

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

Synthese von
(+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin
zur Aufklärung der Absolutkonfiguration
einer neuen Gruppe von Pilzinhaltsstoffen

Heiner Ebel
aus
Freiburg im Breisgau

2002

Erklärung

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

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 24. Mai 2002

Dissertation eingereicht am 28. Mai 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Knochel

Mündliche Prüfung am 17. Juli 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1998 bis Oktober 2001 am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Wolfgang Steglich, danke ich sehr herzlich für den gewährten thematischen Freiraum. Insbesondere bedanke ich mich für die zahlreichen fruchtbaren und begeisternden Diskussionen und das entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Prof. Dr. Paul Knochel danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin:

Den Damen Monika Winner und Dr. Kirsten Zeitler sowie den Herren Dr. Bernhard Irlinger, Dr. Martin Lang und Dr. Peter Spiteller für viele anregende Diskussionen und Hilfestellungen im Verlauf einer langjährigen fruchtbaren Zusammenarbeit.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft, im besonderen den Damen Andrea Bartsch, Claudia Gräf, Gertraud Gruber, Dr. Veronika Hellwig, Kathrin Hohnholt und Dr. Lydia Kahner sowie den Herren Dr. Christian Haug, Markus Heinrich, Stefan Kroiß, Dr. Christian Miksch und Dr. Matthias Rüth.

Den Herren Prof. Dr. Martin Banwell, Prof. Dr. Reinhard W. Hoffmann, PD Dr. Johann Jauch, Prof. Dr. Klaus Th. Wanner, Prof. Dr. Ludger Wessjohann sowie meinem Vater, Prof. Dr. Jürgen Ebel, für zahlreiche Diskussionen über synthetische und stereochemische Problemstellungen.

Herrn Dr. Kurt Polborn, Frau Dr. Kirsten Zeitler und Herrn Dr. Holger Piotrowski für die Kristallstrukturen.

Frau Claudia Dubler sowie den Herren Dr. Bernhard Irlinger, Dr. Peter Spiteller und Dr. David Stevenson für die Aufnahme von NMR-Spektren. Den Herren Reinhard Seidl, Dr. Werner Spahl und Dr. Peter Spiteller für die Massenspektren. Herrn Helmut Huber und Herrn Ivo Brück für die Aufnahme der UV- und IR-Spektren. Frau Gertraud Käser und Herrn Helmut Schulz für die Bestimmung der Elementaranalysen.

Herrn Matthias Lotz aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Paul Knochel für seine Hilfsbereitschaft bei HPLC- und GC/MS-Untersuchungen.

Frau Edelgard Lenz und Frau Heidemarie Merten für ihre wertvolle Hilfe in administrativen Fragen.

Den Forschungspraktikanten Konrad Koszinowski, Sven Herdin, Bernd Zeller, Felix Dulich und Thomas Rotter für ihre selbständige und engagierte Mitarbeit.

Herrn Sebastian Knör für die Fortsetzung der Calopin-Synthese in seiner Diplomarbeit.

Frau Dr. Kirsten Zeitler sowie den Herren Dr. Anton Hammerl, Timo Hennerich und Stefan Kroiß für ihre Hilfe bei verschiedensten Computer-Problemen.

Frau Monika Winner, Herrn PD Dr. Johann Jauch sowie meinem Vater für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung in Form eines Promotionsstipendiums.

Meinen Eltern und Schwestern für ihre stetige Unterstützung und Förderung während des Studiums.

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Heiner Ebel, Kurt Polborn, Wolfgang Steglich

Synthesis of (+)-9-Demethyl-7,8-dideoxycalopin as a Model for the Determination of the Absolute Stereochemistry of a New Group of Fungal Metabolites

Eur. J. Org. Chem., **2002**, im Druck.

Inhaltsverzeichnis

I.	ZUSAMMENFASSUNG	1
II.	EINLEITUNG	6
1.	INHALTSSTOFFE AUS PILZEN DER GATTUNG <i>BOLETUS</i>	6
1.1	Strukturaufklärung der Calopine und Cyclocalopine	6
1.2	Relativkonfiguration der Calopine	7
1.3	Untersuchungen zur Absolutkonfiguration der Calopine	8
1.4	Weiterführende Betrachtungen	9
III.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	11
2.	AUFGABENSTELLUNG	11
3.	RETROSYNTHE	11
4.	SYNTHESEWEG A	14
4.1	Darstellung von Lacton 22	14
4.2	Versuche zur Verknüpfung von aromatischem Rest und Lacton 22	16
4.2.1	1,4-Addition von Cupraten	16
4.2.2	Heck-Reaktion	17
4.3	Schlußfolgerungen	17
5.	RACEMISCHER SYNTHESEWEG B.I.	19
5.1	Retrosynthese	19
5.2	Darstellung der C-3–C-5 Einheit	20
5.3	Synthese des Alkohols 62	20
5.4	Synthese des Lactons 63	22
5.5	Synthese des Epoxids 70	25
5.6	Reduktive Epoxidöffnung von 70	27
5.7	Darstellung des vollständig substituierten Aromaten 78	28
5.8	Schlußfolgerungen	29
6.	CHIRAL POOL SYNTHESE B.II.	31
6.1	Darstellung des vollständig substituierten Aromaten	31
6.2	Synthese des Alkohols 82	32
6.3	Synthese des Lactons 84	33
6.4	Synthese des Epoxids 85	34
6.5	Reduktive Epoxidöffnung von 85	35
6.6	Abspaltung der Schutzgruppen	37
6.7	Synthese von Dehydrocalopin (91)	38
6.8	Versuche zur Reduktion des Enols 91	41

6.9	Weitere Versuche zur Aufklärung der Absolutkonfiguration	42
6.9.1	Oppenauer-Oxidation zu Dehydrocalopin (91)	42
6.9.2	Wassereliminierung zu Anhydrocalopin (93).....	42
6.9.3	Röntgenstrukturanalyse	45
6.10	Schlußfolgerungen.....	45
7.	SYNTHESEWEG C	47
7.1	Retrosynthese	47
7.2	Glyoxylat-En-Reaktion.....	47
7.3	Synthese des α -Hydroxyesters 101	49
7.4	Synthese des δ -Lactons 103	50
7.5	Versuche zur Korrektur der Stereochemie von 102	52
7.6	Synthese des Methylesters 108	53
7.7	Synthese des δ -Lactons 110	54
7.8	Versuche zur Korrektur der Stereochemie von 109	54
7.9	Synthese von (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (114)	56
7.10	Schlußfolgerungen.....	60
8.	ANWENDUNG VON WEG C AUF DIE CALOPIN-SYNTHESE.....	61
8.1	Darstellung des vollständig substituierten Aromaten	61
8.2	Durchführung der En-Reaktion	62
8.3	Synthese des δ -Lactons 140	63
8.4	Abschließende Betrachtungen und Ausblick.....	64
9.	LACTONKONFORMATIONEN	66
9.1	Auswertung von NOESY-Spektren.....	67
9.1.1	Konformation von 114	67
9.1.2	Konformation von 125	69
9.1.3	Konformation von 103 und 110	70
9.2	Vergleich der vicinalen $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten.....	71
9.3	Widerlegung der Korrelation von IR-Daten und Konformation	71
10.	AUFKLÄRUNG DER ABSOLUTKONFIGURATION DER CALOPINE	72
10.1	Anwendung der Mosher-Methode.....	72
10.1.1	Darstellung der MTPA-Derivate und Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten	72
10.1.2	Temperaturabhängigkeit der Verschiebungs-Differenzen $\Delta\delta^{\text{SR}}$	74
10.2	Vergleich von CD-Spektren	77

IV. EXPERIMENTELLER TEIL	79
11. ANALYTIK	79
12. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 4	82
12.1 (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methylpent-2-ensäuremethylester (42).....	82
12.2 (4 <i>S</i>)-4-Methyl-2,3-didehydrovalerolacton (22)	83
13. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 5	84
13.1 2,3, <i>N</i> -Trimethoxy- <i>N</i> -methyl-benzamid (50)	84
13.2 1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-methylprop-2-en-1-on (55)	85
13.3 (2,3-Dimethoxyphenyl)-[6-(2,3-dimethoxyphenyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> - pyran-2-yl]keton (56)	85
13.4 (<i>rac</i>)-(2,3-Dimethoxyphenyl)-(2-methyloxiranyl)keton (58).....	86
13.5 (<i>rac</i>)-1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropan-1-on (62).....	87
13.6 (<i>rac</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan- 1-on (65)	88
13.7 (<i>rac</i>)-(Diethoxyphosphoryl)essigsäure-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-oxo- propylester (68)	88
13.8 (<i>rac</i>)-3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-2,3-didehydrovalerolacton (63).....	89
13.9 (<i>rac</i> -2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2,3-epoxy-4-methylvalerolacton (70)	90
13.10 3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (71).....	91
13.11 2-Hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (73).....	93
13.12 3-Formyl-2-hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (74)	93
13.13 2,3-Dihydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (77).....	94
13.14 2,3-Dimethoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (78)	95
14. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 6	96
14.1 2,3-Bis(methoxymethoxy)toluol (53).....	96
14.2 2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-deuterotoluol (80)	96
14.3 (2 <i>R</i>)-1-[2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-3-hydroxy-2-methylpropan- 1-on (82)	97
14.4 (2 <i>R</i>)-(Diethoxyphosphoryl)essigsäure 3-[2,3-bis(methoxymethoxy)-4-methyl- phenyl]-2-methyl-3-oxopropylester (83).....	98
14.5 (4 <i>S</i>)-3-[2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-4-methyl-2,3-didehydro- valerolacton (84).....	99
14.6 (4 <i>S</i>)-3-(2,3-Dihydroxy-4-methylphenyl)-3-methyl-2,3-didehydrovalerolacton, (4 <i>S</i>)-Anhydrocalopin (93)	100
14.7 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-2,3-epoxy-4-methyl- valerolacton (85).....	100
14.8 Calopin (1) und β -Epicalopin (89)	101

14.9	(4 <i>S</i>)-3-(2,3-Dihydroxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2,3-didehydrovalerolacton, (4 <i>S</i>)-Dehydrocalopin (91).....	102
15.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 7.....	104
15.1	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (101)	104
15.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvaleriansäure(-)-8-phenylmenthylester (102)	105
15.3	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (103)	106
15.4	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (105).....	107
15.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäure (106).....	109
15.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäuremethylester (107).....	109
15.7	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäuremethylester (108).....	110
15.8	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvaleriansäuremethylester (109).....	111
15.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvalerolacton (110).....	112
15.10	(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-, (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-3-(2'-methyloxiranyl)-3-phenylpropionsäuremethylester (115).....	113
15.11	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvalerolacton (125)	113
15.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton, (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (114).....	117
16.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 8.....	118
16.1	2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylbenzaldehyd (126)	118
16.2	2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-(2-methylpropenyl)toluol (127)	118
16.3	3-Methyl-6-(2-methylpropenyl)catechol (128)	119
16.4	4-Methyl-7-(2-methylpropenyl)benzo[1,3]dioxol (129)	120
16.5	2,3-Diisopropoxy-4-(2-methylpropenyl)toluol (130)	121
16.6	2,3-Bisbenzyloxy-4-(2-methylpropenyl)toluol (131)	121
16.7	2,3-Dimethoxy-4-(2-methylpropenyl)toluol (134)	122
16.8	2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-(2-methylpropenyl)toluol (132)	123
16.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (136).....	124
16.10	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure(-)-8-phenylmenthylester (139)	125

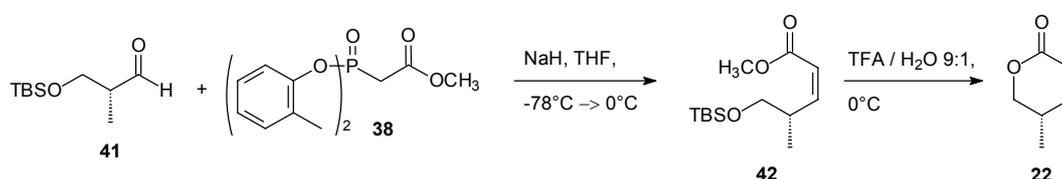
16.11	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (140).....	125
16.12	2,3-Bis(3,4-dichlorbenzyloxy)-4-(2-methylpropenyl)toluol (133).....	126
16.13	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[2,3-Bis(3,4-dichlorbenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (138).....	127
17.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 10	128
17.1	(<i>R</i>)-MTPA-Ester von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (145).....	128
17.2	(<i>S</i>)-MTPA-Ester von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (146).....	128
V.	ANHANG	129
18.	DATEN ZU DEN RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN	129
18.1	Röntgenstrukturanalyse von 70	129
18.2	Röntgenstrukturanalyse von 101	131
18.3	Röntgenstrukturanalyse von 103	135
19.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	138
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	141

I. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation widmet sich der Aufklärung der Absolutkonfiguration von neuartigen Pilzinhaltsstoffen aus bitter schmeckenden Röhrlingen der Gattung *Boletus*. Dazu werden stereoselektive Synthesen von trisubstituierten δ -Lactonen durchgeführt.

