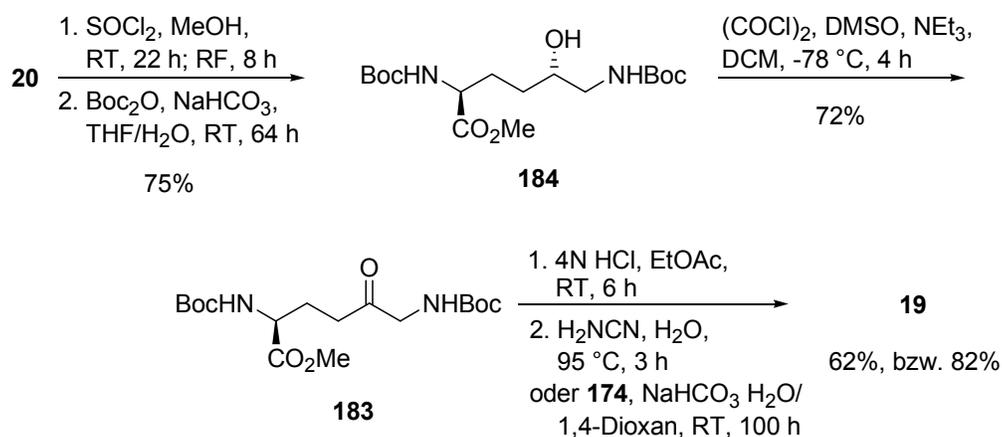
6.2 Synthese von 2-Aminohomohistidin (2-Ahh, 19)

Für die Synthese von **19** ausgehend von 5-(S)-Hydoxylysin (**20**) musste auf einer Stufe die Differenzierung von α - und ϵ -Aminofunktion erreicht werden. Zunächst wurde versucht, dies gleich zu Beginn nach einer von Schwyzer et al. entwickelten und von Broddefalk et al. auf **20** angewandten Vorschrift zu erreichen, bei der eine Komplexierung von Cu^{2+} durch Carboxylatfunktion und α -Aminofunktion von **20** bewirkt, dass nur die ϵ -Aminofunktion als Nukleophil zur Verfügung steht.^[160,161] Tatsächlich gelang es auf diese Art, eine Guanidingruppe selektiv in der ϵ -Position einzuführen (Schema 38). Durch die sauren Bedingungen bei der anschließenden Chromatographie gingen allerdings die Boc-Schutzgruppen verloren. Allerdings lieferten weder eine erneute Schützung, noch eine direkte Oxidation von **182** bzw. des Rohprodukts der Reaktion das gewünschte 5-Oxo-produkt.^[156]



Schema 38: Synthese von ϵ -guanidinyliertem 5-(S)-Hydroxylysin **182**.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde anschließend versucht, zunächst eine Ketofunktion aufzubauen und erst in einem darauffolgenden Schritt zu differenzieren. Interessanterweise war dies ausgehend von der oxidierten Verbindung **183** ohne weitere Maßnahmen möglich und sowohl die Reaktion mit **174**, als auch die mit **175** lieferte regioselektiv das gewünschte Produkt 2-Ahh (**19**, Schema 39).^[162]



Schema 39: Synthese von 2-Aminohomohistidin (**19**).

Zunächst wurde **20** mit Thionylchlorid in MeOH zum entsprechenden Methylester umgesetzt, der nach einer Umkristallisation sofort mit einem großen Überschuß an Boc_2O zur Reaktion gebracht wurde (Schema 39). Das geschützte Derivat **184** konnte in 75% Ausbeute erhalten werden. Eine anschließende Swern-Oxidation, die in dieser Arbeit oft bessere Ausbeuten ergab als entsprechende IBX- oder PCC-vermittelte Oxidationen, lieferte das Keton **183** in 72%. Die Reaktion von **183** mit 4 N HCl in DCM oder EtOAc lieferte das Boc-entschützte Produkt. Da dieses bei der Lagerung nicht stabil war, wurde es stets sofort, ohne weitere Reinigung, umgesetzt.

Der letzte Schritt dieser Reaktionssequenz gelang auf zwei verschiedene Weisen. So führte einerseits die Reaktion der Boc-entschützten Verbindung mit Cyanamid (**175**) innerhalb von 6h in 62% zu 2-Ahh (**19**). Andererseits war es auch möglich, durch Umsatz der Boc-entschützten Verbindung mit Carboxamidin **174** über 4 Tage und anschließender Chromatographie über Kieselgel mit *n*-BuOH/H₂O/HOAc (3:1:1) als Laufmittel, 2-Ahh (**19**) in 82% zu erhalten. Zur Differenzierung der Aminofunktionen waren dabei keine weiteren Maßnahmen nötig. Die Reaktion mit Cyanamid war trotz etwas geringeren Ausbeuten vorzuziehen, da die Aufarbeitung erheblich vereinfacht wird. Ein reineres Produkt erhielt man, wenn man über RP-18-Gel mit H₂O/Acetonitril (4:1) als Laufmittel chromatographierte. Die Isolierung von Boc-geschütztem **19** war allerdings auch unter Verwendung dieser Reinigungsbedingungen nicht möglich. Insgesamt wurde 2-Ahh (**19**) ausgehend von **20** über 5 Stufen in 33%, bzw. 44% erhalten.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **19** (Abb. 26) ist das Proton am aromatischen Ring bei einer für monosubstituierte 2-Aminoimidazole charakteristischen Verschiebung von 6.51 ppm zu erkennen. Das Signal des Protons am α -C-Atom findet sich zum Triplet aufgespalten bei 3.96 ppm, während die beiden Methylengruppen Multipletts zwischen 2.67-2.59, bzw. 2.23-2.06 ppm ergeben. Die Aminprotonen sind im Lösemittel D_2O nicht zu sehen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal der Carboxylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von 171.8 ppm zu finden (Abb. 26). Charakteristisch für 2-Aminoimidazole ist die Verschiebung des Signals des NCNN-Kohlenstoffs, die für **19** bei 146.7 ppm liegt.^[163] Das Signal des zweiten quartären, aromatischen C-Atoms findet sich bei 125.0 ppm, während bei einer Verschiebung von 109.7 ppm das aromatische CH-Atom zu finden ist. Die Signale bei 52.0, 28.5 und 20.2 ppm entsprechen den C-Atomen C_α , $\text{C}_\alpha\text{CH}_2\text{CH}_2$ und $\text{C}_\beta\text{CH}_2\text{CH}_2$.

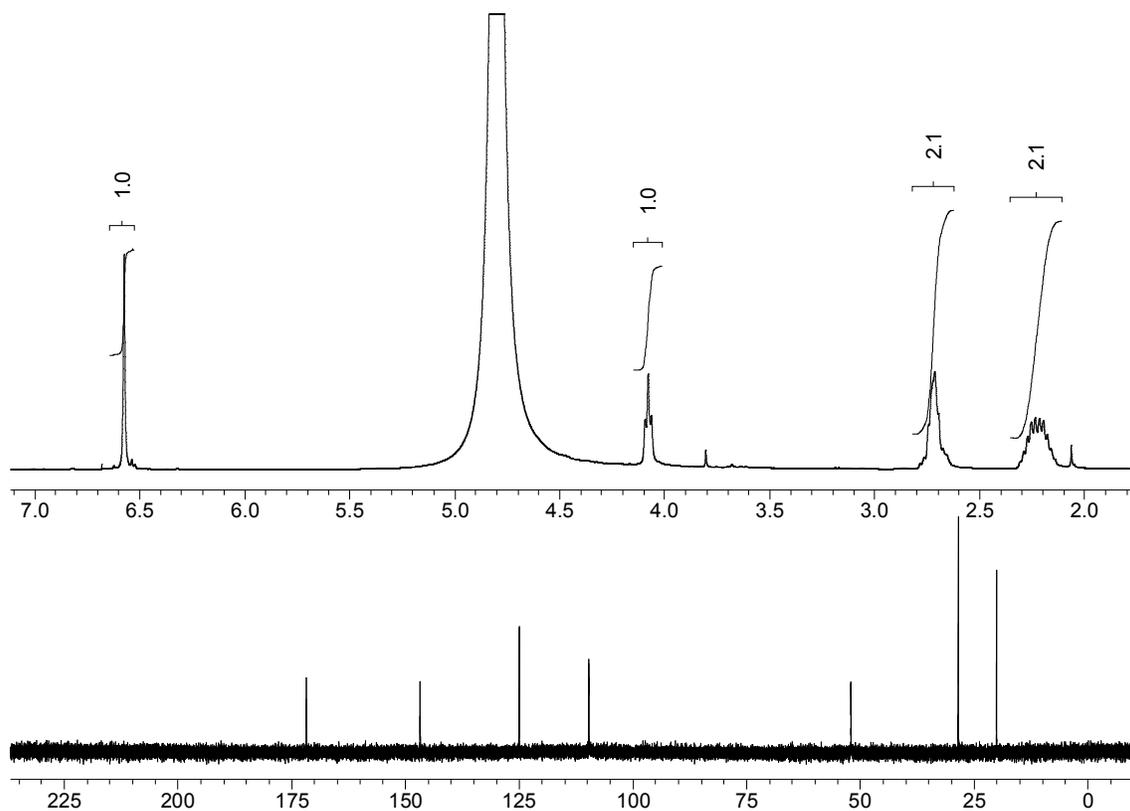
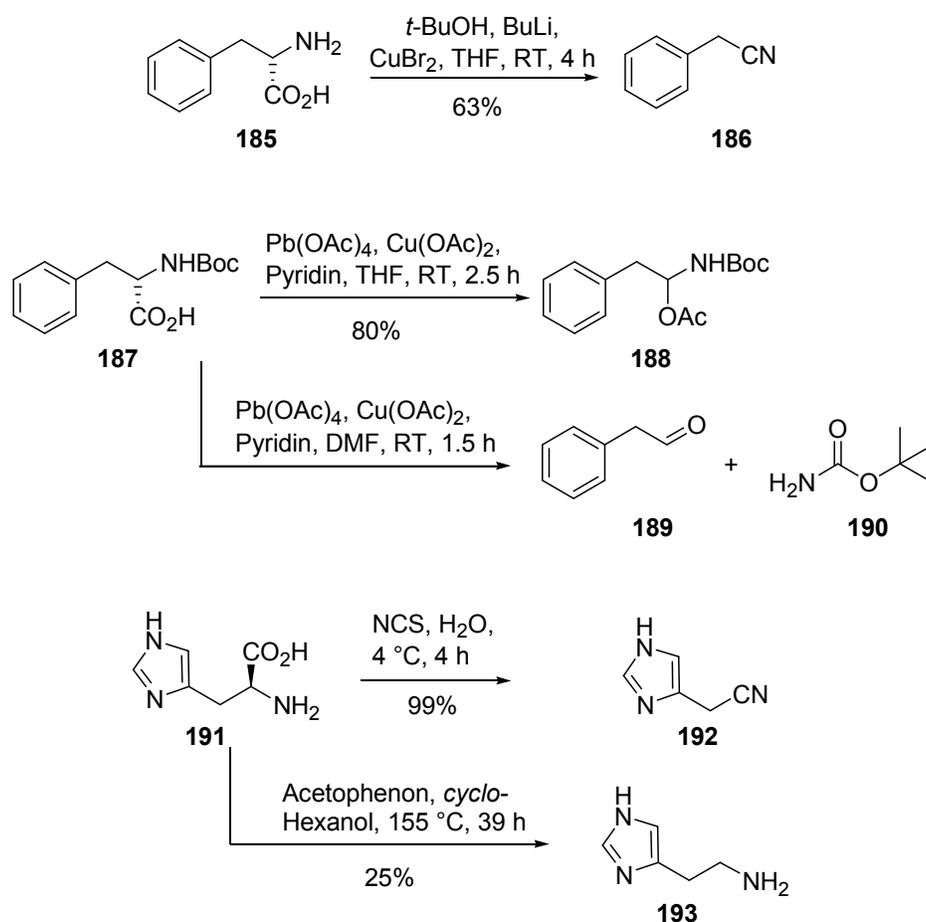


Abb. 26: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von L-Aminohomohistidin (**19**).

6.3 Versuche zur Decarboxylierung von 2-Ahh (19)

Um zu einem Baustein für die Synthese von Oroidin (**9**, Kap. II 5.2) und Derivaten zu gelangen, sollte untersucht werden unter welchen Bedingungen 2-Ahh (**19**) decarboxyliert werden kann. Zu diesem Zweck wurden zunächst verschiedene Aminosäuren unterschiedlichen Bedingungen zur Decarboxylierung unterworfen, dabei sollten jeweils möglichst ungeschützte Varianten der Aminosäuren zum Einsatz kommen (Schema 40).



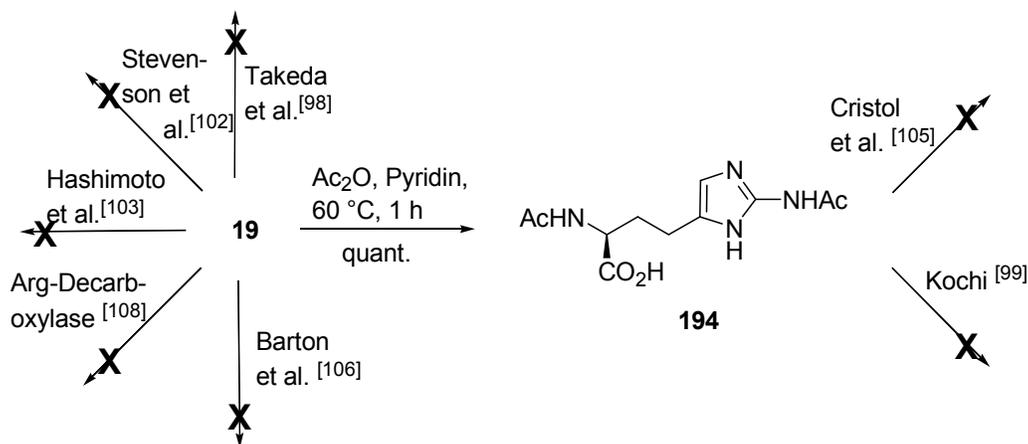
Schema 40: Decarboxylierung verschiedener Aminosäuren.

So lieferte die Reaktion von ungeschütztem L-Phenylalanin (**185**) unter Bedingungen nach Takeda et al. das entsprechende Nitril **186** in guter Ausbeute (Schema 40).^[164] Boc-geschütztes L-Phenylalanin (**187**) konnte nach Kochi in THF in guter Ausbeute zum entsprechenden O-Acetyl-N-acyl-N,O-acetal **188** umgesetzt werden.^[165,166] Die

entsprechende Reaktion in DMF lieferte erwartungsgemäß den Aldehyd **189** und den Carbaminsäureester **190** (Schema 40).^[167]

Die Imidazol enthaltende Aminosäure L-Histidin (**191**) wurde einerseits unter Bedingungen der oxidativen Decarboxylierung nach Stevenson et al. mit NCS umgesetzt.^[168] Dabei wurde das Nitril **192** in quantitativer Ausbeute erhalten. Führt man dieselbe Reaktion mit NBS durch, so entstanden ausschließlich Zersetzungsprodukte, auch die Verwendung von H₂O als Lösemittel war für das Gelingen wichtig. Andererseits wurde **191** unter Bedingungen der reduktiven Decarboxylierung nach Hashimoto et al. umgesetzt.^[169,170] Man erhielt in dieser Reaktion Histamin (**193**) in mäßiger Ausbeute (Schema 40).

Allerdings ließ sich keine der beschriebenen Reaktionen auf die Decarboxylierung von 2-Ahh (**19**) übertragen. In wenigen Fällen konnte das Edukt zurückgewonnen werden, meist trat jedoch Zersetzung zu nicht charakterisierbaren Produkten ein (Schema 41). Schwierigkeiten traten auch beim Schützen von **19** als Phthalimid oder Boc-Derivat auf, so dass ausschließlich die Acetatschutzgruppe erfolgreich eingeführt werden konnte.



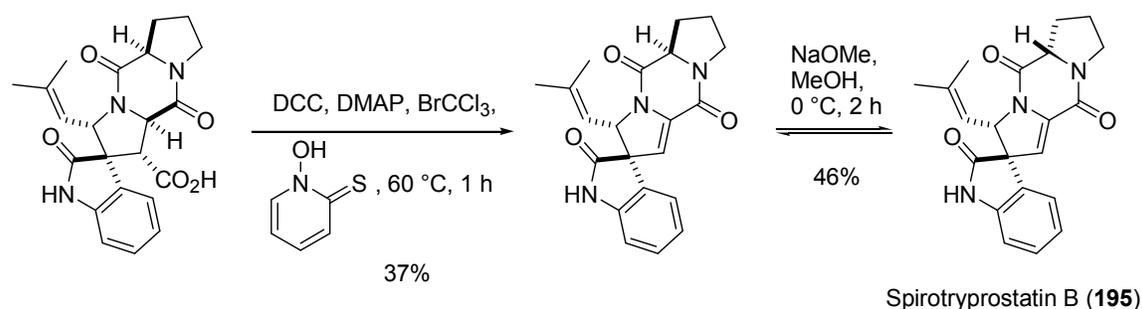
Schema 41: Acetylierung und versuchte Decarboxylierung von **19**.

Mit der acetylierten Verbindung **194** wurde sowohl die in Schema 40 gezeigte Pb(OAc)₄/Cu(OAc)₂ vermittelte Reaktion nach Kochi durchgeführt,^[165] als auch eine nach Cristol et al. modifizierte Hunsdiecker-Reaktion mit rotem HgO und Br₂.^[171] Beide Reaktionen ergaben nur Zersetzungsprodukte (Schema 41).

2-Ahh (**19**) wurde außerdem in ungeschützter Form unter den in Schema 40 beschriebenen Bedingungen der CuBr₂-vermittelten Decarboxylierung nach Takeda

et al.,^[164] der NCS-vermittelten Reaktion nach Stevenson et al.,^[168] sowie unter den reduktiven Bedingungen nach Hashimoto et al. umgesetzt.^[169] Alle diese Reaktionen lieferten ausschließlich Zersetzungsprodukte. Auch die von Barton et al. entwickelte und von Sebahar et al. bei der Synthese von Spirotryprostatin B (**195**) erfolgreich eingesetzte Reaktion mit DCC, DMAP, BrCCl₃ und *N*-Hydroxypyridin-2-thion (Schema 42) lieferte kein isolierbares Produkt.^[172,173] Ausschließlich Edukt wurde bei der Reaktion von **19** mit dem Enzym Arginin-Decarboxylase zurückerhalten (Schema 41).^[174]

Die Decarboxylierung von 2-Ahh (**19**) konnte mit den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Methoden nicht erreicht werden.



Schema 42: Endspiel der Synthese von Spirotryprostatin B (**195**) nach Sebahar et al.

6.4 Synthese von orthogonal geschütztem 2-Ahh 200 als Baustein für die Peptidsynthese

Die tripeptidische, argininhaltige Sequenz -Arg-Gly-Asp- (RGD) ist als häufiges Zellerkennungsmotiv in einer Vielzahl von Proteinen, wie Fibronectin, Fibrinogen oder Vitronectin enthalten.^[175] Diese kurze Sequenz ist verantwortlich für die Bindung der genannten Proteine an Integrinrezeptoren und wurde als Leitstruktur für die Entwicklung verschiedener Integrinantagonisten benutzt. Eine Klasse selektiver RGD-Mimetika sind die von Kessler entwickelten cyclischen Pentapeptide vom Typ c(-RGDfV-) (Abb. 27).^[176] Verbindung **196** durchläuft als Angiogenese-Inhibitor klinische Phase II-Studien.

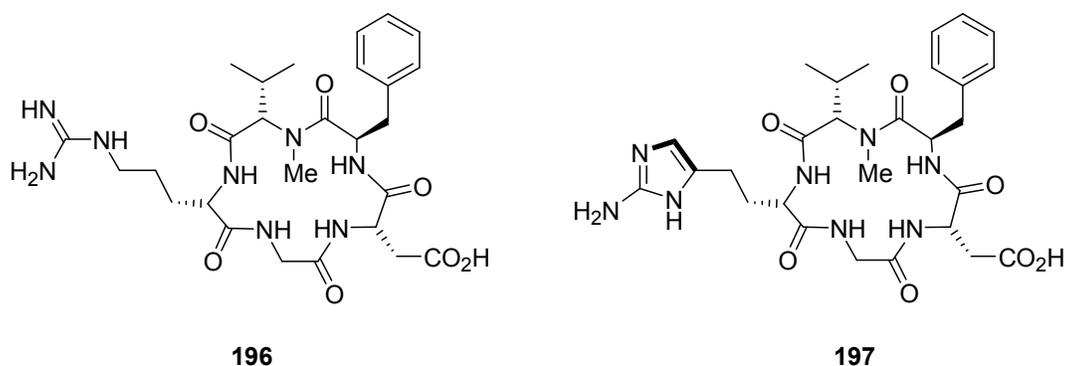


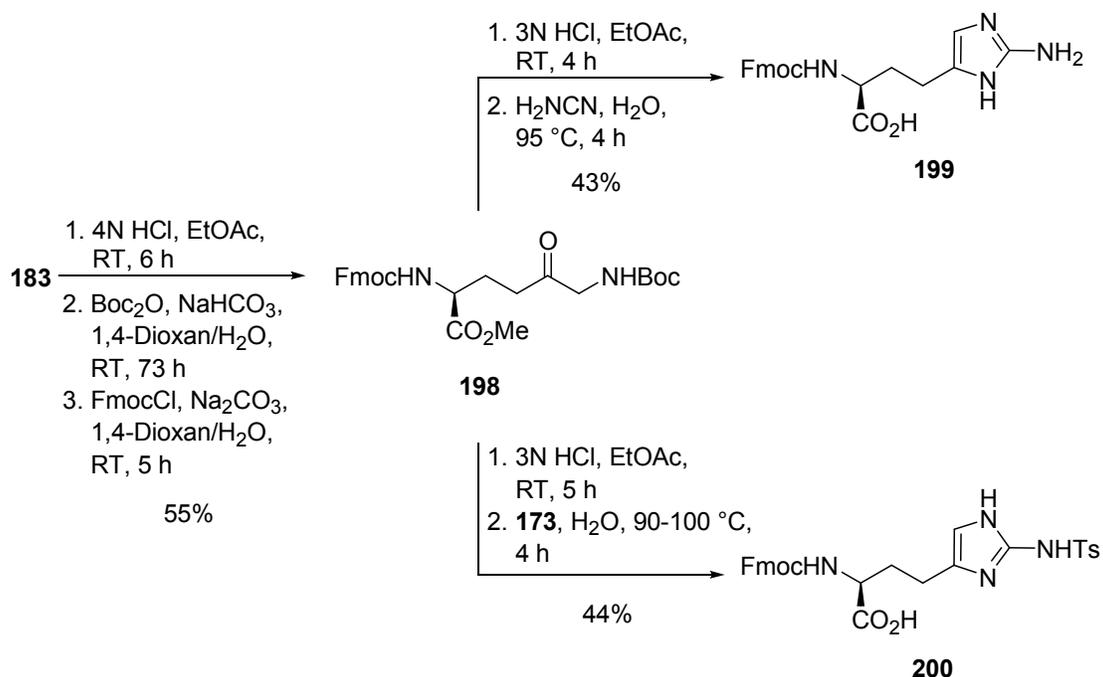
Abb. 27: Zyklische Pentapeptide ϵ -(RGDf[NMe]V-) (**196**) und hypothetisches ϵ -(2-Ahh)GDf[NMe]V-) (**197**). Hervorgehoben ist das zusätzliche C-Atom in **197**.

Um die Bioverfügbarkeit von **196** zu erhöhen, könnte es von Interesse sein, 2-Ahh (**19**) als Arginin-Mimetikum in cyclische Pentapeptide einzubauen und Verbindungen vom Typ **197** zu erhalten. Die geringere Basizität von **19** im Vergleich zu Arginin (**10**) könnte sich dabei günstig auswirken.^[177]

2-Ahh (**19**) sollte deshalb in dieser Arbeit in eine für ein Fmoc-Festphasenprotokoll zur Peptidsynthese geeignete geschützte Form überführt werden. Dazu musste die α -Aminofunktion als Fmoc-Derivat vorliegen, während der nukleophile 2-Aminoimidazolteil orthogonal als Boc-Derivat oder Sulfonsäureamid geschützt werden sollte.^[178]

Wie bereits erwähnt (Kap. II 6.3, Schema 41), traten jedoch bei der direkten Schützung von 2-Ahh (**19**) erhebliche Probleme auf. Die regioselektive Schützung durch genaue Kontrolle des pH-Wertes während der Reaktion oder der bereits beschriebenen Komplexierung von Cu^{2+} (Kap. II 6.2, Schema 38) lieferte keine isolierbaren Produkte. Deshalb wurden die entsprechenden Schutzgruppen bereits während der Synthese von **19** eingeführt (Schema 43).

Zu diesem Zweck wurde **183** wie bereits beschrieben mit 4 N HCl Boc-entschützt (Schemata 39 und 43). Die regioselektive Schützung der ϵ -Aminofunktion mit einer Boc-Schutzgruppe gelang dann unter Verwendung von NaHCO_3 als Base. Einfaches Entfernen des Lösemittelgemisches und Behandlung des Rückstandes mit FmocCl und der stärkeren Base Na_2CO_3 lieferte dann die orthogonal geschützte Verbindung **198** in einer Ausbeute von 55% über diese drei Schritte (Schema 43). Bei dieser Reaktion zeigte sich erneut, dass eine Differenzierung der beiden Aminofunktionen auf der Stufe von **21** möglich ist (vgl. Schema 39).



Schema 43: Synthese der geschützten 2-Ahh-Derivate **199** und **200**.

Die Boc-Gruppe aus **198** konnte anschließend sauer abgespalten werden, das erhaltene Produkt wurde in allen Fällen sofort weiter umgesetzt. Reaktion mit Cyanamid **175** führte in 43% Ausbeute über diese beiden Stufen zu α -Fmoc-geschütztem 2-Ahh **199** (Schema 43). Der Versuch, diese Verbindung unter basischen Bedingungen an der 2-Aminoimidazolfunktion orthogonal zu schützen, führte allerdings stets zu einem Verlust der Fmoc-Gruppe. Diese scheint auch unter milden basischen Bedingungen abspaltbar zu sein.^[179]

Umsatz von **198** mit HCl, gefolgt von einer Reaktion des Rohprodukts mit tosyliertem Cyanamid **173** lieferte schließlich die gewünschte, orthogonal geschützte Aminosäure **200** in 44% Ausbeute über die letzten beiden Schritte (Schema 43). Die Verwendung des Carboxamidins **174** im letzten Schritt dieser Sequenz führte nicht zum gewünschten Produkt, da die Fmoc-Gruppe, vermutlich aufgrund der Freisetzung von Pyrazol, auch unter diesen Bedingungen abgespalten wurde.

In Abb. 28 ist ein HPLC-Elutionsprofil der Verbindung **200** dargestellt. Eluiert wurde mit einem H₂O/MeOH-Gradienten (40:60 → 20:80 in 10 min, 20:80 → 0:100 in 15 min, MeOH für 1 min), als feste Phase diente RP-18-funktionalisiertes Kieselgel. Bei einer Elutionszeit von 11 min konnte die Verunreinigung 9-Fluorenylmethanol (**201**) abgetrennt werden, bevor **200** mit einer Retentionszeit von 13 min aufgefangen

wurde. Die Verunreinigungen, die mit höherer Retentionszeit auftraten (16-20 min) konnten nicht charakterisiert werden.

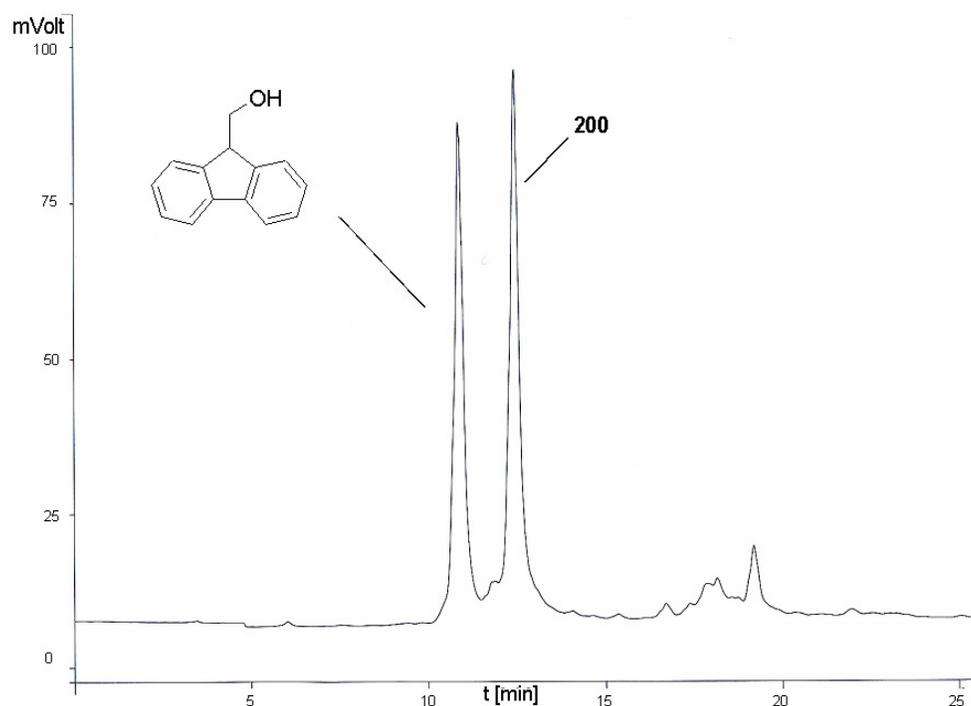
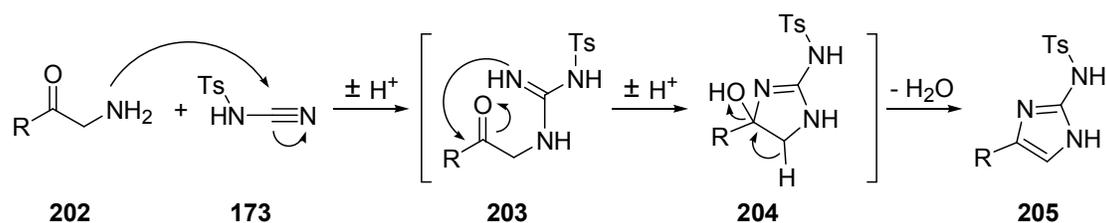


Abb. 28: HPLC-Elutionsprofil von **200**.

Die exocyclische Positionierung des Tosylrestes in **200** ergab sich aus mechanistischen Überlegungen (Schema 44).^[iii,180]



Schema 44: Möglicher Mechanismus der 2-Aminoimidazolbildung aus **202** und **173**.

In einem ersten Schritt greift die freie Aminogruppe in **202** den sp-Kohlenstoff in **173** an. Durch Abgabe und Aufnahme eines Protons gelangt man zum tosylierten Guanidin **203**, in dem der einfach substituierte Stickstoff auf die dargestellte Weise

^[iii] Die Regiochemie konnte durch Berechnung der ¹³C-NMR chemischen Verschiebungen bestätigt werden: δ (NCNN)_{exp} = 147 ppm; δ (NCNN)_{ber} = 152 ppm (Ts-Rest am exocyclischen N); δ (NCNN)_{ber} = 165 ppm (Ts-Rest am endocyclischen N) (Software von ACD/Labs)

am Carbonyl-C intramolekular angreift. Nach erneuter Abgabe und Aufnahme eines Protons kommt es zur Abspaltung von Wasser aus der Zwischenstufe **204** und man erhält das tosylierte 2-Aminoimidazol **205**. Die Regioselektivität des intramolekularen Angriffs ergibt sich aus der Tatsache, dass das zweite Stickstoffatom in **203** mit der Tosylgruppe einen stark elektronenziehenden Substituenten trägt und damit für einen nukleophilen Angriff nicht zur Verfügung stehen sollte.

7 pK_S -Wert-Bestimmung und erste biologische Tests von 2-Ahh (**19**)

7.1 pK_S -Werte von 2-Ahh (**19**)

Wie bereits erwähnt sollte die genaue Bestimmung der pK_S -Werte von 2-Ahh (**19**) von entscheidender Bedeutung für den Einsatz als Arginin-Mimetikum sein.

Die Analyse der Titrationskurve einer Lösung von **19** in 0.02 N HCl mit 0.1 N NaOH lieferte vier pK_S -Werte (Abb. 29).^{iv} Diesen Werten konnten die in Schema 45 gezeigten Protonenübergänge zugeordnet werden.^[162]

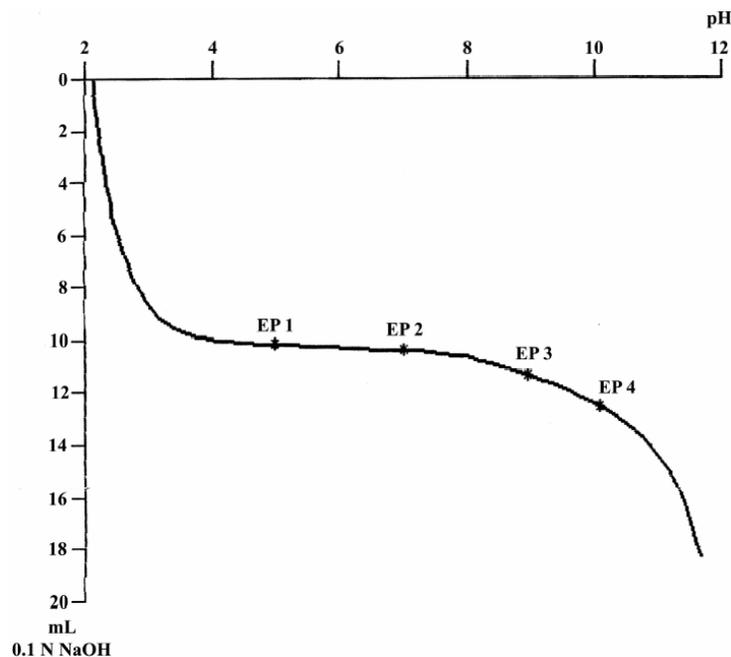
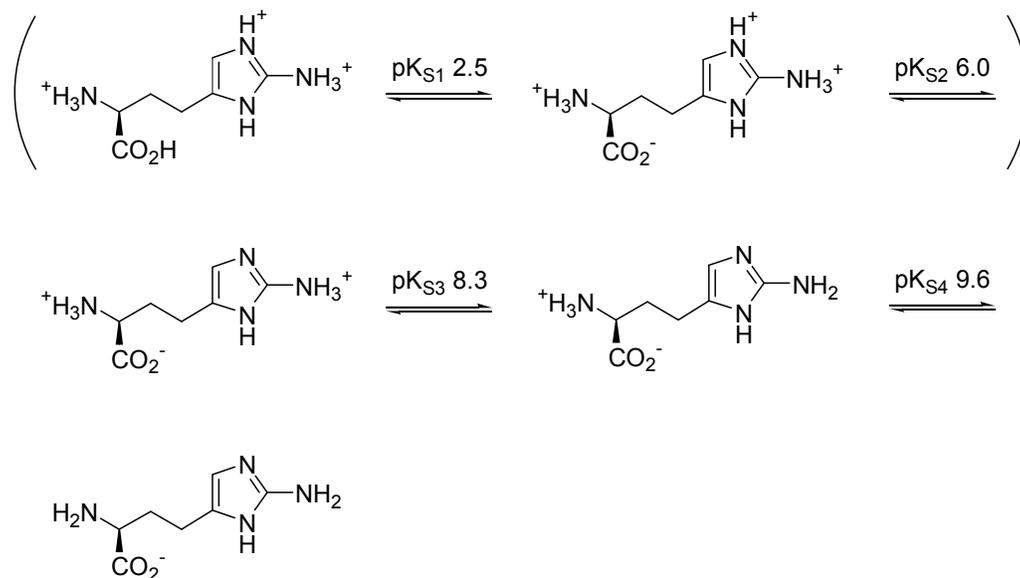


Abb. 29: Titrationskurve von **19**.

^[iv] Für die Aufnahme der Titrationskurve sei Herrn Dr. Franz-Rudolf Kunz der Degussa AG in Hanau-Wolfgang gedankt.

Der erste pK_S -Wert von 2.5 könnte zur Deprotonierung der Carbonsäurefunktion von **19** gehören und würde gut mit dem ersten pK_S -Wert von L-Arginin (**10**) übereinstimmen (2.2).^[181] Der pK_S -Wert von 6.0 könnte den in Schema 45 gezeigten Protonenverlust des Imidazolium N-H beschreiben und könnte mit dem pK_S -Wert substituierter Imidazoliumkationen wie in Histidin (**191**) verglichen werden (6.0).^[181] Die in Abb. 45 formulierten Strukturen für den ersten und zweiten Protonenverlust scheinen aufgrund der hohen positiven Ladungsdichte am 2-Aminoimidazolsystem allerdings sehr unwahrscheinlich zu sein. Die α -Aminofunktion von **19** besitzt einen pK_S -Wert von 9.6, verglichen mit einem Wert von 9.04 in **10**.^[181] Der pK_{S3} -Wert von 8.3 entspricht der Deprotonierung der 2-Aminoimidazolfunktion und ist von dem entsprechenden pK_S -Wert der Guanidineinheit in **10** (12.48)^[181] deutlich verschieden. Tatsächlich befindet sich der für 2-Ahh (**19**) ermittelte Wert in guter Übereinstimmung mit bekannten pK_S -Werten anderer Aminoimidazoliumkationen, die üblicherweise zwischen 8 und 9 liegen.^[182] Der isoelektrische Punkt von **19** liegt bei $pH = 8.97$ und damit deutlich unter demjenigen von **10** ($pH = 10.78$).^[v,181]



Schema 45: Experimentelle pK_S -Werte von **19**.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Einbindung der Guanidinfunktion von L-Arginin (**10**) in den 2-Aminoimidazolring von **19**, unter formaler Einführung eines

^[v] Die Zuordnung der pK_S -Werte zu den in Abb. 45 dargestellten Protonenübergängen konnte durch Berechnungen bestätigt werden (Software von ACD/Labs)

zusätzlichen C-Atoms, zu einer Absenkung des entsprechenden pK_S -Wertes um 4 Einheiten führt und 2-Ahh (**19**) damit deutlich weniger basisch ist als L-Arginin (**10**).