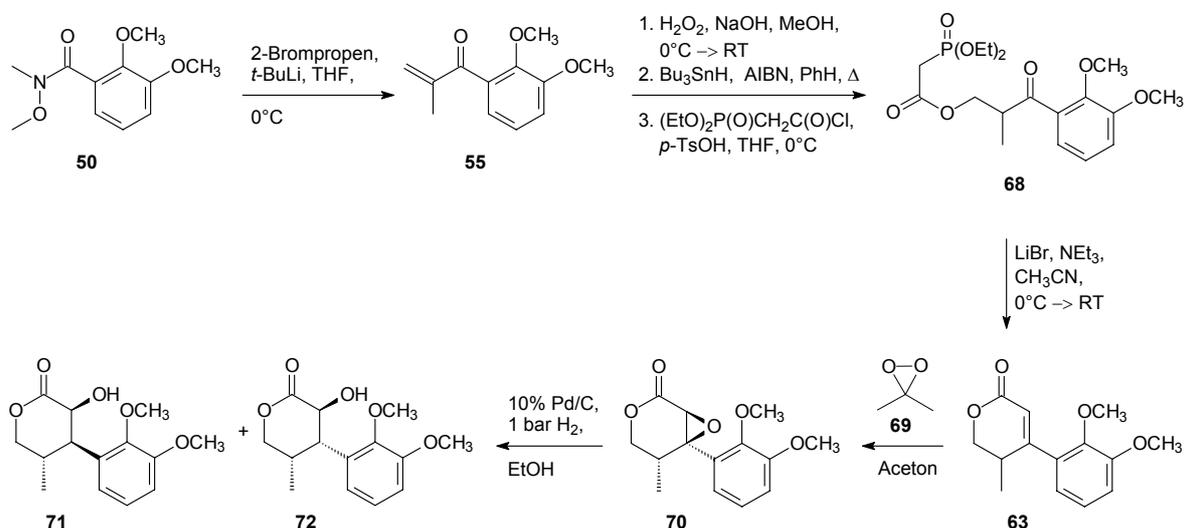
• (Z)-Selektive Darstellung des Lactons 22

Der ungesättigte Ester **42** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung kann selektiv durch Reaktion des von Ando entwickelten Horner-Emmons-Reagens **38** mit dem Aldehyd **41** hergestellt werden [(*Z*):(*E*) = 23:1]. Die Cyclisierung zum Lacton **22** gelingt in einer Ausbeute von 50% unter gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppe. 1,4-Additionen metallorganischer Nucleophile an die ungesättigten Verbindungen **42** bzw. **22** scheitern.

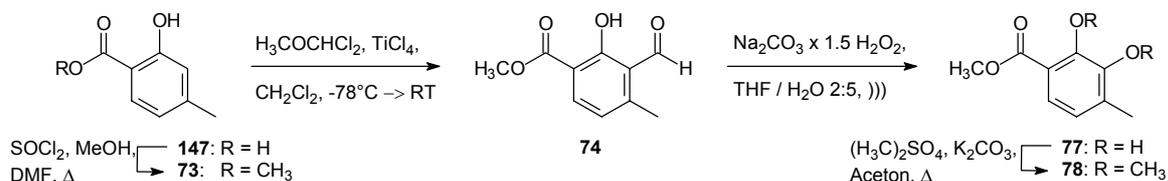


• Verknüpfung von Lacton und Arylring

Durch Reaktion von Weinreb-Amid **50** und 2-Brompropen wird das α,β -ungesättigte Keton **55** dargestellt, das in einer Sequenz aus Epoxidierung, regioselektiver radikalischer Oxiran-Öffnung und Veresterung in das Phosphonat **68** überführt wird. Eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion unter sehr milden Bedingungen führt zum ungesättigten Lacton **63**. Durch hoch diastereoselektive Epoxidierung erhält man **70**, das als Racemat in einer achtstufigen Synthese mit 41% Gesamtausbeute ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzoesäure zugänglich ist. Die hydrogenolytische Epoxid-Öffnung ergibt ein Gemisch der epimeren Modellverbindungen **71** und **72**.

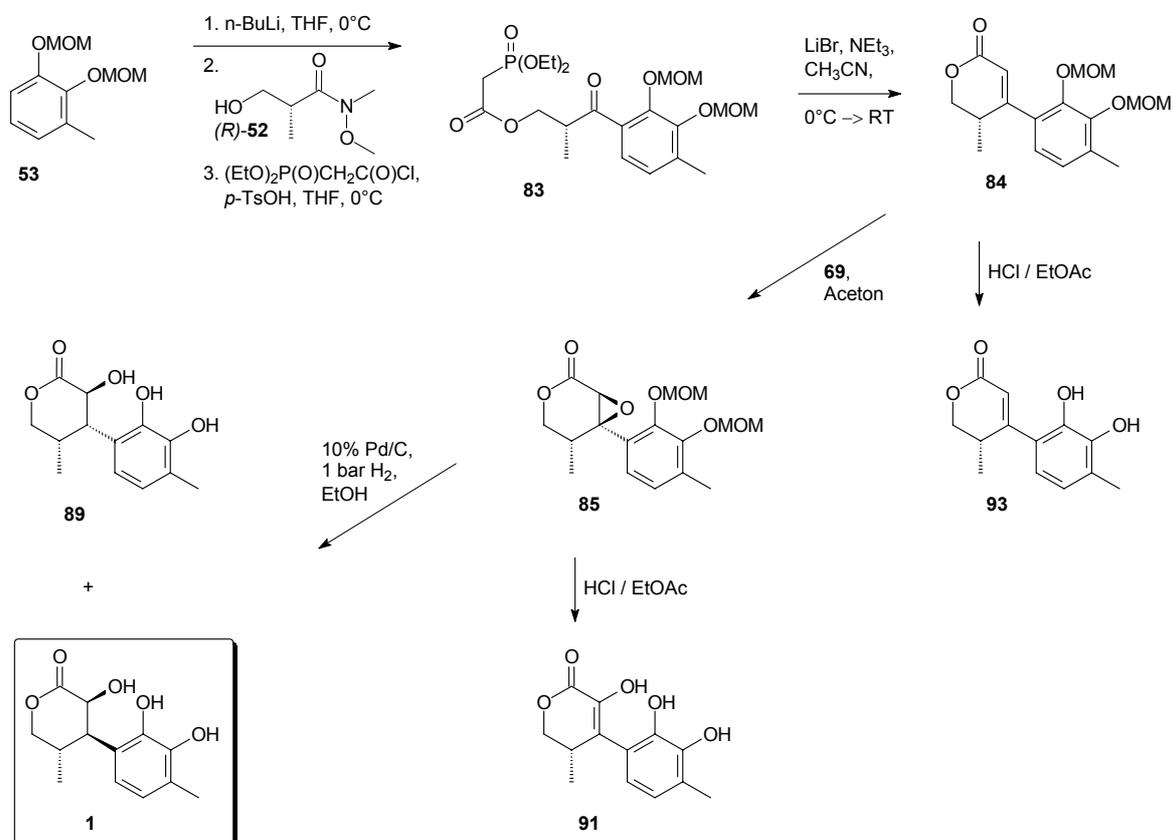


Der vollständig substituierte Baustein **78** kann in einer vierstufigen Sequenz und 46% Gesamtausbeute als Ausgangsmaterial für die oben beschriebene Synthese bereitgestellt werden.



• Synthese von Anhydrocalopin (**93**) und Dehydrocalopin (**91**)

Umsetzung des lithiierten MOM-geschützten Methylcatechols **53** mit dem literaturbekannten Weinreb-Amid (*R*)-**52** und anschließende Veresterung liefert das Phosphonat **83**. Dieses entspricht dem Intermediat **68** aus der Modellsynthese, trägt aber bereits den vollständig substituierten Aromaten und besitzt die stereochemische Information des Edukts (*R*)-**39** (chiral pool). Die Reaktionsbedingungen für die intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion zum zentralen Zwischenprodukt **84** sowie die diastereoselektive Darstellung des Epoxids **85** können von der Modellstudie direkt übertragen werden. Abspaltung der MOM-Schutzgruppen in **84** ergibt Anhydrocalopin (**93**), das ausgehend von 3-Methylcatechol in einer Gesamtausbeute von 14% über fünf Stufen dargestellt werden kann.



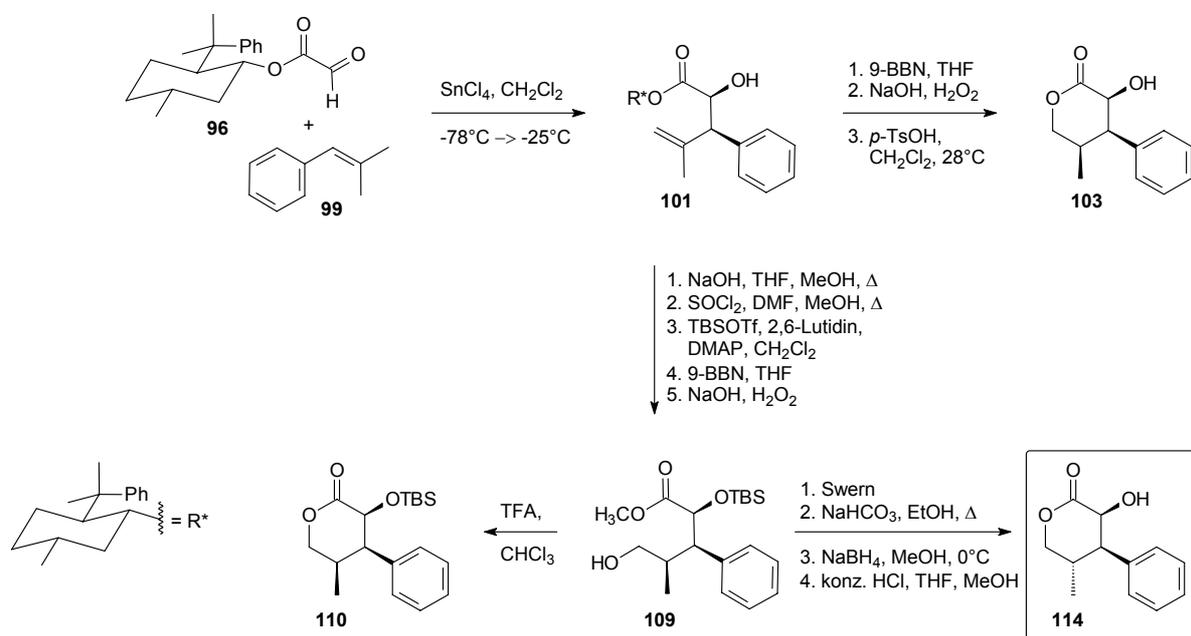
Umlagerung des Epoxids **85** bei gleichzeitiger Entschützung führt zu Dehydrocalopin (**91**), das als Enol vorliegt. Die Synthese von Dehydrocalopin (**91**) gelingt über sechs Stufen in einer Ausbeute von 13%.

Nach Öffnung des Epoxids **85** in Benzylposition wird der Naturstoff **1** im Gemisch mit seinem β -Epimeren **89** erhalten. Calopin (**1**) kann massenspektroskopisch sowie durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nachgewiesen werden.

• **Synthese von (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (114)**

In einem neuen, vollständig veränderten Syntheseweg wird die Stereochemie des substituierten Lactons nicht in Bezug zur γ -Methylgruppe erstellt, sondern im Zuge einer auxiliargesteuerten En-Reaktion bei der Knüpfung der Bindung zwischen C_α und C_β aufgebaut. Diese Strategie führt zur erwünschten Relativkonfiguration des δ -Lactons.

Die Reaktion von Phenylmenthylglyoxylat **96** mit dem Styrolderivat **99** liefert selektiv den α -Hydroxyester **101**, dessen absolute Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wird. Nach Hydroborierung des Homoallylalkohols **101** und Cyclisierung wird ausschließlich das unerwünschte all-*cis*-Lacton **103** in einer Gesamtausbeute von 51% über drei Syntheseschritte erhalten. Die Konfiguration wird durch eine Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt.



Um auszuschließen, daß das sterisch anspruchsvolle Auxiliar den stereochemischen Verlauf der Hydroborierung beeinflusst, wird **101** in den entsprechenden Methyl ester umgewandelt und nach Schützen des sekundären Alkohols erneut einer Hydroborierung unterzogen. Wiederum verläuft die Reaktion hoch diastereoselektiv, es wird nur der Alkohol **109** gebildet. Behandlung von **109** mit Trifluoressigsäure führt zum all-*cis*-Lacton **110**, das zu **103** entschützt werden kann. Das Scheitern

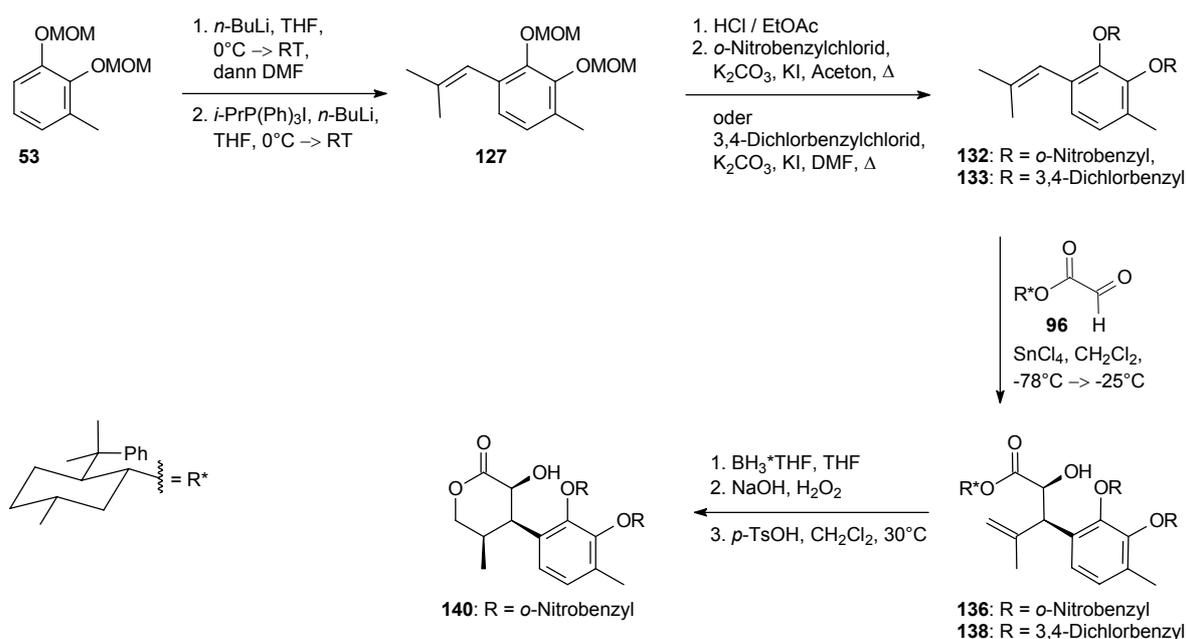
sämtlicher Korrekturversuche bei der Hydroborierung macht eine Epimerisierung in γ -Position nach Oxidation des primären Alkohols **109** zum Aldehyd notwendig. Bei der anschließenden Reduktion des Epimerengemisches mit Natriumborhydrid cyclisiert das gewünschte Epimer sofort, während der diastereomere Alkohol zurückgewonnen werden kann. Abspaltung des Silylethers liefert (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (**114**). Die Gesamtausbeute an **114** beläuft sich auf 11% über neun Stufen ausgehend von Glyoxylat **96** und Styrol **99**.

• **Darstellung des vollständig substituierten α -Hydroxyesters **138** als Schlüssel-Intermediat der Calopin-Synthese sowie des all-*cis*-Lactons **140****

Nach der Darstellung der wichtigen Modellverbindung **114** wird eine Methode zur Einführung des vollständigen aromatischen Substitutionsmusters von Calopin ausgearbeitet. Die Grundlage hierfür bietet die *ortho*-Lithierung des MOM-geschützten Methylcatechols **53**. Formylierung mit DMF gefolgt von einer Wittig-Reaktion führt zum Styrolerivat **127**, das nach einem Wechsel der Catechol-Schutzgruppen für die En-Reaktion zur Verfügung steht.

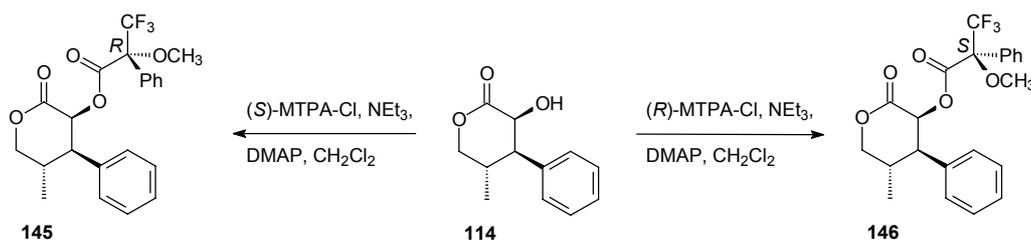
Innerhalb einer Versuchsreihe weisen sowohl der *ortho*-Nitrobenzylether **132** als auch der 3,4-Dichlorbenzylether **133** die geforderte Stabilität zur Durchführung der En-Reaktion auf. **133** sollte im Unterschied zur Nitroverbindung **132** bei den nachfolgenden Schritten aber zu weniger Nebenreaktionen neigen und bietet zudem die Möglichkeit, am Ende der Synthese unter milden Bedingungen abgespalten werden zu können. Der α -Hydroxyester **138** kann ausgehend von 3-Methylcatechol (**79**) in einer Ausbeute von 30% über sechs Reaktionsschritte hergestellt werden (analog **136** in 33%).

Die Hydroborierung von **136**, gefolgt von einer Cyclisierung, führt zum all-*cis*-Lacton **140**.



- **Aufklärung der Absolutkonfiguration der Calopine**

Mit dem Modell (2*S*,3*R*,4*S*)-**114** als Vergleichsverbindung bekannter Konfiguration ermöglicht die Hochfeld-FT-NMR-Variante der Mosher-Methode die Aufklärung der Absolutkonfiguration von Calopin (**1**). Hierfür werden aus **114** die diastereomeren MTPA-Ester **145** und **146** hergestellt und die ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmten Differenzen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta$ -Werte) mit denen der entsprechenden Calopin-Derivate verglichen. Eine gute Übereinstimmung der $\Delta\delta$ -Werte bestätigt die (2*S*,3*R*,4*S*)-Konfiguration der Calopine und Cyclocalopine.



Einen weiteren, unabhängigen Nachweis zur Bestimmung der Absolutkonfiguration liefert der Vergleich der CD-Spektren von (+)-Calopin (**1**) und (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (**114**). Die Ergebnisse der Mosher-Untersuchungen werden bestätigt. Den Calopinen wird endgültig die (2*S*,3*R*,4*S*)-Konfiguration zugeordnet.

II. EINLEITUNG

1. INHALTSSTOFFE AUS PILZEN DER GATTUNG *BOLETUS*

1.1 Strukturaufklärung der Calopine und Cyclocalopine

Aus den bitter schmeckenden Röhrlingen *Boletus coniferarum*, *B. radicans*, *B. calopus*, *B. rubripes* und *B. peckii* wurden von Dasenbrock,^[1] Hellwig^[2] und Kahner^[3, 4] mit den Calopinen eine Gruppe neuartiger, hoch oxidierter Naturstoffe isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Sie stellen eine Naturstoffklasse mit strukturellen Besonderheiten dar, für die es in der Natur keine vergleichbaren Beispiele gibt.^a

Gemeinsames Strukturelement aller Calopine ist ein α -Hydroxy/Alkoxy- δ -Lacton mit drei Stereozentren. Calopin (**1**) und *O*-Acetylcalopin (**2**) besitzen zudem einen selten vorkommenden *ortho*-Methylcatechol-Substituenten, der biosynthetisch aus dem Cyclohexenonring von Cyclocalopin A (**3**) entstehen sollte. In den Cyclocalopinen sind eine Acetalfunktion sowie ein Spirozentrum als charakteristische Strukturmerkmale anzutreffen.

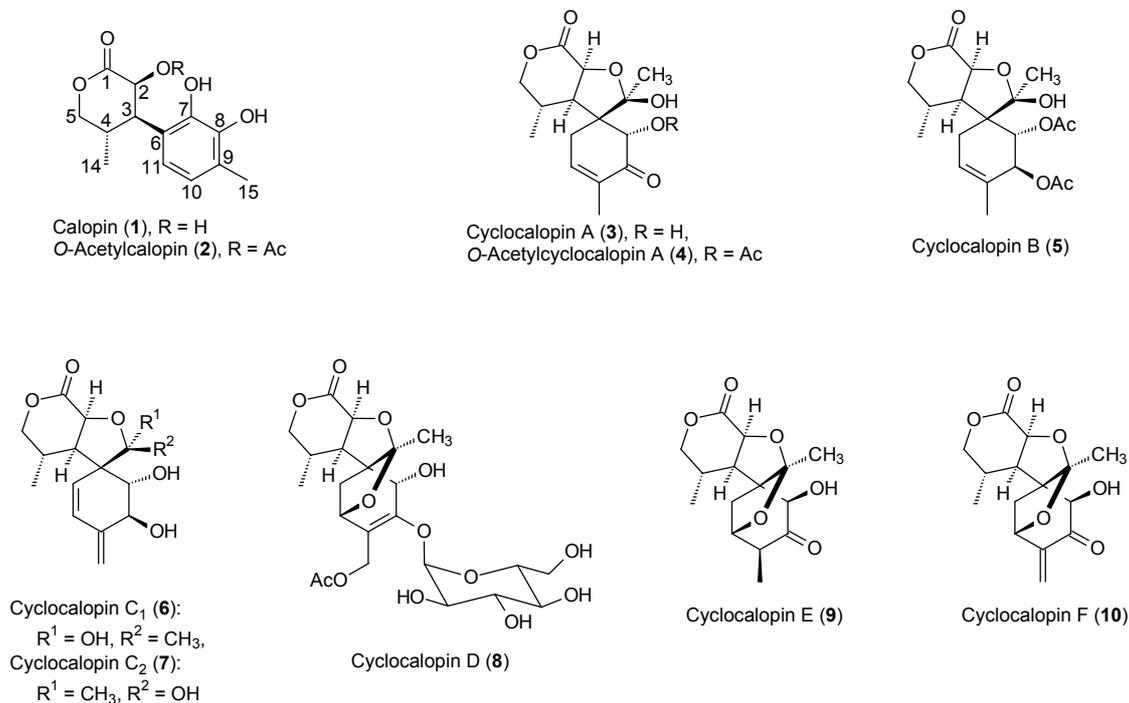


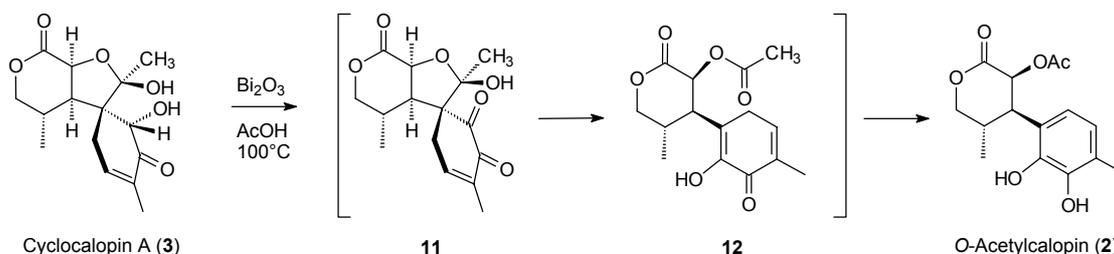
Abbildung 1. Übersicht über die Naturstoffklasse der Calopine.

^a Eine Übersicht über Naturstoffe mit einzelnen strukturellen Gemeinsamkeiten zu den Calopinen findet sich bei Hellwig.^[2]

Dasenbrock^[1] isolierte die neuartigen δ -Lactone Calopin (**1**) und *O*-Acetylcalopin (**2**) aus Fruchtkörpern von *B. coniferarum* und formulierte Strukturvorschläge.^b Für das durch eine Geschmacksprobe als Bitterstoff identifizierte *O*-Acetylcyclocalopin A (**4**) wurden Teilstrukturen ermittelt. Hellwig^[2] konnte daneben aus *B. coniferarum*, *B. radicans* und *B. calopus* die Inhaltsstoffe Cyclocalopin A-D (**3**, **5-8**) isolieren und die Strukturen von **1-8** aufklären. Kahner^[3] wies durch HPLC-Vergleichsuntersuchungen in den Rohextrakten der bitter schmeckenden amerikanischen Röhrlinge *B. rubripes* und *B. peckii* die bekannten Sekundärmetabolite Calopin (**1**), *O*-Acetylcalopin (**2**), Cyclocalopin A (**3**), *O*-Acetylcyclocalopin A (**4**), Cyclocalopin B (**5**) und Cyclocalopin D (**8**) nach. Zusätzlich wurden aus Fruchtkörpern von *B. radicans* die bisher unbekannten Naturstoffe Cyclocalopin E (**9**) und Cyclocalopin F (**10**) isoliert und charakterisiert. Cyclocalopin E (**9**) konnte in den Röhrlingsarten *B. coniferarum*, *B. calopus*, *B. rubripes* und *B. peckii* nachgewiesen werden.

1.2 Relativkonfiguration der Calopine

Die Relativkonfiguration von Cyclocalopin A (**3**) konnte von Hellwig^[2] durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden. Die relative Stereochemie der anderen bekannten Sekundärmetabolite wurde durch NOESY-Experimente ermittelt und steht im Einklang mit den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalyse.^[2, 3] Die *in vitro*-Transformation von Cyclocalopin A (**3**) zu *O*-Acetylcalopin (**2**) stellt den Zusammenhang zwischen den Spiroverbindungen und den δ -Lactonen Calopin (**1**) und *O*-Acetylcalopin (**2**) her (Schema 1).^[2]



Schema 1. *In vitro*-Transformation von **3** zu **2**.^[2]

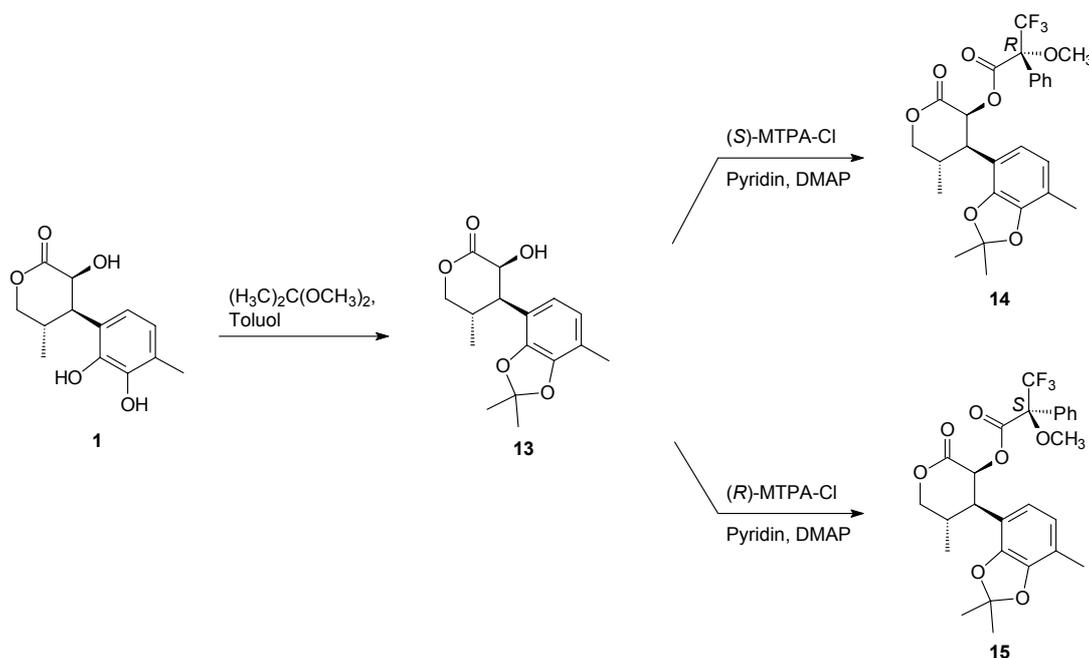
Als Mechanismus für diese Reaktion wird nach der Oxidation der α -Hydroxygruppe von Cyclocalopin A (**3**) zum 1,2-Diketon **11** eine Retro-Aldol-Reaktion vorgeschlagen. Die Bildung der Acetat-einheit geht also mit der C–C-Bindungsspaltung im Fünfring einher. Als instabile Zwischenstufe wird das Cyclohexadienon **12** postuliert, das aufgrund der Bildung eines resonanzstabilisierten aromatischen Systems zum *O*-Acetylcalopin (**2**) tautomerisiert.^[2]

^b Die bei Dasenbrock verwendeten Namen wurden mittlerweile wie folgt ersetzt: Coniferon A = *O*-Acetylcyclocalopin A (**4**), Coniferon B = Calopin (**1**), Coniferon C = *O*-Acetylcalopin (**2**).^[2]

1.3 Untersuchungen zur Absolutkonfiguration der Calopine

In der Arbeitsgruppe von Bringmann wurden von Kraus^[5] die CD-Spektren von Calopin (**1**) und Cyclocalopin A (**3**) berechnet und mit den experimentellen Daten von Hellwig^[2] verglichen. Diese Untersuchungen führten zur Festlegung der Absolutkonfiguration von Calopin (**1**) als (2*R*,3*S*,4*R*) sowie von Cyclocalopin A (**3**) als (2*R*,3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,12*S*).^[2]

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Kahner.^[3] Die absolute Konfiguration von Calopin (**1**) wurde mit Hilfe der Hochfeld-FT-NMR-Anwendung der Mosher-Methode^[6, 7] nach Kakisawa^[8, 9] bestimmt. Kahner^[3] gelang es, (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester von Calopin herzustellen (Schema 2).