7.2 2-Ahh (**19**) als GABA-Aufnahme-Inhibitor

In einer ersten biologischen Testung wurde die Eignung von 2-Ahh (**19**) als Inhibitor der γ -Aminobuttersäure(GABA)-Transportproteine GAT-1 und GAT-3 getestet. Die erhaltenen IC_{50} -Werte finden sich in Tabelle 9.^[vi]

	2-Ahh (19)	L-Arg (10)	R-Tiagabin (206)	(S)-SNAP-5114 (207)
GAT-1	(38% @ 1mM)		150 nM	
GAT-3	877 μ M	4.78 mM	590 μ M	5 μ M

Tab. 9: Vergleich der IC_{50} -Werte von 2-Ahh (**19**), L-Arginin (**10**), R-Tiagabin (**206**) und (S)-SNAP-5114 (**207**) gegen verschiedene GABA-Transportproteine.

Die natriumabhängigen GABA-Transportproteine GAT-1 und GAT-3 werden hauptsächlich im zentralen Nervensystem exprimiert und stellen gemeinsam mit weiteren Transportproteinen wie GAT-2 und BGT-1 das wichtigste System zur Inaktivierung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure im synaptischen Spalt dar.^[183] Da die Zunahme der GABA-Transmission mit verschiedenen Erkrankungen wie Epilepsie, Huntington Chorea oder Parkinson in Verbindung gebracht wurde, ist die Entwicklung von Regulatoren für die GAT-Proteine von großem Interesse.^[184] Die Verbindungen R-Tiagabin (**206**) bzw. (S)-SNAP 5114 (**207**) stellen sehr gute, selektive Inhibitoren der GABA-Aufnahme dar (Abb. 30, IC_{50} -Werte in Tab. 9).^[185]

^[vi] Dank an Dr. G. C. Höfner, AK Wanner (LMU München) für die Bestimmung der IC_{50} -Werte von 2-Ahh.

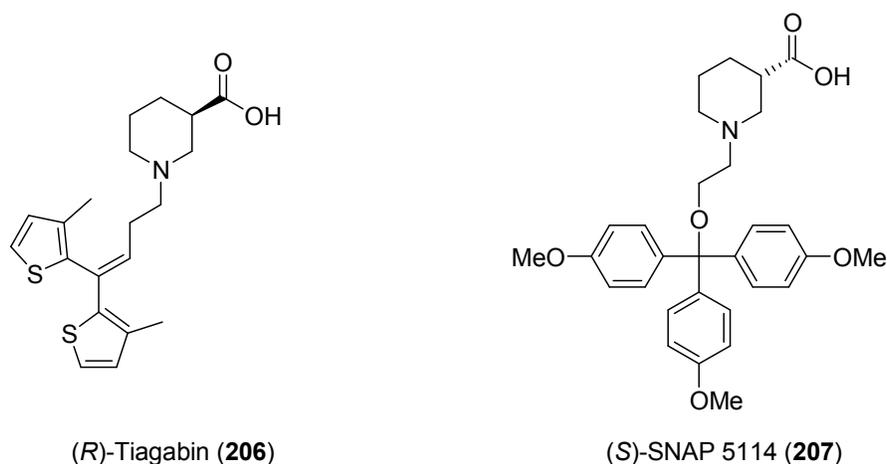


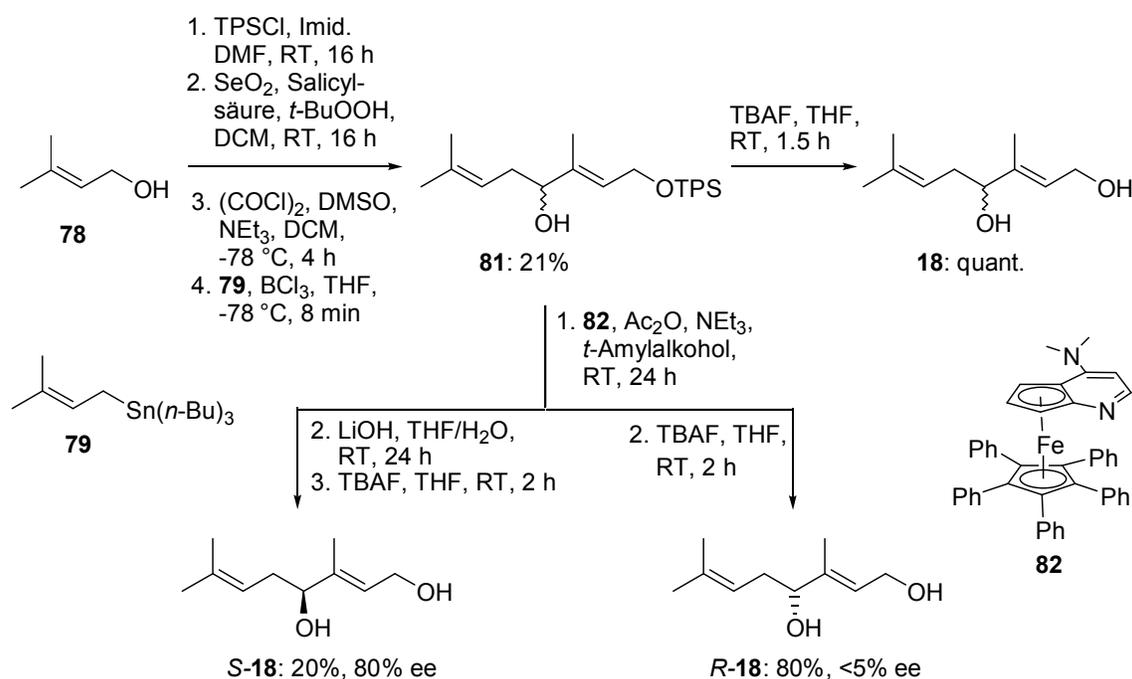
Abb. 30: Strukturen der GABA-Aufnahme-Inhibitoren (R)-Tiagabin (**206**) und (S)-SNAP 5114 (**207**).

Die für 2-Ahh (**19**) bestimmten IC_{50} -Werte (877 μ M gegen GAT-3, wegen zu geringer Aktivität nicht bestimmt gegen GAT-1) zeigen, dass die Verbindung Aktivität zeigt und tatsächlich um einen Faktor von ca. fünf aktiver ist als L-Arginin (**10**, IC_{50} gegen GAT-3 4.78 mM). Allerdings ist **19** deutlich weniger aktiv als die Inhibitoren **206** (etwa gleiche Aktivität gegen GAT-3, aber ca. 10^4 mal stärker aktiv gegen GAT-1) und **207** (ca. 170 mal stärker aktiv gegen GAT-3). 2-Ahh (**19**) könnte somit allenfalls als Ausgangspunkt für die Entwicklung weiterer GABA-Aufnahme-Inhibitoren dienen.

III Zusammenfassung

Die Struktureinheit eines Vinylimidazols kommt in vielen biologisch aktiven marinen Naturstoffen vor. Viele Eleutheside enthalten solch eine Einheit als am Stickstoff methylierte Substruktur in ihrer Seitenkette, während andere Naturstoffe - wie die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide - zum 2-Aminoimidazol erweiterte Vinylimidazole enthalten. Die aus marinen Weichkorallen der Familie *Alcyonacea* isolierbaren Eleutheside zeichnen sich durch interessante antimittotische Wirkung aus und besitzen denselben Wirkmechanismus wie Paclitaxel (**4**). Insbesondere das Diterpenoid Eleutherobin (**6**) zeigt starke antimittotische Aktivität. Im ersten Teil der Arbeit wurde daher der Grundstein für eine neue Synthese von Eleutherobin (**6**) und vereinfachter Analoga gelegt.

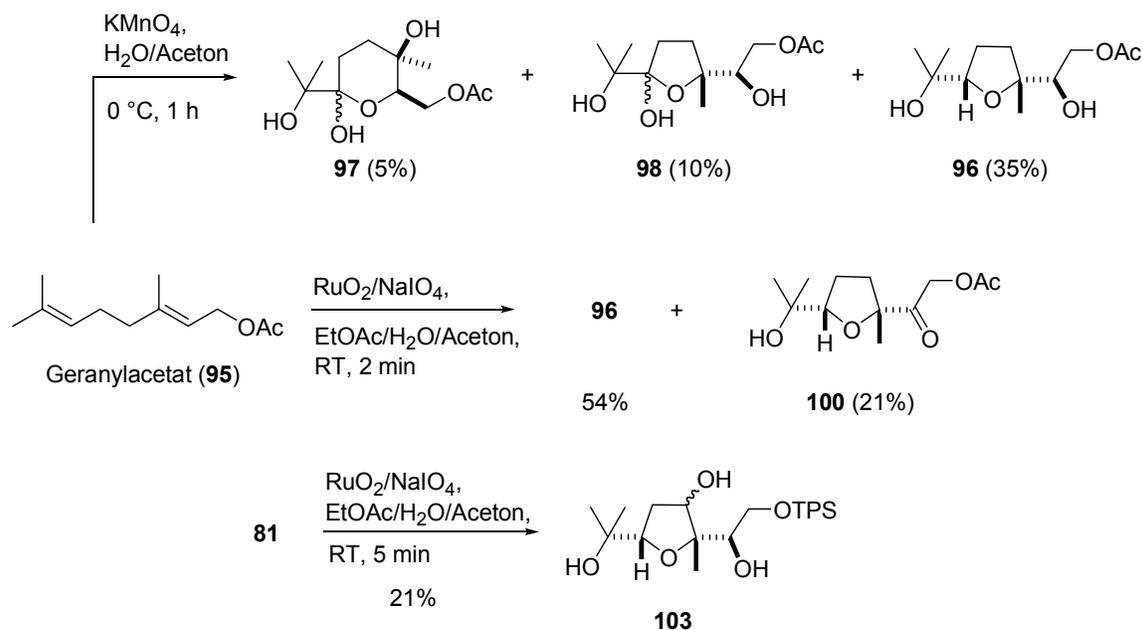
Dazu konnte zunächst eine neue Synthese des Naturstoffs (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**) erarbeitet werden (Schema 46). *rac*-Rosiridol (**18**) kommt als Baustein für die Synthese des Dihydrofuranteils von Eleutherobin (**6**) in Frage.



Schema 46: Synthese von *rac*-Rosiridol (**18**) und kinetische Racematspaltung zu natürlichem (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**).

Die Synthese von *rac*-Rosiridol (**18**) erfolgte ausgehend von Prenol (**78**) über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 21%. Schlüsselschritt war dabei die erstmals auf Aldehyde übertragene direkte Prenylierung mittels des Stannans **79** und BCl_3 . Eine kinetische Racematspaltung von **81** unter Verwendung des chiralen DMAP-Derivats **82**, ergab natürliches (*S*)-Rosiridol (*S*-**18**) in einer Gesamtausbeute von 4% mit 80% ee nach vollständiger Entschützung (Schema 46). **82** wurde erstmals zur Racematspaltung eines sekundären Alkohols der Allyl- und Homoallylsubstituenten trägt benutzt. *Ent*-Rosiridol (*R*-**18**) wurde in 16% Gesamtausbeute mit einem ee von ca. 5% erhalten. Die Zuordnung der Stereochemie beider Produkte erfolgte durch Analyse der entsprechenden Mosher-Ester.

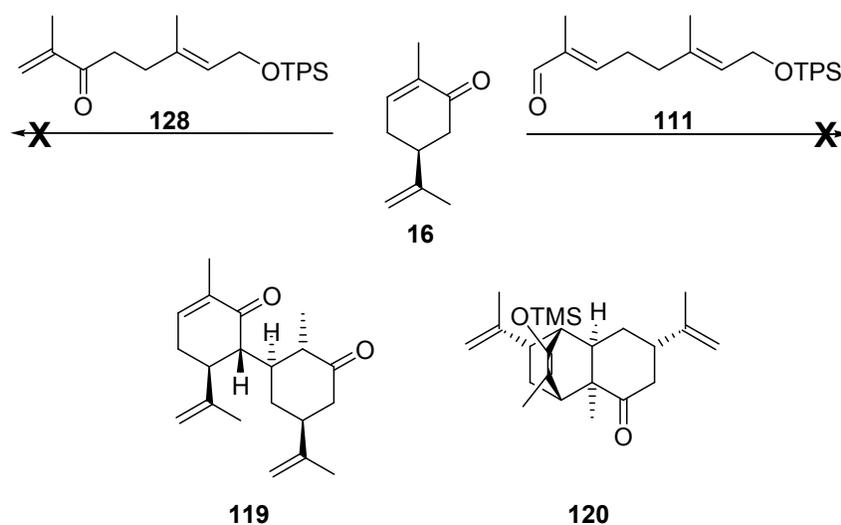
Bei der anschließenden Untersuchung der oxidativen Zyklisierung von 1,5-Dienen, insbesondere von Geranylacetat (**95**), zeigte sich, dass die Reaktion mit RuO_4 bessere Ergebnisse lieferte, als der Umsatz mit KMnO_4 (Schema 47). Insbesondere die Ausbeute an gewünschten *syn*-Tetrahydrofuran-Zyklisierungsprodukten (**96**) lag bei Verwendung des $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ -Systems höher. Interessanterweise konnten bei der Reaktion von **95** mit KMnO_4 die in der Literatur unter diesen Bedingungen bisher nicht beschriebenen Halbketale **97** und **98** isoliert und charakterisiert werden (Schema 47).



Schema 47: Studie zur oxidativen Zyklisierung von 1,5-Dienen.

Auch die Reaktion von TPS-geschütztem *rac*-Rosiridol (**81**) unter den Bedingungen der RuO₄-vermittelten Oxidation lieferte das gewünschte *syn*-substituierte Zyklisierungsprodukt **103** in 21% Ausbeute (Schema 47).

Im nächsten Schritt wurde versucht, 9,10-*seco*-Cladiellane ausgehend von (*S*)-Carvon (**16**) durch Aldolreaktion oder Michael-Reaktion zu synthetisieren. Die Umsetzung von **16** mit Aldehyd **111** gelang allerdings nicht (Schema 48). Bei der Umsetzung von **16** mit dem Enon **128** konnten nur Spuren des gewünschten Produkts erhalten werden, dieses war zudem nicht in reiner Form erhältlich. Interessanterweise konnten aber unter Mukaiyama-Aldolisierungsbedingungen die Dimerisierungsprodukte **119** und **120** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 48). **119** entstand durch eine Michael-Reaktion zweier Einheiten **16**, während **120** durch Diels-Alder-Reaktion gebildet wurde. Die Stereochemie dieser Produkte konnte durch NOESY-Experimente eindeutig aufgeklärt werden.

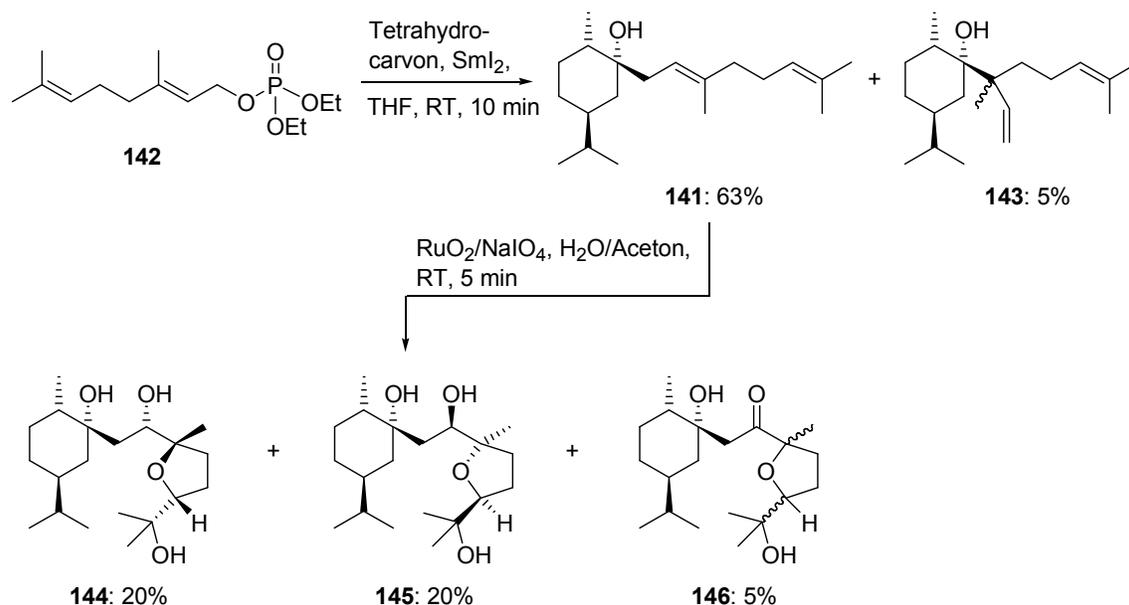


Schema 48: Versuche zur Synthese von 9,10-*seco*-Cladiellanen und Struktur der Dimerisierungsprodukte **119** und **120**.

Die Synthese eines 1,2-*seco*-Cladiellans (**141**) gelang dagegen in 63% Ausbeute durch Sml₂-vermittelte Barbier-Reaktion des Phosphats **142** mit diastereomerenreinem Tetrahydrocarvon (**121**) (Schema 49). 1,2-*seco*-Cladiellane wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben, stellen aber interessante Ansatzpunkte für die Synthese von Cladiellanen dar.

141 konnte anschließend mittels RuO₄-vermittelter oxidativer Zyklisierung zu den diastereomeren Produkten **144** und **145** umgesetzt werden, die in 40% Ausbeute als

leicht zu trennende 1:1 Mischung anfielen (Schema 49). Die absolute Stereochemie beider Produkte konnte durch Kristallstrukturanalyse eindeutig nachgewiesen werden. Als einziges Nebenprodukt entstand bei dieser Reaktion, in Analogie zu den zuvor durchgeführten Zyklisierungen von 1,5-Dienen (Schema 47), das überoxidierte Keton **146** zu nur 5%.



Schema 49: Synthese und oxidative Zyklisierung eines 1,2-*seco*-Cladiellans **141**.

Die in dieser Arbeit entwickelte Synthese von **144** eröffnete Schöttner die Möglichkeit, durch Veresterung des sekundären Alkohols eine Urocansäureseitenkette einzuführen. Damit steht ein erstes Eleuthesid-Analogon zur biologischen Testung zu Verfügung.

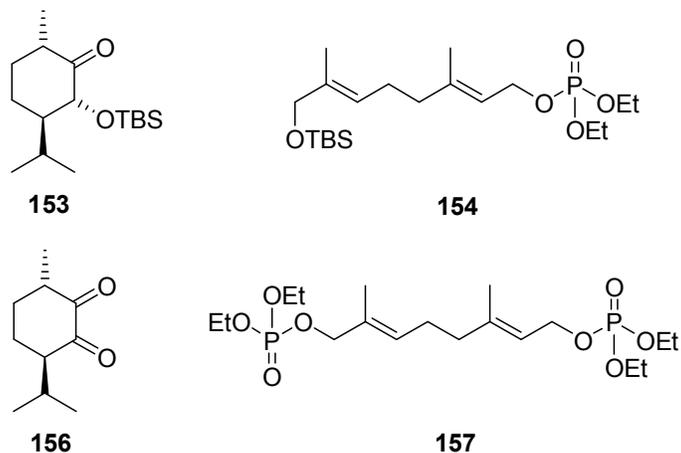
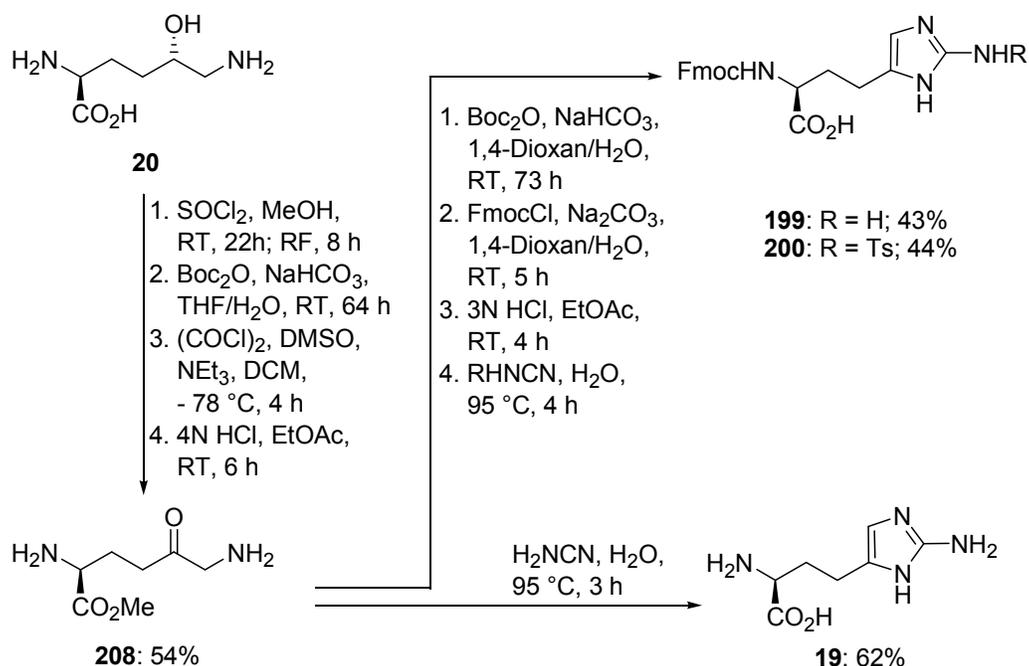


Abb. 31: Bausteine für die Synthese eines Cladiellan-Gerüsts.

Schließlich konnten die in Abb. 31 dargestellten, bisher unbekannt Bausteine für die Synthese eines Cladiellansystems, entweder über eine intramolekulare McMurry- oder eine Barbier-Reaktion, zur Verfügung gestellt werden. Erste Versuche zur SmI_2 -vermittelten reduktiven Kupplung von **153** und **154**, bzw. **156** und **157** waren allerdings nicht erfolgreich. Weitere Arbeiten müssen nun zeigen, ob ein Wechsel der Schutzgruppen nötig ist.

Peptidomimetika sind zur Nachahmung biologisch aktiver Peptide von großer Bedeutung. Sie zeichnen sich häufig durch größere Bioverfügbarkeit, größere Stabilität unter physiologischen Bedingungen und erhöhte Wirksamkeit aus. Der Ersatz der basischen Aminosäure Arginin (**10**) durch sogenannte Arginin-Seitenkettenmimetika, z. B. in Antagonisten von Integrinrezeptoren, ist dabei von besonderer Bedeutung. Durch Erniedrigung der Basizität der Seitenkette, z. B. durch Einbindung der Guanidineinheit in 2-Aminoimidazole wie sie im Naturstoff Oroidin (**9**) vorkommen, kann u. a. oft eine bessere Bioverfügbarkeit erreicht werden.

Mit der Synthese der neuen Aminosäure L-Aminohomohistidin (**19**) konnte im zweiten Teil dieser Arbeit ein solches Arginin-Seitenkettenmimetikum ausgehend von natürlich vorkommendem 5-Hydroxylysin (**20**) in fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 33% synthetisiert werden (Schema 50). Durch die orthogonale Schützung von **19** an α -Aminofunktion und Imidazoleinheit konnte außerdem in 44% Ausbeute ausgehend von **208**, der neue Baustein **200** erhalten werden, der nun den Einbau von **19** in Peptide über ein herkömmliches Fmoc-Festphasenprotokoll ermöglicht (Schema 50).



Schema 50: Synthese von L-Aminohomohistidin (**19**) und orthogonal geschütztem **200**.

Die Bestimmung der pK_S -Werte von **19** ergab, dass die Basizität der Seitenkette im Vergleich zu Arginin (**10**) in der Tat um ca. vier Einheiten erniedrigt ist (pK_S von **19**: 2.5, 6.0, 8.3, 9.6; pK_S von **10**: 2.2, 9.05, 12.48). Ein erster biologischer Test zur Wirkung von **19** als GABA-Aufnahme-Inhibitor ergab einen IC_{50} -Wert von 870 μM und damit eine höhere Aktivität als Arginin (**10**) (IC_{50} : 4.78 mM).

Die Umsetzung von **19** unter verschiedensten Decarboxylierungsbedingungen zur biomimetischen Synthese des Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Oroidin (**9**) gelang dagegen nicht.

IV Experimenteller Teil

1 *Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden*

Synthesen

Die Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka und Merck in hoher Qualität bezogen und, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Standardvorschriften absolutiert und getrocknet, oder in solcher Qualität bezogen. Für Reinigungsoperationen wurden destillierte Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt. Ausbeuten beziehen sich auf gereinigte Verbindungen.

Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat IA 9100 Series Electrothermal bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spezifische optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer PE-241 Polarimeter bei 365 bzw. 589 nm gemessen und sind in $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ angegeben. CD-Spektren wurden mit dem Gerät Jasco J-810 Spectropolarimeter aufgenommen.

pK_s -Wertbestimmung wurde von Dr. F. R. Kunz der Analytischen Abteilung der Degussa. AG, Industriepark Wolfgang GmbH durchgeführt.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury 200 (200 MHz für ^1H), Varian VRX 400S (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C) und Bruker AMX 600 (600 MHz für ^1H , 150 MHz für ^{13}C), jeweils bei 296 K durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und ist auf TMS bezogen. Die Signalzuordnung erfolgte aufgrund von $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC und $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY Experimenten. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintuplett), sept (Septett) und m (Multipllett) bezeichnet, verbreiterte Signale werden zusätzlich mit br gekennzeichnet.

Massenspektren wurden mit den Ionisierungsverfahren EI, CI, APCI, FAB und ESI mit den Spektrometern Finnigan MAT95Q, Finnigan LTQ FT und SM 1 B Varian MAT erhalten. Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u und die relativen Intensitäten in %. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

IR-Spektren wurden an einem IFS 45 Bruker und IR 1420 Perkin-Elmer Spektrometer als KBr-Presslinge oder als Film auf KBr oder NaCl vermessen. Alle Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten der Banden werden durch s (stark), m (mittel) und w (schwach) beschrieben.

UV/Vis-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Lambda-16 UV-Spektrometer angefertigt. Die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima wird in nm angegeben.

Röntgenstrukturanalysen wurden in der strukturchemischen Abteilung des Departments für Chemie und Biochemie der LMU angefertigt.

Elementaranalysen wurden vom Mikrochemischen Labor des Departments Chemie und Biochemie der Universität München erstellt.

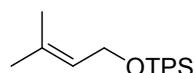
Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄ bzw. RP-18 Fertigkarten F_{254s} der Fa. Merck durchgeführt. Der Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda=254$ nm. Alkohole wurden durch Behandlung mit einer Tauchlösung von Vanillin/Schwefelsäure (0.3 g Vanillin in einer Mischung aus 4 ml konz. Schwefelsäure, 30 ml Wasser und 25 ml Ethanol), Doppelbindungen durch Molybdätophosphorsäure (10%ige Lösung in Ethanol) und Aminogruppen durch eine Ninhydrinlösung (0.3 mg Ninhydrin in 100 ml *n*-BuOH und 3 ml Eisessig) nachgewiesen.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngröße 63-200 μm , bzw. Kieselgel 60 RP-18 40-63 μm ohne Druck durchgeführt. Zur Reinigung wurden zylindrische Glassäulen von 30, 60 und 80 cm Länge und 15, 4.5, 3 cm bzw. 1 cm Durchmesser benutzt. Bei der chromatographischen Reinigung durch Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm benutzt und die oben genannten Glassäulen mit einem Betriebsdruck von 2-4 bar eluiert.

2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 1

***tert*-Butyl-(3-methyl-but-2-enyloxy)-diphenylsilan**



Zu einer Lösung aus 3-Methyl-2-buten-1-ol (1g, 11.6 mmol) in 3.5 ml trockenem DMF wurde Imidazol (2.03 g, 29 mmol) unter Ar zugegeben. Die Lösung wurde für 5 min gerührt, dann wurde TPS-Cl (3.52 g, 12.8 mmol) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Es wurden 3.5 ml H₂O zugegeben und der pH-Wert der Lösung mit 1 N HCl auf ca. 2 eingestellt. Die Lösung wurde mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (100:1) gereinigt. Man erhielt 3.43 g Produkt (10.6 mmol, 91%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (100:1)): 0.66.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.63 (m, 4H, *m*Ph-H), 7.43-7.32 (m, 6H, *o*Ph-H, *p*Ph-H), 5.36 (t, ³J = 6.65 Hz, 1H, CHCH₂), 4.19 (d, ³J = 6.65 Hz, 2H, CHCH₂), 1.68 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.44 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.03 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (4C, *m*Ph-C), 134.1 (1C, (CH₃)₂C), 133.8 (2C, Ph-C_q), 129.5 (2C, *p*Ph-C), 127.6 (4C, *o*Ph-C), 124.2 (1C, CHCH₂), 61.1 (1C, CHCH₂), 26.9 (3C, (CH₃)₃C), 25.7 (1C, (CH₃)₂C), 19.2 (1C, (CH₃)₃C), 17.9 (1C, (CH₃)₂C).

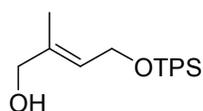
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3072 (m), 3051 (m), 3017 (w), 2961 (s), 2931 (s), 2893 (m), 2858 (s), 1959 (w), 1889 (w), 1677 (w), 1590 (w), 1473 (m), 1463 (m), 1447 (m), 1428 (s), 1382 (m), 1361 (w), 1330 (w), 1262 (w), 1189 (w), 1112 (s), 1062 (s), 1029 (m), 1007 (m), 999 (m), 939 (w), 855 (w), 823 (m), 783 (w), 739 (m), 702 (s), 689 (m), 613 (m), 504 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 219 nm ($17081 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 263 nm ($257 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 324 (0.2) $[\text{M}]^+$, 267 (45) $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, 199 (100), 105 (7), 57 (36).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OSi}$ $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$: 267.1205;
gef.: 267.1143.

4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-but-2(*E*)-en-1-ol



Unter Ar wurden SeO_2 (9 mg, 0.08 mmol) und Salicylsäure (21 mg, 0.15 mmol) in 4 ml trockenem DCM suspendiert. Bei 0 °C wurde *t*-BuOOH (5-6 N in Hexan, 1.28 ml, 6.38 mmol) in einer Portion zugegeben. *tert*-Butyl-(3-methyl-but-2-enyloxy)-diphenylsilan (517 mg, 1.6 mmol) wurde in 4 ml trockenem DCM gelöst und bei 0 °C langsam zur Reaktionsmischung zugetropft. Man ließ bei RT für 24 h rühren, dann wurde die Reaktionslösung bei 0 °C auf eine 0.5 N wässr. FeSO_4 -Lösung gegossen und für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die organischen Phasen mit 1 N NaOH, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein hellgelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem 2-Methylpentan/Ethylacetat-Gradienten (10:1 \rightarrow 1:1) gereinigt wurde. Man erhielt 171 mg Produkt (0.5 mmol, 31%) als farbloses Öl, sowie 70 mg Aldehyd **77** (0.2 mmol, 13%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.2.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70-7.63 (m, 4H, *mPh-H*), 7.46-7.34 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.62 (qt, 3J = 6.19 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, *CHCH*₂), 4.26 (d, 3J = 6.19 Hz, 2H, *CHCH*₂), 3.94 (s, 2H, *CH*₂OH), 1.46 (s, 3H, (*CH*₃)₂C), 1.03 (s, 9H, (*CH*₃)₃C).

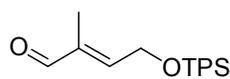
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 136.2 (1C, CCH), 135.6 (4C, *mPh-C*), 133.9 (2C, *Ph-C*_q), 129.6 (2C, *pPh-C*), 127.6 (4C, *oPh-C*), 124.9 (1C, *CHCH*₂), 68.3 (1C, *CH*₂OH), 60.8 (1C, *CHCH*₂), 26.8 (3C, (*CH*₃)₃C), 19.6 (1C, (*CH*₃)₃C), 13.8 (1C, *CH*₃C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3368 (s, br), 3072 (s), 3050 (s), 2918 (s), 2710 (w), 2348 (w), 1960 (w), 1891 (w), 1825 (w), 1776 (w), 1679 (m), 1589 (m), 1567 (w), 1471 (m), 1428 (m), 1384 (m), 1362 (m), 1331 (w), 1262 (m), 1190 (m), 1112 (m), 1067 (w), 940 (w), 859 (w), 823 (m), 779 (m), 739 (m), 702 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 283 (4) [*M-tBu*]⁺, 200 (18), 199 (100), 175 (13), 139 (9).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$ [*M-tBu*]⁺: 283.1154;
gef.: 283.1153.

4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-but-2(*E*)-enal (77)



In 1 ml trockenem DCM wurde unter Ar-Schutzgas Oxalyldichlorid (0.11 ml, 1.29 mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (0.18 ml, 2.57 mmol) in 1 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde 4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-but-2(*E*)-en-1-ol (171 mg, 0.5 mmol), gelöst in 1.5 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei -78 °C für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt_3 (0.73 ml, 5.28 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 2 ml H_2O gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit

2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) gereinigt wurde. Man erhielt 160 mg **77** (0.47 mmol, 95%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.3.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.40 (s, 1H, CHO), 7.71-7.65 (m, 4H, *mPh-H*), 7.45-7.34 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 6.59 (qd, $^3J = 5.34$ Hz, $^4J = 1.37$ Hz, 1H, CHCH₂), 4.52 (d, $^3J = 5.34$ Hz, 2H, CHCH₂), 1.56 (s, 3H, CH₃C), 1.07 (s, 9H, (CH₃)₃C).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.5 (1C, CHO), 152.4 (1C, CCH), 135.5 (4C, *mPh-C*), 133 (2C, Ph-C_q), 129.9 (2C, *pPh-C*), 127.8 (4C, *oPh-C*), 124.9 (1C, CHCH₂), 61.3 (1C, CHCH₂), 26.8 (3C, (CH₃)₃C), 19.2 (1C, CH₃C), 9.2 (1C, (CH₃)₃C).

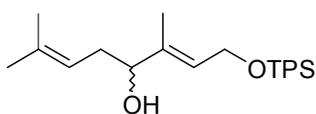
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3360 (m), 3134 (w), 3071 (s), 3050 (s), 3014 (s), 2999 (m), 2958 (m), 2931 (s), 2893 (s), 2857 (s), 2759 (w), 2711 (m), 2183 (w), 1962 (w), 1892 (m), 1825 (m), 1776 (m), 1692 (s), 1650 (m), 1589 (m), 1567 (w), 1486 (m), 1472 (s), 1463 (s), 1428 (s), 1390 (s), 1379 (s), 1362 (s), 1332 (s), 1264 (m), 1201 (s), 1113 (s), 1061 (s), 1008 (s), 998 (s), 939 (m), 856 (m), 823 (s), 787 (s), 740 (s), 702 (s), 665 (m), 613 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 218 nm (2452 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 263 nm (44 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 281 (12) [M-*t*Bu]⁺, 203 (22), 199 (100), 175 (13), 139 (25), 77 (9).

HRMS (EI): ber. für C₂₁H₂₆O₂Si [M-2H]⁺: 336.1546;
gef.: 336.1577.

1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-3,7-dimethyl-octa-2(*E*),6-dien-4(*R,S*)-ol (**81**)



Der Aldehyd **77** (160 mg, 0.47 mmol) und tri-*n*-Butyl-(3-methyl-but-2-enyl)-stannan (0.3 ml, 0.9 mmol) wurden in 5

ml trockenem DCM unter Ar gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde BCl_3 (1.0 M in Heptan, 0.52 ml, 0.52 mmol) in einer Portion zugegeben. Man ließ für 8 min rühren und gab dann 5 ml 10% wässr. NaHCO_3 -Lsg. zu. Nach auftauen auf RT wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein schwach gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1) gereinigt wurde. Man erhielt 105 mg **81** (0.25 mmol, 55%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.11.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72\text{--}7.68$ (m, 4H, *mPh-H*), $7.45\text{--}7.36$ (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.62 (tt, $^3J = 6.23$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, OCH_2CH), 5.1 (septt, $^3J = 6.96$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 4.28 (d, $^3J = 6.23$ Hz, 2H, OCH_2CH), 3.97 (t, $^3J = 6.59$ Hz, 1H, CHOH), 2.29–2.15 (m, 2H, CH_2CHOH), 1.72 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, CHCCH_3), 1.04 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.1$ (1C, CHCCH_3), 135.6 (4C, *mPh-C*), 134.8 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 133.9 (2C, *Ph-C_q*), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.6 (4C, *oPh-C*), 125.5 (1C, OCH_2CH), 119.9 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 76.6 (1C, CHOH), 60.8 (1C, OCH_2CH), 33.9 (1C, CH_2CHOH), 26.8 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 18 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.5 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 12.0 (1C, CH_3CCH).