Schema 2. Darstellung des (*R*)-MTPA-Esters **14** bzw. des (*S*)-MTPA-Esters **15** aus Calopin (**1**).^[3]

Hierfür wurde das Catechol **1** zunächst als Acetonid **13** geschützt und anschließend mit den Säurechloriden (*S*)-(+)-MTPA-Cl bzw. (*R*)-(–)-MTPA-Cl zu den entsprechenden Estern **14** bzw. **15** umgesetzt. Aus der Analyse der ¹H-NMR-Spektren der diastereomeren (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester **14** und **15** ergibt sich dann für Calopin (**1**) die Absolutkonfiguration (2*S*,3*R*,4*S*).

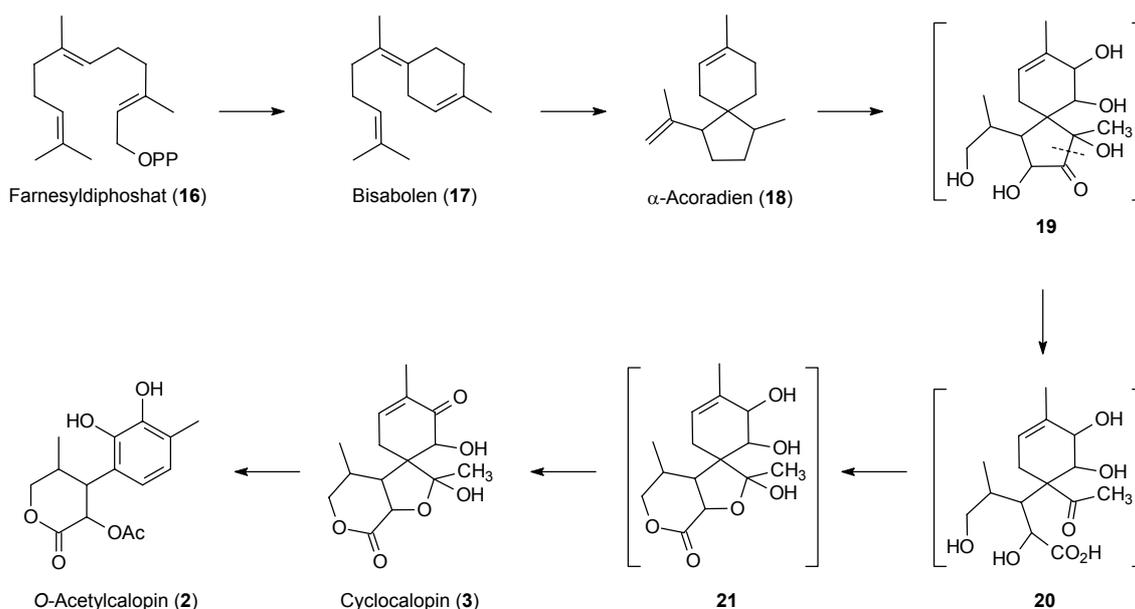
Diese widersprüchlichen Ergebnisse ließen bisher keine eindeutige Zuordnung der Absolutkonfiguration der Calopine zu.

1.4 Weiterführende Betrachtungen

Die Calopine stellen eine bisher unbekannte Verbindungsklasse dar. Weder in marinen noch in terrestrischen Organismen lassen sich Analogien zu diesen neuen Sekundärmetaboliten finden.

Untersuchungen zur Biosynthese führten noch nicht zum Erfolg.^[2, 3] Die Verfütterungsexperimente mit all-¹³C-markierten Fetten, [1-¹³C]Acetat, [2-¹³C]Acetat, [1,2-¹³C₂]Acetat, [1-¹³C]Glucose, [2-¹³C]Glucose, [all-¹³C]Glucose, [2-¹³C]Mevalonolacton und [3-¹³C]Tyrosin × HCl an Fruchtkörpern von *Boletus radicans* sowie von [3-¹³C]Alanin an *B. calopus* verliefen erfolglos.^[2, 3]

Es wird vermutet, daß die Naturstoffe in den Pilzen ausgehend von den Acoranen gebildet werden (Schema 3).^[10] Die Biosynthese von α -Acoradien (**18**) aus Farnesyldiphosphat (**16**) beinhaltet Bisabolen (**17**) als wichtige Zwischenstufe. Die postulierten Intermediate **19**, **20** und **21** wurden noch nicht nachgewiesen. Eine Umwandlung von α -Acoradien (**18**) in die Calopine über mehrere Oxidationsschritte ist denkbar.^[2, 10]



Schema 3. Vorschlag zur Biosynthese der Calopine ausgehend von Farnesyldiphosphat.^[10]

Die von Hellwig^[2] durchgeführte synthetische Umwandlung von Cyclocalopin A (**3**) zu *O*-Acetylclopin (**2**) führt zum postulierten biosynthetischen Zusammenhang von Spiroverbindungen und den Catecholen.^[2] Möglicherweise erlaubt diese Reaktion *in vivo* einen metabolischen Abbau der bitter schmeckenden Cyclocalopine zu den geschmacksneutralen Calopinen **1** und **2**. Die biologische Wirkung der Verbindungen ist ungeklärt, sie könnten aber als chemische Abwehrstoffe dienen. Einen Hinweis darauf liefert Cyclocalopin D (**8**). Der glucosylierte Metabolit könnte eine Lagerform sein, die leicht hydrolysieren und nach Umwandlung in die bitteren Cyclocalopine eine Schutzfunktion übernehmen kann. Über einen weiteren Abbau zu den Catecholen **1** und **2** könnte eine Entgiftung stattfinden.

Aus 30 g lyophilisierten Fruchtkörpern von *Boletus coniferarum* können 12 mg Calopin (**1**) isoliert werden.^[1] Eine Kultivierung der Pilze ist bislang nicht möglich. Die Sekundärmetaboliten können daher nicht jederzeit erhalten werden. Durch eine Totalsynthese sollte es möglich sein, die Verbindungen in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Gleichzeitig könnte die Absolutkonfiguration dieser Verbindungsklasse aufgeklärt und genügend Material für spätere biologische Tests bereitgestellt werden.

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2. AUFGABENSTELLUNG

In den bisherigen Arbeiten von Dasenbrock,^[1] Hellwig^[2] und Kahner^[3] wurden Inhaltsstoffe aus *Boletus coniferarum*, *B. radicans*, *B. calopus*, *B. rubripes* und *B. peckii* in ihrer Struktur aufgeklärt. Die relative Konfiguration der Calopine und Cyclocalopine konnte eindeutig bestimmt werden, wogegen die Aufklärung der Absolutkonfiguration zu bislang widersprüchlichen Ergebnissen führte.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, auf einem rein synthetischen Weg die absolute Konfiguration von Calopin eindeutig zu bestimmen. Aufgrund der stereochemischen Zusammenhänge von Calopinen und Cyclocalopinen kann mit der Darstellung einer Verbindung die absolute Stereochemie der gesamten Naturstoffklasse aufgeklärt werden.

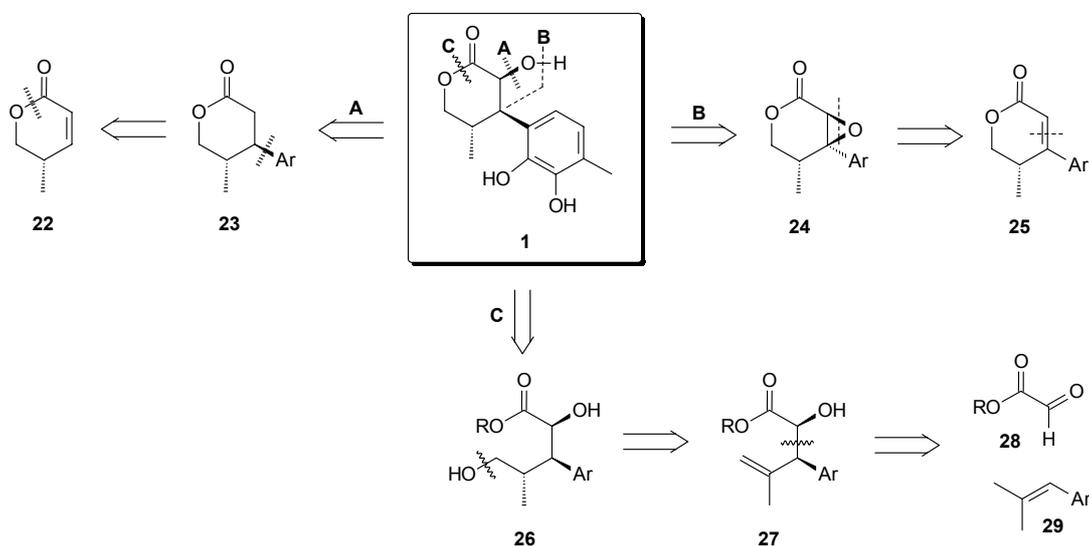
3. RETROSYNTHESE

In Ermangelung strukturell verwandter Naturstoffe müssen für einen Zugang zu dieser Verbindungsklasse neue Synthesestrategien ausgearbeitet werden. Calopin ist somit ein herausforderndes und reizvolles Synthesziel. Einerseits muß für den aromatischen Rest mit einem ungewöhnlichen *ortho*-Methylcatechol-Substitutionsmuster ein Syntheseweg entwickelt werden. Andererseits besitzt Calopin innerhalb seines δ -Lactons als Strukturmotiv eine Stereotriade^[11] mit drei aufeinander folgenden Stereozentren. Es ist zu vermuten, daß sich diese im Verlauf der Synthese gegenseitig beeinflussen. Bei den geplanten Arbeiten soll der Einfluß eines Stereozentrums auf die später zu erzeugenden untersucht werden. Je nach Reihenfolge, in der die Asymmetriezentren aufgebaut werden, sollten Manipulationen an der Relativkonfiguration des Lactons möglich sein.^c

Diese Arbeit gliedert sich in drei grundlegend verschiedene Synthesemöglichkeiten zum Aufbau des Lactons, die im Hinblick auf den aromatischen Substituenten noch einmal unterteilt werden. Im folgenden wird ein kurzer retrosynthetischer Überblick über die unterschiedlichen Strategien gegeben. Zu Beginn eines jeden Kapitels wird die entsprechende Retrosynthese detailliert besprochen.

^c Die in dieser Arbeit beschriebenen δ -Lactone werden als Valerolactone (und nicht als Tetrahydropyranone) benannt und numeriert. Entsprechend wird mit den α,β -ungesättigten δ -Lactonen verfahren, die als 2,3-Didehydrovalerolactone (und nicht als 5,6-Dihydropyranone) benannt werden. Der Grund hierfür ist eine wünschenswerte einheitliche Numerierung der Gerüstkohlenstoffatome (und Asymmetriezentren) sowohl in Naturstoff und Syntheseprodukten als auch in offenkettigen und cyclischen Verbindungen.

- Retrosynthese A zeigt den wohl offensichtlichen Weg zur Darstellung von Calopin (**1**) (Schema 4). Die Alkoholeinheit soll als letzte funktionelle Gruppe durch stereoselektive α -Hydroxylierung von **23** eingeführt werden. Lacton und aromatischer Substituent werden zuvor durch eine Michael-Addition verknüpft. Dabei sollte die Methylgruppe die Rückseite des α,β -ungesättigten Lactons **22** abschirmen und zur *trans*-Konfiguration in **23** führen. Das δ -Lacton **22** sollte durch Lactonisierung des literaturbekannten entsprechenden (*Z*)-Olefins erhalten werden, das ausgehend von (*R*)-3-Hydroxyisobuttersäuremethylester (chiral pool) dargestellt werden kann.
- In Retrosynthese B soll die α -Hydroxygruppe von **1** durch eine regioselektive, reduktive Öffnung des Oxirans **24** eingeführt werden. Die Reduktion in Benzylposition unter Inversion führt zugleich zum Aufbau der gewünschten Relativkonfiguration zwischen C_α und C_β . Die Epoxidierung des α,β -ungesättigten δ -Lactons **25** sollte aufgrund des Einflusses der Methylgruppe auf der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen. Im Unterschied zu Weg A sind Lacton und Arylrest schon auf der Stufe der ungesättigten Verbindung miteinander verknüpft. Den Schlüsselschritt dieser Sequenz stellt eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion dar, die zum δ -Lacton **25** führt. Das hierfür erforderliche Phosphonat sollte sowohl auf racemischem Weg als auch über eine chiral pool Synthese hergestellt werden können. Beide Sequenzen unterscheiden sich im Zugang zum aromatischen Substituenten und werden deshalb erst zu Beginn von Kapitel 5 besprochen.



Schema 4. Retrosynthesen A, B und C von Calopin (**1**).

- Retrosynthetische Lactonöffnung (Weg C) führt zum primären Alkohol **26**. Dieser soll durch Hydroborierung des Homoallylalkohols **27** unter gleichzeitigem Aufbau des Stereozentrums an γ -Position erhalten werden. Den Schlüsselschritt stellt die Synthese des Homoallylalkohols **27** dar. Eine auxiliargesteuerte *En*-Reaktion des Glyoxylats **28** mit dem Olefin **29** soll zur diastereo-

selektiven Knüpfung der C_α-C_β-Bindung führen. Zur Herstellung des notwendigen Styrol-Derivats **29** wird auf Kapitel 8 verwiesen.

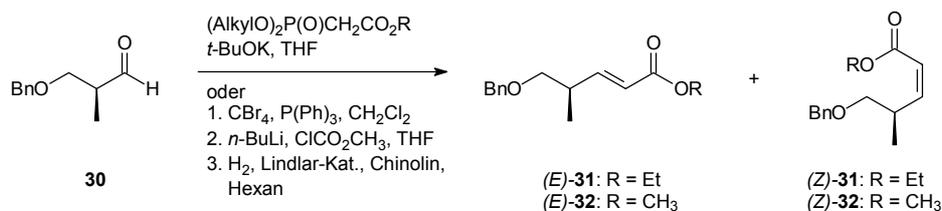
In der folgenden Diskussion der Ergebnisse wird auf eine ausführliche Beschreibung allgemein bekannter Synthesen zur Darstellung von Ausgangsverbindungen verzichtet. Es werden ausschließlich neu entwickelte Synthesekonzepte behandelt, die einen Zugang zu den Calopinen eröffnen.

4. SYNTHESWEG A

Das α,β -ungesättigte Lacton **22** stellt das für eine Michael-Reaktion erforderliche Ausgangsmaterial zum Aufbau von **23** dar (Schema 4). Es soll über eine Lactonisierung des entsprechenden Esters mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung erhalten werden. Ausgehend von 3-Hydroxyisobuttersäuremethyl-ester sollte man nach Schützen des primären Alkohols, Reduktion des Esters zum Aldehyd und Wittig-Reaktion zum Alken gelangen. Bei dieser Vorgehensweise muß auf die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung Wert gelegt werden, damit anschließend eine Cyclisierung zum Sechsring möglich ist.

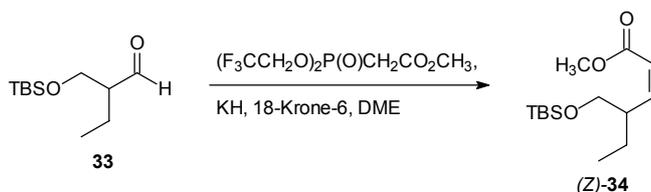
4.1 Darstellung von Lacton **22**

Die Horner-Emmons-Variante der Wittig-Reaktion ist eine oft genutzte Methode zur Darstellung von ungesättigten Estern. Allerdings besitzen die erhaltenen Olefine meist (*E*)-Konfiguration.^[12] Kishi^[13] gelangt mit einer Horner-Emmons-Reaktion unter Verwendung von (Diisopropylphosphono)essigsäureethylester und *t*-BuOK als Base zum hier unerwünschten Produkt (*E*)-**31** [(*E*):(*Z*) = 60:1, Schema 5]. (*Z*)-**32** wird unter Einsatz von (Dimethylphosphono)essigsäuremethylester unter identischen Bedingungen erhalten [(*E*):(*Z*) = 1:3]. Die erreichte Selektivität ist für die beabsichtigten Zwecke allerdings zu niedrig. Eine Anwendung der Corey-Fuchs-Methode^[14] über Homologisierung des Aldehyds und nachfolgende Reduktion des zwischenzeitlich erhaltenen Acetylens führt zwar ausschließlich zum Alken (*Z*)-**32**, erfordert aber eine dreistufige Synthesesequenz und wird aus diesen Gründen ausgeschlossen.^[13]



Schema 5. Darstellung der Olefine **31** und **32** nach Kishi.^[13]

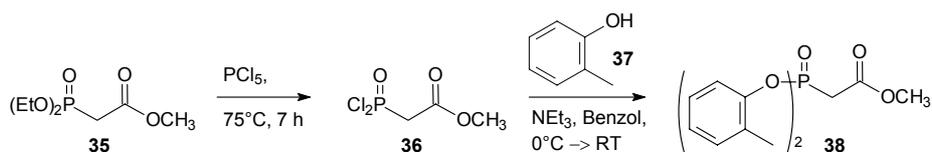
Fukumoto et al.^[15] wenden die Methode von Still^[16] unter Verwendung von [Bis(2,2,2-trifluorethyl)-phosphono]essigsäuremethylester zur selektiven Synthese des Alkens (*Z*)-**34** an (Schema 6). Ein entscheidender Nachteil der Methode ist jedoch die Verwendung von fünf Äquivalenten Kronenether zu Beginn einer geplanten Synthese, was hohe Kosten verursacht.



Schema 6. Synthese des Olefins **34** nach Fukumoto.^[15]

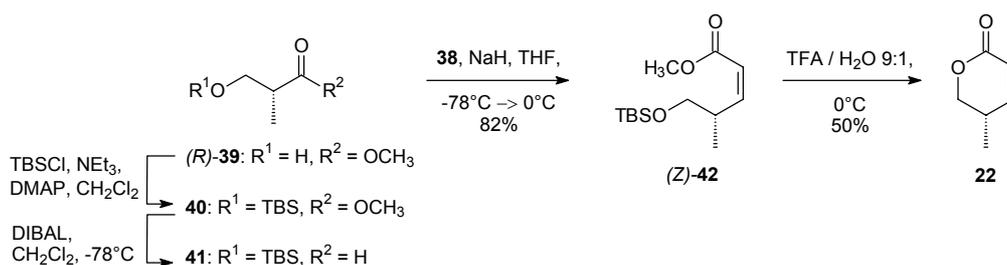
Zur Vermeidung der oben genannten Nachteile bei der Olefinierung werden die neuen Horner-Emmons-Reagenzien von Ando^[17, 18] verwendet. Diese Methode sollte hinsichtlich Ausbeute, gewünschter Selektivität und Kosten bei größeren Ansätzen erfolgversprechend sein. Die Reaktion von Aldehyden mit (Diarylphosphono)essigsäureestern liefert die gewünschten (*Z*)- α,β -ungesättigten Ester mit einer Selektivität von 93-99%.

(Diarylphosphono)essigsäureester wie z.B. **38** werden ausgehend von (Diethylphosphono)essigsäureester **35** unter Verwendung von PCl_5 und des entsprechenden Phenols **37** hergestellt (Schema 7).^[17]



Schema 7. Darstellung von Horner-Emmons-Reagens **38** nach Ando.^[17]

Der als Ausgangsmaterial für eine Olefinierung benötigte literaturbekannte Aldehyd **41** wird nach Schützen des primären Alkohols (*R*)-**39** mit TBSCl und Reduktion von **40** mit DIBAL erhalten (Schema 8).^[19] Die Horner-Emmons-Reaktion von **41** mit dem Ando-Phosphonat **38**^[17] unter Verwendung von Natriumhydrid als Base liefert selektiv den gewünschten ungesättigten Ester (*Z*)-**42**^[20] (82%). Auf diese Weise wird überwiegend das (*Z*)-Isomer erhalten [(*Z*):(*E*) = 23:1]. Eine Abspaltung des Silylethers in (*Z*)-**42** unter Standardbedingungen mit TBAF gelingt nicht.^[15] Stattdessen führt die saure Hydrolyse von (*Z*)-**42** in einem Gemisch aus Wasser und TFA (1:9) direkt zum α,β -ungesättigten δ -Lacton **22** (50%).



Schema 8. Synthese von Lacton **22**.

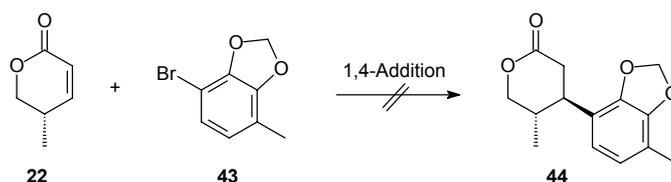
Während im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*Z*)-**42** das Signal der Methylenprotonen 5-H bei δ_{H} 3.53 (überlagert) erscheint, erfolgt bei Ringschluß und damit der Acylierung der primären Alkoholfunktion eine deutliche Verschiebung nach tiefem Feld. Die Signale der diastereotopen Protonen 5-H in **22** liegen bei δ_{H} 4.07 und 4.41.

4.2 Versuche zur Verknüpfung von aromatischem Rest und Lacton **22**

4.2.1 1,4-Addition von Cupraten

Durch 1,4-Addition von metallorganischen Kohlenstoffnucleophilen an α,β -ungesättigte Ester können gesättigte β -substituierte Verbindungen hergestellt werden. Neben Lithium- und Grignard-Verbindungen eignen sich besonders Cuprate für die Durchführung dieser Michael-Reaktionen. Bei den Cupraten als Reaktionspartner eröffnen sich durch die Verwendung von Homocupraten R_2CuLi , Heterocupraten $\text{RR}'\text{CuLi}$ oder Cyanocupraten höherer Ordnung $\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$ mehrere Möglichkeiten, die Reaktivität zu steuern.^[21-24] Dies ist für die geplante Umsetzung des Lactons **22** von Bedeutung, da es bei den als Michael-Akzeptoren verhältnismäßig unreaktiven α,β -ungesättigten Estern zu Konkurrenzreaktionen an der Carbonylgruppe kommen kann.^[25] In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele zur Addition von Aryl-Cupraten an ungesättigte δ -Lactone.^[26, 27]

Zur Darstellung der angesprochenen Cuprate wird die Modellverbindung Phenyllithium verwendet. Daneben werden nach Lithiierung des literaturbekannten 4-Bromtoluols **43**^[28] mit *n*-Butyllithium die entsprechenden Cuprate hergestellt (Schema 9). Anschließend soll durch Zugabe des α,β -ungesättigten Lactons **22** zum Reaktionsgemisch die Knüpfung der C–C-Bindung erfolgen.



Schema 9. Versuche zur Synthese von Lacton **44** via 1,4-Addition.

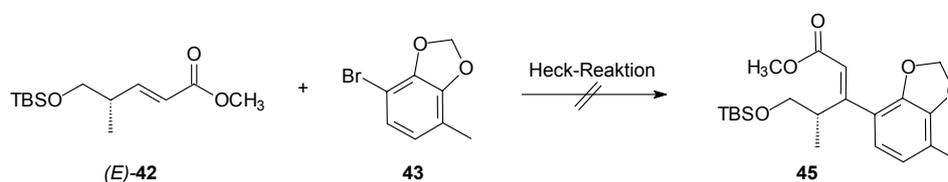
Weder bei Verwendung von Homocupraten oder Heterocupraten noch Cyanocupraten höherer Ordnung kann eine Bildung der erwünschten C–C-Bindung erreicht werden. Zusätzlich wird versucht, durch Zugabe der Lewis-Säuren Bortrifluorid^[29, 30] bzw. TMSCl ^[31-33] die Reaktivität des ungesättigten Lactons zu erhöhen. Auch in diesen Fällen mißlingt der Versuch, beide Ringsysteme miteinander zu verknüpfen.

4.2.2 Heck-Reaktion

Eine weitere Methode zur Kupplung von halogenierten Aromaten und Alkenen stellt die Heck-Reaktion dar. Nach oxidativer Addition des Halogenids an den Palladium(0)-Katalysator und Insertion der Alken-Komponente in das Palladiumhalogenid zerfällt die Palladium(II)-Zwischenstufe unter β -Hydrid-Eliminierung zum Alkenylaren. Diese *syn*-Eliminierung kann nur nach Drehung um die Achse der vormaligen Doppelbindung erfolgen.^[34] Führt man die Heck-Reaktion mit Sechsringen als Alken-Komponente durch, so ist eine Drehung aufgrund der Ringspannung unmöglich. Eine Hydrid-Eliminierung kann folglich nur unter Wanderung der Doppelbindung stattfinden. Um dennoch zum gewünschten Produkt zu gelangen, muß zur Darstellung von Calopin die Heck-Reaktion vor der Lactonisierung durchgeführt werden.

Zur Durchführung einer Kupplung des bromierten Aromaten **43**^[28] mit einem ungesättigten Ester wird aus den oben beschriebenen mechanistischen Gründen der Ester (*E*)-**42**^[20] benötigt, um **45** herzustellen (Schema 10). **45** sollte nachfolgend zum entsprechenden Lacton cyclisiert werden können.

Unter Standard-Bedingungen erfolgt bei Verwendung von Pd(OAc)₂, Triphenylphosphan und Triethylamin keine Reaktion.^[35-37] Buchwald^[38] beschreibt, daß eine Umsetzung der normalerweise reaktionsträgen β -substituierten α,β -ungesättigten Ester unter milden Bedingungen möglich ist. Aber auch mit dem phosphanfreien Katalysatorsystem bestehend aus Pd(OAc)₂ in Gegenwart von Methyl-(dicyclohexyl)amin sowie dem Phasentransferkatalysator Tetraethylammoniumchlorid wird das erwünschte trisubstituierte Olefin **45** nicht erhalten.



Schema 10. Versuche zur Synthese von **45** via Heck-Reaktion.

4.3 Schlußfolgerungen

Das α,β -ungesättigte Lacton **22** kann stereoselektiv in vier Schritten dargestellt werden. Zur Synthese des Olefins (*Z*)-**42** kommt eine neue Variante der Horner-Emmons-Reaktion zum Einsatz, bei der überwiegend das (*Z*)-Isomer erhalten wird [(*Z*):(*E*) = 23:1]. Die nachfolgende Kupplung von halogenierten Aromaten und Alkenen mit Übergangsmetallen ist unter den hier untersuchten Bedingungen nicht möglich. Der notwendige Aromat **43** ist bisher nicht in den erforderlichen Mengen zugänglich. Eine selektive Bromierung von 3-Methylcatechol, wie in der Literatur beschrieben,^[28] gelingt nicht. Das gewünschte Reaktionsprodukt **43** kann nur über eine aufwendige Trennung in schlechten Ausbeuten erhalten werden. Alternative Synthesemethoden für die benötigten Arylhalogenide standen

zum damaligen Zeitpunkt der Dissertation nicht zur Verfügung. Das Problem, den aromatischen Substituenten herzustellen, ist somit noch nicht gelöst.