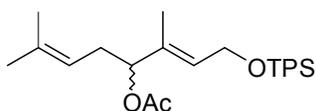
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3401 (m, br), 3072 (m), 3050 (w), 2961 (s), 2931 (s), 2858 (s), 1960 (w), 1666 (w), 1590 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1428 (s), 1379 (m), 1362 (w), 1261 (w), 1190 (w), 1112 (s), 1062 (s, br), 1008 (m), 998 (m), 940 (w), 823 (m), 788 (w), 749 (m), 702 (s), 613 (m), 506 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 218 nm ($12155\text{ mol}^{-1}\text{ dm}^3\text{ cm}^{-1}$), 255 nm ($555\text{ mol}^{-1}\text{ dm}^3\text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 390 (0.3) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 200 (18), 199 (100), 197 (10), 135 (13).

HRMS (EI): ber. für C₂₆H₃₄OSi [M-H₂O]⁺: 390.2379;
gef.: 390.2392.

Essigsäure-1(*R,S*)-[3-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1(*E*)-methylpropenyl]-4-methyl-pent-3-enylester (*rac*-85**)**



81 (46 mg, 0.11 mmol) wurde in 2 ml trockenem DCM gelöst und unter Ar mit DMAP (61 mg, 0.5 mmol), trockenem NEt₃ (0.15 ml, 1.1 mmol) und Ac₂O (0.11 ml, 1.1 mmol) versetzt. Nach 7 h rühren bei RT wurden 5 ml H₂O zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 N HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1) gereinigt. Man erhielt 45 mg **85** (0.1 mmol, 91%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.67 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.36 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.64 (t, ³*J* = 5.95 Hz, 1H, OCH₂CH), 5.1 (t, ³*J* = 6.87 Hz, 1H, CHC(CH₃)₂), 5.02 (tt, ³*J* = 7.17 Hz, ⁴*J* = 1.37 Hz, 1H, CHOAc), 4.26 (d, ³*J* = 5.95 Hz, 2H, OCH₂CH), 2.38-2.23 (m, 2H, CH₂CHOAc), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 1.69 (s, 3H, CHC(CH₃)₂), 1.62 (s, 3H, CHC(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, CHCCH₃), 1.04 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (1C, CH₃COO), 135.6 (4C, *mPh-C*), 135.3 (1C, CHCCH₃), 134.2 (1C, CHC(CH₃)₂), 133.9 (2C, Ph-C_q), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.6 (4C, *oPh-C*), 127.3 (1C, OCH₂CH), 119.1 (1C, CHC(CH₃)₂), 78.2 (1C, CHOAc), 60.7 (1C, OCH₂CH), 31.6 (1C, CH₂CHOAc), 26.8 (3C, C(CH₃)₃), 25.7 (1C, CHC(CH₃)₂), 21.2 (1C, CH₃COO), 19.1 (1C, C(CH₃)₃), 17.9 (1C, CHC(CH₃)₂), 12.6 (1C, CH₃CCH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (m), 2931 (s), 2858 (s), 2254 (w), 1738 (s), 1590 (w), 1473 (m), 1428 (s), 1370 (s), 1243 (s), 1112 (s), 1047 (s), 1020 (s), 938 (w), 910 (m), 823 (m), 786 (w), 736 (s), 702 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 219 nm (15476 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 259 nm (9568 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 450 (0.02) [M]⁺, 241 (100), 199 (44), 135 (17).

HRMS (EI): ber. für C₂₈H₃₈O₃Si [M]⁺: 450.2590;
gef.: 450.2551.

Kinetische Racematspaltung von **81**

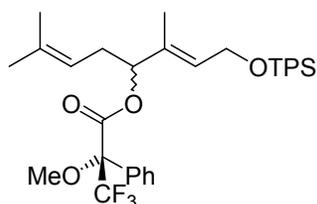
81 (140 mg, 0.34 mmol) und **82** (4 mg, 6 μ mol) wurden durch vorsichtiges Erwärmen in 3 ml frisch destilliertem *t*-Amylalkohol unter Ar-Schutzgas gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und trockenes NEt₃ (35 μ L, 0.25 mmol) zugegeben. Man ließ für 5 min bei 0 °C rühren und gab dann langsam Ac₂O (24 μ L, 0.25 mmol) zu. Man ließ langsam auf RT auftauen und dann für 24 h bei dieser Temperatur rühren. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (30:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Man erhielt 30 mg *S*-**85** (0.07 mmol, 20%) und 110 mg *R*-**18** (0.27 mmol, 80%).

S-**85**: R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.42.

R-**18**: R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.30.

Analytik: s. **85** und **18**.

3,3,3-Trifluoro-2(*S*)-methoxy-2(*S*)-phenyl-propionsäure-1(*R,S*)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1(*E*)-methyl-propenyl]-4-methyl-pent-3-enylester (*rac*-**86**)



Unter Ar wurde **81** (45 mg, 0.11 mmol) in 1 ml trockenem Pyridin gelöst. Dazu wurde das Mosher-Chlorid **86** (54 mg, 0.21 mmol) gegeben. Man ließ bei RT für 17 h rühren und gab dann 27 μ L Dimethylaminopropylamin zu. Man filtrierte vom unlöslichen Rückstand ab und entfernte das Lösemittel im Vakuum. Das entstandene Öl wurde mit Diethylether extrahiert. Der Ether wurde im Vakuum

entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) gereinigt. Man erhielt 19 mg *rac*-**86** (0.03 mmol, 28%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.32.

Diastereomer **A** (1-*R*):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.66 (m, 4H, *mPh-H*), 7.51-7.48 (m, 2H, *mPh-H*), 7.45-7.31 (m, 9H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.72 (t, ³*J* = 6.78 Hz, 1H, OCH₂CH), 5.33 (dd, ³*J* = 8.79 Hz, ³*J* = 8.24 Hz, 1H, CH₂CHO), 5.06 (qt, ³*J* = 6.51 Hz, ⁴*J* = 1.47 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH), 4.22 (d, ³*J* = 6.78 Hz, 2H, OCH₂CH), 3.54 (s, 3H, CH₃O), 2.51-2.20 (m, 2H, CH₂CHO), 1.70 (s, 3H, (CH₃)₂CCH), 1.61 (s, 3H, (CH₃)₂CCH), 1.34 (s, 3H, CH₃CCH), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (1C, CCOO), 135.5 (4C, *mPh-C*), 135.0 (1C, (CH₃)₂CCH), 133.2 (2C, Ph-C_q), 132.5 (1C, Ph-C_q), 129.6 (2C, *pPh-C*), 129.4 (1C, *pPh-C*), 129.3 (2C, *oPh-C*), 129.1 (1C, CH₃CCH), 128.2 (1C, CHCH₂O), 127.6 (4C, *oPh-C*), 127.4 (2C, *mPh-C*), 123.4 (q, ²*J* = 289 Hz, 1C, CF₃), 118.8 (1C, (CH₃)₂CCH), 84.4 (1C, CCOO), 81.2 (1C, CH₂CHO), 60.5 (1C, CHCH₂O), 55.3 (1C, CH₃O), 31.5 (1C, CH₂CHO), 26.8 (3C, C(CH₃)₃), 25.8 (1C, (CH₃)₂CCH), 19.2 (1C, C(CH₃)₃), 17.9 (1C, (CH₃)₂CCH), 12.0 (1C, CH₃CCH).

Diastereomer **B** (1-*S*):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69-7.66 (m, 4H, *mPh-H*), 7.51-7.48 (m, 2H, *mPh-H*), 7.45-7.31 (m, 9H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.78 (t, ³*J* = 6.04 Hz, 1H, OCH₂CH), 5.37 (dd, ³*J* = 8.42 Hz, ³*J* = 7.87 Hz, 1H, CH₂CHO), 4.93 (qt, ³*J* = 7.51 Hz, ⁴*J* = 1.47 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH), 4.25 (d, ³*J* = 5.86 Hz, 2H, OCH₂CH), 3.51 (s, 3H, CH₃O), 2.44-2.20 (m, 2H, CH₂CHO), 1.63 (s, 3H, (CH₃)₂CCH), 1.54 (s, 3H, (CH₃)₂CCH), 1.47 (s, 3H, CH₃CCH), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (1C, CCOO), 135.5 (4C, *mPh-C*), 134.8 (1C, (CH₃)₂CCH), 133.8 (1C, CH₃CCH), 133.3 (2C, Ph-C_q), 132.5 (1C, Ph-C_q), 129.6 (2C,

*p*Ph-C), 129.4 (1C, *p*Ph-C), 129.3 (2C, *o*Ph-C), 128.3 (1C, CHCH₂O), 127.6 (4C, *o*Ph-C), 127.4 (2C, *m*Ph-C), 123.4 (q, ²J = 289 Hz, 1C, CF₃), 118.4 (1C, (CH₃)₂CCH), 84.4 (1C, CCOO), 81.4 (1C, CH₂CHO), 60.5 (1C, CHCH₂O), 55.3 (1C, CH₃O), 31.4 (1C, CH₂CHO), 26.8 (3C, C(CH₃)₃), 25.7 (1C, (CH₃)₂CCH), 19.2 (1C, C(CH₃)₃), 17.8 (1C, (CH₃)₂CCH), 12.3 (1C, CH₃CCH).

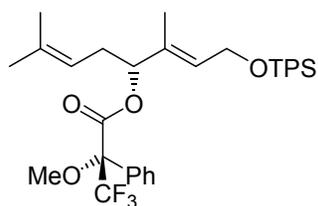
Mischung der Diastereomeren:

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3474 (w), 3072 (s), 2932 (s), 2858 (s), 1961 (w), 1891 (w), 1747 (s), 1675 (w), 1590 (w), 1472 (m), 1451 (m), 1428 (m), 1384 (m), 1362 (w), 1271 (s), 1170 (s), 1112 (s), 1080 (s), 1017 (s), 912 (w), 823 (m), 762 (m), 739 (m), 702 (s), 668 (w), 613 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 221 nm (16687 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 262 nm (1259 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

HRMS (ESI): ber. für C₃₆H₄₃O₄F₃SiNa [M+Na]⁺: 647.2780;
gef.: 647.2777.

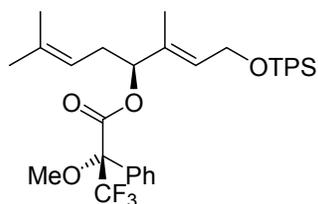
3,3,3-Trifluoro-2(S)-methoxy-2(S)-phenyl-propionsäure-1(R)-[3-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1(E)-methyl-propenyl]-4-methyl-pent-3-enylester (88)



Unter Ar wurde **R-18** (110 mg, 0.27 mmol) in 2 ml trockenem Pyridin gelöst. Dazu wurde das Mosher-Chlorid **86** (146 mg, 0.58 mmol) gegeben. Man ließ bei RT für 20 h rühren und gab dann 71 μ L Dimethylaminopropylamin zu. Man filtrierte vom unlöslichen Rückstand ab und entfernte das Lösemittel im Vakuum. Das entstandene Öl wurde mit Diethylether extrahiert. Der Ether wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) gereinigt. Man erhielt 27 mg **88** (0.07 mmol, 23%) als farbloses Öl.

Analytik: s. *rac-86*.

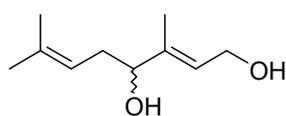
3,3,3-Trifluoro-2(S)-methoxy-2(S)-phenyl-propionsäure-1(S)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-1(E)-methyl-propenyl]-4-methyl-pent-3-enylester (86)



S-85 (22 mg, 0.05 mmol) wurde in 1 ml THF/H₂O (1:1) gelöst. Dazu wurde LiOH (53 mg, 2.21 mmol) gegeben und man ließ bei RT für 97 h rühren. Dann wurden die Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels erhielt man ein farbloses Öl, das unter Ar in 1 ml trockenem Pyridin gelöst wurde. Dazu wurde das Mosher-Chlorid **86** (20 mg, 0.08 mmol) gegeben. Man ließ bei RT für 20 h rühren und gab dann 10 µL Dimethylaminopropylamin zu. Man filtrierte vom unlöslichen Rückstand ab und entfernte das Lösemittel im Vakuum. Das entstandene Öl wurde mit Diethylether extrahiert. Der Ether wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) gereinigt. Man erhielt 13 mg **86** (0.02 mmol, 43%) als farbloses Öl.

Analytik: s. *rac-86*.

3,7-Dimethyl-octa-2(E),6-dien-4(R,S)-ol (*rac*-Rosiridol) (18)



81 (70 mg, 0.17 mmol) wurde in 2 ml trockenem THF gelöst. Bei RT wurde TBAF (1 M in THF, 0.26 ml, 0.26 mmol) zugegeben und man ließ für 1.5 h rühren. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl, das in DCM aufgenommen wurde und mit H₂O gewaschen, um noch vorhandenes TBAF zu entfernen. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man 29 mg *rac*-Rosiridol (0.17 mmol, 100%) in Form eines farblosen Öls.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH (20:1)): 0.31.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (tt, ³J = 6.71 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CHCH₂OH), 5.11 (tt, ³J = 7.02 Hz, ⁴J = 1.37 Hz, 1H, (CH₃)₂CCH), 4.22 (d, ³J = 6.71 Hz, 2H, CH₂OH), 4.02 (t, ³J = 6.55 Hz, 1H CHOH), 2.29-2.24 (m, 2H, CHCH₂CH), 1.73 (d, ⁴J

= 1.37 Hz, 3H, (CH₃)₂CCH), 1.69 (t, ⁴J = 1.22 Hz, 3H, CH₃CCH), 1.65 (s, 3H, (CH₃)₂CCH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.4 (1C, CH₃CCH), 135.3 (1C, (CH₃)₂CCH), 124.5 (1C, CHCH₂OH), 119.7 (1C, (CH₃)₂CCH), 76.3 (1C, CHOH), 59.2 (1C, CH₂OH), 34.2 (1C, CHCH₂CH), 25.9 (1C, (CH₃)₂CCH), 18 (1C, (CH₃)₂CCH), 12.2 (1C, CH₃CCH).

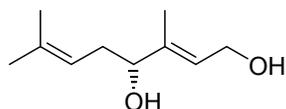
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338 (s, br), 2965 (s), 2919 (s), 2878 (s), 1727 (w), 1672 (w), 1642 (w), 1444 (m), 1376 (m), 1317 (m), 1261 (m), 1185 (w), 1096 (s), 1016 (s), 882 (w), 801 (m), 702 (w), 662 (w), 625 (w), 572 (w), 447 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 170 (0.6) [M]⁺, 101 (17), 83 (54), 70 (100), 69 (22), 55 (100), 53 (10), 43 (11), 41 (35).

HRMS (EI): ber. für C₁₀H₁₈O₂ [M]⁺: 170.1307;

gef.: 170.1274.

3,7-Dimethyl-octa-2(*E*),6-dien-4(*R*)-ol ((*R*)-Rosiridol) (*R*-18)



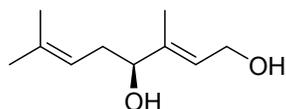
R-81 (29 mg, 0.07 mmol) wurde in 1 ml trockenem THF gelöst. Man gab TBAF (1 N in THF, 0.11 ml, 0.11 mmol) zu und ließ bei RT für 1.5 h rühren. Nach Entfernen des

Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt. Man erhielt 11 mg einer farblosen Flüssigkeit (0.07 mmol, 93%, 5% ee).

$[\alpha]_{20}^D = +3$ (c = 4.4 mg/ml in Aceton).

Analytik: s. *rac*-18.

3,7-Dimethyl-octa-2(E),6-dien-4(S)-ol ((S)-Rosiridol) (S-18)



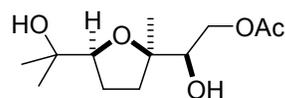
85 (8 mg, 0.02 mmol) wurde in 1 ml THF/H₂O (1:1) gelöst. Man gab LiOH (26 mg, 1.08 mmol) zu und ließ bei RT für 48 h rühren. Nach Entfernen der Lösemittel im Vakuum wurde der Rückstand in DCM aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1 ml trockenem THF gelöst. Man gab TBAF (1 N in THF, 0.11 ml, 0.11 mmol) zu und ließ bei RT für 1.5 h rühren. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt. Man erhielt 3 mg einer farblosen Flüssigkeit (0.02 mmol, 100%, 80% ee).

$[\alpha]_{20}^D = -5$ (c = 0.4 mg/ml in Aceton).

Analytik: s. *rac-18*.

3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 2

rac-Essigsäure-2-hydroxy-2-*threo*-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-2-yl]-ethylester (**96**)



In einer Mischung aus 2.2 ml Aceton und 0.3 ml H₂O wurde unter Ar Geranylacetat (0.43 ml, 2.0 mmol) gelöst. Unter starkem Rühren ließ man bei 0 °C eine Lösung von KMnO₄ (422 mg, 2.67 mmol) in 22 ml Aceton und 2 ml H₂O über 5 min zutropfen. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde filtriert und die farblose Lösung im Vakuum von Aceton befreit. Durch Extraktion mit 2-Methylpentan wurde nichtumgesetztes Geranylacetat (276 mg, 1.41 mmol, 70 %) zurückgewonnen. Extraktion der wässrigen Phase mit DCM, trocknen über MgSO₄ und entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein Rohprodukt. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem 2-Methylpentan/Ethylacetat-Gradienten (5:1 → 2:1 → 0:1) lieferte 51 mg des gewünschten Produkts **96** (0.21 mmol, 35%) in Form eines farblosen Öls, das bei 4 °C farblose Kristalle bildete, sowie 2 Nebenprodukte **97** und **98** als farblose Öle.

R_f (Kieselgel, Ethylacetat): 0.48.

Schmp.: 105.6–106.4 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.3 (dd, ²J = 11.54 Hz, ³J = 2.93 Hz, 1 H, CHCH₂O), 4.1 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 8.61 Hz, 1 H, CHCH₂O), 3.87 (t, ³J = 7.33 Hz, 1 H, CHCH₂CH₂), 3.69 (dd, ³J = 8.61 Hz, ³J = 2.93 Hz, 1 H, CHOH), 2.31 (s, br, 2H, OH), 2.18 (ddd, ²J = 12.09 Hz, ³J = 8.42 Hz, ³J = 4.76 Hz, 1 H, CHCH₂CH₂), 2.1 (s, 3 H, CH₃CO₂), 2.05-1.88 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 1.68 (ddd, ²J = 12.09 Hz, ³J = 8.79 Hz, ³J = 3.66 Hz, 1 H, CHCH₂CH₂), 1.27 (s, 3 H, (CH₃)₂COH), 1.22 (s, 3 H, CH₃CCH₂), 1.13 (s, 3 H, (CH₃)₂COH).

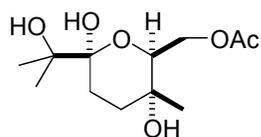
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (1C, CH₃CO₂), 85.6 (1C, CHCH₂CH₂), 84.1 (1C, CCH₂CH₂), 75.4 (1C, CHOH), 71.8 (1C, (CH₃)₂COH), 66.0 (1C, CHCH₂O), 35.5 (1C, CHCH₂CH₂), 27.6 (1C, (CH₃)₂COH), 26.6 (1C, CHCH₂CH₂), 25.2 (1C, (CH₃)₂COH), 22.9 (1C, CH₃CCH₂), 21.0 (1C, CH₃CO₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3337 (br), 2990 (w), 2972 (s), 2887 (w), 1734 (s), 1468 (w), 1451 (w), 1382 (m), 1371 (w), 1321 (w), 1308 (w), 1251 (s), 1216 (w), 1179 (w), 1138 (w), 1080 (w), 1056 (m), 1037 (m), 995 (w), 978 (w), 914 (w), 946 (m), 889 (w), 869 (w), 841 (w), 784 (w), 761 (w), 723 (w), 670 (w), 607 (w), 519 (w), 494 (w), 459 (w), 421 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 247 (0.05) [M+H]⁺, 229 (11) [M-H₂O+H]⁺, 143 (60), 125 (22), 109 (20), 85 (58), 71 (40), 59 (20), 41 (100).

HRMS (EI): ber. für C₁₂H₂₃O₅ [M+H]⁺: 247.1546;
gef.: 247.1532.

EA C₁₂H₂₂O₅ (246.31): ber. (%): C 58.52, H 9.00, O 32.48;
gef. (%): C 58.98, H 8.92, O 32.10.

rac-Essigsäure-3,6-dihydroxy-6-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-3-threo-methyl-anti-tetrahydropyran-2-ylmethylester (97)

Ausb.: 8 mg farbloses Öl (0.03 mmol, 8%).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.48.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.8 (ddd, ³J = 9.85 Hz, ³J = 6.23 Hz, ⁴J = 1.47 Hz, 1 H, CHCH₂), 4.1 (dd, ²J = 10.99 Hz, ³J = 6.23 Hz, 1 H, CHCH₂), 3.4 (dd, ²J = 10.99 Hz, ³J = 9.85 Hz, 1 H, CHCH₂), 2.3 (dd, ²J = 13.55, ³J = 4.40, 1 H, OC(OH)CH₂CH₂), 2.2 (dd, ²J = 12.82 Hz, ³J = 4.40 Hz, 1 H, OC(OH)CH₂CH₂), 2.1 (s, 3 H, CH₃CO₂), 1.9 (dd, ²J = 13.55 Hz, ³J = 5.13 Hz, 1 H, OC(OH)CH₂CH₂), 1.6 (dd, ²J = 12.82 Hz, ³J = 5.13 Hz, 1 H, OC(OH)CH₂CH₂), 1.32 (s, 3 H, CH₃C(OH)), 1.28 (s, 3 H, (CH₃)₂COH), 1.20 (s, 3 H, (CH₃)₂COH).

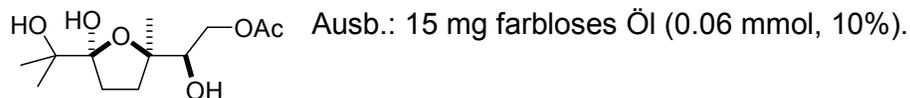
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0 (1C, CH₃CO₂), 110.1 (1C, C(OH)O), 82.6 (1C, CH₂C(OH)CH₃), 72.3 (1C, (CH₃)₂COH), 70.0 (1C, CHCH₂O), 62.0 (1C, CHCH₂O), 30.3 (CH₂CH₂C(OH)CH₃), 29.0 (CH₂CH₂C(OH)CH₃), 24.8 ((CH₃)₂COH), 23.8 ((CH₃)₂COH), 22.5 (1C, CH₃CCH₂), 20.9 (1C, CH₃CO₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436 (br, w), 2924 (m), 2954 (s), 2854 (m), 1754 (w), 1462 (m), 1377 (w), 1260 (w), 1228 (w), 1170 (w), 1148 (w), 1090 (w), 1043 (w), 961 (w), 923 (w), 888 (w), 800 (w), 722 (w).

MS (FAB): *m/z* (%): 245 (33) [M-H₂O+H]⁺, 227 (5), 167 (10).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₁O₅ [M-H₂O+H]⁺: 245.1389;
gef.: 245.1350.

***rac*-Essigsäure-2-hydroxy-2-*threo*-[5-hydroxy-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*anti*-tetrahydrofuran-2-yl]-ethylester (98)**



R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1)): 0.16.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.99 (d, 3J = 6.41 Hz, 1 H, CHCH_2O), 3.98 (d, 3J = 5.31 Hz, 1 H, CHCH_2O), 3.88 (dd, 3J = 6.41 Hz, 3J = 5.31 Hz, 1 H, CHOH), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO_2), 2.01 (ddd, 2J = 11.54 Hz, 3J = 7.51, 3J = 4.03 Hz, 1 H, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 1.9 (ddd, 2J = 11.54 Hz, 3J = 8.79 Hz, 3J = 4.76 Hz, 1 H, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 1.85 (ddd, 2J = 12.09 Hz, 3J = 8.79, 3J = 4.03 Hz, 1 H, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 1.65 (ddd, 2J = 12.09 Hz, 3J = 7.51, 3J = 4.76 Hz, 1 H, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 1.47 (s, 3 H, CH_3CCH_2), 1.32 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 1.31 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.8 (1C, CH_3CO_2), 113.1 (1C, C(OH)O), 84.9 (1C, CH_3CCH_2), 80.3 (1C, CHOH), 70.3 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 64.0 (1C, CHCH_2O), 35.7 (1C, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 32.3 (1C, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 25.5 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 24.4 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 20.9 (1C, CH_3CO_2), 15.7 (1C, CH_3CCH_2).

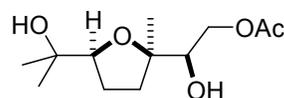
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3478 (br, s), 2925 (s), 2854 (s), 1744 (s), 1462 (m), 1372 (s), 1312 (w), 1236 (s), 1194 (w), 1142 (w), 1096 (m), 1042 (w), 1021 (w), 961 (w), 922 (m), 852 (w), 823 (w), 800 (w), 723 (w), 697 (w), 648 (w), 621 (w), 604 (w), 542 (w), 474 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244 (6) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 229 (5), 171 (9), 142 (30), 116 (18), 98 (48), 85 (33), 59 (48), 43 (100).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 245.1389;

gef.: 245.1376.

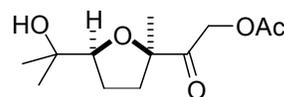
***rac*-Essigsäure-2-hydroxy-2-*threo*-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-2-yl]-ethylester (96)**



Geranylacetat (0.11 ml, 0.51 mmol) wurde in 8 ml Ethylacetat gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von $\text{RuO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (54%ig, 6 mg, 0.02 mmol) und Natriumperodat (273 mg, 1.27 mmol) in 8 ml Aceton/ H_2O (1:1) hinzugegeben. Nach 2 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ml Ethanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde nacheinander mit Ethylacetat und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösemittelgemisch befreit. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem 2-Methylpentan/Ethylacetat-Gradienten (10:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 0:1) lieferte 68 mg Produkt (0.28 mmol, 54%) in Form farbloser Kristalle. Außerdem wurden 26 mg des Nebenproduktes (0.11 mmol, 21%) als farbloses Öl isoliert.

Analytik: s. oben

***rac*-Essigsäure-2-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-2-yl]-2-oxo-ethylester (100)**



Ausb.: 26 mg farbloses Öl (0.11 mmol, 21%).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1)): 0.22.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.06 (d, 2J = 17.40 Hz, 1 H, CH_2O), 4.87 (d, 2J = 17.40 Hz, 1 H, CH_2O), 3.91–3.80 (m, 1 H, CH), 2.09 (s, 3 H, CH_3CO_2), 2.32–1.75 (m, 2 H, CHCH_2CH_2), 2.04–1.78 (m, 2 H, CHCH_2CH_2), 1.34 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 1.23 (s, 3 H, CH_3CCH_2), 1.08 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 206.2 (1C, CO), 170.5 (1C, CH_3CO_2), 87.9 (1C, CHCH_2), 86.9 (1C, CCH_2CH_2), 70.9 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$), 65.5 (1C, CH_2O), 36.1 (1C,

CHCH₂CH₂), 27.4 (1C, (CH₃)₂COH), 26.0 (1C, CHCH₂CH₂), 25.4 (1C, (CH₃)₂COH), 23.9 (1C, CH₃CCH₂), 20.5 (1C, CH₃CO₂).

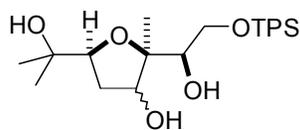
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3476 (br) 2965 (s), 2877 (w), 2066 (w), 1946 (w), 1735 (s), 1448 (w), 1411 (m), 1375 (s), 1261 (s), 1234 (s), 1097 (s), 1019 (br.), 956 (w), 917 (w), 864 (w), 800 (s), 702 (w), 686 (w), 661 (w), 604 (w).

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) = 275 nm (8077 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): m/z (%): 245 (20) [M+H]⁺, 227 (100) [M-H₂O+H]⁺, 202 (10), 167 (25), 143 (80), 137 (65), 125 (50), 107 (50).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₁O₅ [M+H]⁺: 245.1389;
gef.: 245.1338.

***rac*-2-[2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1-*threo*-hydroxy-ethyl]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-3(*R,S*)-ol (**103**)**



RuO₂ · x H₂O (54%*ig*, 1.5 mg, 0.006 mmol) und Natriumperodat (92 mg, 0.43 mmol) wurden in 2 ml H₂O/Aceton (1:1) gelöst. Dazu wurde rasch **81** (71 mg, 0.17 mmol), gelöst in 2 ml EtOAc, gegeben. Man ließ für 5 min bei RT rühren und gab dann 0.3 ml EtOH zu. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der Rückstand nacheinander mit viel EtOAc und CHCl₃ nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, dann wurden die Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Man erhielt 16 mg **103** (0.03 mmol, 21%) als farblosen Feststoff.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.16.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.64 (m, 4H, *mPh-H*), 7.47-7.38 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 4.44 (t, ³*J* = 7.33 Hz, 1H, CH₂CH(OH)C), 3.87 (dd, ³*J* = 8.42 Hz, ³*J* = 5.49 Hz, 1H, CHCH₂CH(OH)), 3.76 (dd, ³*J* = 6.59 Hz, ³*J* = 3.61 Hz, 2H, CHCH₂O), 3.69 (d,

$^3J = 6.59$ Hz, 1H, CHCH₂O), 2.29 (ddd, $^2J = 12.82$ Hz, $^3J = 7.33$ Hz, $^3J = 5.49$ Hz, 1H, CHCH₂CH), 1.88 (ddd, $^2J = 12.82$ Hz, $^3J = 8.42$ Hz, 6.96 Hz, 1H, CHCH₂CH), 1.81 (s, 3H, (CH₃)₂COH), 1.07 (s, 3H, (CH₃)₂COH), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.04 (s, 3H, CH₃CCH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.5$ (4C, *m*Ph-C), 132.7 (2C, Ph-C_q), 130 (2C, *p*Ph-C), 127.9 (4C, *o*Ph-C), 84.8 (1C, CHCCH), 82.6 (1C, (CH₃)₂CCH), 75.6 (1C, CHCH₂O), 73.8 (1C, CHCH₂CHOH), 71.5 (1C, (CH₃)₂C), 64.5 (1C, CHCH₂O), 34.1 (1C, CHCH₂CH), 27.1 (1C, (CH₃)₂C), 26.9 (3C, (CH₃)₃C), 24.8 (1C, (CH₃)₂C), 19.2 (1C, (CH₃)₃C), 15.6 (1C, CH₃CCH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3392 (s, br), 3072 (m), 3050 (m), 2928 (s), 2957 (s), 1960 (w), 1893 (w), 1822 (w), 1740 (m), 1668 (w), 1590 (w), 1568 (w), 1472 (s), 1463 (s), 1428 (s), 1379 (s), 1363 (s), 1340 (m), 1262 (m), 1239 (m), 1180 (m), 1113 (s), 1064 (s), 1007 (m), 999 (m), 944 (m), 901 (m), 875 (m), 824 (s), 758 (m), 741 (s), 703 (s), 614 (m), 505 (s), 490 (m), 433 (m).

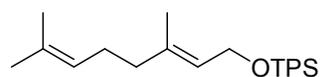
UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 218 nm (13996 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 265 nm (885 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): m/z (%) = 481 (2) [M+Na]⁺.

HRMS (FAB): ber. für C₂₆H₃₉O₅Si [M+H]⁺: 459.2567;
gef.: 459.2556.

4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 3

***tert*-Butyl-(3,7-dimethyl-octa-2(*E*),6-dienyloxy)-diphenyl-silan (129)**



Geraniol (4.00 g, 25.97 mmol) wurde unter Ar in 24 ml trockenem DMF gelöst. Dazu wurde bei RT Imidazol (3.89 g, 57.2 mmol) gegeben und für 5 min gerührt. Man gab dann TPS-Cl (7.41 ml, 28.48 mmol) zu und ließ bei RT für 22 h rühren. Die Reaktionslösung wurde dann mit 40 ml

H₂O verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 N Salzsäure gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1) lieferte 10.36 g Produkt (25.97 mmol, 100%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1)): 0.83.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.68 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.38 (qt, ³*J* = 6.23 Hz, ⁴*J* = 1.28 Hz, 1H, CHCH₂O), 5.1 (quintt, ³*J* = 6.78 Hz, ⁴*J* = 1.47 Hz, 1H, CHC(CH₃)₂), 4.22 (dd, ³*J* = 6.23 Hz, ⁵*J* = 0.73 Hz, 2H, CH₂O), 2.09-2.04 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 2-1.96 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.68 (d, ⁴*J* = 1.47 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1.61 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (d, ⁴*J* = 1.28 Hz, 3H, CCH₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137 (1C, CCH₃), 135.6 (4C, *mPh-C*), 134.1 (2C, Ph-C_q), 131.5 (1C, C(CH₃)₂), 129.4 (2C, *pPh-C*), 127.5 (4C, *oPh-C*), 124.1 (1C, CHC(CH₃)₂), 124 (1C, CHCH₂O), 61.1 (1C, CH₂O), 39.5 (1C, CHCH₂CH₂), 26.8 (3C, C(CH₃)₃), 26.3 (1C, CHCH₂CH₂), 25.7 (1C, C(CH₃)₂), 19.2 (1C, C(CH₃)₃), 17.7 (1C, C(CH₃)₂), 16.3 (1C, CCH₃).

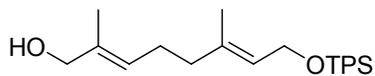
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (m), 3051 (m), 2961 (s), 2930 (s), 2857 (s), 1671 (w), 1590 (w), 1472 (m), 1462 (m), 1428 (s), 1382 (m), 1361 (w), 1262 (w), 1189 (w), 1112 (s), 1060 (s), 1007 (w), 939 (w), 824 (m), 777 (w), 738 (m), 702 (s), 613 (m), 506 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 392 (0.2) [M]⁺, 335 (13), 200 (34), 199 (100).

HRMS (EI): ber. für C₂₆H₃₆OSi [M]⁺: 392.2535;

gef.: 392.2541.

8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-dimethyl-octa-2(*E*),6(*E*)-dien-1-ol (112)



Unter Ar wurden SeO_2 (149 mg, 1.34 mmol) und Salicylsäure (353 mg, 2.56 mmol) in 60 ml trockenem DCM suspendiert. Bei 0 °C wurde *t*-BuOOH (5-6 N in Hexan, 21.1 ml, 105 mmol) in einer Portion zugegeben. **129** (10.363 g, 26.37 mmol) wurde in 60 ml trockenem DCM gelöst und bei 0 °C langsam zur Reaktionsmischung zugetropft. Man ließ bei RT für 24 h rühren, dann wurde die Reaktionslösung bei 0 °C auf eine 0.5 N wässr. FeSO_4 -Lösung gegossen und für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die organischen Phasen mit 1 N NaOH, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein hellgelbes Öl, das in 93 ml abs. EtOH gelöst wurde. Man kühlte die Lösung auf 0 °C ab und gab dann portionsweise NaBH_4 (1503 mg, 39.56 mmol) zu. Man ließ für 1 h bei 0 °C und für 1 h bei RT rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 57 ml 1 N HCl beendet, auf 93 ml H_2O gegossen und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1) lieferte 2667 mg **112** (6.54 mmol, 25%) als gelbliches Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.35.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71-7.68 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.41-5.36 (m, 2H, CHCH_2O , $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 4.22 (dd, $^3J = 6.26$ Hz, $^5J = 0.76$ Hz, 2H, CH_2O), 3.99 (s, 2H, CH_2OH), 2.16-2.1 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 2.04-1.0 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 1.67 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3$), 1.45 (s, 3H, CCH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

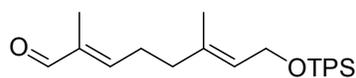
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 136.6 (1C, CCHCH_2O), 135.6 (4C, *mPh-C*), 135 (2C, *Ph-C_q*), 134.1 (1C, CCH_2OH), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.6 (4C, *oPh-C*), 125.8 (1C, CHCH_2CH_2), 124.4 (1C, CHCH_2O), 69.0 (1C, CH_2OH), 61.1 (1C, CH_2O), 39.0 (1C, CHCH_2CH_2), 26.9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (1C, CHCH_2CH_2), 19.2 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (1C, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3$), 13.7 (1C, CCH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 4046 (w), 3370 (m, br), 3071 (m), 3050 (m), 3015 (w), 2959 (s), 2931 (s), 2857 (s), 1959 (w), 1890 (w), 1823 (w), 1726 (w), 1672 (w), 1590 (w), 1567 (w), 1472 (m), 1462 (m), 1447 (m), 1428 (s), 1384 (m), 1362 (m), 1331 (w), 1261 (w), 1189 (w), 1157 (w), 1112 (s), 1059 (s), 1028 (s), 1008 (s), 999 (s), 940 (w), 852 (w), 823 (m), 777 (w), 739 (m), 702 (s), 690 (m), 613 (m), 505 (s), 490 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 408 (1) [M]⁺, 407 (5), 200 (12), 199 (68), 197 (27), 154 (15), 139 (17), 137 (33), 136 (23), 135 (100), 107 (15), 93 (18), 75 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₂₆H₃₆O₂Si [M]⁺: 408.2485;
gef.: 408.2454.