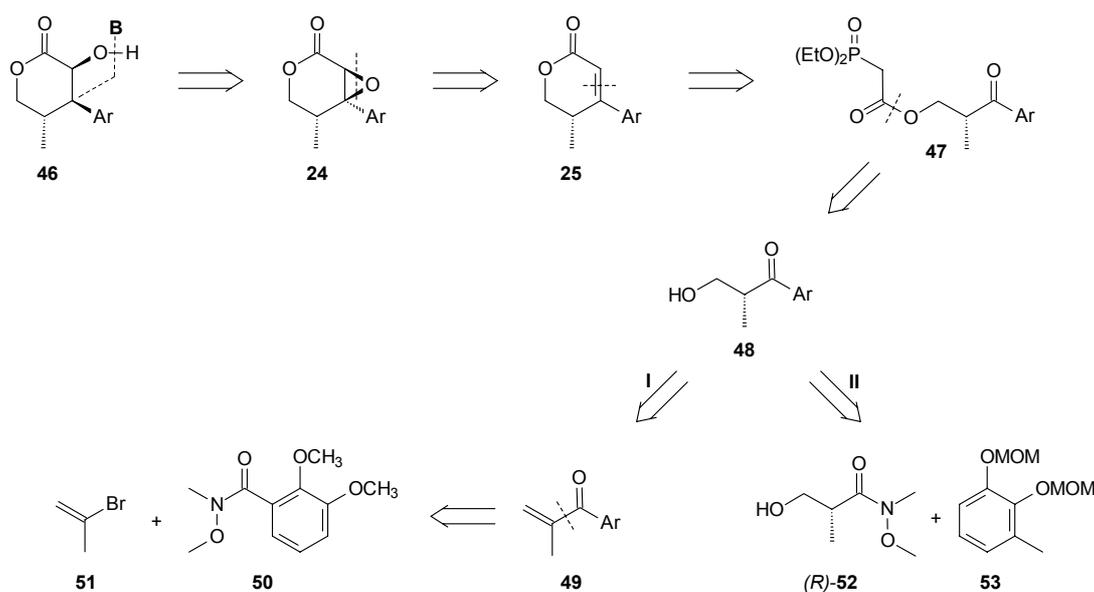
Eine veränderte Strategie sieht vor, die beiden Ringsysteme auf einem anderen Weg zu verknüpfen. Das spätere β -C-Atom des δ -Lactons soll von Anfang an in Form der Carboxylgruppe einer Benzoesäure eingeführt werden. Dieses Vorgehen macht eine Arylierung von Alkenen überflüssig.

5. RACEMISCHER SYNTHESWEG B.I

5.1 Retrosynthese

Eine grundlegende Änderung im Vergleich zur bisherigen Vorgehensweise ist, daß von einer Addition aromatischer Verbindungen an Alkene Abstand genommen wird. In den Überlegungen zur Retrosynthese hat dies zur Folge, daß das δ -Lacton **22** als Baustein keine Verwendung mehr findet, sondern der Lactonring erst nach Einbau des aromatischen Substituenten in ein offenkettiges Segment aufgebaut wird.

Zwei der drei Stereozentren in **46** sollen erst auf einer fortgeschrittenen Stufe der Synthese eingeführt werden (Schema 11). Retrosynthetische Bildung des Epoxids unter Inversion in Benzylposition liefert **24**. Dieses sollte durch Epoxidierung des ungesättigten Lactons **25** von der sterisch weniger gehinderten Seite erhalten werden können. Der Schlüsselschritt ist eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion, die zum δ -Lacton **25** führt. Das hierfür notwendige Phosphonat **47** soll durch Veresterung des Alkohols **48** dargestellt werden.



Schema 11. Retrosynthese B.

Für eine Synthese des Alkohols **48** gibt es zwei Möglichkeiten:

- I. Eine formale *anti*-Markovnikov-Hydratisierung des ungesättigten Ketons **49** sollte **48** als Racemat ergeben. Das Keton **49** soll aus 2-Brompropen (**51**) und dem Weinreb-Amid **50** als Modellverbindung hergestellt werden.
- II. Der zweite Zugang unterscheidet sich vom ersten darin, daß zur Darstellung des Ketons nicht das Olefin als metallorganische Komponente zum Einsatz kommt, sondern der Aromat. Die *ortho*-dirigierenden Eigenschaften der MOM-Schutzgruppe sollen zur regioselektiven

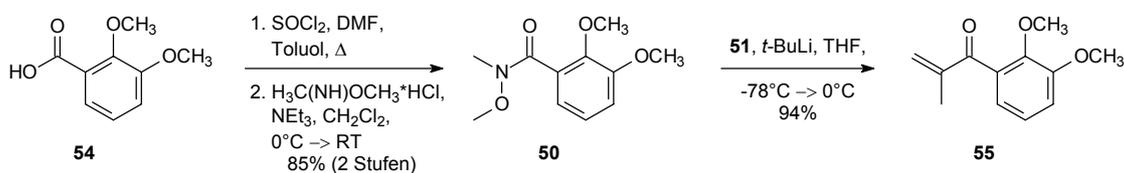
Lithiierung von **53** genutzt werden.^[39-41] Die Umsetzung mit dem literaturbekannten Weinreb-Amid (*R*)-**52**^[42] soll den enantiomerenreinen Alkohol **48** ergeben.

Die weiteren Synthesestufen ausgehend von Alkohol **48** sind für beide Strategien identisch. Dennoch ist es sinnvoll, die unterschiedlichen Vorgehensweisen I und II nacheinander in unabhängigen Kapiteln zu behandeln.

Ziel der Synthesestudie B.I ist es, die drei Stereozentren des Calopin-Gerüsts aufzubauen. Um das Vorgehen zu erleichtern, wird auf die Methylgruppe des aromatischen Substituenten verzichtet und die kommerziell erhältliche 2,3-Dimethoxybenzoesäure verwendet. Die Ergebnisse der Modellsynthese sollten ohne weiteres auf den Syntheseweg B.II übertragen werden können, da sowohl die sterischen als auch die elektronischen Verhältnisse in Modell und Naturstoff identisch sind.

5.2 Darstellung der C-3–C-5 Einheit

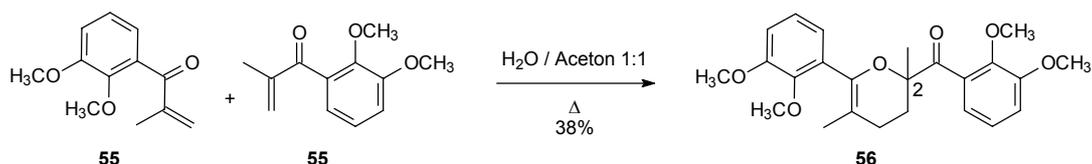
In den ersten Syntheseschritten soll die C-3–C-5-Einheit des δ -Lactons aufgebaut werden. Dabei findet Weinrebs Methode^[43] zur Darstellung von Ketonen aus Säureamiden Anwendung. Nach Umwandlung von **54** mit Thionylchlorid zum Säurechlorid wird das Weinreb-Amid **50** durch Umsetzung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid erhalten (85% über zwei Stufen, Schema 12). Lithiierung von 2-Brompropen (**51**) und Reaktion mit **50** führt zum ungesättigten Keton **55** (94%).



Schema 12. Darstellung des ungesättigten Ketons **55**.

5.3 Synthese des Alkohols **62**

Die einfachste Variante zur Hydratisierung von **55** besteht in der säure- oder basenkatalysierten Addition von Wasser an das Michael-System. Dabei sollte ein nucleophiler Angriff am β -C-Atom erfolgen und der primäre Alkohol entstehen.^[44-46] Allerdings läuft weder bei einer Umsetzung mit verdünnter Schwefelsäure, Kaliumcarbonat oder Lithiumhydroxid noch unter neutralen Bedingungen in einem Gemisch aus Acteon und Wasser die gewünschte Reaktion ab. Stattdessen wird das Hetero-Diels-Alder-Produkt **56** als Folge einer Dimerisierung von **55** gebildet (Schema 13). Dies wurde auch schon von Hoffmann^[45] an ähnlichen Systemen beobachtet.



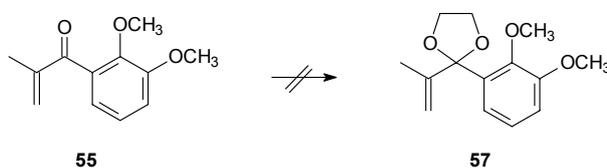
Schema 13. Dimerisierung von Keton **55**.

Mittels EI-MS kann $m/z = 412$ als Molekülmasse für **56** ermittelt werden, was der doppelten Molekülmasse der Ausgangsverbindung **55** entspricht. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt nur ein Signal, das einer Carbonylgruppe zugeordnet werden kann ($\delta_{\text{C}} 211.0$). Charakteristisch für das Dihydropyran **56** ist das quartäre Kohlenstoffatom C-2 bei $\delta_{\text{C}} 83.1$. Zwei Signale ($\delta_{\text{C}} 24.7, 31.1$) sind im aliphatischen Verschiebungsbereich zu beobachten. Sie entsprechen den Methylengruppen C-3 und C-4 des Dihydropyrans und sind im Edukt nicht vorhanden. Zusätzlich finden sich vier Signale für die Methoxygruppen ($\delta_{\text{C}} 55.8, 56.1, 60.9, 61.2$) und zwei für die Methylgruppen ($\delta_{\text{C}} 18.5, 38.5$).

Die Multipletts der Methylenprotonen erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum im Bereich von $\delta_{\text{H}} 1.79\text{-}2.55$, was wie die oben angeführten ^{13}C -Signale im Einklang mit Hoffmanns^[45] Daten ($\delta_{\text{H}} 1.75\text{-}2.43$) steht.

Eine direkte Einführung des primären Alkohols mittels Hydroborierung ist wahrscheinlich nicht möglich. Bei der Hydroborierung von ungesättigten Ketonen erfolgt normalerweise eine 1,4-Addition nach Wanderung der Alkylgruppe vom Bor.^[47, 48] Bei einem Hydroborierungsversuch von **55** mit 9-BBN ist neben Zersetzungsprodukten wiederum eine Dimerisierung unter Bildung von **56** zu beobachten.

Schützen des Ketons als Acetal soll diese Nebenreaktionen vermeiden (Schema 14). Unter Standardbedingungen zur Acetaldarstellung^[49] mit Ethylenglycol, *para*-Toluolsulfonsäure als Katalysator und Molsieb entsteht anstelle des Dioxolans **57** erneut das Dihydropyran **56**.

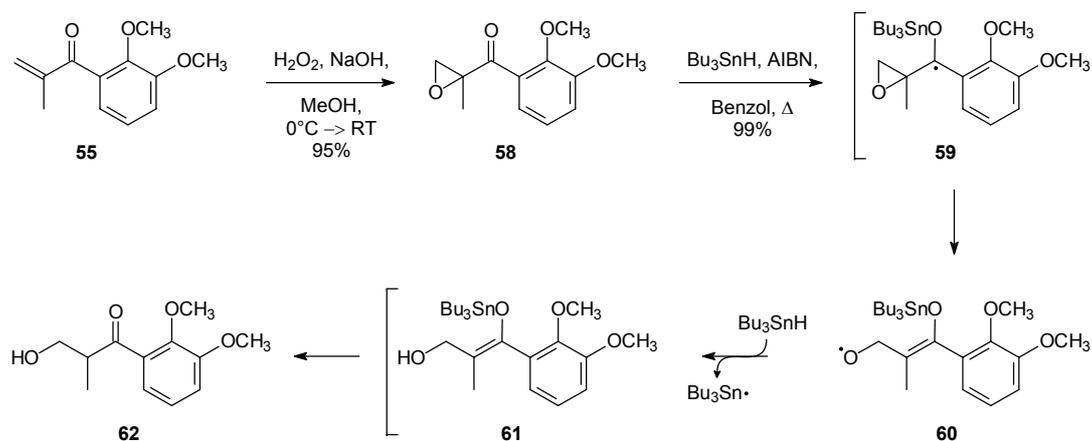


Schema 14. Versuche zur Darstellung von Acetal **57**.

Die Konjugation der Ketofunktion in **55** sowohl mit der Doppelbindung als auch mit dem elektronenreichen Aromaten setzt die Elektrophilie und damit die Möglichkeit zur Acetalbildung herab.^[50] Um dennoch das gewünschte Acetal **57** zu erhalten, müssen andere Vorgehensweisen herangezogen werden. Chan^[51] zeigte, daß TMSCl gleichzeitig ein effektiver Katalysator und ein Dehydratisierungsmittel ist. Eine weitere milde Methode wurde von Noyori^[52-54] entwickelt. Dioxolane können mit dem

Bis(trimethylsilyl)ether von Ethylenglycol in Gegenwart von TMSOTf bei tiefen Temperaturen hergestellt werden. In beiden Fällen entsteht das erwartete Produkt nicht.

Hingegen führt ein anderer Zugang zu β -Hydroxyketonen zum Erfolg. Die formale Wasseraddition an ungesättigte Ketone durch Epoxidierung der Doppelbindung und nachfolgende regioselektive Ringöffnung ergibt den gewünschten Alkohol. Das Epoxid **58** kann mit Wasserstoffperoxid und Natronlauge^[55] hergestellt werden (95%, Schema 15). Eine reduktive Öffnung des Oxirans mit Zink und Salzsäure führt zu Zersetzung.^[56] Dagegen wird die C_{α} -O-Bindung des α,β -Epoxyketons **58** regioselektiv mit Tributylzinnhydrid in einer Radikalreaktion gespalten. Der Reaktionsmechanismus wird in der Literatur^[57-59] wie folgt diskutiert. AIBN erzeugt als Radikalstarter in einer thermischen Reaktion das Tributylzinnradikal. Dieses reagiert mit der Carbonylgruppe in **58** zum Ketylradikal **59**. Im nächsten Schritt wird die C_{α} -O-Etherbindung gespalten, wobei ein Enolether und ein Alkoxyradikal entstehen. Anschließend wird atomarer Wasserstoff von Tributylzinnhydrid auf **60** übertragen. Der β -Hydroxyenolether **61** wird bei der wässrigen Aufarbeitung zum Keton **62** hydrolysiert (99%). Man erhält das Keton unter diesen Bedingungen als Racemat.



Schema 15. Darstellung von Hydroxyketon **62**, möglicher Mechanismus der Epoxidöffnung.

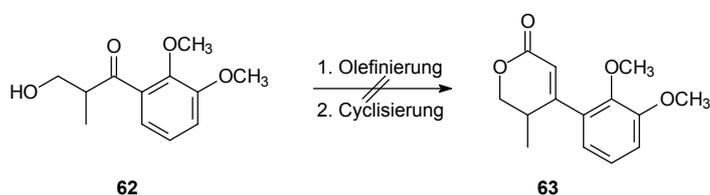
5.4 Synthese des Lactons **63**

Nach dem Aufbau der C-3–C-5-Einheit muß die Kohlenstoffkette um zwei Atome verlängert und zum δ -Lacton cyclisiert werden. Dazu bieten sich mehrere Möglichkeiten:^[12, 60]

- β -Hydroxyketone können in einer Eintopf-Reaktion mit (Dialkylphosphono)essigsäuremethylester direkt zu ungesättigten δ -Lactonen umgesetzt werden.
- Reaktion von β -Hydroxyketonen mit Ketenyliditriphenylphosphoran sollte das gewünschte Lacton ergeben.

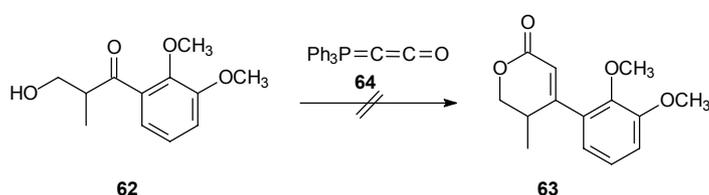
- Sofern die beiden Eintopf-Reaktionen nicht zum Erfolg führen, kann in einem stufenweisen Vorgehen die Homologisierung mit einer Horner-Emmons-Reaktion vor dem Ringschluß zum Lacton erfolgen. Die Reihenfolge kann natürlich auch umgekehrt werden, wobei die Veresterung einer Horner-Emmons-Reaktion vorangeht.

Reimann^[61] gelang die Darstellung eines Dihydro-2-pyranons durch Umsetzung des entsprechenden β -Hydroxyketons mit (Diethylphosphono)essigsäuremethylester und Natriumhydrid. Das Olefinierungsprodukt wurde nicht isoliert, sondern es erfolgte sofortige Cyclisierung zum Lacton. Die Reaktion von Alkohol **62** unter den genannten Bedingungen führt nicht zum Lacton **63** (Schema 16). Ebenso entsteht beim Versuch einer Peterson-Olefinierung^[62, 63] mit (Trimethylsilyl)essigsäureethylester und LDA als Base das Eliminierungsprodukt **55**.



Schema 16. Versuche zur direkten Darstellung von Lacton **63**.

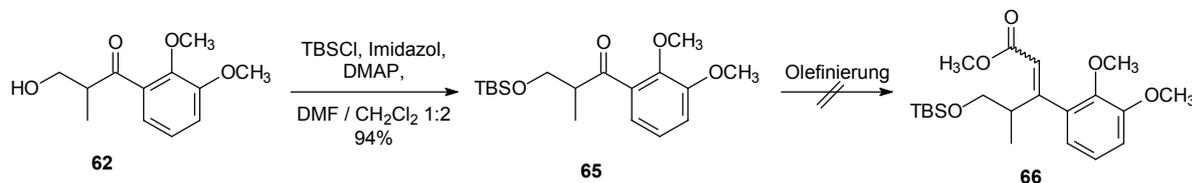
Bestmann^[64] verwendet zur Synthese von Lactonen Oxovinylidetriphenylphosphoran **64**. Bei Anwendung dieser Methode sollte der CH-acide Alkohol **62** zunächst als Nucleophil an das Phosphoran **64** addieren, bevor die Carbonylgruppe mit dem Ylid unter sehr milden Bedingungen zum Lacton **63** cyclisiert (Schema 17). Wiederum ist auch bei tiefen Temperaturen und Verwendung verschiedener Lösungsmittel (Benzol, CH_2Cl_2 , THF) ausschließlich eine Eliminierung zum ungesättigten Keton **55** zu beobachten. Möglicherweise ist das intermediär entstehende Ylid so basisch, daß die Eliminierung schneller als die Cyclisierung eintritt.



Schema 17. Lactonisierungsversuch unter Verwendung von **64**.

Da offensichtlich ein schneller, einstufiger Zugang zum δ -Lacton nicht möglich ist, muß die Zielverbindung stufenweise hergestellt werden. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei der Olefinierung wird der Alkohol **62** zunächst mit TBSCl und Imidazol geschützt (94%, Schema 18). Bei der nachfolgenden Horner-Emmons-Reaktion von **65** mit (Dimethylphosphono)essigsäuremethylester und

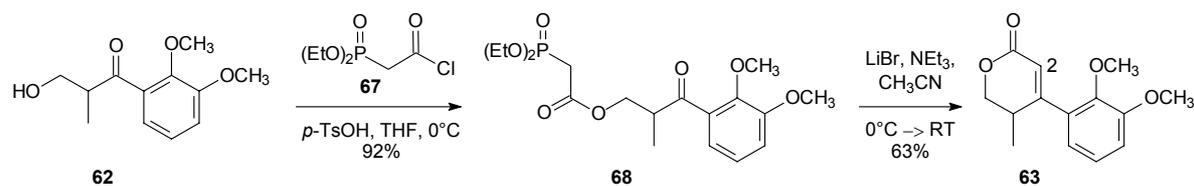
Natriumhydrid bzw. Peterson-Olefinierung^[62, 63] mit (Trimethylsilyl)essigsäureethylester und LDA als Base findet keine Umsetzung statt. Erhitzt man das jeweilige Reaktionsgemisch, ist die bekannte Eliminierung zu **55** zu beobachten. **66** wird nicht gebildet.



Schema 18. Olefinierungsversuch von **65**.

Obwohl beim Keton **62** keine Konjugation zu einer Doppelbindung wie beim Keton **55** vorliegt, ist die Elektrophilie durch den elektronenreichen aromatischen Substituenten offenbar deutlich herabgesetzt. So ist es zu erklären, daß nicht nur unter basischen sondern auch unter milden neutralen Bedingungen statt einer Olefinierung sofort eine Eliminierung zum ungesättigten System **55** erfolgt.

Diese Erkenntnisse eröffnen als erfolgversprechende Synthesemöglichkeit eine Veresterung des Alkohols **62** unter sauren Bedingungen sowie eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion.^[60] **62** reagiert mit dem Säurechlorid **67**^[65] unter Katalyse von *para*-Toluolsulfonsäure ausschließlich zum Ester **68** (92%, Schema 19). Dabei ist es wichtig, daß bei niedriger Temperatur (0°C) in wasserfreiem THF gearbeitet wird, um die Eliminierung zu **55** zu unterbinden. Für die geplante intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion werden nun äußerst milde Bedingungen gewählt. Masamune^[66] und Rathke^[67] beschreiben beide, daß Lewis-Säuren wie z.B. Lithiumchlorid oder Magnesiumbromid Komplexe mit Phosphonaten bilden können. Dadurch wird die Acidität der Phosphonate deutlich erhöht, und eine Bildung des Ylids ist schon mit relativ schwachen Basen wie Aminen möglich. Eine Anwendung findet diese Methode bei basenempfindlichen Aldehyden oder Phosphonaten, wenn der Einsatz herkömmlicher starker Basen wie Natriumhydrid oder Butyllithium zu Komplikationen führt. Die größten Ausbeuten an δ -Lacton **63** werden bei Reaktion von **68** mit Lithiumbromid und Triethylamin erzielt (63%). Selbst unter diesen Bedingungen lassen sich Nebenreaktionen im Schlüsselschritt nicht vollständig vermeiden. Neben dem Alkohol **62** (3%) infolge einer Verseifung wird auch das Eliminierungsprodukt **55** (29%) isoliert. Beide Nebenprodukte können jedoch rückgeführt und erneut zur Synthese eingesetzt werden.



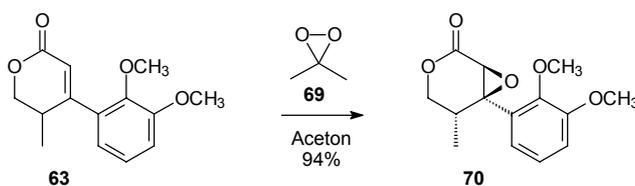
Schema 19. Synthese des ungesättigten Lactons **63**.

Das Protonenspektrum von **68** zeigt für die Methylengruppe des Acylrests ein Dublett bei δ_{H} 2.92. Nach der Horner-Emmons-Reaktion zum ungesättigten Lacton **63** ist an dessen Stelle das olefinische Proton 2-H bei δ_{H} 6.04 getreten.

5.5 Synthese des Epoxids **70**

Nach der erfolgreichen Darstellung des Lactons **63** soll die α -Sauerstofffunktion durch eine Epoxidierung eingeführt werden. Gleichzeitig wird in diesem Schritt die Relativkonfiguration der Stereozentren festgelegt. Die γ -Methylgruppe sollte das Molekül von der Rückseite abschirmen, so daß die Epoxidierung möglichst nur von der Vorderseite erfolgt.

Standardmethoden zur Herstellung des Oxirans versagen. Weder mit Peroxiden (H_2O_2 , TBHP) oder Natriumhypochlorit noch mit Persäuren (*m*CPBA, Trifluorperessigsäure) tritt die gewünschte Reaktion ein. Verwendet man stattdessen Dimethyldioxiran (**69**) in Aceton,^[68, 69] so erfolgt die Epoxidierung äußerst diastereoselektiv auf der weniger gehinderten Seite, und man erhält ausschließlich **70** in sehr guter Ausbeute (94%, Schema 20).



Schema 20. Synthese des Epoxids **70**.

Die Relativkonfiguration von **70** kann durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig nachgewiesen werden (Abbildung 2). Das δ -Lacton nimmt die Konformation eines Halbsessels ein, der durch den Dreiring fixiert ist. Gut zu erkennen ist die annähernd planare C-C(O)-O-C-Einheit.

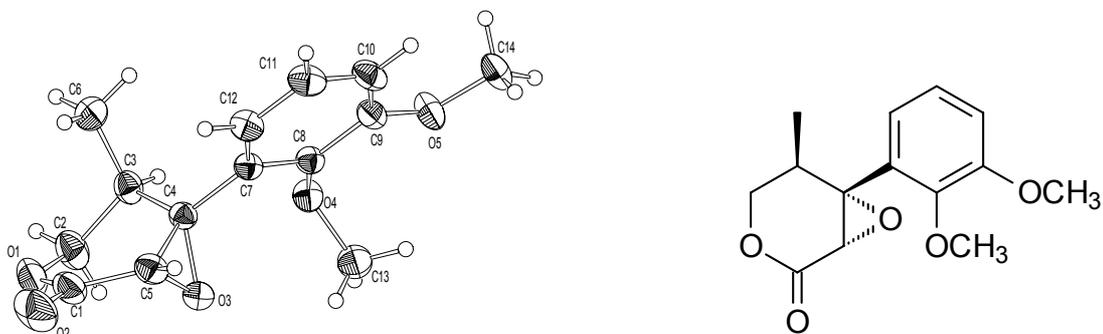


Abbildung 2. Kristallstruktur von **70**, beliebiges Enantiomer.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal für 2-H des Epoxids **70** befindet sich bei δ_{H} 3.77 (Abbildung 3) und liegt für einen cyclischen Ether damit bei höherem Feld als das olefinische Proton des Edukts **63** (δ_{H} 6.04).

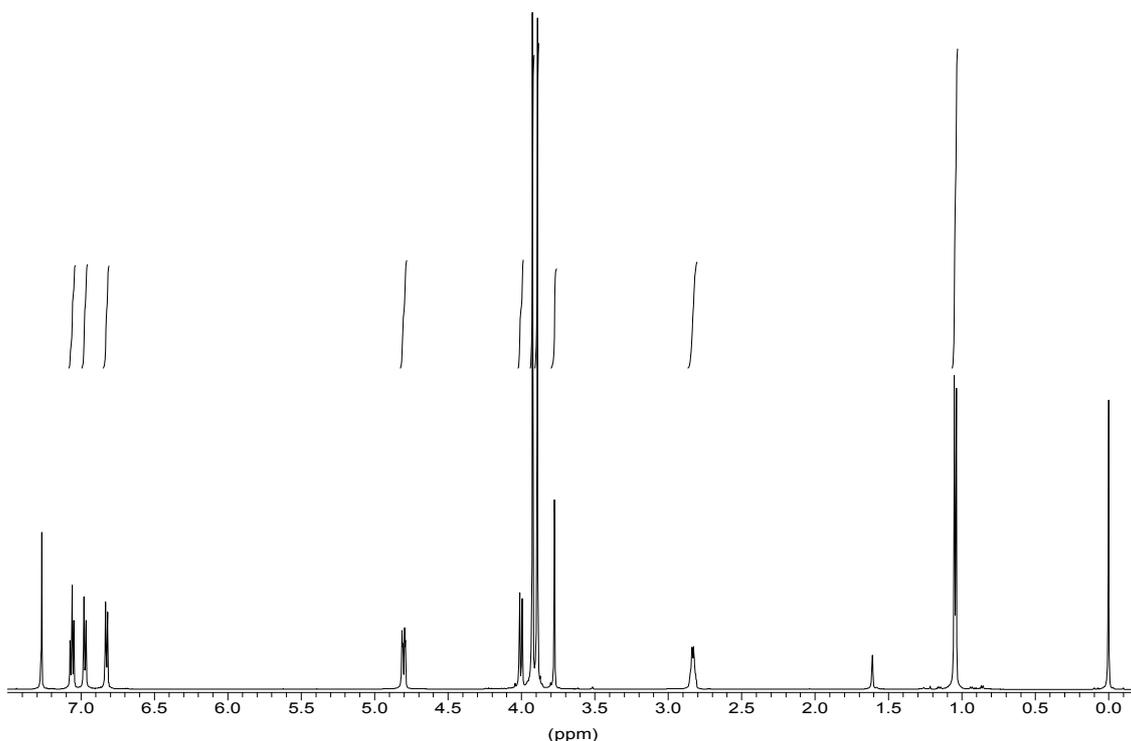


Abbildung 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **70** (600 MHz, CDCl_3 , TMS).