8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2,6-dimethyl-octa-2(*E*),6(*E*)-dial (111)



In 1.8 ml trockenem DCM wurde unter Ar Oxalyldichlorid (0.16 ml, 1.88 mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (0.27 ml, 3.76 mmol) in 1.7 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde **112** (300 mg, 0.73 mmol), gelöst in 2.8 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei -78 °C für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt₃ (1.04 ml, 7.56 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 3 ml H₂O gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1) gereinigt wurde. Man erhielt 266 mg **111** (0.65 mmol, 90%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.37 (s, 1H, CHO), 7.7-7.67 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 6.45 (qt, ³J = 7.17 Hz, ⁴J = 1.37 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 5.41 (qt, ³J = 6.26 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.23 (qd, ³J = 6.26 Hz, ⁵J = 0.92 Hz, 2H, CH₂O), 2.44 (q, ³J = 7.39 Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 2.16 (t, ³J = 7.39 Hz, 2H,

CHCH₂CH₂), 1.75 (d, ⁴J = 1.37 Hz, 3H, (CHO)CCH₃), 1.47 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.1 (1C, CHO), 153.9 (1C, CHCH₂CH₂), 135.6 (4C, *m*Ph-C), 135.4 (2C, Ph-C_q), 134.8 (1C, CCHCH₂O), 134 (1C, CCHO), 129.6 (2C, *p*Ph-C), 127.6 (4C, *o*Ph-C), 125.3 (1C, CHCH₂O), 61 (1C, CHCH₂O), 37.7 (1C, CHCH₂CH₂), 27.1 (1C, CHCH₂CH₂), 26.9 (3C, C(CH₃)₃), 19.2 (1C, C(CH₃)₃), 16.2 (1C, (CHO)CCH₃), 9.2 (1C, CH₂CCH₃).

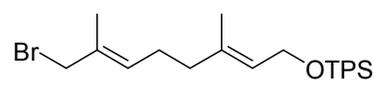
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3353 (w), 3071 (m), 3050 (m), 3015 (m), 2958 (s), 2931 (s), 2893 (m), 2857 (s), 2710 (w), 1961 (w), 1823 (w), 1688 (s), 1644 (m), 1589 (w), 1472 (m), 1462 (w), 1428 (s), 1384 (w), 1361 (w), 1308 (w), 1256 (w), 1158 (w), 1112 (s), 1058 (s), 1007 (m), 998 (m), 939 (w), 823 (m), 779 (w), 740 (m), 703 (s), 689 (m), 614 (m), 505 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 219 nm (31285 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 288 (33062 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): *m/z* (%): 407 (5) [M+H]⁺, 406 (3) [M]⁺, 405 (9), 349 (23), 239 (12), 199 (86), 197 (40), 137 (47), 135 (100), 109 (16).

HRMS (FAB): ber. für C₂₆H₃₄O₂Si [M]⁺: 406.2328;
gef.: 406.2320.

8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2,6-dimethyl-octa-2(*E*),6(*E*)-dien-1-bromid (113)

 **112** (348 mg, 0.85 mmol) wurde unter Ar in 5 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde PBr₃ (34 μ L, 0.36 mmol) zugetropft und die Mischung langsam auf RT erwärmt. Man ließ bei RT für 20 h rühren und gab dann 5 ml H₂O zu. Die Reaktionslösung wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)

gereinigt wurde. Man erhielt 282 mg **113** (0.6 mmol, 70%) als schwach gelbe Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.89.

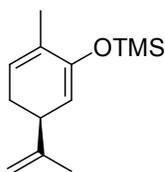
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70-7.67 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.57 (t, 3J = 6.71 Hz, 1H, CHCH_2CH_2), 5.37 (qt, qt, 3J = 6.41 Hz, 4J = 1.37 Hz, 1H, CHCH_2O), 4.22 (d, 3J = 6.41 Hz, 2H, CHCH_2O), 3.95 (s, 2H, CH_2Br), 2.16-1.99 (m, 4H, CHCH_2CH_2 , CHCH_2CH_2), 1.75 (d, 4J = 1.22, 3H, $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{Br}$), 1.55 (s, 3H, CH_3C), 1.04 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 136.2 (1C, CCHCH_2O), 135.6 (4C, *mPh-C*), 134.1 (2C, *Ph-C_q*), 132.1 (1C, CCH_2Br), 130.9 (1C, CHCH_2CH_2), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.5 (4C, *oPh-C*), 124.6 (1C, CHCH_2O), 61.1 (1C, CHCH_2O), 41.6 (1C, CH_2Br), 38.5 (1C, CHCH_2CH_2), 26.9 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 (1C, CHCH_2CH_2), 19.2 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.2 (1C, $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{Br}$), 14.7 (1C, CH_2CCH_3).

MS (FAB): *m/z* (%): 472/470 (0.1) $[\text{M}]^+$, 415/413 (2), 333 (5), 199 (100), 149 (35), 147 (35), 135 (56).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{OSi}^{81}\text{Br}$ $[\text{M}]^+$: 472.1624;
gef.: 472.1315.

(3(S)-Isopropenyl-6-methyl-cyclohexa-1,5-dienyloxy)-trimethylsilan (117)



Diisopropylamin (2.25 ml, 16.65 mmol) wurde unter Ar in 25 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde BuLi (1.6 N in Hexan; 10.25 ml, 16.65 mmol) gegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und es wurden nacheinander TMSCl (4.25 ml, 33.3 mmol) und (S)-Carvon (0.5 ml, 3.33 mmol), gelöst in 10 ml trockenes THF, zugegeben. Man ließ bei -78 °C für 30 min rühren und gab dann langsam 25 ml trockenes NEt_3 zu. Nach weiteren 60 min rühren bei -78 °C wurde durch Zugabe von 50 ml 10% wässr. NaHCO_3 -Lsg. gequencht. Man ließ auf RT auftauen, trennte die Phasen und extrahierte die wässr. Phase mit DCM. Die

organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt und man erhielt 720 mg **117** (3.24 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 40 °C / $4 \cdot 10^{-3}$ mbar.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.89.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.57-5.55 (m, 1H, CHCCO), 4.78-4.77 (m, 2H, CHCO , CH_2C), 4.72-4.71 (m, 1H, CH_2C), 3.01 (ddd, $^3J = 12.27$ Hz, $^3J = 8.24$ Hz, $^3J = 4.03$ Hz, 1H, CHCHCO), 2.23-2.04 (m, 2H, CH_2CHCHCO), 1.73 (s, 3H, CH_3CCH_2), 1.70 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 3H, CH_3CCO), 0.21 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.8 (1C, COSi), 148.5 (1C, CH_2CCH_3), 131.8 (1C, CHCCO), 123.0 (1C, CHCCO), 109.9 (1C, CH_2CCH_3), 105.8 (1C, CHCO), 41.9 (1C, CHCHCO), 28.6 (1C, CH_2CHCCO), 20.5 (1C, CH_2CCH_3), 17.2 (1C, CH_3CCO), 0.2 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

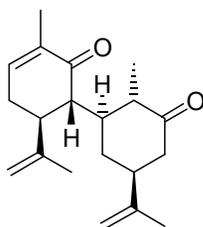
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3074 (w), 3008 (w), 2963 (m), 2826 (m), 1660(m), 1646 (m), 1594 (m), 1452 (m), 1434 (m), 1376 (m), 1333 (w), 1252 (s), 1231 (s), 1178 (s), 1114 (w), 1054 (m), 1003 (w), 962 (w), 922 (s), 891 (m), 874 (m), 845 (s), 753 (m), 690 (w), 636 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 270 ($512 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

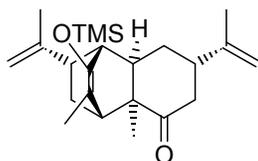
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 223 (17) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 222 (42) $[\text{M}]^+$, 207 (45), 181 (36), 166 (10), 165 (55), 135 (12), 91 (23), 82 (18), 77 (13), 75 (45), 73 (100), 57 (12), 45 (16), 43 (13), 41 (16).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 222.1440;
gef.: 222.1448.

6(S),5'(S)-Diisopropenyl-3,2'(S)-dimethyl-1(R),1'(R)-bicyclohexyl-3(Z)-en-2,3'-di-on (119) und 5(S),12(S)-Diisopropenyl-2(R),10-dimethyl-9-trimethylsilanyloxy-1(R),7(R),8(R)-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-9(E)-en-3-on (120)



119



120

Diisopropylamin (0.7 ml, 5.1 mmol) wurde unter Ar in 2 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde BuLi (1.6 N in Hexan; 3.18 ml, 5.1 mmol) gegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und es wurden nacheinander TMS-Cl (1.3 ml, 10.2 mmol) und (S)-Carvon (0.16 ml, 1.02 mmol), gelöst in 2 ml trockenem THF, zugegeben. Man ließ bei -78 °C für 30 min rühren und gab dann langsam 8 ml trockenes NEt₃ zu. Nach weiteren 60 min rühren bei -78 °C wurde durch Zugabe von 20 ml 10% wässr. NaHCO₃-Lsg. gequencht. Man ließ auf RT auftauen, trennte die Phasen und extrahierte die wässr. Phase mit DCM. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der erhaltene TMS-Enolether wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Der TMS-Enolether und (S)-Carvon (0.16 ml, 1.02 mmol) wurden unter Ar in 10 ml trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde SnCl₄ (0.24 ml, 2.04 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung wurde für 4.5 h bei -78 °C gerührt. Dann wurden 3 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. zugegeben und man ließ auf RT auftauen. Extraktion mit DCM, waschen der organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg., trocknen über MgSO₄ und entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (40:1) gereinigt wurde. Man erhielt 42 mg (S)-Carvon (0.28 mmol, 27%), 28 mg **120** (0.08 mmol, 16%) und 88 mg **119** (0.29 mmol, 57%).

Analytik von **120**:

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (30:1)): 0.45.

$[\alpha]_{20}^D = +6$ (c = 0.5 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (s, 1H, CH₂CCHCH₂CO), 4.73 (s, 1H, CH₂CCHCH₂CO), 4.69-4.68 (m, 2H, CH₂CCHCHCOSi), 2.64 (t, ³J = 3.3 Hz, 1H, CHCCOSi), 2.49-2.35 (m, 4H, CHCH₂CO, CHCH₂CO, CH₂CCHCHCOSi), 2.2 (t, ³J = 2.38 Hz, 1H, CHCOSi), 2.07-1.98 (m, 1H, CH₂CHCH₂CO), 1.97 (t, ³J = 2.38 Hz, 1H, CHCCO), 1.86-1.81 (m, 1H, CH₂CHCH₂CO), 1.75 (s, 3H, CH₃CCHCH₂CO), 1.67-1.64 (m, 1H, CH₂CHCCOSi), 1.66 (s, 6H, CH₃CCOSi, CH₃CCHCHCOSi), 1.15-1.09 (m, 1H, CH₂CHCCOSi), 1.05 (s, 3H, CH₃CCO), 0.18 (s, 9H, (CH₃)₃Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 217.5 (1C, COSi), 216.7 (1C, CO), 148.8 (1C, CH₂CCHCHCOSi), 147.3 (1C, CCOSi), 147.3 (1C, CH₂CCHCH₂CO), 113.7 (1C, CCO), 110.1 (1C, CH₂CCHCH₂CO), 109.5 (1C, CH₂CCHCHCOSi), 49.2 (1C, CHCOSi), 45.1 (1C, CHCCOSi), 44.5 (1C, CH₂CO), 44.1 (1C, CHCCO), 40.8 (1C, CHCH₂CO), 39 (1C, CH₂CCHCHCOSi), 32.6 (1C, CH₂CHCH₂CO), 29.6 (1C, CH₃CCO), 29.1 (1C, CH₂CHCCOSi), 21.7 (1C, CH₃CCHCHCOSi), 20.7 (1C, CH₃CCHCH₂CO), 15 (1C, CH₃CCOSi), 0.9 (3C, (CH₃)₃Si).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3430 (w, br), 3083 (w), 2964 (s), 2936 (s), 1724 (s), 1701 (s), 1646 (m), 1454 (m), 1379 (m), 1351 (m), 1252 (s), 1227 (m), 1188 (s), 1135 (w), 1107 (w), 929 (s), 891 (s), 844 (s), 757 (w), 693 (w), 657 (w), 601 (w), 532 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 372 (9) [M]⁺, 223 (33), 222 (100), 221 (57), 220 (18), 208 (13), 207 (62), 181 (36), 165 (14), 91 (11).

HRMS (EI): ber. für C₂₃H₃₆O₂Si [M]⁺: 372.2485;
gef.: 372.2509.

Analytik von **119**:

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (30:1)): 0.21.

$[\alpha]_{20}^D = -16$ (c = 6 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.7-6.67 (m, 1H, CHCCO), 4.80 (s, 2H, CH₂CCHCHCO), 4.76 (s, 1H, CH₂CCHCH₂CO), 4.60 (s, 1H, CH₂CCHCH₂CO), 3.32

(dq, $^3J = 10.99$ Hz, $^3J = 6.96$ Hz, 1H, CH_3CHCO), 2.84-2.74 (m, 2H, CCHCHCO , CHCH_2CO), 2.58-2.51 (m, 3H, CH_2CO , CCHCHCO), 2.49-2.39 (m, 1H, CH_2CHCCO), 2.3-2.22 (m, 1H, CH_2CHCCO), 1.97 (ddd, $^2J = 10.99$ Hz, $^3J = 7.87$ Hz, $^3J = 5.31$, 1H $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}$), 1.79-1.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}$), 1.75 (s, 3H, CH_3CCO), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCHCH}_2\text{CO}$), 1.65-1.62 (m, 1H, CHCHCO), 1.63 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCHCHCO}$), 1.04 (d, $^3J = 6.96$ Hz, 3H, CH_3CHCO).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.3$ (1C, CH_2CO), 201.2 (1C, CCO), 146.9 (1C, CCHCH_2CO), 144.7 (1C, CCHCHCO), 143.1 (1C, CHCCO), 136.2 (1C, CCO), 114.3 (1C, $\text{CH}_2\text{CCHCHCO}$), 111.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CCHCH}_2\text{CO}$), 48.3 (1C, $(\text{CH})_2\text{CHCO}$), 47.3 (1C, CH_3CHCO), 47 (1C, CCHCHCO), 44.4 (1C, CH_2CO), 40.1 (1C, CHCH_2CO), 38.7 (1C, CH_3CHCH), 31.3 (1C, CH_2CHCCO), 27.1 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CO}$), 22.2 (1C, $\text{CH}_3\text{CCHCH}_2\text{CO}$), 17.8 (1C, $\text{CH}_3\text{CCHCHCO}$), 15.8 (1C, CH_3CCO), 12.0 (1C, CH_3CHCO).

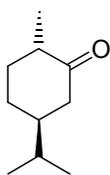
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3469 (w, br), 3072 (w), 3049 (w), 2961 (s), 2930 (s), 2856 (s), 1705 (s), 1663 (s), 1589 (w), 1450 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1235 (w), 1217 (w), 1147 (w), 1113 (m), 1073 (w), 1027 (w), 1008 (w), 937 (w), 896 (m), 866 (m), 822 (m), 743 (w), 704 (s), 607 (w), 573 (w), 506 (m), 492 (m).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 221 ($7554 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 244 ($3542 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 300 (1) $[\text{M}]^+$, 151 (17), 150 (100), 149 (15), 136 (11), 135 (59), 121 (15), 109 (33), 108 (12).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 300.2089;
gef.: 300.2055.

5(S)-Isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanon (121)



S-(+)-Carvon (5.14 ml, 33.33 mmol) wurde in 100 ml H_2O / $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (1:1) gelöst. Dazu wurden Zn-Pulver (12.54 g, 192.9 mmol) und $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (5.27 g, 22.2 mmol) gegeben. Man ließ im Ultraschallbad bei 40-45 °C für 6 h rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc extrahiert, die

organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und zu einer Lösung von IBX (15.44 g, 55.2 mmol) in 66 ml DMSO gegeben. Man ließ unter Lichtausschluss bei RT für 71 h rühren und gab dann 115 ml H₂O zu. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und die wässr. Phase, sowie der feste Rückstand mit Et₂O extrahiert. Entfernen von Diethylether im Vakuum lieferte das Rohprodukt, welches destillativ gereinigt wurde. Man erhielt 3.992 g **121** (25.9 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 42 °C / 2.2·10⁻² mbar.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Diethylether (10:1)): 0.51.

$[\alpha]_{20}^D = -14$ (c = 8 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (ddd, ²J = 13.00 Hz, ³J = 3.48 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, CH₂CO), 2.32 (dsept, ³J = 6.41 Hz, ⁴J = 1.28 Hz, 1H, CHCO), 2.13-2.07 (m, 1H, CH₂CHCO), 2.05 (dd, ²J = 13.00 Hz, ³J = 1.28 Hz, 1H, CH₂CO), 1.85 (quintd, ²J = 12.82 Hz, ³J = 3.11 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.60-1.50 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH), 1.48-1.37 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.35-1.25 (m, 1H, CH₂CHCO), 1.01 (d, ³J = 6.41 Hz, 3H, CH₃CHCO), 0.90 (d, ³J = 4.21 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.89 (d, ³J = 4.21 Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 213.6 (1C, CO), 46.6 (1C, (CH₃)₂CHCH), 45.4 (1C, CH₂CO), 44.9 (1C, CHCO), 35.1 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 32.8 (1C, (CH₃)₂CH), 28.9 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 19.6 (1C, (CH₃)₂CH), 19.3 (1C, (CH₃)₂CH), 14.4 (1C, CH₃CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3406 (w), 2962 (s), 2932 (s), 2873 (s), 1714 (s), 1455 (m), 1428 (w), 1388 (w), 1369 (m), 1316 (w), 1261 (w), 1241 (w), 1221 (w), 1198 (w), 1148 (w), 1128 (w), 1094 (m), 1061 (w), 1016 (w), 885 (w), 866 (w), 803 (w), 731 (w), 631 (w), 617 (w), 523 (w), 509 (w).

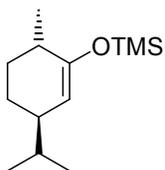
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 154 (72) [M]⁺, 153 (20), 129 (22), 128 (38), 127 (24), 126 (27), 125 (16), 123 (100), 111 (80), 110 (16), 109 (45), 97 (29), 95 (17), 84 (18), 83

(71), 82 (18), 81 (27), 72 (16), 71 (51), 69 (79), 67 (16), 59 (18), 58 (47), 57 (16), 55 (65), 43 (33), 18 (18).

HRMS (EI): ber. für C₁₀H₁₈O [M]⁺:154.1358;

gef.: 154.1317.

(3(R)-Isopropyl-6(S)-methyl-cyclohex-1-enyloxy)-trimethylsilan (**122**)



Diisopropylamin (2.19 ml, 16.25 mmol) wurde unter Ar in 24 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde BuLi (1.6 N in Hexan; 10.00 ml, 16.25 mmol) gegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und es wurden nacheinander TMS-Cl (4.15 ml, 32.5 mmol) und **121** (500 mg, 3.25 mmol), gelöst in 10 ml trockenem THF, zugegeben. Man ließ bei -78 °C für 30 min rühren und gab dann langsam 24 ml trockenes NEt₃ zu. Nach weiteren 60 min rühren bei -78 °C wurde durch Zugabe von 48 ml 10% wässr. NaHCO₃-Lsg. gequencht. Man ließ auf RT auftauen, trennte die Phasen und extrahierte die wässr. Phase mit DCM. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt und man erhielt 545 mg **122** (2.40 mmol, 74%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 47 °C / 4·10⁻³ mbar.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.91.

$[\alpha]_{20}^D = -24$ (c = 4.4 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.74 (s, 1H, CHCHCO), 2.16-2.06 (m, 1H, CH₂CHCO), 2.04-1.98 (m, 1H, CHCHCO), 1.90-1.84 (m, 1H, CH₂CHCHCO), 1.63-1.57 (m, 1H, CH₂CHCHCO), 1.55-1.44 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 1.26-1.10 (m, 2H, CH₂CHCO), 1.00 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H, CH₃CH), 0.87 (d, ³J = 6.78 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.85 (d, ³J = 6.78 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.18 (s, 9H, (CH₃)₃Si).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.3 (1C, COSi), 107.7 (1C, CHCHCO), 41.8 (1C, CHCHCO), 34.2 (1C, CH_2CHCO), 32.6 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 32 (1C, CH_2CHCO), 25.1 (1C, CH_2CHCHCO), 19.6 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 19.4 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.6 (1C, CH_3CH), 0.3 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

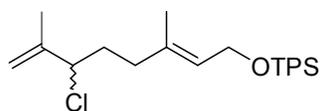
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (w, br), 2959 (s), 2930 (s), 2873 (m), 1716 (m), 1656 (m), 1463 (m), 1368 (w), 1252 (s), 1224 (w), 1187 (s), 1117 (w), 977 (w), 945 (w), 904 (m), 845 (s), 756 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 233 ($1864 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 227 (2) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 226 (7) $[\text{M}]^+$, 184 (15), 183 (100), 144 (17), 93 (21), 82 (10), 75 (13), 73 (50).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 226.1753;
gef.: 226.1763.

***tert*-Butyl-(6(*R,S*)-chloro-3,7-dimethyl-octa-2(*E*),7-dienyloxy)-diphenylsilan (130)**



129 (3810 mg, 9.7 mmol) wurde in 35 ml DCM gelöst und mit 6 ml H_2O versetzt. Es wurde NaOCl (13% in H_2O , 1043 mg freies Cl, 13.9 mmol) zugegeben und auf 0 °C gekühlt.

Unter ständiger Zugabe geringer Mengen an Trockeneis wurde dann für 8 h bei 0 °C gerührt. Man fügte Et_2O hinzu, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O . Die organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 3895 mg **130** (9.12 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1)): 0.52.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71-7.68 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.36 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.40 (qt, $^3J = 6.10 \text{ Hz}$, $^4J = 1.53 \text{ Hz}$, 1H, CHCH_2O), 5.0 (s, 1H, CH_2CCHCl), 4.90 (quint, $^4J = 1.53 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CCHCl), 4.34 (t, $^3J = 6.71 \text{ Hz}$, 1H, CHCl), 4.22 (d,

$^3J = 6.10$ Hz, 2H, CH_2O), 2.08-1.83 (m, 4H, $CHCH_2CH_2$, $CHCH_2CH_2$), 1.44 (s, 3H, CH_3C), 1.26 (s, 3H, CH_3CCHCl), 1.04 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 144.2$ (1C, $CCHCl$), 135.5 (4C, *mPh-C*), 134.7 (2C, *Ph-C_q*), 134 (1C, CCH_3), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.5 (4C, *oPh-C*), 125.1 (1C, $CHCH_2O$), 114.1 (1C, CH_2CCHCl), 66.1 (1C, $CHCl$), 60.9 (1C, CH_2O), 36.3 (1C, $CHCH_2CH_2$), 34.5 (1C, $CHCH_2CH_2$), 26.8 (3C, $C(CH_3)_3$), 19.1 (1C, $C(CH_3)_3$), 17.0 (1C, CH_3CCHCl), 16.2 (1C, CCH_3).

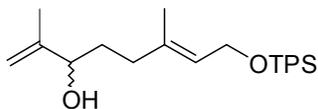
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 4044 (w), 3436 (w, br), 3135 (w), 3072 (m), 3050 (m), 3015 (m), 2957 (s), 2931 (s), 2857 (s), 1959 (w), 1890 (w), 1822 (w), 1776 (w), 1730 (w), 1672 (w), 1647 (w), 1589 (m), 1567 (w), 1472 (s), 1428 (s), 1378 (m), 1362 (m), 1305 (w), 1262 (m), 1191 (m), 1158 (m), 1103 (s), 1060 (s), 1007 (m), 999 (m), 939 (w), 906 (m), 823 (m), 786 (m), 739 (m), 702 (s).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 219 ($18722 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 260 ($721 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 371/369 (2/6) $[M-tBu]^+$, 335/333 (3/14), 219/217 (6/17), 200 (18), 199 (100), 197 (11), 135 (12).

HRMS (EI): ber. für $C_{22}H_{26}^{35}ClOSi [M-tBu]^+$: 369.1441;
gef.: 369.1464.

8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-2,6-dimethyl-octa-2,6(*E*)-dien-3(*R,S*)-ol (131)



130 (800 mg, 1.87 mmol) wurde in 30 ml THF gelöst. Es wurde $AgNO_3$ (803 mg, 4.72 mmol), gelöst in 10 ml H_2O , zugegeben und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss für 16 h bei RT gerührt. Man filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab und extrahierte die wässrige Lösung mit Et_2O . Nach Trocknen der organischen Phasen über $MgSO_4$ und Entfernen der Lösemittel im Vakuum erhielt man ein farbloses Öl, das durch Flashchromatographie über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1)

gereinigt wurde. Man erhielt 300 mg **131** (0.74 mmol, 40%) als farblose Flüssigkeit. Als Nebenprodukt wurden 107 mg **112** (0.26 mmol, 14%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.31.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.68 (m, 4H, *mPh-H*), 7.44-7.36 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.41 (qt, ³J = 6.23 Hz, ⁴J = 1.28 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.95 (quint, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, CH₂CCHOH), 4.85 (quint, ⁴J = 1.47 Hz, 1H, CH₂CCHOH), 4.22 (dd, ³J = 6.23 Hz, ⁵J = 0.73 Hz, 2H, CH₂O), 4.03 (t, ³J = 6.41 Hz, 1H, CHOH), 2.09-1.93 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃CCHOH), 1.68-1.59 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.45 (d, ⁵J = 0.73 Hz, 3H, CH₃C), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

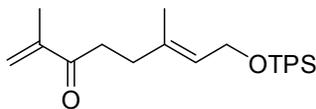
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 (1C, CCHOH), 136.7 (1C, CCH₃), 135.6 (4C, *mPh-C*), 134.1 (2C, Ph-C_q), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.5 (4C, *oPh-C*), 124.4 (1C, CHCH₂O), 111.1 (1C, CH₂CCHOH), 75.5 (1C, CHOH), 61.1 (1C, CH₂O), 35.4 (1C, CHCH₂CH₂), 32.9 (1C, CHCH₂CH₂), 26.8 (3C, C(CH₃)₃), 19.2 (1C, C(CH₃)₃), 17.6 (1C, CH₃CCHOH), 16.3 (1C, CCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436 (m, br), 3071 (w), 3050 (w), 2958 (m), 2931 (s), 2891 (m), 2857 (s), 1960 (w), 1892 (w), 1723 (m), 1590 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1428 (m), 1390 (w), 1362 (w), 1261 (w), 1187 (w), 1113 (s), 1008 (m), 998 (m), 938 (w), 904 (w), 852 (m), 822 (m), 741 (m), 702 (s), 608 (m), 506 (s), 491 (m), 430 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ε) = 218 (18440 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 261 (449 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): *m/z* (%): 431 (2) [M+Na]⁺, 409 (3) [M+H]⁺, 200 (18), 199 (100), 197 (35), 139 (23), 137 (45), 136 (21), 135 (93), 107 (20), 105 (11), 93 (23), 91 (14).

HRMS (FAB): ber. für C₂₆H₃₆O₂Si [M+H]⁺: 409.2563;
gef.: 409.2546.

8-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-dimethyl-octa-2,6(E)-dien-3-on (128)

In 6 ml trockenem DCM wurde unter Ar Oxalyldichlorid (0.4 ml, 4.52 mmol) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (0.67 ml, 8.92 mmol) in 6 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde **131** (707 mg, 1.73 mmol), gelöst in 6 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt_3 (2.53 ml, 17.97 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 12 ml H_2O gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbliches Öl, das säulenchromatographisch über Kieslegel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) gereinigt wurde. Man erhielt 293 mg **128** (0.72 mmol, 42%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.43.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69-7.67 (m, 4H, *mPh-H*), 7.43-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 5.94 (s, 1H, CH_2CCO), 5.77 (s, 1H, CH_2CCO), 5.36 (qt, $^3J = 6.26\text{ Hz}$, $^4J = 1.37\text{ Hz}$, 1H, CHCH_2O), 4.21 (dd, $^3J = 6.26\text{ Hz}$, $^5J = 0.76\text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 2.74 (t, $^3J = 7.63\text{ Hz}$, 2H, COCH_2CH_2), 2.26 (t, $^3J = 7.63\text{ Hz}$, 2H, COCH_2CH_2), 1.87 (t, $^4J = 1.37\text{ Hz}$, 3H, CH_3CCO), 1.45 (s, 3H, CH_3C), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 201.5 (1C, CO), 144.5 (1C, CCO), 135.9 (1C, CCH_3), 135.5 (4C, *mPh-C*), 134 (2C, Ph-C_q), 129.5 (2C, *pPh-C*), 127.5 (4C, *oPh-C*), 124.4 (1C, CH_2CCO), 124.3 (1C, CHCH_2O), 61.0 (1C, CH_2O), 35.8 (1C, COCH_2CH_2), 33.9 (1C, COCH_2CH_2), 26.8 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.6 (1C, CH_3CCO), 16.4 (1C, CCH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (w, br), 3072 (w), 3050 (w), 2959 (m), 2930 (s), 2857 (m), 1723 (w), 1679 (s), 1472 (m), 1462 (m), 1428 (s), 1382 (w), 1263 (w), 1112 (s), 1059 (s), 998 (m), 936 (w), 872 (w), 823 (m), 740 (m), 703 (s), 613 (m), 505 (m).

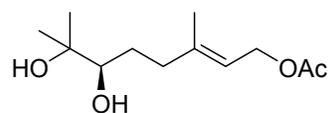
UV/Vis (MeOH): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 219 (24129 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1})$.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 349 (16) [M-*t*Bu]⁺, 271 (15), 200 (16), 199 (100), 133 (22).

HRMS (EI): ber. für C₂₂H₂₅O₂Si [M-*t*Bu]⁺: 349.1624;

gef.: 349.1627.

6(*R*),7-Dihydroxy-3,7-dimethyloct-2(*E*)-enylacetat (**125**)



Geranylacetat (0.11 ml, 0.51 mmol) wurde in 10.4 ml H₂O/*tert*-BuOH (1:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. AD-mix-β (1.426 g) wurde hinzugefügt und es wurde für 140 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Na₂SO₃ (1.536 g, 12.2 mmol) ließ man weitere 60 min. bei 0 °C rühren. Nach Auftauen auf RT und Extrahieren mit Ethylacetat wurden die organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein farbloses Öl, welches säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat gereinigt wurde. Man erhielt 83 mg **125** (0.36 mmol, 71%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, Ethylacetat) : 0.56.

$[\alpha]_{20}^D = +27$ (c = 0.5 mg/ml in MeOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.38$ (t, ³J = 6.96 Hz, 1 H, CHCH₂O), 4.58 (d, ³J = 7.33 Hz, 2 H, CH₂O), 3.34 (dd, ³J = 10.26 Hz, ³J = 2.20 Hz, 1 H, CHOH), 2.32–2.15 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.02 (s, 3 H, CH₃CO), 1.75 (s, 3 H, CH₃C), 1.60–1.45 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 1.20 (s, 3 H, CH₃COH), 1.18 (s, 3 H, CH₃COH).

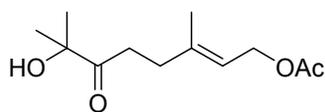
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.1$ (1C, CH₃COO), 142.0 (1C, CCHCH₂O), 118.9 (1C, CHCH₂O), 78.1 (1C, CHOH), 73.1 (1C, C(CH₃)₂OH), 61.3 (1C, CH₂O), 36.6 (1C, CHCH₂CH₂), 29.5 (1C, CHCH₂CH₂), 26.5 (1C, C(CH₃)₂OH), 23.3 (1C, C(CH₃)₂OH), 21.0 (1C, CH₃CO), 16.5 (1C, CH₃C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3442 (br), 2974 (s), 2931 (m), 1738 (s), 1668 (w), 1446 (m), 1383 (s), 1368 (s), 1236 (br), 1161 (m), 1079 (s), 1025 (s), 958 (m), 807 (w), 609 (w).

MS (FAB): m/z (%): 247 (10) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{H}]^+$, 231 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 229 (20) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 153 (100), 111 (10).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 229.1440;
gef.: 229.1454.

7-Hydroxy-3,7-dimethyl-6-oxooct-2(*E*)-enylacetat (**99**)



In 8 ml trockenem DCM wurde unter Ar Oxalyldichlorid (0.69 ml, 8.24 mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (1.18 ml, 16.44 mmol) in 7 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde **125** (734 mg, 3.19 mmol), gelöst in 12 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei -78 °C für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt_3 (4.56 ml, 33.08 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 12 ml H_2O gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbliches Öl, das säulenchromatographisch über Kiesegel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1) gereinigt wurde. Man erhielt 482 mg **99** (2.11 mmol, 66%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (2:1)): 0.35.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.35 (qt, $^3J = 7.02$ Hz, $^4J = 1.37$ Hz, 1 H, CHCH_2O), 4.57 (d, $^3J = 7.02$ Hz, 2 H, CH_2O), 2.68 (t, $^3J = 7.78$ Hz, 2 H, COCH_2CH_2), 2.35 (t, $^3J = 7.78$ Hz, 2 H, COCH_2CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3CO), 1.72 (s, 3 H, CH_3C), 1.38 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 213.5 (1C, CO), 171 (1C, CH_3COO), 140.4 (1C, CCHCH_2O), 119.2 (1C, CHCH_2O), 76.2 (1C, CCO), 61.1 (1C, CH_2O), 33.8 (1C,

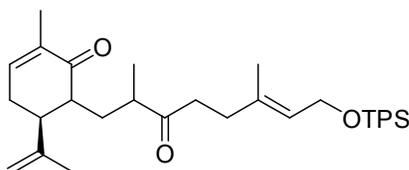
COCH₂CH₂), 33 (1C, COCH₂CH₂), 26.5 (2C, (CH₃)₂COH), 21 (1C, CH₃CO), 16.6 (1C, CH₃C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3478 (m, br), 2978 (m), 2935 (m), 1738 (s), 1714 (s), 1672 (w), 1463 (m), 1444 (m), 1368 (s), 1236 (s), 1193 (m), 1076 (m), 1025 (m), 961 (m), 865 (w), 838 (w), 758 (w), 609 (w).

MS (FAB): *m/z* (%): 229 (3) [M+H]⁺, 169 (100).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₁O₄ [M+H]⁺: 229.1440;
gef.: 229.1422.

6(*R,S*)-[8-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2(*R,S*),6-dimethyl-3-oxo-oct-6(*E*)-enyl]-5(*S*)-isopropenyl-2-methyl-cyclohex-2(*Z*)-enon (139)



Unter Ar wurde **117** (41 mg, 0.18 mmol) in 2 ml trockenem DCM gelöst. Dazu wurde **128** (150 mg, 0.37 mmol) gegeben und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde SnCl₄ (44 µL, 0.37 mmol) zugetropft und bis zum Verschwinden der gelben Färbung gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. gestoppt und auf RT aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1 → 1:1) lieferte wenige mg eines farblosen Öls.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.04.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.62 (m, 4H, *mPh-H*), 7.46-7.35 (m, 6H, *oPh-H*, *pPh-H*), 6.63 (m, 1H, *CHCCO*), 5.40 (t, ³*J* = 6.78 Hz, 1H, *CHCH₂O*), 4.82 (s, 1H, *CH₂CCHCHCO*), 4.75 (s, 1H, *CH₂CCHCHCO*), 4.17 (d, ³*J* = 6.78 Hz, 2H, *CHCH₂O*), 2.74-2.05 (m, 5H, *CHCHCO*, *CHCHCO*, *CH₃CHCO*, *CH₂CO*), 2.01-1.76 (m, 4H, *CH₂CHCHCO*, *CH₂CHCO*, *CH₂CH₂CO*), 1.74 (s, 3H, *CH₃CCO*), 1.70 (s, 3H, *CH₃C*),

1.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCHCHCO}$), 1.09-0.82 (m, 2H, CH_2CHCHCO , CH_2CHCO), 1.03 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.01 (s, 3H, CH_3CHCO).

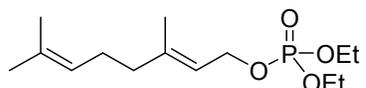
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 216 (1C, CH_2CO), 203 (1C, CCO), 145 (1C, CCHCHCO) 143 (1C, CHCCO), 136 (4C, *mPh-C*), 136 (1C, CCHCH_2O), 135 (1C, CCO), 130 (2C, *Ph-C_q*), 130 (2C, *pPh-C*), 128 (4C, *oPh-C*), 126 (1C, CHCH_2O), 114 (1C, $\text{CH}_2\text{CCHCHCO}$), 61 (1C, CHCH_2O), 49 (1C, CHCHCO), 47 (1C, CH_3CHCO), 41 (1C, CHCHCO), 41 (1C, CH_2CHCHCO), 37 (1C, CH_2CO), 35 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 27 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 22 (1C, CH_3C), 19 (1C, $\text{CH}_3\text{CCHCHCO}$), 19 (1C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 16 (1C, CH_2CHCO), 16 (1C, CH_3CHCO), 16 (1C, CH_3CCO).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 556 (1) $[\text{M}]^+$, 499 (1) $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$, 217 (13), 199 (33), 152 (10), 151 (100), 135 (14), 81 (15).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 556.3373;

gef.: 556.3330.

Phosphorsäure-(3,7-dimethyl-octa-2(E),6-dienyl)ester-diethylester (142)



Diethylchlorophosphat (0.09 ml, 0.6 mmol) wurde bei 0 °C unter Ar zu einer Lösung von Geraniol (79 mg, 0.51 mmol) in 2 ml trockenem Pyridin gegeben. Die Lösung wurde bei 0 °C für 1 h gerührt, dann auf RT aufgetaut und für weitere 3 h gerührt. 5 ml 1 N H_2SO_4 wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2 N H_2SO_4 gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 145 mg **142** (0.5 mmol, 98%) als farbloses Öl, welches ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.08.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.4 (qt, $^3J = 7.02$ Hz, $^4J = 1.22$ Hz, 1H, CHCH_2O), 5.08 (septt, $^3J = 6.71$ Hz, $^4J = 1.22$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$), 4.57 (t, $^3J = 7.94$ Hz, 2H CHCH_2O), 4.10 (dq, $^3J = 7.94$ Hz, $^3J = 7.02$ Hz, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.13-2.02 (m, 4H,

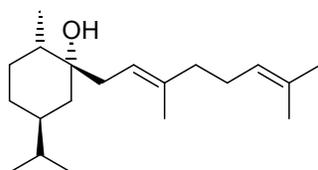
CH_2CH_2), 1.70 (d, $^4J = 1.22$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.68 (d, $^4J = 1.22$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.6 (s, 3H, CH_3C), 1.33 (dt, $^3J = 7.02$ Hz, $^4J = 0.92$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.5$ (1C, CH_3CCH), 131.9 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 123.7 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$), 119.0 (d, $^3J = 6.87$ Hz, 1C, CHCH_2O), 64.1 (d, $^2J = 5.34$ Hz, 1C, CHCH_2O), 63.6 (d, $^2J = 6.10$ Hz, 2C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 39.5 (1C, CHCH_2CH_2), 26.2 (1C, CHCH_2CH_2), 25.6 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 17.7 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 16.4 (1C, CH_3C), 16.1 (d, $^3J = 6.87$ Hz, 2C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

MS (FAB): m/z (%): 309 (100) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 291 (17) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 221 (9), 127 (70).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$: 309.1831;
gef.: 309.1913.

1(S)-(3,7-Dimethyl-octa-2(E),6-dienyl)-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (**141**)



Zu einer 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF (28 ml, 2.80 mmol) wurden unter Ar **121** (111 mg, 0.72 mmol) und **142** (133 mg, 0.46 mmol), gelöst in 1 ml trockenem, entgastem THF gegeben. Die dunkelblaue Lösung wurde für 10 min bei RT gerührt, bis eine gelbe Färbung sichtbar wurde. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 5 ml 0.5 M HCl gestoppt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit H_2O , 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, nochmals H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen der Lösemittel im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1) lieferte 85 mg **141** (0.29 mmol, 63%) als farbloses Öl, sowie 7 mg **143** (0.02 mmol, 5%) als farbloses Öl.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.37.

$[\alpha]_{20}^D = -20$ ($c = 11$ mg/ml in CHCl_3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.17 (dt, ³*J* = 7.69 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)CH₂), 5.07 (tt, ³*J* = 6.96 Hz, ⁴*J* = 1.47 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₂), 2.27 (dd, ²*J* = 14.28 Hz, ³*J* = 7.69 Hz, 1H, C(OH)CH₂CHC), 2.13-2.02 (m, 5H, C(OH)CH₂CHC, CCH₂CH₂, CCH₂CH₂), 1.67 (d, ⁴*J* = 1.47 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1.62 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 3H, CHCCH₃), 1.6 (d, ⁴*J* = 0.73 Hz, 3H, C(CH₃)₂), 1.67-1.64 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.60-1.56 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.49-1.44 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.41-1.30 (m, 5H, CHCH(CH₃)₂, CH₂CHCH₂CH₂, CHCH₃, CHCH(CH₃)₂, OH), 1.08 (dd, ²*J* = 13.37 Hz, ³*J* = 12.27 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 0.91-0.87 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH₂), 0.88 (d, ³*J* = 6.23 Hz, 3H, CHCH₃), 0.85 (d, ³*J* = 5.86 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.83 (d, ³*J* = 6.23 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

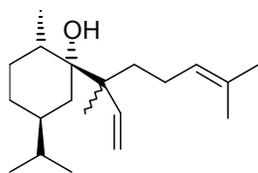
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138 (1C, CHCCH₃), 131.5 (1C, CHC(CH₃)₂), 124.2 (1C, CHC(CH₃)₂), 119.6 (1C, CHCCH₃), 74.2 (1C, COH), 40.8 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 40.1 (1C, CCH₂CH₂), 39.4 (1C, CH₂CHCCH₂), 38.8 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 38.1 (1C, CHCH₃), 32.6 (1C, CH(CH₃)₂), 30.8 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 29.1 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 26.6 (1C, CCH₂CH₂), 25.7 (1C, C(CH₃)₂), 20 (1C, CH(CH₃)₂), 19.5 (1C, CH(CH₃)₂), 17.7 (1C, C(CH₃)₂), 16.3 (1C, CHCCH₃), 14.9 (1C, CHCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3489 (br), 2959 (s), 2927 (s), 2873 (s), 2855 (s), 2728 (w), 1736 (w), 1666 (w), 1642 (w), 1445 (m), 1384 (m), 1368 (m), 1330 (w), 1254 (w), 1226 (w), 1180 (w), 1155 (w), 1107 (w), 1049 (w), 986 (w), 930 (w), 898 (w), 850 (w), 831 (w), 804 (w), 745 (w), 552 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 274 (1) [M-H₂O]⁺, 156 (10), 155 (100), 138 (23), 137 (96), 123 (26), 95 (68), 81 (42), 69 (40), 68 (11), 67 (11).

HRMS (EI): ber. für C₂₀H₃₄ [M-H₂O]⁺: 274.2661;
gef.: 274.2690.

1(R,S)-(1,5-Dimethyl-1-vinyl-hex-4-enyl)-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (143)



Ausb.: 7 mg (0.02 mmol, 5%) farbloses Öl als Gemisch zweier Diastereomere.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1)): 0.58.

Diastereomer **A**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.11 (dd, 3J = 17.94 Hz, 3J = 10.99 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.19 (dd, 3J = 10.99 Hz, 2J = 1.65 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 4.94 (dd, 3J = 17.94 Hz, 2J = 1.65 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.13-5.06 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.98-1.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.67 (d, 4J = 1.1 Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.61-1.58 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.53 (dd, 2J = 12.27 Hz, 3J = 7.14 Hz, 2H, CH_2COH), 1.49-1.29 (m, 7H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$, CH_2CHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CHCOH), 1.08 (s, 3H, CH_3C), 0.89-0.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (d, 3J = 6.78 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, 3J = 6.59 Hz, 3H, CHCH_3), 0.82 (d, 3J = 6.78 Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 131 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 125.0 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 113.1 (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 77.4 (1C, COH), 47.8 (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 39 (1C, CH_2CHCH_3), 38.8 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 36.6 (1C, CH_2COH), 36.2 (1C, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 33.1 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 32.8 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 25.7 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 (1C, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 20.2 (1C, CHCH_3), 19.4 (1C, CCH_3), 19.2 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.6 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.6 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Diastereomer **B**:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.01 (dd, 3J = 17.76 Hz, 3J = 11.17 Hz 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.11 (dd, 3J = 11.17 Hz, 2J = 1.65 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.05 (dd, 3J = 17.76 Hz, 2J = 1.65 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)$), 5.13-5.06 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$),

1.98-1.77 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.68 (d, $^4J = 0.92$ Hz, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.65-1.58 (m, 1H, CHCOH), 1.59 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.61-1.58 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.49-1.29 (m, 7H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$, CH_2COH , CH_2CHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (s, 3H, CH_3C), 0.89-0.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (d, $^3J = 6.78$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $^3J = 6.78$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $^3J = 6.59$ Hz, 3H, CHCH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.4$ (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 131.3 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 125.3 (1C, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 115.4 (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 76.3 (1C, COH), 48.8 (1C, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 37.5 (1C, CH_2CHCH_3), 37.1 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 37.1 (1C, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 36.8 (1C, CH_2COH), 33.1 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 32.8 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 25.7 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 (1C, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 20.2 (1C, CCH_3), 19.2 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.2 (1C, CHCH_3), 18.7 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.6 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Mischung der Diastereomere:

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3624 (w), 3565 (w), 3079 (w), 2958 (s), 2927 (s), 2873 (s), 2856 (s), 2729 (w), 1727 (w), 1672 (w), 1632 (w), 1455 (m), 1412 (m), 1376 (m), 1368 (m), 1337 (w), 1299 (w), 1234 (w), 1180 (w), 1153 (w), 1119 (m), 1065 (w), 1016 (m), 998 (m), 908 (m), 882 (w), 835 (w), 813 (w), 777 (w), 746 (w), 688 (w), 607 (w), 564 (w).

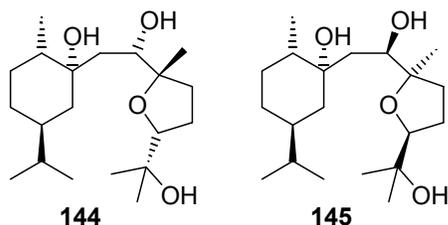
UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 202 nm ($8062 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 292 (0.1) $[\text{M}]^+$, 210 (7), 156 (10), 155 (100), 138 (17), 137 (69), 123 (23), 111 (14), 95 (74), 83 (13), 82 (10), 81 (49), 69 (88), 68 (20), 67 (21), 55 (40), 53 (14), 42 (19), 40 (52).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 292.2766;

gef.: 292.2774.

1(S)-{2(S)-Hydroxy-2(S)-[5(R)-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2(S)-methyl-tetra-hydrofuran-2(S)-yl]-ethyl}-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (144) und 1(S)-{2(R)-Hydroxy-2(R)-[5(S)-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2(R)-methyl-tetra-hydrofuran-2(R)-yl]-ethyl}-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (145)



$\text{RuO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0.02 mmol) und NaIO_4 (259 mg, 1.21 mmol) wurden in 6 ml Aceton/ H_2O (1:1) gelöst. Es wurde eine Lösung von **141** (140 mg, 0.48 mmol) in 6 ml Ethylacetat zugegeben und die Mischung für 5 min bei RT gerührt. Man gab

0.5 ml Ethanol zu und dekantierte vom Niederschlag ab. Der verbleibende Feststoff wurde mit EtOAc und CHCl_3 nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (20:1 \rightarrow 1:1) lieferte 32 mg **144** (0.09 mmol, 20%) und 33 mg **145** (0.09 mmol, 20%), jeweils als farblosen Feststoff. Man erhielt zudem 33 mg des Nebenproduktes **146** (0.09 mmol, 20%) als farbloses Öl. Umkristallisation aus Et_2O lieferte **144** und **145** als farblose Nadeln.

Analytik für **144**:

Schmp.: 115.1-115.3 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.44.

$[\alpha]_{20}^D = -20$ (c = 1.9 mg/ml in CHCl_3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.86$ (t, $^3J = 6.96$ Hz, 1H, CHOC), 3.75 (dd, $^3J = 9.34$ Hz, $^3J = 1.47$ Hz, 1H, CHOH), 2.2 (s, br, 3H, OH), 1.97-1.88 (m, 3H, CCH_2CH_2 , CCH_2CH_2), 1.78 (td, $^2J = 13.55$ Hz, $^3J = 2.56$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.69-1.62 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, CH_2CHOH , CCH_2CH_2), 1.53 (dd, $^2J = 14.65$ Hz, $^3J = 9.34$ Hz, 1H, CH_2CHOH), 1.49-1.27 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, CHCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (s, 3H, $\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (s, 3H, CCH_3), 1.12 (s, 3H, $\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (td, $^2J = 13.55$ Hz, $^3J = 2.56$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 0.92-0.89 (m, 1H,

CH₂CHCH₂CH₂), 0.91 (d, ³J = 6.23 Hz, 3H, CHCH₃), 0.86 (d, ³J = 6.59 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.84 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 86.1 (1C, CCH₃), 85.4 (1C, CHOC), 74.4 (1C, CHOH), 73.1 (1C, COH), 71.5 (1C, COH(CH₃)₂), 43.1 (1C, CH₂CHOH), 42.7 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 40.2 (1C, CHCH₃), 38.8 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 34.8 (1C, CCH₂CH₂), 32.6 (1C, CH(CH₃)₂), 31.1 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 28.9 (1C, CH₂CHCH₂CH₂), 27.5 (1C, COH(CH₃)₂), 26.6 (1C, CCH₂CH₂), 25 (1C, COH(CH₃)₂), 21.0 (1C, CCH₃), 20.1 (1C, CH(CH₃)₂), 19.4 (1C, CH(CH₃)₂), 15.5 (1C, CHCH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3447 (s, br), 2955 (s), 2924 (s), 2872 (m), 1636 (m, br), 1466 (m), 1381 (m), 1368 (m), 1344 (w), 1319 (w), 1278 (w), 1241 (w), 1184 (w), 1150 (w), 1099 (m), 1062 (m), 1021 (w), 983 (w), 951 (w), 920 (w), 884 (w), 850 (w), 798 (w), 616 (w), 530 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ε) = 207 nm (6000 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 262 (1967 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 285 (1445 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): *m/z* (%): 686 (3) [2M+H]⁺, 343 (23) [M+H]⁺, 325 (14), 307 (47), 155 (29), 143 (12), 95 (14), 75 (20), 71 (14), 57 (15).

HRMS (FAB): ber. für C₂₀H₃₉O₄ [M+H]⁺: 343.2848;
gef.: 343.2821.

Analytik für **145**:

Schmp.: 92-95.6 °C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.60.

$[\alpha]_{20}^D = +8$ (c = 1.6 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (dd, ³J = 9.89 Hz, ³J = 1.47 Hz, 1H, CHOH), 3.87 (t, ³J = 6.96 Hz, 1H, CHOC), 2.82-2.61 (s, br, 3H, OH), 2.1-1.90 (m, 5H,

CH_2CHOH , CCH_2CH_2 , CCH_2CH_2), 1.66 (td, $^2J = 12.82$ Hz, $^3J = 2.75$ Hz, 1H, $CH_2CHCH_2CH_2$), 1.6 (ddd, $^2J = 14.65$ Hz, $^3J = 8.06$ Hz, $^3J = 6.96$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 1.50-1.36 (m, 3H, $CH_2CHCH_2CH_2$, $CH_2CHCH_2CH_2$, $CH(CH_3)_2$), 1.33 (m, 1H, $CH_2CHCH_2CH_2$), 1.26 (m, 2H, $CH_2CHCH_2CH_2$, $CHCH_3$), 1.26 (s, 3H, $COH(CH_3)_2$), 1.15 (s, 3H, CCH_3), 1.11 (s, 3H, $COH(CH_3)_2$), 0.95-0.89 (m, 2H, $CH_2CHCH_2CH_2$, $CH_2CHCH_2CH_2$), 0.91 (d, $^3J = 6.23$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.88 (d, $^3J = 6.23$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.85 (d, $^3J = 6.23$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$).

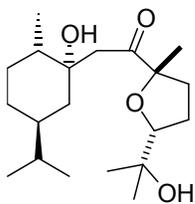
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 85.5$ (1C, CCH_3), 85.5 (1C, $CHOC$), 73.8 (1C, $CHOH$), 73.6 (1C, COH), 71.8 (1C, $COH(CH_3)_2$), 40.8 (1C, $CHCH_3$), 40.0 (1C, CH_2CHOH), 40 (1C, $CH_2CHCH_2CH_2$), 38.6 (1C, $CH_2CHCH_2CH_2$), 34.6 (1C, CCH_2CH_2), 32.6 (1C, $CH(CH_3)_2$), 30.6 (1C, $CH_2CHCH_2CH_2$), 28.7 (1C, $CH_2CHCH_2CH_2$), 27.7 (1C, $COH(CH_3)_2$), 26.4 (1C, CCH_2CH_2), 25.2 (1C, $COH(CH_3)_2$), 22.3 (1C, CCH_3), 20.1 (1C, $CH(CH_3)_2$), 19.3 (1C, $CH(CH_3)_2$), 15 (1C, $CHCH_3$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3420 (s, br), 2967 (s), 2931 (s), 2873 (s), 1771 (w), 1634 (w), 1464 (m), 1416 (w), 1367 (m), 1249 (w), 1166 (m), 1109 (m), 1083 (m), 1028 (w), 994 (w), 949 (w), 888 (w), 788 (w), 552 (w).

MS (FAB): m/z (%): 707 (3) $[2M+Na]^+$, 685 (2) $[2M+H]^+$, 365 (48) $[M+Na]^+$, 343 (26) $[M+H]^+$, 325 (30), 323 (12), 308 (21), 301 (100), 263 (12), 173 (17), 155 (78), 154 (11), 151 (13), 143 (61), 137 (31), 136 (13), 127 (21), 125 (24), 111 (11), 109 (17), 107 (12), 97 (10), 95 (32), 85 (18), 83 (13), 81 (28), 73 (12), 71 (40), 69 (25), 67 (11), 55 (25).

HRMS (FAB): ber. für $C_{20}H_{39}O_4$ $[M+H]^+$: 343.2848;
gef.: 343.2853.

2-(1(S)-Hydroxy-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexyl)-1-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-2-yl]-ethanon (146)



Ausb.: 33 mg farbloses Öl (0.09 mmol, 20%) als Gemisch zweier Diastereomere.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.66.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.93-3.89 (m, 1H, CHOC), 3.29 (s, br, 2H, OH), 2.95 (d, 2J = 16.48 Hz, 1H, CH_2CO), 2.56 (d, 2J = 16.48 Hz, 1H, CH_2CO), 2.34-2.30 (m, 1H, CCH_2CH_2), 1.87-1.64 (m, 7H, CCH_2CH_2 , CCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.51-1.43 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.44 (s, 3H, CCH_3), 1.41-1.37 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CHCH_3), 1.31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.92-0.80 (m, 9H, CHCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 211.8 (1C, CO), 88.6 (1C, CCH_3), 86.8 (1C, CHOC), 73.2 (1C, COH), 70.7 (1C, $\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 45.8 (1C, CH_2CO), 42.0 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 41.2 (1C, CHCH_3), 38.3 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 36.3 (1C, CCH_2CH_2), 32.6 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.3 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 28.9 (1C, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 27.8 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 (1C, CCH_2CH_2), 25.9 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.8 (1C, CCH_3), 20 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.8 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 15.5 (1C, CHCH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3446 (m, br), 2959 (s), 2945 (s), 2872 (s), 1714 (s), 1612 (w), 1463 (m), 1368 (m), 1243 (w), 1166 (w), 1101 (w), 1056 (w), 992 (w), 893 (w), 794 (w), 751 (w).

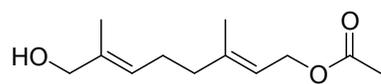
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 340 (0.2) $[\text{M}]^+$, 143 (100), 125 (23), 111 (16), 85 (14), 71 (17), 55 (12), 43 (25).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 340.2614;

gef.: 340.2605.

5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 4

Essigsäure 8-hydroxy-3,7-dimethyl-octa-2(E),6(E)-dienyl ester (155)



Unter Ar wurden SeO_2 (160 mg, 1.4 mmol) und Salicylsäure (380 mg, 2.7 mmol) in 60 ml trockenem DCM suspendiert. Bei 0 °C wurde *t*-BuOOH (5-6 N in Hexan, 22.4 ml, 112 mmol) in einer Portion zugegeben. Geranylacetat (5.50 g, 28.0 mmol) wurde in 60 ml trockenem DCM gelöst und bei 0 °C langsam zur Reaktionsmischung zugetropft. Man ließ bei RT für 24 h rühren, dann wurde die Reaktionslösung bei 0 °C auf eine 0.5 N wässr. FeSO_4 -Lösung gegossen und für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die organischen Phasen mit 1 N NaOH, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein hellgelbes Öl, das in 100 ml abs. EtOH gelöst wurde. Man kühlte die Lösung auf 0 °C ab und gab dann portionsweise NaBH_4 (1596 mg, 42.0 mmol) zu. Man ließ für 1 h bei 0 °C und für 1 h bei RT rühren. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 60 ml 1 N HCl beendet, auf 100 ml H_2O gegossen und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem 2-Methylpentan/Ethylacetat-Gradienten (10:1→5:1→1:1) lieferte 2825 mg **155** (13.32 mmol, 48%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.12.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.37 (qt, 3J = 6.87 Hz, 4J = 1.22 Hz, 1H, CHCCH_2OH), 5.34 (qt, 3J = 7.02 Hz, 4J = 1.37 Hz, 1H, CHCH_2O), 4.58 (d, 3J = 7.02 Hz, 2H, CHCH_2O), 3.99 (s, 2H, CH_2OH), 2.21-2.06 (m, 4H, CHCH_2CH_2 , CHCH_2CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3CO), 1.70 (d, 4J = 1.37 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{O}$), 1.66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OH}$), 1.45 (s, br, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 (1C, CH_3COO), 141.6 (1C, CCH_2CH_2), 135.3 (1C, CCH_2OH), 125.3 (1C, CHCH_2CH_2), 118.7 (1C, CHCH_2O), 68.9 (1C, CH_2OH),

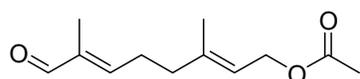
61.4 (1C, CHCH₂O), 39.1 (1C, CHCH₂CH₂), 25.7 (1C, CHCH₂CH₂), 21.0 (1C, CH₃COO), 16.4 (1C, CH₃CCHCH₂O), 13.7 (1C, CH₃CCH₂OH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3437 (m, br), 2923 (m), 2859 (m), 1739 (s), 1445 (m), 1383 (m), 1367 (m), 1234 (s), 1023 (s), 954 (m), 854 (w), 608 (w).

MS (FAB): *m/z* (%): 447 (0.5) [2M+Na]⁺, 425 (1) [2M+H]⁺, 235 (29) [M+Na]⁺, 213 (19) [M+H]⁺, 43 (100).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 235.1310;
gef.: 235.1332.

Essigsäure-3,7-dimethyl-8-oxo-octa-2(E),6(E)-dienylester



In 32 ml trockenem DCM wurde unter Ar Oxalyldichlorid (2.85 ml, 34.25 mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (4.89 ml, 68.29 mmol) in 30 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde **155** (2810 mg, 13.25 mmol), gelöst in 50 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei -78 °C für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt₃ (18.96 ml, 137.39 mmol) zugegeben und für weiter 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 50 ml H₂O gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbes Öl, das durch Destillation gereinigt wurde. Das Destillat wurde in DCM aufgenommen und mit 2 N HCl gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels erhielt man 2171 mg Produkt (10.34 mmol, 78%) als farbloses Öl.

Sdp.: 94-96 °C / 10⁻³ mbar.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.39 (s, 1H, CHO), 6.44 (qt, ³J = 7.34 Hz, ⁴J = 1.35 Hz, 1H, CHCCHO), 5.38 (qt, ³J = 7.02 Hz, ⁴J = 1.29 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.59 (d, ³J =

7.02 Hz, 2H, CHCH₂O), 2.49 (q, ³J = 7.34 Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 2.23 (t, ³J = 7.44 Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 1.74 (d, ⁴J = 0.93 Hz, 3H, CH₃CCHO), 1.74 (s, 3H, CH₃C).

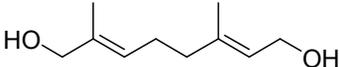
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.0 (1C, CHO), 171 (1C, CH₃COO), 153.2 (1C, CHCCHO), 140.3 (1C, CCHCH₂O), 139.7 (1C, CCHO), 119.7 (1C, CHCH₂O), 61.1 (1C, CHCH₂O), 37.8 (1C, CHCH₂CH₂), 27 (1C, CHCH₂CH₂), 21 (1C, CH₃CO), 16.4 (1C, CH₃C), 9.2 (1C, CH₃CCHO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3455 (w, br), 2930 (m), 2714 (w), 1738 (s), 1687 (s), 1644 (m), 1445 (m), 1382 (m), 1367 (m), 1234 (s), 1086 (w), 1025 (m), 956 (m), 825 (w), 645 (w), 608 (w).

MS (CI): *m/z* (%): 211 (1) [M+H]⁺, 152 (10), 151 (99), 133 (23), 123 (91), 93 (100).

HRMS (CI): ber. für C₁₂H₁₉O₃ [M+H]⁺: 211.1334;
gef.: 211.1304.

2,6-Dimethyl-octa-2(E),6(E)-1,8-diol

 **155** (400 mg, 1.87 mmol) wurde in 15 ml THF/H₂O (1:1) gelöst. Es wurde LiOH (113 mg, 4.71 mmol) zugegeben und bei RT für 3 h gerührt. Das Lösemittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte 294 mg Produkt (1.73 mmol, 92%) als schwach gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung weiterverwandt wurde.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.16.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.41 (qt, ³J = 6.96 Hz, ⁴J = 1.47 Hz, 1H, CHCH₂OH), 5.38 (qt, ³J = 6.97 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 4.15 (d, ³J = 6.96 Hz, 2H, CHCH₂OH), 3.99 (s, 2H, CCH₂OH), 2.20-2.15 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.07 (t, ³J = 8.06

Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 1.68 (d, ⁴J = 1.47 Hz, 3H, CH₃CCHCH₂OH), 1.66 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H, CH₃CCH₂OH).

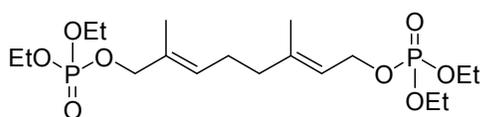
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.1 (1C, CCHCH₂OH), 135.2 (1C, CCH₂OH), 125.6 (1C, CHCH₂CH₂), 123.8 (1C, CHCH₂OH), 68.9 (1C, CCH₂OH), 59.4 (1C, CHCH₂OH), 39.1 (1C, CHCH₂CH₂), 25.8 (1C, CHCH₂CH₂), 16.2 (1C, CH₃CCHCH₂OH), 13.7 (1C, CH₃CCH₂OH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3326 (s, br), 2919 (s), 1669 (w), 1443 (m), 1384 (m), 1236 (w), 1066 (m), 1007 (s), 843 (w), 699 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 170 (0.02) [M]⁺, 137 (16), 134 (12), 122 (12), 121 (30), 119 (17), 107 (11), 95 (14), 94 (26), 93 (23), 91 (12), 84 (59), 83 (17), 81 (23), 79(16), 71 (23), 69 (16), 68 (100), 67 (43).

HRMS (EI): ber. für C₁₀H₁₆O [M-H₂O]⁺: 152.1201;
gef.: 152.1195.

Phosphorsäure-8-(diethoxy-phosphoryloxy)-3,7-dimethyl-octa-2(E),6(E)-dienyl-ester-ethylester (157)



2,6-Dimethyl-octa-2(E),6(E)-1,8-diol (256 mg, 1.62 mmol) wurde im ausgeheizten Kolben unter Ar in 6 ml trockenem Pyridin gelöst und

auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Diethylchlorphosphat (0.57 ml, 3.81 mmol) zugegeben und man ließ bei 0 °C für 1 h rühren. Nach auftauen auf RT ließ man weitere 3 h rühren und gab dann 15 ml 1 N H₂SO₄ zu. Nach verdünnen mit 15 ml H₂O wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 N H₂SO₄ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt ein schwach gelbes Öl, welches säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat gereinigt wurde. Man erhielt 135 mg **157** (0.3 mmol, 19%) als farblose Flüssigkeit. Außerdem wurden 184 mg zweier unterschiedlicher, einfach phosphorylierter Alkohole (**160**, **161**) aufgefangen (0.6 mmol, 38%).

R_f (Kieselgel, Ethylacetat): 0.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (t, ³J = 6.71 Hz, 1H, CHCH₂O), 5.41 (t, ³J = 7.02 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 4.56 (t, ³J = 7.32 Hz, 2H, CHCH₂O), 4.39 (d, ³J = 6.71 Hz, 2H, CCH₂OP), 4.11 (quint, ³J = 7.02 Hz, 8H, POCH₂CH₃), 2.17 (t, ³J = 8.24 Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 2.10-2.06 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.71 (s, 3H, CH₃CCH₂O), 1.69 (s, 3H, CH₃CCHCH₂O), 1.34 (dt, ³J = 7.02 Hz, ⁴J = 0.92 Hz, 12H, POCH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.8 (1C, CCHCH₂O), 131.0 (d, ³J = 6.87 Hz, 1C, CCH₂O), 128.9 (1C, CHCH₂CH₂), 119.4 (d, ³J = 6.10 Hz, 1C, CHCH₂O), 73.0 (d, ²J = 6.10 Hz, 1C, CCH₂O), 63.9 (d, ²J = 5.34 Hz, 1C, CHCH₂O), 63.7-63.6 (m, 4C, OCH₂CH₃), 38.8 (1C, CHCH₂CH₂), 25.9 (1C, CHCH₂CH₂), 16.5 (1C, CH₃CCH₂O), 16.2 (d, ³J = 6.87 Hz, 4C, OCH₂CH₃), 13.6 (1C, CH₃CCHCH₂O).

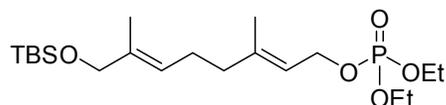
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3480 (w, br), 2983 (m), 2933 (m), 1729 (w), 1668 (w), 1445 (m), 1392 (m), 1370 (w), 1265 (s), 1166 (m), 1100 (m), 1033 (s), 883 (w), 819 (w), 749 (w), 517 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ε) = 228 (2518 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): *m/z* (%): 465 (15) [M+Na]⁺, 443 (20) [M+H]⁺, 155 (100), 154 (14), 137 (11), 136 (12), 135 (18), 127 (14), 119 (11), 109 (15), 107 (14), 105 (14), 99 (18), 97 (13), 95 (24), 93 (19), 91 (21), 84 (11), 83 (24), 81 (29), 79 (17), 77 (14), 71 (12), 69 (32), 67 (22), 57 (25), 55 (45).

HRMS (FAB): ber. für C₁₈H₃₆O₈P₂Na [M+Na]⁺: 465.1783;
gef.: 465.1801.

Phosphorsäure-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3,7-dimethyl-octa-2(*E*),6(*E*)-dienylester-diethylester (154)



Alkohol **155** (3179 mg, 14.99 mmol) wurde unter Ar in 160 ml trockenem DMF gelöst. Dazu wurde Imidazol (2234 mg, 32.8 mmol) gegeben und bei

RT für 5 min gerührt. Nach dieser Zeit wurde TBS-Cl (2455 mg, 16.26 mmol) zugegeben und bei RT für 22 h gerührt. Man gab 200 ml H₂O hinzu und extrahierte mit Diethylether. Die organische Phase wurde mit 2 N HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 4900 mg eines farblosen Öls, das sofort weiter verarbeitet wurde.

Das farblose Öl wurde in 204 ml THF/H₂O (1:1) gelöst und mit LiOH (904 mg, 37.64 mmol) versetzt. Man ließ bei RT für 24 h rühren und entfernte dann das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, die organische Phase nacheinander mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Man erhielt 3202 mg eines farblosen Öls, das sofort weiterverarbeitet wurde.

1413 mg des farblosen Öls wurden unter Ar in 47 ml frisch destilliertem Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde Diethylchlorphosphat (1.65 ml, 11.57 mmol) gegeben und die Reaktionslösung bei 0 °C für 1 h gerührt. Nach auftauen auf RT ließ man weitere 14 h rühren und gab dann 45 ml 1 N H₂SO₄ zu. Nach verdünnen mit 45 ml H₂O wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 N H₂SO₄ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt ein schwach gelbes Öl, welches säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1) gereinigt wurde. Man erhielt 1743 mg **154** (4.13 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.41 (dt, ³J = 7.02 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CHCH₂O), 5.36 (dt, ³J = 6.71 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 4.56 (t, ³J = 7.63 Hz, 2H, CHCH₂O), 4.10 (quint, ³J = 7.32 Hz, 4H, CH₃CH₂O), 3.99 (s, 2H, CCH₂O), 2.18-2.06 (m, 4H, CHCH₂CH₂, CHCH₂CH₂), 1.71 (s, 3H, CH₃CCH₂O), 1.59 (s, 3H, CH₃CCHCH₂O), 1.33 (dt, ³J = 7.32 Hz, ⁴J = 0.61 Hz, 6H, CH₃CH₂O), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.05 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 142.4 (1C, CCHCH₂O), 134.9 (1C, CCH₂O), 123.5 (1C, CHCH₂CH₂), 119.1 (d, ³J = 6.87 Hz, 1C, CHCH₂O), 68.5 (1C, CCH₂O), 64.0 (d, ³J = 6.10 Hz, 1C, CHCH₂O), 63.6 (d, ²J = 5.34 Hz, 2C, CH₃CH₂O), 39.2 (1C, CHCH₂CH₂), 25.9 (3C, (CH₃)₃C), 25.7 (1C, CHCH₂CH₂), 18.4 (1C, (CH₃)₃C), 16.4

(1C, CH₃CCHCH₂O), 16.2 (d, ³J = 6.87 Hz, 2C, CH₃CH₂O), 13.4 (1C, CH₃CCH₂O), -5.3 (2C, (CH₃)₂Si).

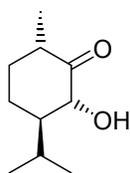
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3413 (m, br), 2983 (m), 2956 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1734 (w), 1668 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1445 (w), 1392 (w), 1370 (w), 1256 (s), 1166 (w), 1101 (m), 1035 (s), 887 (w), 835 (m), 775 (w), 666 (w), 507 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 202 (11706 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹), 233 (1065 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (ESI): *m/z* (%): 863 (22) [2M+Na]⁺, 595 (56), 443 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₄₁O₅PSiNa [M+Na]⁺: 443.2351;
gef.: 443.2359.

2(R)-Hydroxy-3(R)-isopropyl-6(S)-methyl-cyclohexanon (151)



122 (400 mg, 1.77 mmol) wurden unter Ar in 10 ml trockenem DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde *m*-CPBA (432 mg, 2.5 mmol) in 4 ml trockenem DCM über 10 min zugetropft. Man ließ bei 0 °C für 1 h rühren, dann wurden 5 ml ges., wässr. Na₂S₂O₃-Lsg. zugegeben. Man trennte die Phasen, extrahierte die wässr. Phase mit DCM, wusch die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und trocknete über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man einen farblosen Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiterverwandt wurde.

Der farblose Feststoff wurde unter Ar in 20 ml trockenem THF gelöst. Dazu wurde TBAF (1 M in THF, 2.71 ml, 2.71 mmol) gegeben und bei RT für 1.5 h gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1) gereinigt wurde. Man erhielt 244 mg **151** (1.4 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.40.

$[\alpha]_{20}^D = +23$ (c = 0.44 mg/ml in CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.95-3.91 (m, 1H, CHOH), 3.68 (d, ³J = 4.12 Hz, 1H, OH), 2.44 (dsept, ³J = 6.41 Hz, ³J = 1.65 Hz, 1H, CH₂CHCO), 2.19 (dsept, ³J = 6.96 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 2.16-2.09 (m, 1H, CH₂CHCO), 1.75-1.69 (m, 1H, CH₂CHCHCO), 1.53-1.41 (m, 2H, CH₂CHCHCO, CHCHCO), 1.31-1.25 (m, 1H, CH₂CHCO), 1.1 (d, ³J = 6.41 Hz, 3H, CH₃CHCO), 0.97 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H, (CH₃)₂CH).

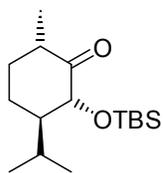
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 213.4 (1C, CO), 76.8 (1C, CHOH), 53.6 (1C, CHCHCO), 43.1 (1C, CH₂CHCO), 35 (1C, CH₂CHCO), 27.1 (1C, (CH₃)₂CH), 22.1 (1C, CH₂CHCHCO), 20.8 (1C, (CH₃)₂CH), 15.8 (1C, (CH₃)₂CH), 13.9 (1C, CH₃CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3474 (m, br), 2961 (s), 2934 (s), 2873 (s), 1710 (s), 1457 (m), 1390 (m), 1320 (w), 1273 (w), 1238 (w), 1180 (w), 1115 (m), 1094 (w), 1059 (w), 1026 (w), 999 (s), 896 (m), 662 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 171 (11) [M+H]⁺, 170 (21) [M]⁺, 169 (20), 153 (11), 152 (35), 141 (15), 140 (29), 138 (100), 123 (38), 112 (37), 111 (21), 110 (14), 109 (19), 85 (23), 84 (13), 83 (13), 82 (28), 81 (36), 71 (39), 69 (24), 67 (15), 58 (13), 57 (38), 55 (29), 43 (25), 41 (39).

HRMS (EI): ber. für C₁₀H₁₈O₂ [M]⁺: 170.1307;
gef.: 170.1313.

2(R)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3(R)-isopropyl-6(S)-methyl-cyclohexanon (153)



151 (468 mg, 2.75 mmol) wurde unter Ar in 29 ml trockenem DMF gelöst. Dazu wurde Imidazol (409 mg, 6.02 mmol) gegeben und für 5 min gerührt. Dann wurde TBS-Cl (451 mg, 2.98 mmol) zugegeben und bei RT für 24 h gerührt. Man gab dann 46 ml H₂O zu und extrahierte die Reaktionslösung mit Et₂O. Die organischen Phasen wurden mit 2 N HCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1 → 10:1) gereinigt. Man erhielt 285 mg **153** (1.0 mmol,

36%) als farblose Flüssigkeit, die bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ fest wurde. Es konnten außerdem 89 mg des Eduktes (0.52 mmol, 19%) zurückgewonnen werden.

Schmp.: wird bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ fest; schmilzt bei RT.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (50:1)): 0.33.

$[\alpha]_{20}^D = +62$ (c = 1.25 mg/ml in CHCl_3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.99$ (dd, $^3J = 11.37$ Hz, $^4J = 1.29$ Hz, 1H, CHOH), 2.33 (dsept, $^3J = 6.41$ Hz, $^3J = 1.37$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 2.24 (dsept, $^3J = 7.02$ Hz, $^3J = 2.44$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.08-2.01 (m, 1H, CHCHCO), 1.77-1.71 (m, 1H, CH_2CHCHCO), 1.66-1.58 (m, 1H, CH_2CHCHCO), 1.42 (dq, $^2J = 12.72$ Hz, $^3J = 3.51$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 1.25 (dq, $^2J = 12.72$ Hz, $^3J = 3.51$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 1.04 (d, $^3J = 6.41$, 3H, CH_3CHCO), 0.94 (d, $^3J = 7.1$, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.91 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.84 (d, $^3J = 7.1$, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.17 (s, 3H, CH_3Si), -0.03 (s, 3H, CH_3Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.7$ (1C, CO), 79.2 (1C, CHOSi), 53.1 (1C, CHCHCO), 43.7 (1C, CH_2CHCO), 34.9 (1C, CH_2CHCO), 26 (3C, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.9 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 22.1 (1C, CH_2CHCHCO), 21.2 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.6 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 15.2 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 14.2 (1C, CH_3CH), -3.9 (1C, CH_3Si), -5.6 (1C, CH_3Si).

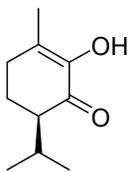
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (w, br), 2958 (s), 2930 (s), 2857 (s), 1730 (s), 1463 (m), 1388 (w), 1249 (m), 1195 (w), 1151 (m), 1130 (m), 1059 (w), 1012 (m), 968 (w), 916 (w), 863 (w), 838 (s), 779 (m), 665 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 285 (0.1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 228 (18), 227 (100), 171 (13), 75 (13).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.2250;

gef.: 285.2312.

2-Hydroxy-6(*R*)-isopropyl-3-methyl-cyclohex-2-enon (**156**)



In 1 ml trockenem DCM wurde unter Ar Oxalyldichlorid (0.13 ml, 1.52 mmol) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde DMSO (0.21 ml, 3.04 mmol) in 1 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ für 30 min rühren. Anschließend wurde **151** (100 mg, 0.59 mmol), gelöst in 1.5 ml trockenem DCM zugegeben und man ließ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 4 h rühren. Es wurde trockenes NEt_3 (0.84 ml, 6.08 mmol) zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde die Reaktion mit 2 ml H_2O gequenchet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man ein gelbliches Öl, das säulenchromatographisch über Kiesegel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1) gereinigt wurde. Man erhielt 51 mg **156** (0.3 mmol, 51%) als farbloses Öl.

Schmp.: wird bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ fest; schmilzt bei RT.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1)): 0.51.

$[\alpha]_{20}^D = +7$ ($c = 2.75$ mg/ml in CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.14$ (s, br, 1H, OH), 2.45-2.38 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.36-2.32 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.22-2.16 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.97-1.90 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89 (t, $^4J = 1.47$ Hz, 3H, CCH_3), 1.82-1.72 (m, 1H, CHCO), 0.95 (d, $^3J = 7.33$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.85 (d, $^3J = 6.59$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.0$ (1C, CO), 143.8 (1C, COH), 129.1 (1C, CCOH), 50.6 (1C, CHCO), 29.3 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.4 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 22.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 20.4 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.5 (1C, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 16.8 (1C, CCH_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432 (m, br), 2962 (s), 2931 (s), 2874 (m), 1717 (s), 1679 (m), 1644 (s), 1463 (m), 1392 (s), 1370 (m), 1340 (m), 1301 (m), 1271 (m), 1198 (m),

1172 (m), 1149 (m), 1109 (m), 1096 (m), 1061 (w), 986 (w), 937 (w), 867 (w), 807 (w), 760 (w), 535 (w).

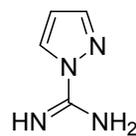
UV/Vis (MeOH): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 272 (3230 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1})$.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 169 (5) $[M+H]^+$, 168 (43) $[M]^+$, 153 (26), 139 (14), 126 (100), 125 (19), 111 (24), 108 (29), 107 (12), 97 (12), 80 (11).

HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ $[M]^+$: 168.1150;
gef.: 168.1146.

6 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II 6

1H-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid (177)



Pyrazol (2.5 g, 36.72 mmol) und Cyanamid (1.54 g, 36.72 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 37 ml Dioxan vorgelegt. Anschließend wurden 9.5 ml HCl (4 N in Dioxan) zugetropft und die Reaktionslösung wurde 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur fügte man 9.2 ml wasserfreien Diethylether hinzu und ließ einige Zeit stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. 4.7 g Rohprodukt (32.9 mmol, 87 %) wurden in Form farbloser Nadeln erhalten. Hiervon wurde 1 g aus 6.5 ml Diethylether umkristallisiert, man erhielt 679 mg farblose Nadeln (4.6 mmol, 68 %).

Schmp.: 169°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.59$ (s, br, 3H, NH), 8.88 (d, $^3J = 2.93$ Hz, 1H, NCHCH), 8.10 (d, $^3J = 1.47$ Hz, 1H, CHCHN), 6.81 (dd, $^3J = 2.93$ Hz, $^3J = 1.47$ Hz, 1H, CHCHCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151.9$ (1C, NCNN), 145.5 (1C, NCHCH), 131.0 (1C, HCCHN), 111.4 (1C, HCCHCH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3328 (s), 3102 (s), 3064 (s), 2755 (m), 2706 (m), 1686 (s), 1643 (m), 1588 (s), 1544 (s), 1470 (w), 1445 (w), 1412 (s), 1311 (m), 1220 (s), 1126 (m), 1097 (m), 1080 (m), 1044 (m), 941 (s), 910 (w), 872 (w), 779 (s), 650 (m), 598 (s), 530 (m), 474 (m), 465 (w).

UV/Vis (H_2O): λ_{max} (ϵ) = 237 nm ($10089 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 111 (4) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 110 (31) $[\text{M}]^+$, 69 (10), 68 (100), 44 (19), 43 (19), 42 (22).

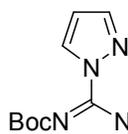
HRMS (EI): ber. für $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4$ $[\text{M}]^+$: 110.1182;

gef.: 110.0598.

EA $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_4\text{Cl}$ (146.58): ber. (%): C 32.78, H 4.81, N 38.22;

gef.: C 32.69, H 4.78, N 37.68.

1*H*-Pyrazol-1-[*N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)]-carboxamidin (174)



1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid (**177**, 5.58 g, 38.07 mmol) wurde in 110 ml Dichlormethan vorgelegt. Nach Zugabe von Triethylamin (5.6 ml, 40.22 mmol) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, es wurden weitere 15 ml Dichlormethan hinzugefügt und zum Rückfluss erhitzt, bis das Edukt vollständig gelöst vorlag. Zu der abgekühlten Lösung gab man portionsweise Boc_2O (8.86 g, 40.60 mmol), gelöst in 10 ml Dichlormethan. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt und anschließend dreimal mit je 30 ml 10 %iger wässriger Zitronensäure sowie mit 100 ml H_2O extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum, wurde 1*H*-Pyrazol-1-(*N-tert*-butoxycarbonyl)-carboxamidin als farbloser Feststoff erhalten.

Dieser wurde in 250 ml THF gelöst, unter Stickstoff-Schutzgas im Eisbad auf 0°C gekühlt und mit Natriumhydrid (1.05 g, 43.54 mmol) versetzt. Man ließ 30 min bei Raumtemperatur rühren, dann wurde in 15 ml THF gelöstes Boc_2O (9.50 g, 43.53 mmol) langsam zugegeben. Die farblose Lösung wurde 2 h unter Rückfluss und nach dem Abkühlen weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung gab man 215 ml 10 %ige wässrige Zitronensäure zu und extrahierte viermal mit je 100 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet.

Nach dem Entfernen des Lösemittels wurde ein hellgelbes Öl erhalten, das über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (6:1) chromatographisch gereinigt wurde. Das als farbloses Öl vorliegende Rohprodukt wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert, wobei sich 5.18 g farblose Kristalle bildeten (16.7 mmol, 44 %).

Schmp.: 90°C.

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (6:1)): 0.24.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.93 (s, br, 1H, NH), 8.33 (dd, ³J = 2.75 Hz, ⁴J = 0.73 Hz, 1H, NCHCH), 7.64 (dd, ³J = 1.65 Hz, ⁴J = 0.73 Hz, 1H, CHCHN), 6.43 (dd, ³J = 2.75 Hz, ³J = 1.65 Hz, 1H, CHCHCH), 1.56 (s, br, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (s, br, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (1C, NCOO), 149.4 (1C, NCOO), 142.7 (1C, NCHCH), 139.1 (1C, NCNN), 129 (1C, HCCHN), 109.8 (1C, HCCHCH), 83.3 (1C, C(CH₃)₃), 81.4 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (1C, C(CH₃)₃), 28.0 (1C, C(CH₃)₃).

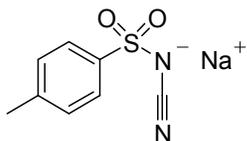
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3221 (m), 3125 (m), 2983 (m), 2934 (m), 1763 (s), 1708 (s), 1669 (s), 1502 (s), 1458 (m), 1425 (m), 1395 (s), 1370 (s), 1304 (s), 1242 (s), 1207 (m), 1167 (s), 1133 (s), 1087 (s), 1053 (m), 1022 (m), 985 (w), 947 (w), 918 (s), 908 (s), 867 (w), 840 (w), 796 (m), 772 (m), 731 (w), 690 (m), 643 (w), 597 (w), 478 (w), 460 (w).

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} (ε) = 252 nm (15651 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB⁺): *m/z* (%): 621 (5) [2M+H]⁺, 311 (100) [M+H]⁺, 255 (19), 211 (11), 181 (5), 155 (74), 137 (12), 111 (24).

HRMS (FAB⁺): ber. für C₁₄H₂₃N₄O₄ [M+H]⁺: 311.1719;
gef.: 311.1714.

EA C₁₄H₂₂N₄O₄ (310.35): ber. (%): C 54.18, H 7.15, N 18.05;
gef.: C 54.22, H 7.17, N 18.07.

Natrium-*p*-toluolsulfonylcyanamid (173)

Cyanamid (0.2 g, 4.76 mmol) wurde unter Argon in 10 ml trockenem THF gelöst. Bei 0 °C wurde Natriumhydrid (60 %; 0.246 g, 6.18 mmol) zugegeben und 1.5 h gerührt.

Anschließend wurde Tosylchlorid (0.454 g, 2.38 mmol) portionsweise zugegeben und für weitere 2 h gerührt. Dann wurde vom Niederschlag abfiltriert und die Lösung im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingengt. Nach Fällung mit 8 ml Diethylether und Entfernen des restlichen Lösemittels wurde **173** (0.309 g, 1.42 mmol, 60 %) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 288–291 °C.

R_f (Kieselgel, Ethylacetat): 0.18.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.57 (d, ³*J* = 8.11 Hz, 2H, SO₂CCH), 7.26 (d, ³*J* = 7.88 Hz, 2H, CH₃CCH), 2.33 (s, 3H, CH₃).

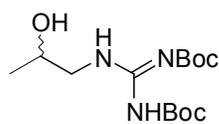
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.2 (1C, CH₃C), 140.8 (1C, SO₂C), 129.3 (2C, CH₃CCH), 126.0 (2C, SO₂CCH), 118.5 (1C, CN), 21.3 (1C, CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (w, br), 2925 (w), 2854 (w), 2265 (w), 2185 (s), 1636 (w), 1600 (w), 1579 (w), 1497 (w), 1457 (w), 1399 (w), 1282 (m, br), 1221 (m), 1186 (w), 1154 (m), 1144 (m), 1090 (w), 1039 (w), 1019 (w), 842 (w), 832 (w), 813 (w), 792 (w), 706 (w), 672 (m), 626 (w), 562 (w), 548 (w), 520 (w), 456 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 203 nm (26273 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 226 nm (10219 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (ESI): *m/z* (%) = 195 (100) [M]⁻.

HRMS (ESI): ber. für C₈H₇O₂N₂S [M]⁻: 195.0223;
gef.: 195.0238.

1-[N,N'-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidino]-2-(*R,S*)-propanol

1*H*-Pyrazol-1-[*N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)]-carboxamidin (932

mg, 3 mmol) wurde in 15 ml Acetonitril gelöst. Es wurde

Diisopropylethylamin (1.1 ml, 6.15 mmol) und 1-Amino-2-(*R,S*)-

hydroxypropan (0.25 ml, 3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 94 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (10:1) chromatographisch gereinigt. Man erhielt 950 mg eines farblosen Feststoffs (3 mmol, 99 %).

Schmp.: 89.8 -91.1 °C

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (5:1)): 0.24.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 11.46 (s, br, 1H, NH), 8.73 (s, br, 1H, NH), 3.98 (ddq, ³J = 7.14 Hz, ³J = 6.41 Hz, ³J = 2.56 Hz, 1H, CHOH), 3.54 (ddd, ²J = 14.22 Hz, ³J = 6.23 Hz, ³J = 2.56 Hz, 1H, CHCH₂), 3.38 (ddd, ²J = 14.22 Hz, ³J = 7.14 Hz, ³J = 5.13 Hz, 1H, CHCH₂), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.21 (d, ³J = 6.41 Hz, 3H, CH₃CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (1C, CO), 157.3 (1C, NCNN), 153.1 (1C, CO), 83.6 (1C, C(CH₃)₃), 79.8 (1C, C(CH₃)₃), 67.9 (1C, CHOH), 49.0 (1C, CH₂CH), 28.2 (1C, C(CH₃)₃), 28.1 (1C, C(CH₃)₃), 21.0 (1C, CH₃CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3333 (m), 2979 (m), 2933 (w), 1762 (s), 1647 (s), 1620 (s), 1478 (w), 1456 (m), 1413 (s), 1370 (s), 1335 (s), 1253 (m), 1229 (m), 1141 (s), 1054 (s), 1028 (m), 946 (w), 878 (w), 844 (w), 810 (m), 775 (w), 620 (w), 465 (w), 439 (w).

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 206 nm (14254 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 235 nm (20672 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 318 (4) [M+H]⁺, 207 (24), 206 (21), 192 (100), 168 (68), 167 (45), 153 (44), 152 (29), 126 (24), 125 (29), 124 (43), 110 (75), 109 (41), 101 (24), 99

(47), 84 (49), 83 (23), 82 (52), 69 (38), 59 (96), 57 (54), 56 (98), 55 (51), 54 (31), 45 (28), 44 (67), 43 (66), 42 (30), 41 (54), 39 (22).

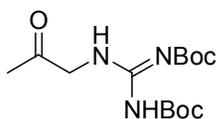
HRMS (EI): ber. für $C_{14}H_{28}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 318.2029;

gef.: 318.2032.

EA $C_{14}H_{27}N_3O_5$ (317.38): ber. (%): C 52.98, H 8.57, N 13.24;

gef.: C 52.82, H 8.31, N 13.07.

1-[*N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidino]-2-propanon (180)



IBX (1.343 g, 4.8 mmol) wurde in 9 ml DMSO unter Lichtausschluss für 45 min gerührt, bis eine klare Lösung entstand.

Dazu wurde 1-[*N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidino]-2(*R,S*)-propanol (757 mg, 2.4 mmol) gegeben. Man ließ bei Raumtemperatur für 68 h rühren und gab dann 20 ml Wasser zu. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und mit Diethylether extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt über Kieselgel mit Chloroform/Methanol (50:1) chromatographisch gereinigt. Man erhielt 358 mg eines farblosen Feststoffs (1.1 mmol, 48%).

Schmp.: 112.6 -113.1 °C.

R_f (Kieselgel, Chloroform/Methanol (50:1)): 0.43.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.41 (s, br, 1H, NH), 9.05 (s, br, 1H, NH), 4.37 (d, 3J = 3.5 Hz, 2H, CH_2NH), 2.20 (s, 3H, CH_3CO), 1.51 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.6 (1C, CH_3COCH_2), 163.3 (1C, NCOO), 155.8 (1C, NCNN), 152.8 (1C, NCOO), 83.4 (1C, $C(CH_3)_3$), 79.5 (1C, $C(CH_3)_3$), 51.4 (1C, $COCH_2NH$), 28.3 (1C, $C(CH_3)_3$), 28.1 (1C, $C(CH_3)_3$), 27.2 (1C, CH_3CO).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (m), 3307 (m), 3150 (w), 2979 (m), 2933 (w), 1728 (s), 1632 (s), 1563 (s), 1477 (m), 1448 (m), 1408 (s), 1369 (s), 1313 (s), 1253 (m), 1228

(m), 1145 (s), 1108 (s), 1059 (m), 1026 (w), 955 (w), 926 (w), 878 (w), 808 (m), 775 (w), 676 (w), 613 (w), 533 (w), 456 (w).

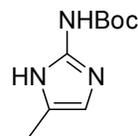
UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 205 (14395 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 233 (21392 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 316 (1) [M+H]⁺, 186 (24), 160 (28), 125 (22), 124 (16), 116 (14), 98 (35), 97 (25), 59 (92), 57 (100), 56 (27), 55 (23), 44 (34), 43 (50), 41 (62), 39 (20).

HRMS (EI): ber. für C₁₄H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺ : 316.1872;
gef.: 316.1873.

EA C₁₄H₂₅N₃O₅ (315.37): ber. (%): C 53.32, H 7.99, N 13.32;
gef.: C 53.25, H 7.95, N 13.26.

(4-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester Hydrogenformiat (181)



180 (138 mg, 0.44 mmol) wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst. Dazu wurde Ameisensäure (0.23 ml, 6.0 mmol) gegeben. Nach 2 h rühren bei Raumtemperatur wurde weitere Ameisensäure (0.23 ml, 6.0 mmol) zugegeben. Man ließ weitere 2 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte dann das Lösemittel im Vakuum. Man erhielt 116 mg eines farblosen Feststoffs (0.4 mmol, 91 %), der aus EtOH umkristallisiert wurde.

Schmp.: 82.2 -84.7 °C.

R_f (Kieselgel, Chloroform/Methanol (50:1)): 0.1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.83 (s, br, 3H, NH), 8.31 (s, 1H, HCO₂⁻), 6.55 (q, ⁴J = 1.28 Hz, 1H, CCHN), 2.25 (d, ⁴J = 1.28 Hz, 3H, CCH₃), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.5$ (1C, HCO_2^-), 153.1 (1C, NCOO), 142 (1C, NCNN), 124.4 (1C, CH_3CCH), 109.9 (1C, CCHN), 84.1 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 10.2 (1C, CH_3CCH).

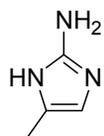
IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2981$ (s), 2934 (s), 2799 (s), 1731 (s), 1661 (s), 1627 (s), 1457 (s), 1395 (s), 1371 (s), 1347 (s), 1282 (s), 1254 (s), 1160 (s), 1073 (m), 985 (w), 807 (w), 760 (m), 710 (w), 634 (w), 618 (w).

UV/Vis (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 232$ nm ($8513 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 198 (2) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 197 (17) $[\text{M}]^+$, 141 (31), 124 (21), 123 (23), 122 (17), 97 (100), 96 (46), 59 (18), 57 (72).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 197.1164;
gef.: 197.1156.

4-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl-amin Hydrochlorid (179)



181 (46 mg, 0.16 mmol) wurde in 5 ml 2 N HCl bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nach entfernen der Salzsäure im Vakuum erhielt man 20 mg eines schwach gelben Öls (0.15 mmol, 94%).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.48.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): $\delta = 6.31$ (q, $^4J = 1.28$ Hz, 1H, CCHN), 1.98 (d, $^4J = 1.28$ Hz, 3H, CH_3CCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta = 145.6$ (NNCN), 122.9 (CH_3CCH), 108.2 (CH_3CCH), 8.5 (CH_3CCH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3397$ (s), 3288 (s), 3165 (s), 1681 (s), 1541 (w), 1455 (w), 1435 (w), 1397 (w), 1325 (w), 1285 (w), 1087 (w), 1024 (w), 1003 (w), 984 (w), 770 (m), 739 (w), 687 (m), 617 (w), 427 (w).

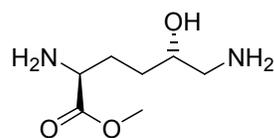
UV/Vis (H_2O): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 231$ nm ($4942 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 98 (63) $[M+H]^+$, 97 (100) $[M]^+$, 96 (43).

HRMS (EI): ber. für $C_4H_7N_3$ $[M]^+$: 97.0640;

gef.: 97.0636.

2,6-Diamino-5(S)-hydroxy-L-hexansäuremethylester Bishydrochlorid



Thionylchlorid (3.1 ml, 43.02 mmol) wurde unter N_2 -Schutzgas bei 0 °C in 310 ml trockenem MeOH gelöst. Nach 15 min rühren wurde 5-S-Hydroxy-L-lysin (9.185 g, 39.05 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach 22 h rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte einen schwach gelben Feststoff, der aus MeOH umkristallisiert wurde. Man erhielt 9.629 g Produkt (38.7 mmol, 99%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 166 - 166.5 °C.

$[\alpha]_{20}^{D65} = +41$ (c = 5 mg/ml in MeOH).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.19.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 4.12 (t, $^3J = 6.59$ Hz, 1H, CHNH₂), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.85-3.75 (m, 1H, CHOH), 3.07 (dd, $^2J = 12.82$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, CH₂NH₂), 2.82 (dd, $^2J = 12.82$ Hz, $^3J = 9.34$ Hz, 1H, CH₂NH₂), 2.27-1.88 (m, 2H, CH₂CH₂CHOH), 1.80-1.42 (m, 2H, CH₂CH₂CHOH).

¹³C NMR (100, CD₃OD): δ = 170.8 (1C, CO₂CH₃), 68.0 (1C, CHOH), 53.8 (1C, CH₂CHCO₂), 49.9 (1H, OCH₃), 45.9 (1C, CH₂NH₂), 31.3 (1C, CH₂CH₂CHOH), 27.7 (1C, NH₂CHCH₂CH₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (s), 2956 (s), 2004 (w), 1743 (s), 1604 (m), 1500 (m), 1453 (m), 1386 (w), 1239 (m), 1149 (w), 1041 (m), 953 (w), 899 (w), 863 (w), 835 (w), 750 (w), 551 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 177 (8) $[M+H]^+$, 145 (15), 128 (62), 115 (28), 109 (48), 101 (15), 100 (100), 88 (59), 87 (29), 86 (38), 83 (25), 82 (35), 81 (17), 70 (25), 69 (76), 68 (42).

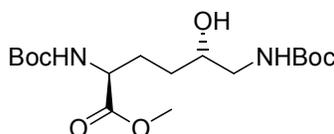
HRMS (EI, 70 eV): ber. für $C_7H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 177.1239;

gef.: 177.1232.

EA $C_7H_{18}N_2O_3Cl_2$ (248.1): ber. (%): C 33.75, H 7.28, N 11.24, Cl 28.46;

gef.: C 34.13, H 7.22, N 11.33, Cl 28.25.

2,6-Bis-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5(*S*)-hydroxy-L-hexansäuremethylester (184)



2,6-Diamino-5(*S*)-hydroxy-L-hexansäuremethylester Bis-hydrochlorid (5.173 g, 20.78 mmol) wurde in 85 ml 10 % aq. $NaHCO_3$ gelöst. Die Lösung wurde mit 330 ml THF

emulgiert. Di-*tert*-butyldicarbonat (22.662 g, 103.96 mmol) wurde innerhalb 1 h in 2 Portionen zugegeben. Nach rühren bei Raumtemperatur für 24 h wurden weitere 3.76 g (17.25 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben und weitere 64 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden dann getrennt und die wässrige Phase mit THF extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat/Ethanol (10:1) lieferte ein farbloses Öl, das bei 4 °C fest wurde. Umkristallisation aus *n*-Hexan/Ethanol (10:1) lieferte 5.920 g **184** (15.7 mmol, 76%) als farblose Plättchen.

Schmp.: 98.2 -98.9 °C.

$[\alpha]_{20}^{B65} = + 2$ (c = 5 mg/ml in DCM).

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)): 0.28.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.24$ (d, $^3J = 6.64$ Hz, 1H, NHCH), 4.94 (s, br, 1H, NHCH_2), 4.35 (dt, $^3J = 8.11$ Hz, $^3J = 4.76$ Hz, 1H, NHCHCH_2), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.75-3.69 (m, 1H, CHOH), 3.31-3.25 (m, 1H, CH_2NH), 3.04-2.98 (m, 1H, CH_2NH), 2.03-1.95 (m, 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.75-1.66 (m, 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.59-1.39 (m, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.2$ (1C, CO_2CH_3), 156.8 (1C, COONHCH_2), 155.6 (1C, COONHCH), 79.9 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.5 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.7 (1C, CHOH), 53.3 (1C, CHNH), 52.2 (1C, CO_2CH_3), 46.5 (1C, CH_2NH), 30.2 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 28.5 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.4 (1C, NHCHCH_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3364$ (m), 2979 (s), 2934 (m), 1694 (s), 1520 (s), 1455 (m), 1393 (m), 1367 (s), 1252 (s), 1170 (s), 1111 (m), 1049 (m), 1022 (m), 920 (w), 860 (w), 757 (m), 735 (w), 666 (w), 462 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 377 (16) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 321 (15), 265 (27), 221 (50), 203 (48), 190 (40), 159 (18), 144 (100), 143 (20), 142 (22), 129 (21), 128 (s-331), 100 (29), 86 (19), 82 (18), 59 (45), 57 (s-307), 56 (16), 42 (17), 39 (77).

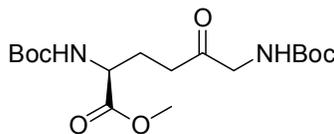
HRMS (EI, 70 eV): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.2288;

gef.: 377.2301.

EA $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (376.4): ber. (%): C 54.24, H 8.57, N 7.44;

gef.: C 54.12, H 8.54, N 7.43.

2,6-Bis-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-oxo-L-hexansäuremethylester (**183**)



Trockenes DMSO (3.09 ml) wurde unter Ar bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.8 ml, 21.45 mmol) in 30 ml trockenem DCM (30 ml) zugegeben. Nach rühren für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von **184** (3.126 g, 8.31 mmol) in 32 ml trockenem DCM zugegeben und für weitere 4 h gerührt. Dann wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 11.9 ml trockenes Triethylamin zugegeben und für weitere 45 min gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und mit 31 ml H_2O gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wäßr. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösemittels im Vakuum und Flashchromatographie über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:2) lieferte ein gelbes Öl. Umkristallisation aus *n*-Hexan/Ethanol (10:1) lieferte 2.241 g **183** (6 mmol, 72%) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: $87.2\text{--}88.7\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{20}^{365} = +22$ (c = 5 mg/ml in DCM).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1)): 0.11.

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.21$ (t, $^3J = 4.94$ Hz, 1H, CH_2NH), 5.12 (d, $^3J = 8.24$ Hz, 1H, CHNH), 4.23 (dt, $^3J = 8.29$ Hz, $^3J = 8.24$ Hz, 1H, CHCH_2), 3.95 (d, $^3J = 4.94$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), $2.64\text{--}2.36$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), $2.24\text{--}2.07$ (m, 1H, CHCH_2CH_2), $1.94\text{--}1.75$ (m, 1H, CHCH_2CH_2), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (100, CDCl_3): $\delta = 204.8$ (1C, CH_2COCH_2), 172.7 (1C, CO_2CH_3), 155.7 (1C, COONH), 155.4 (1C, COONH), 80.2 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.9 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (1C, CHCH_2), 52.5 (1C, CO_2CH_3), 50.3 (1C, CH_2NH), 35.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 28.3 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.6 (1C, CHCH_2CH_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3371 (m), 2979 (m), 2934 (m), 1714 (s), 1514 (s), 1454 (m), 1392 (m), 1368 (s), 1251 (s), 1167 (s), 1053 (m), 1025 (m), 916 (w), 866 (w), 781 (w), 759 (w), 735 (w), 573 (w).

MS (FAB): m/z (%) = 397 (2) $[M+Na]^+$, 317 (17), 301 (41), 261 (15), 201 (100), 157 (26), 156 (17), 144 (15), 133 (18).

HRMS (FAB): ber. für $C_{17}H_{30}N_2O_7Na$ $[M + Na]^+$: 397.1951;
gef.: 397.1911.

EA $C_{17}H_{30}N_2O_7$ (374.4): ber. (%): C 54.53, H 8.08, N 7.48;
gef.: C 54.28, H 8.05, N 7.37.

2-(S)-Amino-4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-buttersäure Bishydrochlorid (2-Aminohomohistidin) (**19**)



a) **183** (2.200g, 5.88 mmol) wurde in 47 ml Ethylacetat gelöst. 45 ml 4 N HCl wurden hinzugefügt und die entstandene Mischung bei RT für 6 h gerührt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und das entstandene braune Öl ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Das Öl wurde in 27 ml H_2O gelöst und der pH-Wert mit 2 N NaOH auf ca. 4.5 eingestellt. Cyanamid (1.388 g, 33.05 mmol) wurde zugegeben und die Lösung für 3 h auf 95 °C erwärmt. Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte ein braunes Öl, welches mit Et_2O gewaschen wurde, um überschüssiges Cyanamid zu entfernen, dann in MeOH gelöst wurde, filtriert und im Vakuum konzentriert. Chromatographie über RP-18-Gel mit H_2O , Acetonitril (4:1) lieferte 940 mg **19** (3.7 mmol, 62 %) in Form eines braunen Feststoffes.

b) **183** (82 mg, 0.22 mmol) wurde in 10 ml DCM gelöst. 10 ml 2 N HCl wurden zugegeben und die resultierende Mischung für 30 min bei RT gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und das entstandene gelbe Öl ohne weitere Reinigung weiterverwandt.

Das gelbe Öl wurde in 5 ml H_2O gelöst, $NaHCO_3$ (50 mg, 0.59 mmol) wurde hinzugefügt und 1H-Pyrazol-1-[N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)]-carboxamidin (41 mg,

0.13 mmol), gelöst in 2 ml 1,4-Dioxan innerhalb 1 h zugetropft. Nach rühren bei RT für 4 h wurden weitere 10 mg NaHCO₃ und 1*H*-Pyrazol-1-[*N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)]-carboxamidin (21 mg, 0.07 mmol) in 2 ml 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 96 h gerührt. Entfernen der Lösemittel im Vakuum lieferte ein braunes Öl, das durch Flashchromatographie über Kieselgel mit *n*-BuOH, H₂O, HOAc (3:1:1) gereinigt wurde. Man erhielt ein braunes Öl, das für 16 h mit 2 N HCl behandelt wurde. Entfernen des Lösemittels im Vakuum und erneute Flashchromatographie über Kieselgel mit *n*-BuOH, H₂O, HOAc (3:1:1) lieferte 46 mg **19** (0.18 mmol, 82 %) in Form eines braunen Feststoffes.

Schmp.: 184 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_{20}^{65} = + 37$ (c = 0.5 mg/ml in MeOH).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.1.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 6.51 (s, 1H, CCHNH), 3.96 (t, ³J = 6.18 Hz, 1H, CHCH₂), 2.67-2.59 (m, 2H, CH₂CH₂C), 2.23-2.06 (m, 2H, CHCH₂CH₂).

¹³C NMR (100, D₂O): δ = 171.8 (1C, CO₂H), 146.7 (1C, NCNN), 125.0 (1C, NCCH), 109.7 (1C, CCHNH), 52.0 (1C, CHCH₂), 28.5 (1C, CH₂CH₂C), 20.0 (1C, CHCH₂CH₂).

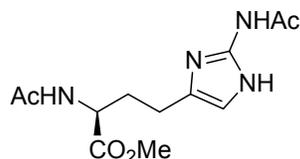
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3402 (s), 2533 (w), 1678 (s), 1635 (s), 1420 (w), 1210 (w), 541 (m).

UV/Vis (H₂O): λ_{\max} (ε) = 266 nm (4963 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (FAB): *m/z* (%) = 185 [M+H]⁺.

HRMS (FAB): ber. für C₇H₁₂N₄O₂ [M+H]⁺: 185.1039;
gef.: 185.1026.

2(S)-Acetylamino-4-(2-acetylamino-3H-imidazol-4-yl)-buttersäuremethylester (194)



19 (200mg, 0.74 mmol) wurden in 4 ml Pyridin gelöst. Dazu wurden 8 ml Ac₂O gegeben und bei 80 °C für 1 h gerührt. Nach Entfernen von überschüssigem Pyridin und Essigsäureanhydrid im Vakuum wurde in wenig H₂O aufgenommen, mit 2 N NaOH ein pH-Wert von 11 eingestellt und mit Et₂O extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit verd. HCl auf 1 eingestellt, man entfernte das Lösemittel im Vakuum und nahm in wenig MeOH auf. Nach abfiltrieren vom Niederschlag wurde MeOH im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit *n*-BuOH/H₂O/AcOH (3:1:1) gereinigt. Man erhielt 205 mg **194** als braunen Feststoff (0.73 mmol, 99%).

Schmp.: 187 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_{20}^{D65} = +5$ (c = 14 mg/ml in MeOH).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.5.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.19 (s, br, 1H, NH), 10.99 (s, br, 1H, NH), 8.29 (d, ³J = 7.33 Hz, 1H, C_αNH), 6.42 (s, 1H, CCHN), 4.21-4.16 (m, 1H, C_αH), 3.60 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.49-2.38 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃CO), 1.99-1.76 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.86 (s, 3H, CH₃CO).

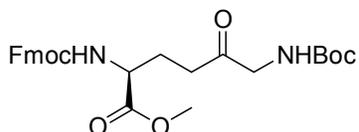
¹³C NMR (100, DMSO-d₆): δ = 172.8 (2C, CO₂CH₃), 169.4 (2C, CH₃CO), 169.3 (1C, CH₂CN), 140.3 (1C, NCN), 51.6 (1C, CO₂CH₃), 51.4 (1C, C_αH), 30.6 (1C, CHCH₂CH₂), 22.6 (1C, CH₃CO), 22.2 (1C, CH₃CO), 22.1 (1C, CHCH₂CH₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (s, br), 1721 (s), 1651 (s), 1585 (s), 1415 (s), 1340 (m), 1297 (m), 1168 (w), 1132 (w), 1023 (m), 932 (w), 890 (w), 796 (w), 710 (w), 656 (m), 622 (m), 460 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ε) = 249 nm (1552 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

HRMS (APCI): ber. für C₁₂H₁₉N₄O₂ [M+H]⁺:283.1406;
gef.: 283.1397.

6-tert-Butoxycarbonylamino-2(S)-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-oxo-hexansäuremethylester (198)



183 (2.200g, 5.88 mmol) wurde in 47 ml Ethylacetat gelöst. 45 ml 4 N HCl wurden hinzugefügt und die entstandene Mischung bei RT für 6 h gerührt, bis eine

homogene Lösung erhalten wurde. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und das entstandene braune Öl ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Das braune Öl (600 mg, 2.43 mmol) wurde in 61 ml H₂O gelöst, dazu wurde bei Raumtemperatur NaHCO₃ (726 mg, 10.08 mmol) gegeben. Boc₂O (529 mg, 2.43 mmol) wurde, gelöst in 24 ml 1,4-Dioxan, langsam zugetropft, anschließend wurde für 73 h bei RT gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und die verbliebene Substanz in 12 ml 1,4-Dioxan/10% aq. Na₂CO₃ (1:2) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. FmocCl (944 mg, 3.65 mmol) wurden in 6 ml 1,4-Dioxan gelöst und bei 0 °C zugetropft. Man ließ auf RT auftauen und rührte 5 h bei RT. Es wurde mit 60 ml kaltem H₂O gequench und der pH-Wert der Lösung mit kalter, 1 M KHSO₄ vorsichtig auf 3 eingestellt. Extraktion der wässrigen Lösung mit EtOAc, trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ und entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte einen farblosen Feststoff, der durch Flashchromatographie über Kieselgel mit 2-Methylpentan/Ethylacetat (3:1 → 1:1) gereinigt wurde. Man erhielt 665 mg eines farblosen Feststoffs (1.34 mmol, 55%).

Schmp.: 59.6 -62.7 °C.

$[\alpha]_{20}^D = -8$ (c = 2.15 mg/ml in MeOH).

R_f (Kieselgel, 2-Methylpentan/Ethylacetat (1:1)): 0.5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, ³J = 7.87 Hz, 2H, CCHCH), 7.59 (dd, ³J = 7.34 Hz, ⁴J = 2.75 Hz, 2H, CHCCH), 7.41 (t, ³J = 7.51 Hz, 2H, CCHCH), 7.32 (tt, ³J =

7.51 Hz, $^4J = 1.28$ Hz, 2H, CHCCHCH), 5.42 (d, $^3J = 7.87$ Hz, 1H, NHCH), 5.18 (s, br, 1H, CH₂NH), 4.07 (d, $^3J = 6.96$ Hz, 2H, CHCH₂O), 4.38-4.32 (m, 1H, NHCH), 4.21 (t, $^3J = 6.96$ Hz, 1H, CHCH₂O), 3.98 (d, $^3J = 4.76$ Hz, 2H CH₂NH), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.60-2.42 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.27-2.19 (m, 1H, CH₂CH₂CO), 1.98-1.88 (m, 1H, CH₂CH₂CO), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.7$ (1C, CO), 172.1 (1C, CO₂CH₃), 155.9 (1C, OCONHCH), 155.6 (1C, OCONHCH₂), 143.6 (2C, CHCCH), 141.2 (2C, CCCH), 127.6 (2C, CCHCH), 127 (2C, CHCCHCH), 125 (2C, CHCCH), 119.9 (2C, CCHCH), 79.8 (1C, C(CH₃)₃), 66.9 (1C, CHCH₂O), 53.0 (1C, NHCH), 52.4 (1C, CO₂CH₃), 50.2 (1C, CH₂NH), 47.1 (1C, CHCH₂O), 35.4 (1C, CH₂CH₂CO), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 26.2 (1C, CH₂CH₂CO).

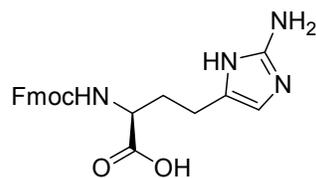
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3404$ (m, br) 3067 (w), 3041 (w), 2977 (m), 1712 (s), 1517 (s), 1478 (m), 1451 (s), 1409 (m), 1393 (m), 1367 (m), 1338 (m), 1105 (w), 1051 (w), 861 (w), 760 (m), 742 (m), 622 (w), 573 (w), 541 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 267$ nm (15271 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 301 nm (4561 mol⁻¹ dm³ cm⁻¹).

MS (FAB): m/z (%) = 519 (3) [M+Na]⁺, 423 (18), 379 (27), 180 (16), 179 (100), 178 (56), 165 (15), 157 (12), 57 (23).

HRMS (FAB): ber. für C₂₇H₃₂N₂O₇Na [M+Na]⁺:519.2107;
gef.: 519.2096.

4-(2-Amino-3H-imidazol-4-yl)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-buttersäure Hydrogenacetat (199)



198 (240 mg, 0.48 mmol) wurde in 2 ml EtOAc gelöst. Es wurde mit 0.7 ml 3 N HCl versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach 4 h wurden weitere 0.7 ml 12 N HCl zugegeben. Man ließ für 2.5 h bei RT rühren, dann wurden

die Lösemittel im Vakuum entfernt. Der resultierende braune Feststoff wurde ohne weitere Reinigung weiterverwandt.

116 mg des braunen Feststoffes wurden in 2 ml H₂O gelöst. Der pH der Lösung lag bei ca. 2.5. Es wurden 67 mg Cyanamid (1.6 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 4 h auf 95 °C erhitzt. Man ließ auf RT abkühlen und extrahierte die wässrige Phase mit Et₂O. Die wässrige Phase wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel mit *n*-BuOH, H₂O, HOAc (3:1:1) gereinigt. Man erhielt 98 mg eines gelben Feststoffes (0.21 mmol, 43%).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.67.

$[\alpha]_{20}^D = +5$ (c = 1.3 mg/ml in MeOH).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.79 (d, ³J = 6.96 Hz, 2H, CCHCH), 7.67 (t, ³J = 6.96 Hz, 2H, CHCCH), 7.39 (t, ³J = 6.96 Hz, 2H, CCHCH), 7.31 (t, ³J = 6.96 Hz, 2H, CHCCHCH), 6.43 (s, 1H, CCHNH), 4.44-4.36 (m, 2H, CHCH₂O), 4.22 (t, ³J = 6.23 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.19-4.15 (m, 1H, NHCH), 2.57-2.47 (m, 2H, CH₂CH₂C), 2.15-2.06 (m, 2H, CH₂CH₂C), 1.93 (s, 3H, CH₃CO₂⁻).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 179.8 (1C, CH₃CO₂⁻), 173 (1C, CHCO₂H), 157.8 (1C, OCONH), 149.0 (1C, NHCN), 145.0 (2C, CHCCH), 142.5 (2C, CCCH), 128.8 (2C, CCHCH), 128.2 (2C, CHCCHCH), 127.5 (1C, CH₂CCH), 126.2 (2C, CHCCH), 120 (2C, CCHCH), 110.3 (1C, NCCHNH), 67.9 (1C, CHCH₂O), 54.5 (1C, NHCHCH₂), 48.5 (1C, CHCH₂O), 31.2 (1C, CHCH₂CH₂), 23.6 (1C, CH₃CO₂⁻), 22.2 (1C, CHCH₂CH₂).

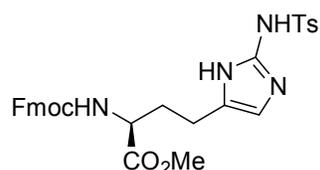
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3358 (s, br), 2769 (s), 2465 (m), 2228 (s), 2052 (w), 1949 (w), 1877 (w), 1714 (s), 1693 (s), 1682 (s), 1668 (s), 1652 (s), 1644 (s), 1634 (s), 1614 (s), 1574 (s), 1557 (s), 1538 (s), 1520 (s), 1504 (s), 1463 (s), 1454 (s), 1434 (s), 1417 (s), 1258 (m), 1051 (m), 1019 (m), 762 (m), 741 (m).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ε) = 208 (19844 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 265 (6199 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 289 (1642 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 300 (1931 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (FAB): m/z (%) = 407 (4) $[M+H]^+$, 329 (23), 196 (5).

HRMS (FAB): ber. für $C_{22}H_{23}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 407.1719;
gef.: 407.1715.

4-[2-Amino-3-(toluol-4-sulfonyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxy-carbonylamino)-butansäuremethylester (200)



198 (75 mg, 0.2 mmol) wurde in 25 ml Ethylacetat gelöst. Nach der Zugabe von 9 ml 3 N HCl wurde das Gemisch für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h und nach 5 h wurden zusätzlich jeweils 1 ml 12 N HCl zugegeben. Nach

Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde ein hellgelber Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Der Feststoff (0.087 g, 0.20 mmol) wurde in 4 ml H_2O gelöst (pH-Wert = 2–3). Dazu wurde **173** (0.262 g, 1.20 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde für 4 h bei 90–100 °C zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das dabei erhaltene gelbe Öl wurde zunächst durch Flashchromatographie über Kieselgel mit $CHCl_3/MeOH$ (30:1 → 5:1) gereinigt, wobei ein hellgelber Feststoff zurückblieb. Dieser wurde schließlich mittels HPLC gereinigt ($H_2O/MeOH$ 40 %:60 %–20 %:80 % in 10 min, $H_2O/MeOH$ 20 %:80 %–0 %:100 % in 15 min, MeOH 100 % für 1 min). Dabei wurden 25 mg **200** (0.04 mmol, 44 %) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 88.4 °C (Zers.).

$[\alpha]_{25}^{365} = -3$ (c = 1.75 mg/ml in MeOH).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.79–7.75 (m, 2H, Ar-CH), 7.68–7.62 (m, 2H, Ar-CH), 7.40–7.38 (m, 2H, Ar-CH), 7.37–7.35 (m, 2H, Ar-CH), 7.31–7.29 (m, 2H, Ar-CH), 7.24–7.23 (m, 2H, Ar-CH), 6.38 (s, 1H, CCHN), 4.39 (d, $^3J = 6.59$ Hz, 2H, CHCH₂O), 4.20 (t, $^3J = 6.59$ Hz, 1H, CHCH₂O), 4.16–4.12 (m, 1H, NHCH), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.52–2.38 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃C_{Ar}), 2.08–2.03 (m, 1H, NHCHCH₂), 1.88–1.84 (m, 1H, NHCHCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 172.6 (1C, CO_2CH_3), 157.2 (1C, OCONH), 147.1 (1C, CNH_2), 144.9 (2C, CHCCH), 142.7 (1C, CCH_3), 141.9 (1C, SO_2C), 141.2 (2C, CCCH), 129.1 (2C, SO_2CCH), 128.8 (2C, CHCCH_3), 127.4 (2C, CCHCH), 126.8 (2C, CHCCHCH), 125.8 (1C, CHCN), 125.7 (2C, CHCCH), 119.5 (2C, CHCCH), 108.6 (1C, NCCHNH), 66.4 (1C, CHCH_2O), 53.1 (1C, NHCH), 51.4 (1C, CO_2CH_3), 47.1 (1C, CHCH_2O), 29.8 (1C, CHCH_2CH_2), 20.7 (1C, CHCH_2CH_2), 19.9 (1C, CCH_3).

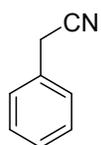
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3328 (w, br), 3017 (w), 2926 (m), 2855 (w), 1721 (m, br), 1641 (m), 1600 (s), 1534 (m), 1512 (m), 1450 (m), 1327 (w), 1253 (m, br), 1218 (m), 1143 (s), 1087 (m), 1051 (m), 923 (w), 814 (w), 758 (s), 707 (w), 667 (w), 622 (w), 583 (w), 553 (w), 507 (w), 426 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 204 nm ($30382 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 209 nm ($27604 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 220 nm ($12728 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 227 nm ($9243 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 246 nm ($7378 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 255 nm ($8778 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 265 nm ($8120 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 288 nm ($4727 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), 300 nm ($4659 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3 \text{ cm}^{-1}$).

MS (ESI): m/z (%) = 573 (100) $[\text{M-H}]^-$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M-H}]^-$: 573.1808;
gef.: 573.1843.

Phenylacetonitril (186)



Unter Ar-Schutzgasatmosphäre wurde *tert*-BuOH (0.13 ml, 1.4 mmol) in 2 ml trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur langsam eine 2 M Lösung von BuLi in Pentan (0.65 ml, 1.3 mmol) zugegeben. Man ließ für 30 min bei 0 °C rühren und gab dann schnell CuBr_2 (295 mg, 1.3 mmol) zu. Nach auftauen auf RT ließ man noch weitere 40 min rühren und gab dann L-Phenylalanin (50 mg, 0.3 mmol) zu. Nach weiteren 4 h rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe einer 10% wässr. NH_3 -Lösung gestoppt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

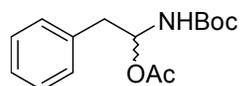
Entfernen des Lösemittels im Vakuum lieferte 22 mg eines gelben Feststoffs (0.19 mmol, 63%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41-7.31 (m, 5H, Ph-H), 3.75 (s, 2H, CH_2CN).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 129.1 (2C, CCHCH), 128.6 (1C, CHCCH), 128.0 (1C, CCHCHCH), 127.9 (2C, CCH), 117.8 (1C, CN), 23.6 (1C, CH_2CN).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 118 (12) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 117 (100) $[\text{M}]^+$, 116 (52), 90 (74), 89 (29), 63 (11), 51 (13).

***rac*-Essigsäure-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-phenyl-ethylester (188)**



Unter Ar wurde Boc-geschütztes L-Phenylalanin (50 mg, 0.19 mmol) in 3 ml trockenem THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, dann wurde $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0.05 mmol) und frisch destilliertes Pyridin (32 μL) zugegeben. Im Anschluss wurde $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (93 mg, 0.21 mmol) zugegeben. Man ließ auf RT auftauen und rührte noch für weitere 2 h bei RT. Nach 30 min Reaktionszeit wurde nochmals 1 ml THF zugegeben. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 ml 10% wässr. NaHCO_3 -Lsg. gequencht. Extraktion mit EtOAc, trocknen über MgSO_4 und entfernen der Lösemittel im Vakuum lieferte 41 mg eines farblosen Öls (0.15 mmol, 80%).

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)): 0.84.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.19 (m, 5H, Ph-H), 6.36 (td, $^3J = 10.44$ Hz, $^3J = 5.49$ Hz, 1H, NHCH), 5.21 (d, $^3J = 10.44$ Hz, 1H, NH), 3.05 (d, $^3J = 5.49$ Hz, 2H, CHCH₂), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.8 (1C, CH₃CO), 157.3 (1C, NHCO), 129.6 (2C, *m*Ph-H), 128.5 (2C, *o*Ph-H), 127.5 (1C, CH₂C), 127.1 (1C, *p*Ph-H), 79.9 (1C, C(CH₃)₃), 77.8 (1C, CHCH₂), 50.5 (1C, CHCH₂), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 20.8 (1C, CH₃CO).

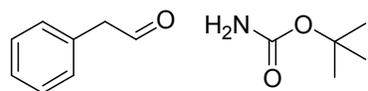
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3344 (w, br), 3064 (w), 3030 (w), 2978 (m), 2932 (m), 1949 (w), 1714 (s, br), 1659 (w), 1604 (w), 1496 (s, br), 1455 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1249 (s), 1168 (s, br), 1050 (m), 1015 (m), 936 (w), 859 (w), 754 (w, br), 701 (m), 616 (w), 516 (w), 461 (w).

UV/Vis (MeOH): λ_{\max} (ϵ) = 209 nm (82245 mol⁻¹dm³cm⁻¹), 273 nm (63163 mol⁻¹dm³cm⁻¹).

MS (EI): m/z (%) = 219 (17) [M-OAc]⁺, 164 (11), 163 (100), 145 (20), 119 (75), 118 (33), 117 (20), 91 (17), 90 (15), 89 (11), 59 (16), 57 (69), 41 (21).

HRMS (EI): ber. für C₉H₉NO₂ [M-Boc,CH₃]⁺: 163.0633;
 gef.: 163.0646
 ber. für C₁₃H₁₈NO₂ [M-OAc]⁺: 219.1259;
 gef.: 219.1275.

Phenylacetaldehyd (**189**) und Carbaminsäure-*tert*-butylester (**190**)



Unter Ar wurde Boc-geschütztes L-Phenylalanin (50 mg, 0.19 mmol) in 3 ml trockenem DMF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, dann wurde Cu(OAc)₂ (10 mg, 0.05 mmol) und frisch destilliertes Pyridin (32 μ L) zugegeben. Im Anschluss wurde Pb(OAc)₄ (93 mg, 0.21 mmol) zugegeben. Man ließ auf RT auftauen und rührte noch für weitere 1.5 h bei RT. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 ml 10% wässr. NaHCO₃-Lsg. gequenchet. Extraktion mit EtOAc, trocknen über MgSO₄ und entfernen der Lösemittel im Vakuum lieferte eine 1:1 Mischung der Produkte.

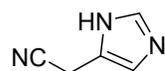
R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)): 0.88 (**189**); 0.74 (**190**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.74 (t, ³J = 2.9 Hz, 1H, CHO), 7.39-7.21 (m, 5H, Ph-H), 4.58 (s, br, 2H, NH₂), 3.68 (d, ³J = 2.9 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.3 (1C, CHO), 156.4 (1C, H_2NCOO), 131.8 (1C, CHCCH_2), 129.6 (2C, *o*-Ph-C), 129 (2C, *m*-Ph-C), 127.4 (1C, *p*-Ph-C), 79.7 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.5 (1C, CH_2CHO), 28.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 121 (3) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 120 (20) $[\text{M}]^+$, 92 (27), 91 (100), 83 (10), 65 (11).

(1*H*-Imidazol-4-yl)-acetonitril Hydrogenacetat (192)



L-Histidin (50 mg, 0.32 mmol) wurde in 5 ml H_2O gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur N-Chlorsuccinimid (47 mg, 0.35 mmol) zugegeben. Man ließ 4 h bei +4 °C rühren. Das Lösemittel wurde dann vorsichtig im Vakuum entfernt, man erhielt einen gelben Feststoff. Dieser wurde zunächst mit Et_2O und dann mit Aceton gewaschen. Der verbleibende Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel mit *n*-BuOH, H_2O , HOAc (3:1:1) gereinigt. Man erhielt 53 mg eines braunen Feststoffes (0.31 mmol, 99%).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.39.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.73 (s, 1H, NHCHN), 7.14 (s, 1H, CCHN), 3.85 (s, 2H, CH_2CN), 2.01 (s, 3H, CH_3CO_2^-).

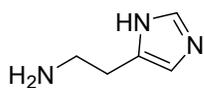
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 176.8 (1C, CH_3CO_2^-), 136.1 (1C, NHCHN), 129.6 (1C, NHCCH_2), 117.8 (1C, CH_2CN), 115.2 (1C, CCHN), 19.4 (1C, CH_3CO_2^-), 13.9 (1C, CH_2CN).

MS (FAB): m/z (%) = 108 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 107 (18) $[\text{M}]^+$, 71 (48), 57 (53), 43 (39).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 108.0562;

gef.: 108.0572.

2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-ethylamin Dihydrogenacetat (193)



L-Histidin (75 mg, 0.48 mmol) wurde unter Ar in 5 ml Cyclohexanol suspendiert. Es wurde Acetophenon (12 μ L, 0.1 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 39 h auf 155 °C erwärmt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, man erhielt einen braunen Feststoff, der chromatographisch an Kieselgel mit *n*-BuOH, H₂O, HOAc (3:1:1) gereinigt wurde. Man erhielt 28 mg eines schwach braunen Feststoffes (0.12 mmol, 25%).

R_f (Kieselgel, *n*-BuOH/Wasser/Eisessig (3:1:1)): 0.09.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.14 (s, 1H, NHCHN), 7.08 (s, 1H, CCHN), 3.15 (t, ³J = 7.69 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 2.92 (t, ³J = 7.69 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 1.76 (s, 6H, CH₃CO₂⁻).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ = 181.2 (1C, CH₃CO₂⁻), 134.8 (1C, NHCHN), 130.3 (1C, NHCCH₂), 116.7 (1C, CCHN), 38.4 (1C, CH₂CH₂NH₂), 27.4 (1C, CH₃CO₂⁻), 23 (1C, CH₂CH₂NH₂).

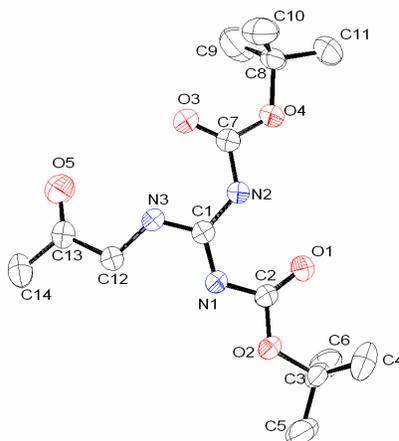
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 (s, br), 2925 (m), 2527 (w), 1636 (m), 1577 (m), 1497 (w), 1448 (m), 1344 (w), 1301 (w), 1229 (w), 1167 (w), 1102 (w), 1059 (w), 1029 (w), 947 (w), 766 (m), 701 (m), 578 (m).

MS (FAB): m/z (%) = 112 (100) [M+H]⁺.

HRMS (FAB): ber. für C₅H₁₀N₃ [M+H]⁺: 112.0875;
gef.: 112.0901.

V Kristallographischer Anhang

Tabelle 1: Kristallographische Daten von 1-[*N,N'*-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-guanidino]-2-propanon (180)



Kenn-Nummer: m2542; Summenformel: $C_{14}H_{25}N_3O_5$; $M_r = 315.37$; Temperatur 295(2) K; Strahlung $MoK\alpha$ $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-15 \leq h \leq 15$, $0 \leq k \leq 14$, $-11 \leq l \leq 0$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 13.835(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 12.897(4)$ Å, $\beta = 105.89(2)^\circ$; $c = 10.292(2)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1766.3(7)$ Å³; $Z = 4$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.186$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.090$ mm⁻¹; $F(000)$ 680; Kristallabmessungen 0.53 x 0.47 x 0.27 mm; θ -Bereich/° 2.59 bis 23.96; 2935 gesammelte Reflexe; 2760 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0174$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.070; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0484$, $wR2 = 0.1294$, alle Daten $R1 = 0.0664$, $wR2 = 0.1439$; Restelektronendichte 0.241 und -0.183 eÅ⁻³.

Tabelle 2: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²) von 180. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	4658(1)	6660(2)	3920(2)	60(1)
O(2)	6054(1)	6488(1)	3220(1)	47(1)
O(3)	1487(1)	5690(2)	683(2)	78(1)
O(4)	1671(1)	6094(1)	2873(2)	54(1)

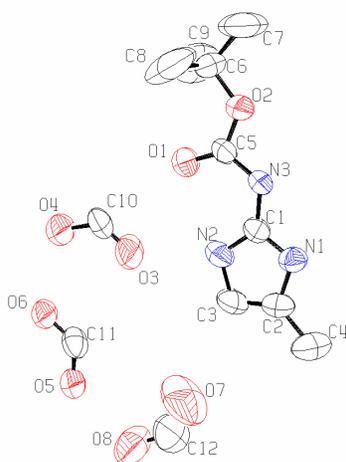
O(5)	2218(2)	6002(3)	-2534(2)	117(1)
N(1)	4624(1)	6115(1)	1744(2)	41(1)
N(2)	3017(1)	6043(2)	2145(2)	47(1)
N(3)	3228(1)	5784(2)	21(2)	46(1)
C(1)	3643(2)	5985(2)	1318(2)	39(1)
C(2)	5059(2)	6434(2)	3036(2)	40(1)
C(3)	6742(2)	6894(2)	4481(2)	50(1)
C(4)	6696(2)	6238(3)	5682(3)	79(1)
C(5)	7748(2)	6775(3)	4191(3)	77(1)
C(6)	6516(2)	8018(2)	4665(3)	73(1)
C(7)	1992(2)	5925(2)	1795(2)	51(1)
C(8)	592(2)	6011(2)	2815(2)	61(1)
C(9)	-21(2)	6743(4)	1775(4)	106(1)
C(10)	263(2)	4902(3)	2524(4)	94(1)
C(11)	595(2)	6323(3)	4222(3)	95(1)
C(12)	3789(2)	5819(2)	-972(2)	48(1)
C(13)	3107(2)	6015(2)	-2344(2)	55(1)
C(14)	3598(2)	6201(2)	-3442(3)	64(1)

Tabelle 3: Bindungsabstände und Winkel für 180.

O(1)-C(2)	1.224(3)	O(1)-C(2)-N(1)	128.9(2)
O(2)-C(2)	1.339(2)	O(2)-C(2)-N(1)	108.4(2)
O(2)-C(3)	1.479(3)	O(2)-C(3)-C(6)	110.2(2)
O(3)-C(7)	1.205(3)	O(2)-C(3)-C(5)	101.4(2)
O(4)-C(7)	1.322(3)	C(6)-C(3)-C(5)	110.9(2)
O(4)-C(8)	1.482(3)	O(2)-C(3)-C(4)	111.0(2)
O(5)-C(13)	1.191(3)	C(6)-C(3)-C(4)	112.2(2)
N(1)-C(1)	1.317(3)	C(5)-C(3)-C(4)	110.6(2)
N(1)-C(2)	1.365(3)	O(3)-C(7)-O(4)	126.8(2)
N(2)-C(7)	1.373(3)	O(3)-C(7)-N(2)	124.5(2)
N(2)-C(1)	1.373(3)	O(4)-C(7)-N(2)	108.7(2)
N(3)-C(1)	1.326(3)	O(4)-C(8)-C(11)	101.8(2)
N(3)-C(12)	1.443(3)	O(4)-C(8)-C(9)	110.5(2)

C(3)-C(6)	1.506(4)	C(11)-C(8)-C(9)	111.7(3)
C(3)-C(5)	1.508(3)	O(4)-C(8)-C(10)	108.8(2)
C(3)-C(4)	1.514(4)	C(11)-C(8)-C(10)	111.5(3)
C(8)-C(11)	1.503(4)	C(9)-C(8)-C(10)	112.0(3)
C(8)-C(9)	1.503(4)	N(3)-C(12)-C(13)	110.6(2)
C(8)-C(10)	1.506(5)	O(5)-C(13)-C(14)	122.9(2)
C(12)-C(13)	1.490(3)	O(5)-C(13)-C(12)	120.7(2)
C(13)-C(14)	1.488(3)	C(14)-C(13)-C(12)	116.4(2)
		O(1)-C(2)-O(2)	122.7(2)
C(2)-O(2)-C(3)	122.1(2)	C(7)-O(4)-C(8)	121.4(2)
C(1)-N(1)-C(2)	120.2(2)		
C(7)-N(2)-C(1)	127.8(2)		
C(1)-N(3)-C(12)	122.5(2)		
N(1)-C(1)-N(3)	118.9(2)		
N(1)-C(1)-N(2)	123.6(2)		
N(3)-C(1)-N(2)	117.5(2)		

Tabelle 4: Kristallographische Daten von (4-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester Hydrogenformiat 181



Kenn-Nummer: m2569; Summenformel: C₁₂H₂₁N₃O₈; $M_r = 335.32$; Temperatur 295(2) K; Strahlung MoK α $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-12 \leq h \leq 12$, $-7 \leq k \leq 7$, $-15 \leq l \leq 15$; monoklin; Raumgruppe P2₁; $a = 10.513(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 6.597(2)$ Å, $\beta = 105.56(2)^\circ$; $c = 13.334(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen 890.9(4) Å³; $Z = 2$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.250$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.105$ mm⁻¹; F(000) 356; Kristallabmessungen 0.43

x 0.27 x 0.13 mm; θ -Bereich/° 2.20 bis 23.95; 3268 gesammelte Reflexe; 2785 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0171$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.059; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0626$, $wR2 = 0.1753$, alle Daten $R1 = 0.0891$, $wR2 = 0.1997$; Restelektronendichte 0.457 und $-0.237 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

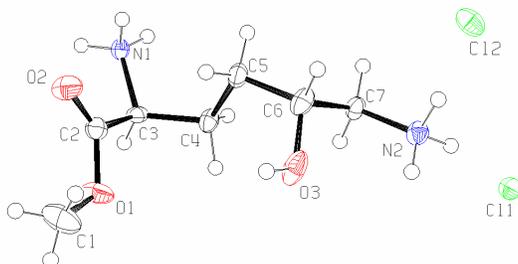
Tabelle 5: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (A^2) von 181. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen Uij-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4658(1)	6660(2)	3920(2)	60(1)
O(2)	6054(1)	6488(1)	3220(1)	47(1)
O(3)	1487(1)	5690(2)	683(2)	78(1)
O(4)	1671(1)	6094(1)	2873(2)	54(1)
O(5)	2218(2)	6002(3)	-2534(2)	117(1)
N(1)	4624(1)	6115(1)	1744(2)	41(1)
N(2)	3017(1)	6043(2)	2145(2)	47(1)
N(3)	3228(1)	5784(2)	21(2)	46(1)
C(1)	3643(2)	5985(2)	1318(2)	39(1)
C(2)	5059(2)	6434(2)	3036(2)	40(1)
C(3)	6742(2)	6894(2)	4481(2)	50(1)
C(4)	6696(2)	6238(3)	5682(3)	79(1)
C(5)	7748(2)	6775(3)	4191(3)	77(1)
C(6)	6516(2)	8018(2)	4665(3)	73(1)
C(7)	1992(2)	5925(2)	1795(2)	51(1)
C(8)	592(2)	6011(2)	2815(2)	61(1)
C(9)	-21(2)	6743(4)	1775(4)	106(1)
C(10)	263(2)	4902(3)	2524(4)	94(1)
C(11)	595(2)	6323(3)	4222(3)	95(1)
C(12)	3789(2)	5819(2)	-972(2)	48(1)
C(13)	3107(2)	6015(2)	-2344(2)	55(1)
C(14)	3598(2)	6201(2)	-3442(3)	64(1)

Tabelle 6: Bindungsabstände und Winkel für 181.

O(1)-C(2)	1.224(3)	O(1)-C(2)-N(1)	128.9(2)
O(2)-C(2)	1.339(2)	O(2)-C(2)-N(1)	108.4(2)
O(2)-C(3)	1.479(3)	O(2)-C(3)-C(6)	110.2(2)
O(3)-C(7)	1.205(3)	O(2)-C(3)-C(5)	101.4(2)
O(4)-C(7)	1.322(3)	C(6)-C(3)-C(5)	110.9(2)
O(4)-C(8)	1.482(3)	O(2)-C(3)-C(4)	111.0(2)
O(5)-C(13)	1.191(3)	C(6)-C(3)-C(4)	112.2(2)
N(1)-C(1)	1.317(3)	C(5)-C(3)-C(4)	110.6(2)
N(1)-C(2)	1.365(3)	O(3)-C(7)-O(4)	126.8(2)
N(2)-C(7)	1.373(3)	O(3)-C(7)-N(2)	124.5(2)
N(2)-C(1)	1.373(3)	O(4)-C(7)-N(2)	108.7(2)
N(3)-C(1)	1.326(3)	O(4)-C(8)-C(11)	101.8(2)
N(3)-C(12)	1.443(3)	O(4)-C(8)-C(9)	110.5(2)
C(3)-C(6)	1.506(4)	C(11)-C(8)-C(9)	111.7(3)
C(3)-C(5)	1.508(3)	O(4)-C(8)-C(10)	108.8(2)
C(3)-C(4)	1.514(4)	C(11)-C(8)-C(10)	111.5(3)
C(8)-C(11)	1.503(4)	C(9)-C(8)-C(10)	112.0(3)
C(8)-C(9)	1.503(4)	N(3)-C(12)-C(13)	110.6(2)
C(8)-C(10)	1.506(5)	O(5)-C(13)-C(14)	122.9(2)
C(12)-C(13)	1.490(3)	O(5)-C(13)-C(12)	120.7(2)
C(13)-C(14)	1.488(3)	C(14)-C(13)-C(12)	116.4(2)
		N(1)-C(1)-N(2)	123.6(2)
C(2)-O(2)-C(3)	122.1(2)	N(3)-C(1)-N(2)	117.5(2)
C(7)-O(4)-C(8)	121.4(2)	O(1)-C(2)-O(2)	122.7(2)
C(1)-N(1)-C(2)	120.2(2)		
C(7)-N(2)-C(1)	127.8(2)		
C(1)-N(3)-C(12)	122.5(2)		
N(1)-C(1)-N(3)	118.9(2)		

Tabelle 7: Kristallographische Daten von 2,6-Diamino-5(S)-hydroxy-L-hexansäuremethylester Bishydrochlorid



Kenn-Nummer: g170; Summenformel: $C_7H_{18}N_2O_3Cl_2$; $M_r = 249.13$; Temperatur 200 K; Strahlung $MoK\alpha$ $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-9 \leq h \leq 9$, $-11 \leq k \leq 10$, $-20 \leq l \leq 20$; orthorombisch; Raumgruppe P212121; $a = 7.8223(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 9.3417(8)$ Å, $\beta = 90^\circ$; $c = 16.6405(18)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1216.0(2)$ Å³; $Z = 4$; $\rho_{calcd.} = 1.361$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.521$ mm⁻¹; F(000) 528; Kristallabmessungen 0.06 x 0.08 x 0.20 mm; θ -Bereich/° 2.5 bis 25.9; 8632 gesammelte Reflexe; 2363 unabhängige Reflexe [$R(int) = 0.095$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 0.67; endverfeinerte Parameter R [$l > 2\sigma(l)$] $R1 = 0.0373$, $wR2 = 0.0530$; Restelektronendichte 0.20 und -0.22 eÅ⁻³.

Tabelle 8: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²). $U(eq)$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1.2457(4)	0.38442(19)	0.50412(13)	0.0330(9)
O(2)	1.2696(4)	0.6055(2)	0.45402(13)	0.0326(9)
O(3)	0.8596(3)	0.4859(3)	0.65817(14)	0.0357(10)
N(1)	1.4495(4)	0.6974(3)	0.58193(17)	0.0166(10)
N(2)	0.7522(5)	0.5813(3)	0.80350(15)	0.0224(10)
C(1)	1.1620(7)	0.3356(5)	0.4314(3)	0.0447(18)
C(2)	1.2885(5)	0.5213(4)	0.5074(2)	0.0224(13)
C(3)	1.3602(5)	0.5550(3)	0.58925(19)	0.0189(11)

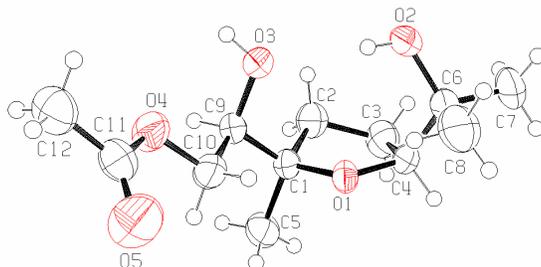
C(4)	1.2225(5)	0.5578(4)	0.6543(2)	0.0216(11)
C(5)	1.0808(5)	0.6666(5)	0.6408(2)	0.0243(12)
C(6)	0.9135(6)	0.6248(4)	0.6810(2)	0.0260(14)
C(7)	0.9254(5)	0.6198(4)	0.7723(2)	0.0203(11)
Cl(1)	0.76303(15)	0.46900(8)	0.98167(5)	0.0232(3)
Cl(2)	0.49821(15)	0.82362(9)	0.75228(5)	0.0266(3)

Tabelle 9: Bindungsabstände und Winkel.

O(1)-C(1)	1.449(6)	C(4)-C(5)	1.521(6)
O(1)-C(2)	1.323(4)	C(5)-C(6)	1.521(6)
O(2)-C(2)	1.196(4)	C(6)-C(7)	1.523(5)
O(3)-C(6)	1.416(5)	C(2)-C(3)	1.506(5)
C(3)-C(4)	1.527(5)		
N(1)-C(3)	1.507(4)		
N(2)-C(7)	1.495(5)		

C(1)-O(1)-C(2)	116.9(3)	C(3)-C(4)-C(5)	114.9(3)
O(2)-C(2)-C(3)	125.5(3)	C(4)-C(5)-C(6)	113.0(3)
O(1)-C(2)-O(2)	125.0(3)	C(5)-C(6)-C(7)	113.2(3)
O(1)-C(2)-C(3)	109.5(3)	O(3)-C(6)-C(7)	104.9(3)
N(1)-C(3)-C(2)	106.5(3)	O(3)-C(6)-C(5)	111.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)	112.4(3)	N(2)-C(7)-C(6)	107.4(3)
N(1)-C(3)-C(4)	111.7(3)		

Tabelle 10: Kristallographische Daten von *rac*-Essigsäure-2-*threo*-hydroxy-2-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-methyl-*cis*-tetrahydrofuran-2-yl]-ethylester (96)



Kenn-Nummer: m2612; Summenformel: C₁₂H₂₂O₅; $M_r = 249.13$; Temperatur 295(2) K; Strahlung MoK α $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 16$, $0 \leq l \leq 22$; orthorombisch; Raumgruppe Pbc_a; $a = 9.3598(11)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 14.7310(10)$ Å, $\beta = 90^\circ$; $c = 19.7910(9)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen 2728.8(4) Å³; $Z = 8$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.199$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.092$ mm⁻¹; F(000) 1072; Kristallabmessungen 0.57 x 0.43 x 0.20 mm; θ -Bereich/° 2.77 to 23.96; 2100 gesammelte Reflexe; 2097 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0280$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.024; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0451$, $wR_2 = 0.1157$, alle Daten $R_1 = 0.0625$, $wR_2 = 0.1281$; Restelektronendichte 0.209 und -0.171 eÅ⁻³.

Tabelle 11: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²) von 96. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	8559(1)	4393(1)	742(1)	40(1)
O(2)	6596(2)	4113(1)	1865(1)	56(1)
O(3)	9656(2)	4435(1)	2079(1)	50(1)
O(4)	11934(2)	5592(1)	1839(1)	59(1)
O(5)	12393(3)	6836(2)	1243(1)	99(1)

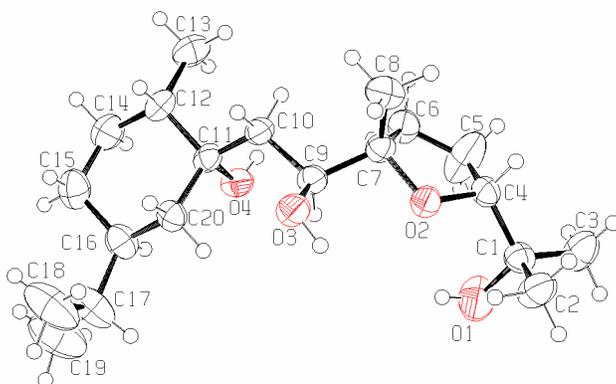
C(1)	9744(2)	3822(1)	935(1)	38(1)
C(2)	9070(2)	2942(2)	1184(1)	49(1)
C(3)	7678(3)	2896(2)	787(1)	55(1)
C(4)	7259(2)	3883(2)	676(1)	42(1)
C(5)	10684(3)	3658(2)	306(1)	57(1)
C(6)	6158(2)	4280(2)	1169(1)	50(1)
C(7)	4723(3)	3804(2)	1090(2)	79(1)
C(8)	6007(3)	5292(2)	1054(2)	78(1)
C(9)	10558(2)	4321(2)	1499(1)	40(1)
C(10)	11095(3)	5239(2)	1274(1)	51(1)
C(11)	12495(3)	6412(2)	1765(1)	55(1)
C(12)	13290(3)	6702(2)	2388(2)	73(1)

Tabelle 12: Bindungsabstände und Winkel für 96.

O(1)-C(4)	1.436(2)	C(1)-C(5)	1.543(3)
O(1)-C(1)	1.444(2)	C(2)-C(3)	1.523(3)
O(2)-C(6)	1.459(3)	C(3)-C(4)	1.522(3)
O(3)-C(9)	1.434(2)	C(4)-C(6)	1.533(3)
O(4)-C(11)	1.325(3)	C(6)-C(8)	1.515(4)
O(4)-C(10)	1.463(3)	C(6)-C(7)	1.523(3)
O(5)-C(11)	1.211(3)	C(9)-C(10)	1.510(3)
C(1)-C(2)	1.523(3)	C(11)-C(12)	1.502(4)
C(1)-C(9)	1.540(3)		
C(4)-O(1)-C(1)	111.7(2)	O(2)-C(6)-C(8)	109.5(2)
C(11)-O(4)-C(10)	116.9(2)	O(2)-C(6)-C(7)	105.5(2)
O(1)-C(1)-C(2)	105.2(2)	C(8)-C(6)-C(7)	110.8(2)
O(1)-C(1)-C(9)	107.0(2)	O(2)-C(6)-C(4)	110.4(2)
C(2)-C(1)-C(9)	112.1(2)	C(8)-C(6)-C(4)	110.0(2)
O(1)-C(1)-C(5)	108.5(2)	C(7)-C(6)-C(4)	110.6(2)
C(2)-C(1)-C(5)	111.4(2)	O(3)-C(9)-C(10)	109.1(2)
C(9)-C(1)-C(5)	112.2(2)	O(3)-C(9)-C(1)	110.2(2)
C(1)-C(2)-C(3)	103.0(2)	C(10)-C(9)-C(1)	112.2(2)

C(4)-C(3)-C(2)	104.6(2)	O(4)-C(10)-C(9)	105.7(2)
O(1)-C(4)-C(3)	105.6(2)	O(5)-C(11)-O(4)	122.3(2)
O(1)-C(4)-C(6)	108.2(2)	O(5)-C(11)-C(12)	126.3(2)
C(3)-C(4)-C(6)	116.5(2)	O(4)-C(11)-C(12)	111.4(2)

Tabelle 13: Kristallographische Daten von 1(S)-{2(S)-Hydroxy-2(S)-[5(R)-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2(S)-methyl-tetra-hydrofuran-2(S)-yl]-ethyl}-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (144)



Kenn-Nummer: in417; Summenformel: $C_{20}H_{38}O_4$; $M_r = 342.51$; Temperatur 200 K; Strahlung $MoK\alpha$ $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-6 \leq h \leq 5$, $-20 \leq k \leq 19$, $-21 \leq l \leq 21$; orthorombisch; Raumgruppe P212121; $a = 6.0383(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 17.7782(6)$ Å, $\beta = 90^\circ$; $c = 19.0418(6)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2044.14(12)$ Å³; $Z = 4$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.113$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.075$ mm⁻¹; F(000) 760; Kristallabmessungen 0.05 x 0.07 x 0.20 mm; θ -Bereich/° 3.1 to 24.1; 16040 gesammelte Reflexe; 3226 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.062$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.041; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0615$, $wR2 = 0.1103$, alle Daten $R1 = 0.0462$, $wR2 = 0.1207$; Restelektronendichte 0.21 und -0.19 eÅ⁻³. CCDC: 256464.

Tabelle 14: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å^2) von 144. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

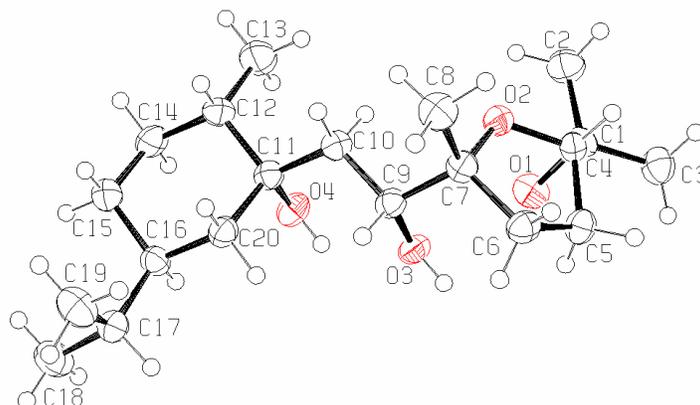
	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	0.1430(6)	0.23917(13)	0.56142(13)	0.0850(12)
O(2)	0.3326(3)	0.11431(9)	0.49666(8)	0.0408(5)
O(3)	0.4957(3)	0.12496(11)	0.36148(10)	0.0496(7)
O(4)	-0.1151(3)	0.14834(10)	0.28166(9)	0.0445(6)
C(1)	0.2290(5)	0.17771(14)	0.60200(12)	0.0414(8)
C(2)	0.4671(5)	0.19246(17)	0.62027(15)	0.0588(11)
C(3)	0.0916(5)	0.1749(2)	0.66862(14)	0.0635(11)
C(4)	0.2058(4)	0.10602(14)	0.55928(12)	0.0403(8)
C(5)	-0.0230(6)	0.0849(3)	0.53428(17)	0.0920(16)
C(6)	0.0030(5)	0.05245(16)	0.46438(13)	0.0475(9)
C(7)	0.2458(4)	0.06366(14)	0.44348(12)	0.0376(8)
C(8)	0.3770(5)	-0.00882(15)	0.44444(15)	0.0538(10)
C(9)	0.2691(4)	0.10585(14)	0.37417(12)	0.0382(8)
C(10)	0.1822(5)	0.06139(14)	0.31147(12)	0.0396(8)
C(11)	0.0693(4)	0.10721(14)	0.25336(12)	0.0389(8)
C(12)	-0.0081(5)	0.05474(15)	0.19338(13)	0.0465(9)
C(13)	-0.1758(6)	-0.00408(18)	0.21727(16)	0.0634(10)
C(14)	-0.1010(6)	0.09978(17)	0.13164(14)	0.0598(10)
C(15)	0.0523(6)	0.1616(2)	0.10610(14)	0.0627(11)
C(16)	0.1152(5)	0.21451(16)	0.16556(14)	0.0516(9)
C(17)	0.2548(6)	0.28425(19)	0.14519(19)	0.0723(12)
C(18)	0.4712(7)	0.2660(2)	0.1123(2)	0.1027(19)
C(19)	0.1255(8)	0.3382(2)	0.0999(3)	0.1120(19)
C(20)	0.2226(4)	0.16824(14)	0.22396(12)	0.0409(8)

Tabelle 15: Bindungsabstände und Winkel für 144.

O(1)-C(1)	1.435(4)	C(9)-C(10)	1.525(3)
O(2)-C(4)	1.425(3)	C(10)-C(11)	1.534(3)
O(2)-C(7)	1.453(3)	C(11)-C(12)	1.547(4)
O(3)-C(9)	1.430(3)	C(11)-C(20)	1.532(3)
O(4)-C(11)	1.437(3)	C(12)-C(13)	1.525(4)
C(1)-C(3)	1.517(4)	C(12)-C(14)	1.529(4)
C(1)-C(2)	1.502(4)	C(14)-C(15)	1.517(5)
C(1)-C(4)	1.518(3)	C(15)-C(16)	1.520(4)
C(4)-C(5)	1.509(4)	C(16)-C(17)	1.549(5)
C(5)-C(6)	1.459(4)	C(16)-C(20)	1.528(4)
C(6)-C(7)	1.532(4)	C(17)-C(18)	1.485(5)
C(7)-C(9)	1.525(3)	C(17)-C(19)	1.508(6)
C(7)-C(8)	1.513(4)		
C(4)-O(2)-C(7)	108.99(18)	C(12)-C(11)-C(20)	109.86(19)
C(10)-C(11)-C(12)	110.3(2)	O(4)-C(11)-C(20)	104.17(19)
C(10)-C(11)-C(20)	111.8(2)	O(4)-C(11)-C(12)	110.5(2)
C(11)-C(12)-C(14)	111.3(2)	O(4)-C(11)-C(10)	110.13(19)
O(1)-C(1)-C(2)	109.8(2)	C(11)-C(12)-C(13)	113.2(2)
C(2)-C(1)-C(4)	111.0(2)	C(13)-C(12)-C(14)	110.2(3)
C(3)-C(1)-C(4)	111.7(2)	C(12)-C(14)-C(15)	113.7(3)
O(1)-C(1)-C(4)	108.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)	111.2(2)
C(2)-C(1)-C(3)	109.6(2)	C(17)-C(16)-C(20)	112.5(2)
O(1)-C(1)-C(3)	106.1(2)	C(15)-C(16)-C(17)	116.4(2)
O(2)-C(4)-C(1)	108.18(19)	C(15)-C(16)-C(20)	108.4(2)
O(2)-C(4)-C(5)	104.7(2)	C(16)-C(17)-C(18)	114.2(3)
C(1)-C(4)-C(5)	117.5(3)	C(16)-C(17)-C(19)	111.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	106.7(3)	C(18)-C(17)-C(19)	110.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	106.8(2)	C(11)-C(20)-C(16)	113.0(2)
O(2)-C(7)-C(9)	105.38(19)	C(9)-C(10)-C(11)	116.3(2)
O(2)-C(7)-C(8)	109.3(2)	O(3)-C(9)-C(10)	108.7(2)
C(8)-C(7)-C(9)	112.4(2)	O(3)-C(9)-C(7)	110.57(19)

C(6)-C(7)-C(8)	112.8(2)	C(7)-C(9)-C(10)	113.0(2)
C(6)-C(7)-C(9)	112.2(2)	O(2)-C(7)-C(6)	104.17(19)

Tabelle 16: Kristallographische Daten von 1(S)-{2(R)-Hydroxy-2(R)-[5(S)-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2(R)-methyl-tetra-hydrofuran-2(R)-yl]-ethyl}-5(S)-isopropyl-2(S)-methyl-cyclohexanol (145)



Kenn-Nummer: in429; Summenformel: $C_{20}H_{38}O_4$; $M_r = 342.51$; Temperatur 200 K; Strahlung $MoK\alpha$ $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-7 \leq h \leq 7$, $-14 \leq k \leq 14$, $-18 \leq l \leq 18$; orthorombisch; Raumgruppe P212121; $a = 7.7721(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 14.3862(3)$ Å, $\beta = 90^\circ$; $c = 18.2462(5)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2040.13(9)$ Å³; $Z = 4$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.115$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.075$ mm⁻¹; F(000) 760; Kristallabmessungen 0.02 x 0.04 x 0.36 mm; θ -Bereich/° 3.2 to 21.0; 14729 gesammelte Reflexe; 2191 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.094$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.13; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0393$, $wR2 = 0.0897$, alle Daten $R1 = 0.0494$, $wR2 = 0.0942$; Restelektronendichte 0.22 und -0.25 eÅ⁻³. CCDC: 256465.

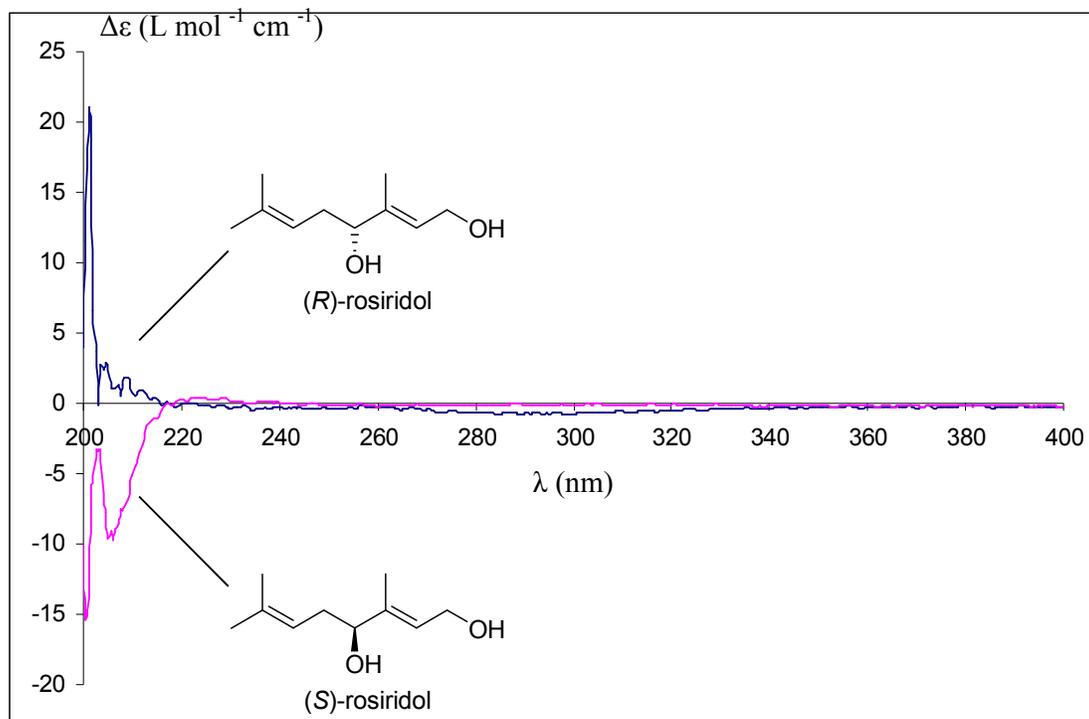
Tabelle 17: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (A^2) von 145. $U(eq)$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

	x	y	z	$U(eq)$
O(1)	1.0021(3)	0.69529(13)	0.44531(11)	0.0382(7)
O(2)	0.8701(3)	0.53180(13)	0.51312(11)	0.0314(7)
O(3)	0.8029(2)	0.70463(13)	0.58233(11)	0.0334(7)
O(4)	1.0495(3)	0.74550(14)	0.68492(11)	0.0374(7)
C(1)	0.9829(4)	0.6081(2)	0.40646(17)	0.0334(10)
C(2)	1.1491(4)	0.5529(2)	0.4141(2)	0.0450(12)
C(3)	0.9479(5)	0.6317(2)	0.32604(17)	0.0443(11)
C(4)	0.8305(4)	0.5553(2)	0.43876(16)	0.0288(10)
C(5)	0.6613(4)	0.6080(2)	0.44086(17)	0.0341(11)
C(6)	0.5748(4)	0.5711(2)	0.51031(17)	0.0343(11)
C(7)	0.7228(4)	0.5422(2)	0.56048(17)	0.0304(10)
C(8)	0.6884(4)	0.4484(2)	0.59752(19)	0.0411(11)
C(9)	0.7682(4)	0.6170(2)	0.61799(16)	0.0304(10)
C(10)	0.9267(4)	0.5931(2)	0.66296(17)	0.0324(11)
C(11)	0.9855(4)	0.66341(19)	0.72036(17)	0.0297(10)
C(12)	1.1353(4)	0.6241(2)	0.76601(17)	0.0345(11)
C(13)	1.2930(4)	0.5990(3)	0.7195(2)	0.0523(12)
C(14)	1.1860(4)	0.6914(2)	0.82704(19)	0.0403(12)
C(15)	1.0363(4)	0.7167(2)	0.87627(17)	0.0396(11)
C(16)	0.8893(4)	0.7594(2)	0.83138(17)	0.0308(10)
C(17)	0.7353(4)	0.7947(2)	0.87667(17)	0.0373(11)
C(18)	0.7873(5)	0.8715(2)	0.9294(2)	0.0500(12)
C(19)	0.6384(5)	0.7191(2)	0.9172(2)	0.0503(12)
C(20)	0.8367(4)	0.6903(2)	0.77154(18)	0.0321(10)

Tabelle 18: Bindungsabstände und Winkel für 145.

O(1)-C(1)	1.448(4)	C(9)-C(10)	1.520(4)
O(2)-C(4)	1.432(4)	C(10)-C(11)	1.526(4)
O(2)-C(7)	1.442(4)	C(11)-C(12)	1.539(4)
O(3)-C(9)	1.444(3)	C(11)-C(20)	1.536(4)
O(4)-C(11)	1.435(4)	C(12)-C(13)	1.534(5)
C(1)-C(3)	1.530(4)	C(12)-C(14)	1.527(4)
C(1)-C(2)	1.523(4)	C(14)-C(15)	1.514(4)
C(1)-C(4)	1.526(4)	C(15)-C(16)	1.534(4)
C(4)-C(5)	1.518(4)	C(16)-C(17)	1.541(4)
C(5)-C(6)	1.530(4)	C(16)-C(20)	1.532(4)
C(6)-C(7)	1.528(4)	C(17)-C(18)	1.520(4)
C(7)-C(9)	1.544(4)	C(17)-C(19)	1.516(4)
C(7)-C(8)	1.533(4)		
C(4)-O(2)-C(7)	111.9(2)	C(12)-C(11)-C(2)	0109.5(3)
O(1)-C(1)-C(2)	108.6(2)	C(10)-C(11)-C(12)	110.8(2)
C(2)-C(1)-C(4)	111.3(2)	C(10)-C(11)-C(20)	111.0(2)
C(3)-C(1)-C(4)	110.1(3)	C(11)-C(12)-C(14)	110.9(2)
O(4)-C(11)-C(20)	109.1(2)	C(11)-C(12)-C(13)	113.0(3)
O(4)-C(11)-C(12)	106.5(2)	C(13)-C(12)-C(14)	110.3(3)
O(4)-C(11)-C(10)	109.9(2)	C(12)-C(14)-C(15)	112.7(3)
O(1)-C(1)-C(4)	108.8(2)	C(14)-C(15)-C(16)	110.6(3)
C(2)-C(1)-C(3)	110.7(3)	C(17)-C(16)-C(20)	112.9(3)
O(1)-C(1)-C(3)	107.2(2)	C(15)-C(16)-C(17)	115.1(3)
O(2)-C(4)-C(1)	108.5(2)	C(15)-C(16)-C(20)	108.6(2)
O(2)-C(4)-C(5)	106.3(2)	C(16)-C(17)-C(18)	111.9(3)
C(1)-C(4)-C(5)	115.7(2)	C(16)-C(17)-C(19)	114.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	103.2(2)	C(18)-C(17)-C(19)	110.2(3)
C(5)-C(6)-C(7)	105.1(2)	C(11)-C(20)-C(16)	113.3(3)
O(2)-C(7)-C(9)	107.3(2)	C(9)-C(10)-C(11)	117.6(2)
O(2)-C(7)-C(8)	108.1(2)	O(3)-C(9)-C(10)	106.8(2)
C(8)-C(7)-C(9)	110.7(3)	O(3)-C(9)-C(7)	110.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)	111.9(2)	C(7)-C(9)-C(10)	113.2(2)
C(6)-C(7)-C(9)	112.9(2)	O(2)-C(7)-C(6)	105.5(2)

VI CD-Spektren



CD-Spektren von (*R*)-Rosiridol (5% ee, obere Linie) und (*S*)-Rosiridol (80% ee, untere Linie), jeweils bei einer Konzentration von 0.08 mg/ml in Trifluorethanol.

VII Abkürzungsverzeichnis

2-Ahh	2-Aminohomohistidin
Ac	Acetyl
APCI	chemical ionization at atmospheric pressure
Arg	Arginin
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
COSY	correlation spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
de	diastereomeric excess
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ee	enantiomeric excess
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl-
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9-Fluorenyloxycarbonyl
GABA	γ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	high resolution liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure

IC ₅₀	Konzentration, bei der eine halbmaximale Hemmung erreicht wird
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
konz.	Konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methyl-morpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl-
Py	Pyridin
R	Alkyl-, Allyl-, Aryl-, etc.
R _f	retention factor
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
UV/Vis	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich
Zers.	Zersetzung

VIII Literaturverzeichnis

- [¹] (a) P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1997**, 16-23. (b) B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, W. Steglich, *Römpf Lexikon Naturstoffe*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**, 428-429.
- [²] (a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1937. (b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238.
- [³] D. L. Boger, *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 356-381.
- [⁴] R. Braithwaite, *Molecules of Death* **2002**, 79-102.
- [⁵] G. Stork, *Alkaloids – Chemistry and Physiology* (Hrsg. R. H. F. Manske), Academic Press, **1960**, *6*, 219-245.
- [⁶] (a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325. (b) K. C. Nicolaou E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley VCH, **1996**, 655-672.
- [⁷] J. R. Pawlik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922.
- [⁸] U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 1228-1233.
- [⁹] M. Eguchi, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 182-212.
- [¹⁰] J. A. Patch, A. E. Barron, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 872-877.
- [¹¹] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367-9371.
- [¹²] P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science*, **1991**, *254*, 1497-1500.
- [¹³] A. Kranjc, L. Peterlin- Mašič, S. Reven, K. Mikič, A. Prezelj, M. Stegnar, D. Kikelj, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 782-791.
- [¹⁴] B. K. Ayida, K. B. Simonsen, D. Vourloumis, T. Hermann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2457-2460.
- [¹⁵] (a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 1. (b) P. W. Sammarco, J. C. Coll, *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 273-289.
- [¹⁶] P. Bernardelli, L. A. Paquette, *Heterocycles* **1998**, *49*, 531-556.
- [¹⁷] R. Britton, M. Roberge, H. Berisch, R. J. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2953-2956.

- [18] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019-2027.
- [19] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 964-976.
- [20] Y. Nakao, S. Yoshida, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 524-527.
- [21] B. Cinel, M. Roberge, H. Behrisch, L. van Ofwegen, C. B. Castro, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 257-260.
- [22] T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
- [23] S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 873-875.
- [24] Y. Lin, C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7977-7984.
- [25] B. H. Long, J. M. Carboni, A. J. Wasserman, L. A. Cornell, A. M. Casazza, P. R. Jensen, T. Lindel, W. Fenical, C. R. Fairchild, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1111-1115.
- [26] E. Hamel, D. L. Sackett, D. Vourloumis, K. C. Nicolaou, *Biochemistry* **1999**, *38*, 5490-5498.
- [27] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 557ff.
- [28] K. C. Nicolaou, F. Roschinger, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014-2045.
- [29] J. Avila, J. D. Nido in *Cytoskeleton, Vol. 1* (Hrsg. J. E. Hesketh, I. F. Pryme), JAI, Greenwich, CT, **1995**, S. 47-85.
- [30] H. Li, D. J. DeRosier, W. V. Nicholson, E. Nogales, K. H. Downing, *Structure* **2002**, *10*, 1317-1328.
- [31] P. Meurer-Grob, J. Kasparian, R. H. Wade, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8000-8008.
- [32] J. Löwe, H. Li, K. H. Downing, E. Nogales, *J. Mol. Biol.* **2001**, *313*, 1045-1057.
- [33] W. Fan, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *57*, 1215-1221.
- [34] (a) S. Timashiff, J. Andreu, M. Gorbunoff, F. Medranot, V. Prakash, *Cell. Pharmacol.* **1993**, *1*, S27. (b) T. Mitchison, M. W. Kirschner, *Nature* **1984**, *312*, 237. (c) M. W. Kirschner, T. Mitchison, *Cell* **1986**, *45*, 329.
- [35] B. Gigant, C. Wang, R. B. G. Ravelli, F. Roussi, M. O. Steinmetz, P. A. Curmi, A. Sobel, M. Knossow, *Nature* **2005**, *435*, 519-522.
- [36] (a) S. J. Stachel, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Curr. Pharm. Design* **2001**, *7*, 1277-1290. (b) L. He, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *DDT* **2001**, *6*, 1153-1164.

- [37] K. C. Nicolaou, J. Pfefferkorn, J. Xu, N. Winssinger, T. Ohshima, S. Kim, S. Hosokawa, D. Vourloumis, F. van Delft, T. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1199-1213.
- [38] V. Bartsch, *Das Taxol®-Buch*, 1. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**, S. 1-15.
- [39] H.-P. Lipp, C. Bokemeyer, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 128-137.
- [40] G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-B 4138042, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *120*, 52841].
- [41] R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 2534-2541.
- [42] (a) S. P. Gunasekara, M. Gunasekara, R. E. Longley, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915 (Korrektur: *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346). (b) E. Terhaar, R. J. Kowalski, E. Hamel, C. M. Lin, R. E. Longley, S. P. Gunasekara, H. S. Rosenkrantz, B. W. Day, *Biochemistry* **1996**, *35*, 243-250.
- [43] K.-H. Altmann, *Curr. Op. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 424-431.
- [44] E. Nogales, S. G. Wolf, K. H. Downing, *Nature* **1998**, *391*, 199-203.
- [45] J. P. Snyder, J. H. Nettles, K. H. Downing, E. Nogales, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 5312-5316.
- [46] L. A. Amos, J. Lowe, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R65-69.
- [47] L. A. Martello, H. M. McDaid, D. L. Regl, C.-P. H. Yang, D. Meng, T. R. R. Pettus, M. D. Kaufman, H. Arimoto, S. J. Danishefsky, A. B. Smith III, S. B. Horwitz, *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1978-1987.
- [48] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814-10826.
- [49] I. Ojima, S. Chakravarty, T. Inoue, S. Lin, L. He, S. B. Horwitz, S. D. Kuduk, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 4256-4261.
- [50] P. Giannakakou, R. Gussio, E. Nogales, K. H. Downing, D. Zaharevitz, B. Bollbuck, G. Poy, D. Sackett, K. C. Nicolaou, T. Fojo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 2904-2909.
- [51] D. W. Heinz, W.-D. Schubert, G. Höfle, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1324-1327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1298-1301.
- [52] R. Britton, E. D. da Silva, C. M. Bigg, L. M. McHardy, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8632-8633.
- [53] D. Castoldi, L. Caggiano, P. Bayón, A. M. Costa, P. Cappella, O. Sharon, C. Gennari, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2123-2139.

- [54] G. C. H. Chiang, A. D. Bond, A. Ayscough, G. Pain, S. Ducki, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2005**, 1860-1862.
- [55] T. Lindel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 806-808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 774-776.
- [56] K. C. Nicolaou, T. Ohshima, S. Hosokawa, F. L. van Delft, D. Vourloumis, J. Y. Xu, J. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8674-8680.
- [57] N. Ritter, P. Metz, *Synlett* **2003**, *15*, 2422-2424.
- [58] K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, J. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661-8673.
- [59] X.-T. Chen, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6563-6579.
- [60] S. K. Bhattacharya, X.-T. Chen, C. E. Gutteridge, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3313-3316.
- [61] D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 594-597.
- [62] J. D. Winkler, K. J. Quinn, C. H. MacKinnon, S. D. Hiscock, E. C. McLaughlin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1805-1808.
- [63] P. Kim, M. H. Nantz, M. J. Kurth, M. M. Olmstead, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1831-1834.
- [64] M. E. Jung, A. Huang, T. W. Johnson, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1835-1837.
- [65] S. Samaritani, H. Bruyère, S. Ballereau, J. Royer, *C.R. Chimie* **2005**, *8*, 841-844.
- [66] G. Scalabrino, X.-W. Sun, J. Mann, A. Baron, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 318-327.
- [67] R. Carter, K. Hodgetts, J. McKenna, P. Magnus, S. Wren, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4367-4382.
- [68] Auch das Derivat mit fehlender Urocansäure-Seitenkette zeigt Aktivität (ED₉₀ = 3 μM).
- [69] K. P. Kaliappan, N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 379-381.
- [70] C. Sandoval, E. Redero, M. A. Mateos-Timoneda, F. A. Bermejo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6521-6524.
- [71] K. By, P. A. Kelly, M. J. Kurth, M. M. Olmstead, M. H. Nantz, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1183-1187.
- [72] G. A. Tolstikov, I. P. Tsypysheva, A. M. Kunakova, F. A. Valeev, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, *50*, 1699-1701.

- [73] V. A. Kurkin, G. C. Zapesochnaya, A. N. Shchavlinskii, *Khim. Prir. Soedin.* **1985**, *5*, 632-636. V. A. Kurkin, G. C. Zapesochnaya, A. N. Shchavlinskii, *Chem. Nat. Comp.* **1985**, *5*, 632-636.
- [74] D. Manns, *Planta Med.* **1993**, *59*, 171-173.
- [75] H. Knapp, M. Straubinger, S. Fornari, N. Oka, N. Watanabe, P. Winterhalter, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1966-1970.
- [76] P. T. Northcote, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6276-6280.
- [77] B.-C. Hong, J.-H. Hong, Y.-C. Tsai, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 482-484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468-470.
- [78] K. M. Depew, S. J. Danishefsky, N. Rosen, L. Sepp-Lorenzino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12463-12464.
- [79] (a) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (b) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press: Oxford, **1991**, S. 1-53.
- [80] A. Yanagisawa, S. Habaue, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.
- [81] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
- [82] S. Araki, M. Hatano, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *333*, 329-335.
- [83] (a) W. Steglich, G. Höfle *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981. (b) M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4975-4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4826-4828.
- [84] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.
- [85] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230-7231.
- [86] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- [87] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [88] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738.
- [89] G. Wagner, *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 3488-3492.
- [90] E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2353-2358.
- [91] T. Ogino, K. Mochizuki, *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 443-446.
- [92] R. C. Brown, P. J. Kocieński, *Synlett* **1994**, 415-416.
- [93] E. J. Corey, D.-H. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171-3174.

- [94] T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4844-4846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4766-4768.
- [95] C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3838-3840.
- [96] P. H. J. Carlsen, T. Ktsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
- [97] V. Piccialli, N. Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4695-4699.
- [98] G. Bifulco, T. Caserta, L. Gomez-Paloma, V. Piccialli, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5499-5503.
- [99] M. Friedel, G. Golz, P. Mayer, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1623-1626.
- [100] L Albarella, D. Musumeci, D. Sica, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 997-1003.
- [101] S. Wolfe, C. S. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 940-941.
- [102] A. V. Baranovsky, B. J. M. Jansen, T. M. Meulemans, A. De Groot, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5623-5634.
- [103] E. Turos, J. A. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231-8236.
- [104] T. K. M. Shing, Q. Jiang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7059-7069.
- [105] Y. Chai, D. A. Vicic, M. C. McIntosh, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1039-1042.
- [106] F. A. Carey, R. J. Sundberg in *Organische Chemie* (Hrsg.: H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker), 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**, S. 1412-1414.
- [107] R. B. Turner, D. E. Nettleton Jr., R. Ferebee, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5923-5927.
- [108] E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3527-3528.
- [109] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203-331.
- [110] T. Mukaiyama, S. Kobayashi *Org. React.* **1994**, *46*, 1-103.
- [111] B. Zhu, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2575-2578.
- [112] T. K. M. Shing, C. M. Lee, H. Y. Lo, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9179-9197.
- [113] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 1. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, **1996**, S. 436-449.
- [114] C. Petrier, J.-L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2351-2352.
- [115] D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570-7571.
- [116] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- [117] D. Y. Cha, R. C. Kelly, V. VanRheenen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.
- [118] J. Yang, Y. O. Long, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1567-1574.

- [119] K. Okumura, Y. Nakamura, S. Takeuchi, I. Kato, Y. Fujimoto, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1177-1182.
- [120] B. Greve, P. Imming, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8058-8062.
- [121] *Organikum*, 19. Aufl., Barth Verlagsgesellschaft mbH, **1993**, S. 241ff.
- [122] Y. Ohtsuka, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4722-4736.
- [123] E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chabhoun, E. Cabrera Torres, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4453-4455.
- [124] R. Iriye, T. Toya, J. Makino, R. Aruga, Y. Doi, S. Handa, H. Tanaka, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 989-996.
- [125] (a) S. G. Hedge, M. K. Vogel, J. Saddler, T. Hrinyo, N. Rockwell, R. Haynes, M. Oliver, J. Wolinsky, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 441-444. (b) S. G. Hedge, J. Wolinsky, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5019-5022.
- [126] E. J. Corey, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12777-12782.
- [127] J. P. Davidson, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13486-13489.
- [128] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.
- [129] E. Schöttner, Diplomarbeit, LMU München, **2005**.
- [130] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1041-1044.
- [131] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- [132] J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
- [133] A. Fürstner, B. Bogdanović, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582-2609.
- [134] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634.
- [135] W. Li, Y. Li, Y. Li, *Synthesis* **1994**, 267-269.
- [136] S. Hong, H. A. Lindsay, T. Yamasu, X. Zhang, M. C. McIntosh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2042-2055.
- [137] M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.
- [138] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.
- [139] D. Leung, G. Abbenante, D. P. Fairlie, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.
- [140] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1374-1389.
- [141] W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles, *Biochem. J.* **2001**, *357*, 593-615.
- [142] T. J. Tucker, R. C. A. Isaacs in *Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Abel), Jai Press, New York, **1999**, S. 53ff.

- [143] L. Peterlin-Mašič, D. Kikelj, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7073-7105.
- [144] D. R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*, 76th ed.: CRC: Boca Raton, **1995**; S. 7-1.
- [145] R. S. Rogers, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7335-7339.
- [146] H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753-1783.
- [147] B. T. Storey, W. W. Sullivan, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3118-3120.
- [148] M. Assmann, E. Lichte, R. W. M. van Soest, M. Köck, *Org. Lett.* **1999**, *3*, 455-457.
- [149] T. Lindel, M. Hochgürtel, M. Assmann, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1566-1569.
- [150] T. Hemscheidt, D. L. Burgoyne, R. E. Moore, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 205-206.
- [151] (a) A. D. Rodríguez, I. C. Piña, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 907-914. (b) G. Cimino, S. de Rosa, S. de Stefano, R. Self, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3029-3033.
- [152] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497-2502.
- [153] Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1540-1542.
- [154] L. Jäger, B. Freude, R. Skirl, K. Schubert, H. Köhler, *Z. Anorg. Allg. Chemie* **1993**, *619*, 711-717.
- [155] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3389-3392.
- [156] M. Friedel, Diplomarbeit, LMU München, **2002**.
- [157] G. C. Lancini, E. Lazzari, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 152-154.
- [158] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Toroba, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2202-2203.
- [159] N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552-9553.
- [160] R. Schwyzer, W. Rittel, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 161.
- [161] J. Broddefalk, J. Bäcklund, F. Almqvist, M. Johansson, R. Holmdahl, J. Kihlberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7676-7683.
- [162] M. Friedel, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2779-2781.
- [163] R. F. Dietrich, M. A. Marletta, G. L. Kenyon, *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 79-88.
- [164] T. Takeda, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Synthesis* **1996**, *5*, 600-602.
- [165] J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3265-3271.
- [166] X. Wang, J. A. Porco Jr., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8215-8221.
- [167] H. L. Needles, K. Ivanetich, *Chem. Ind.* **1967**, 581.

- [168] G. W. Stevenson, J. M. Luck, *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 715-717.
- [169] M. Hashimoto, Y. Eda, Y. Osanai, T. Iwai, S. Aoiki, *Chem. Lett.* **1986**, 893-896.
- [170] W.-L. Yeh, C. Antczak, J. D. McGolrick, M. J. Roth, M. Wrona (Maxim Pharmaceuticals Inc.), US 6403806 B1, **2002**.
- [171] S. J. Cristol, W. C. Firth Jr., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 280.
- [172] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901-3924.
- [173] P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311-6322.
- [174] T. T. Cox, E. A. Boeker, *Biochem. J.* **1987**, *245*, 59-65.
- [175] E. Rouslahti, M. D. Pierschbacher, *Cell* **1986**, *44*, 517-518.
- [176] G. A. G. Sulyok, C. Gibson, S. L. Goodman, G. Hölzemann, M. Wiesner, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1938-1950.
- [177] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [178] G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Protein Res.* **1990**, *35*, 161-214.
- [179] P. J. Kocieński, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Thieme Verlag, **2005**, S. 528ff.
- [180] U. Heinelt, H.-J. Lang, A. Hofmeister, K. Wirth, H.-W. Jansen (Aventis Pharma GmbH), DE 10304374 A1, **2004**.
- [181] D. R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*, 76th ed.: CRC: Boca Raton, **1995**; Kap. 7.
- [182] R. M. Soll, T. Lu, B. Tomczuk, C. R. Illig, C. Fedde, S. Eisennagel, R. Bone, L. Murphy, J. Spurlino, F. R. Salemme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1-4.
- [183] X. Zhao, C. E. Hoesl, G. C. Hoefner, K. T. Wanner, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 231-247.
- [184] J. R. M. Haigh, M. Feely, *Trends. Pharmacol. Sci.* **1988**, *9*, 361-366.
- [185] (a) (R)-Tiagabin: K. E. Andersen, C. Braestrup, F. C. Grønwald, A. S. Jørgensen, E. B. Nielsen, U. Sonnewald, P. O. Sørensen, P. D. Suzdak, L. J. S. Knudsen, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1716-1725. (b) (S)-SNAP 5114: T. Dhar, L. Borden, K. Smith, T. Brancheck, R. Weinshank, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2334-2342.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Manuel Friedel
Geburtsdatum: 22.10.1976
Geburtsort: Lauffen am Neckar
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1983-1987 Besuch der Grundschule in Lauffen
1987-1996 Besuch des Hölderlin-Gymnasiums in Lauffen
6/1996 Abitur in Lauffen
1997 Beginn des Chemie-Studiums an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau
1998 Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität in München
1999 Vordiplomprüfung im Fach Chemie
2002 Hauptdiplomprüfung im Fach Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
Thema der Abschlussarbeit: „Synthese von 2-Aminohomohistidin, einem möglichen Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Oroidin“ in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Thomas Lindel, LMU München
11/2002-8/2004 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation „Zur Synthese des Diterpenoids Eleutherobin aus Weichkorallen der Gattung *Eleutherobia* und Synthese der Aminosäure 2-Aminohomohistidin“ in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Thomas Lindel an der LMU München

Berufserfahrung:

2/2001-3/2001 Praktikum bei der Firma Bayer in Leverkusen in der Zentralen Forschung, Bereich Polymere und Polymerverarbeitung
3/2005-11/2005 Wissenschaftlicher Angestellter der Ludwig-Maximilians-Universität München