Die Auswertung von NOESY-Experimenten wird durchgeführt, um die Relativkonfiguration von weiteren Syntheseprodukten sicher bestimmen zu können, von denen keine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden kann. Im Fall des Epoxids **70** wird zwischen dem Dublett der Methylgruppe 12-H und dem Singulett 2-H ein NOE beobachtet (Abbildung 4). Dazu kommen die NOE-Korrelationssignale ausgehend vom aromatischen Dublett für 11-H zu den Signalen von 2-H sowie den Methylprotonen 12-H. Dies bestätigt eine Anordnung der Methylgruppe und des Aromaten auf derselben Seite des Moleküls. Daneben sind Kern-Overhauser-Effekte zwischen 4-H und beiden diastereotopen Protonen 5-H zu beobachten, während ausgehend von 12-H nur zu dem Signal von 5- H_α eine Korrelation auftritt (vgl. Kapitel 6.4). Somit stimmt die Konformation des starren bicyclischen Systems im Kristall weitgehend mit der in Lösung überein.

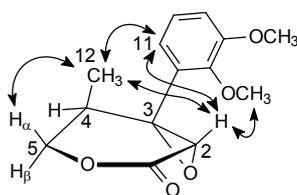
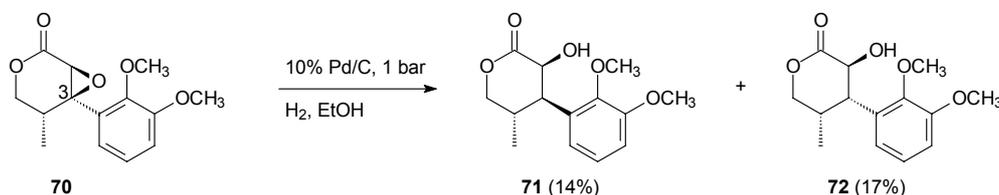


Abbildung 4. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **70** (300 MHz, CDCl_3).

5.6 Reduktive Epoxidöffnung von **70**

Bei der Epoxidierung ist die α -Sauerstofffunktion in der erforderlichen *trans*-Konfiguration zur γ -Methylgruppe eingeführt worden. Um die Relativkonfiguration des Naturstoffs **1** zu erhalten, muß die Stereochemie in β -Position (C-3) im Zuge der reduktiven Oxiran-Öffnung von **70** invertiert werden. Dabei soll die Natur des aromatischen Substituenten ausgenutzt werden und zu einer hohen Regioselektivität bei einer Hydrierung des Benzylethers **70** unter Inversion der Konfiguration an C-3 führen.

Die katalytische Hydrierung von **70** mit 10% Palladium/Kohle und Wasserstoff in Ethanol verläuft nicht stereoselektiv (Schema 21). Es wird ein Gemisch der beiden β -Epimeren **71** und **72** im Verhältnis 1:1 erhalten. **71** weist die Relativkonfiguration von Calopin (**1**) auf.



Schema 21. Reduktive Epoxidöffnung **70**.

Variation der Reaktionsbedingungen bezüglich Lösungsmittel (Methanol, Aceton, EtOAc), Wasserstoffdruck, Katalysator [5% Palladium/Kohle, 10% Palladium/Kohle, 30% Palladium/Kohle, Palladium(II)-hydroxid,^[70] Platin(IV)-oxid^[71]] und Katalysatormenge tragen nicht zu einer Verbesserung der Selektivität bei. Die diastereomeren Verbindungen können säulenchromatographisch an Kieselgel teilweise, aber nicht vollständig voneinander getrennt werden. Eine Trennung mittels HPLC gelingt nicht. Vergleicht man die ¹H-NMR-Spektren der β -Epimere, so zeigt vor allem die γ -Methylgruppe charakteristische Verschiebungen. Für die Modellverbindung **71** ist das Signal von 12-H bei δ_{H} 1.06 zu beobachten. In der epimeren Verbindung **72** liegt dagegen eine *cis*-Anordnung von γ -Methylsubstituent und Arylrest vor, was zu einer Abschirmung des Dubletts für 12-H (δ_{H} 0.72) führt. Diese Beobachtung wird im folgenden auch bei anderen cyclischen Verbindungen gemacht (vgl. Kapitel 6.6, 7.4).

Eine selektive Darstellung der Modellverbindung **71** ist leider nicht möglich. Im folgenden sollen die Methoden erwähnt werden, die zu Neben- oder Zersetzungsprodukten führten. Die Verwendung von Palladium/Kohle und anderen Hydridendonoren wie Ammoniumformiat,^[72] Ameisensäure, Cyclohexen^[73] oder 1,4-Cyclohexadien^[74] führt ausschließlich zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Andere Reduktionsmittel werden meist in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure eingesetzt. Dies führt bei Epoxiden oder Benzylalkoholen zur intermediären Bildung eines Carbeniumions, das sofort reduziert wird. Da das höher substituierte Carbeniumion besser stabilisiert ist, sollte wie

gewünscht bevorzugt der niedriger substituierte Alkohol erhalten werden. Brown^[75] gelangen Epoxidöffnungen mit Diboran in Gegenwart von Lithiumborhydrid am höher substituierten Kohlenstoffatom. Dabei wird die Lewis-Acidität von Boran genutzt. Palladium(II)-chlorid/Natriumborhydrid wird als selektives System zur Reduktion von Arylketonen und Benzylalkoholen beschrieben.^[76] Zu analogen Produkten führt Natriumborhydrid, wenn TFA verwendet wird.^[77] Benzylalkohole und tertiäre Alkohole können auch mit Triethylsilan und TFA reduziert werden.^[78-80] Keine der angeführten Methoden führt zum erwünschten Produkt.

Durch photochemische Anregung von Oxiranen werden in Gegenwart von Aminen und Natriumborhydrid die niedriger substituierten Alkohole erhalten, was hier nicht möglich ist.^[81]

Unter basischen Bedingungen soll die Verwendung von Lithium in Ethylendiamin Umlagerungen als Nebenreaktion vermeiden.^[82] Diese Reaktion gelingt hier aber ebensowenig wie die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak.^[83, 84]

Nach selektiver Ringöffnung mit Magnesiumiodid unter Bildung des entsprechenden Iodhydrins sollte anschließend das Halogenatom mit Tributylzinnhydrid entfernt werden können.^[85, 86] Auf der reduktiven Entfernung eines neu eingeführten Substituenten beruht auch die Ringöffnung mit Diisobutylaluminiumphenylselenid.^[87] Beide Ansätze führen nicht zum Ziel.

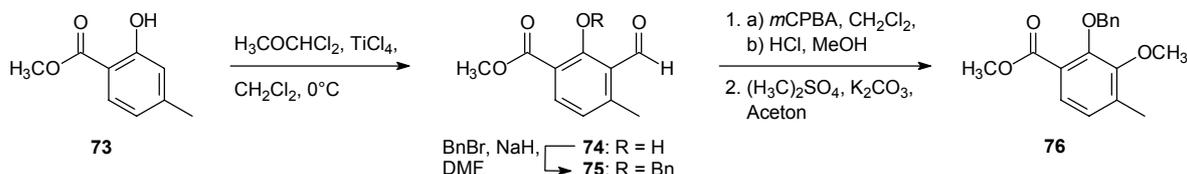
Obwohl günstige elektronische Voraussetzungen – ein dreifach substituierter Benzylether – vorhanden sind, kann keine stereoselektive Öffnung des Oxirans durchgeführt werden. Die Gründe hierfür sind in den sterischen Besonderheiten des Epoxids **70** zu suchen. Die Kristallstruktur von **70** zeigt, daß die γ -Methylgruppe die Rückseite des Dreirings abschirmt (Abbildung 2). Ein Angriff des Reduktionsmittels von dieser Seite, so wie er für die Inversion des Stereozentrums an C-3 notwendig wäre, ist deutlich erschwert. Dennoch soll die Strategie auf das vollständig substituierte System angewendet werden, da veränderte Polaritäten der Produkte eine vollständige Trennung der Epimeren ermöglichen können.

5.7 Darstellung des vollständig substituierten Aromaten **78**

Bei der racemischen Synthesestudie B.I wurde mit einem Modell für den aromatischen Substituenten gearbeitet, dem die *para*-Methylgruppe fehlt. Nachteilig ist zudem auch, daß die Catecholeinheit als Methylether geschützt ist. Dies erfordert drastische Bedingungen beim Entschützen am Ende der Synthese. Wünschenswert wäre die Variante, die Schutzgruppen erst kurz vor der Darstellung des Weinreb-Amids einzuführen, um diese den Erfordernissen der nachfolgenden Reaktionen möglichst gut anpassen zu können.

Den genannten Anforderungen genügt eine Synthese, bei der man von einem Salicylsäurederivat ausgeht und die fehlende phenolische Funktion aufbaut. Moody^[88] führt eine *ortho*-Formylierung von **73** durch (Schema 22). Das Phenol **74** wird als Benzylether geschützt. Anschließend wird **75** in einer Dakin-Reaktion^[89] zum einfach geschützten Catechol umgewandelt und danach methyliert. Damit

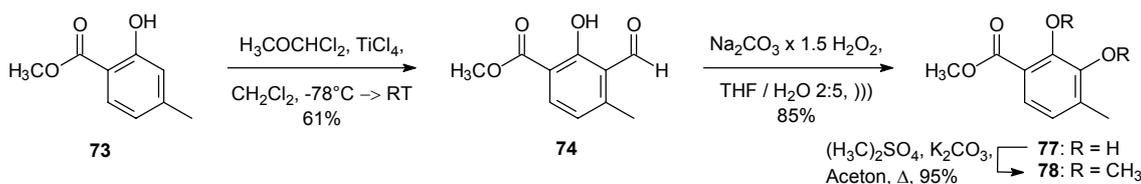
liegt **76** als potentielles Ausgangsmaterial für die Herstellung des Weinreb-Amids vor. Moody^[88] erhält **76** in einer Ausbeute von 38% über fünf Stufen ausgehend von 4-Methylsalicylsäure.



Schema 22. Synthese von **76** nach Moody.^[88]

Günstiger wäre es allerdings, wenn die beiden phenolischen Schutzgruppen nicht zu verschiedenen Zeitpunkten eingeführt werden. Dies vermindert den synthetischen Aufwand und erleichtert Korrekturen bei der Wahl der geeigneten Schutzgruppe. Demzufolge wird die oben vorgestellte Synthese modifiziert:

Die Formylierung von **73** mit TiCl_4 und Dichlormethylmethylether ergibt wie bei Moody den Aldehyd **74** (61%, Schema 23).^[88, 90] Bei einer modernen Variante der Dakin-Reaktion^[91] ist ein Schützen des Phenols nicht notwendig. Durch Behandlung von **74** mit Natriumpercarbonat im Ultraschallbad entsteht das Catechol **77** in einer Ausbeute von 85%. Die Herstellung des Bausteins **77** wird dadurch vereinfacht. Zudem kann vor der Umwandlung zum Weinreb-Amid als Edukt für den Syntheseweg B.I jede beliebige Schutzgruppe eingeführt werden. Dies wird am Beispiel des Methylethers **78** gezeigt, der unter Standardbedingungen mit Dimethylsulfat in 95% Ausbeute erhalten wird. Die Gesamtausbeute beträgt 46% über vier Stufen ausgehend von 4-Methylsalicylsäure. Für den Syntheseweg B.I stehen nun sämtliche Edukte zur Verfügung.



Schema 23. Darstellung des Bausteins **78**.

5.8 Schlußfolgerungen

In dieser Synthesestudie werden erstmals Lacton und aromatischer Rest miteinander verknüpft. Entscheidend hierfür ist, daß das Lacton um die Carboxylgruppe einer substituierten Benzoesäure aufgebaut wird. Eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion unter milden Bedingungen stellt den Schlüsselschritt der Reaktionssequenz dar. Die α -Sauerstofffunktion kann mit hoher Diastereoselektivität durch eine Epoxidierung eingeführt werden. Das Epoxid **70** ist in einer achtstufigen Synthese mit 41% Ausbeute zugänglich. Unglücklicherweise geht die stereochemische Information bei der

reduktiven Oxiran-Öffnung verloren; das resultierende Epimerengemisch kann nicht vollständig getrennt werden.

Zusätzlich kann über die Formylierung eines Salicylsäurederivats und anschließende Dakin-Reaktion der aromatische Rest mit vollständigem Substitutionsmuster als Ausgangsmaterial zur Verfügung gestellt werden. Ein Vorteil bei dieser Substituentensynthese ist, daß das Catechol erst im letzten Schritt vor der Umwandlung zum Weinreb-Amid geschützt wird. Die Schutzgruppe kann genau auf die Erfordernisse bei der folgenden Synthese zugeschnitten werden.

Obwohl nun sämtliche Edukte zur Herstellung des Naturstoffes vorhanden sind, wird dieser Weg nicht weiterverfolgt, da die Absolutkonfiguration einer Verbindung nicht durch den Vergleich mit einem racemischen Syntheseprodukt aufgeklärt werden kann.

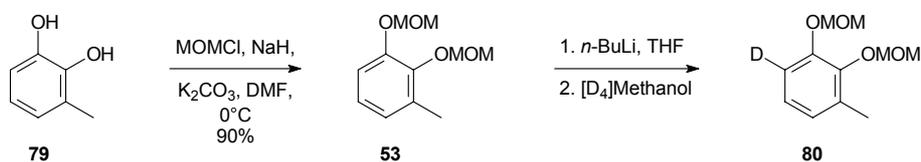
6. CHIRAL POOL SYNTHESE B.II

Bei diesem Syntheseweg soll, wie am Ende des letzten Kapitels bereits angedeutet, auf Modellverbindungen verzichtet werden. Ein weiterer Fortschritt soll erreicht werden, indem nicht mehr mit einem Racemat, sondern mit enantiomerenreinen Verbindungen gearbeitet wird. Um diese Ziele zu erreichen, muß die Synthese zu Beginn abgeändert werden. Das betrifft im besonderen die Darstellung des β -Hydroxyketons **48** (Schema 11). Die späteren Schritte des Synthesewegs B.I sollen dagegen erneut eine Anwendung finden. Dazu gehören die intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion, die Epoxidierung und die Epoxidöffnung.

6.1 Darstellung des vollständig substituierten Aromaten

Zur Darstellung des β -Hydroxyketons soll jetzt der Aromat als metallorganische Komponente zum Einsatz kommen und durch Reaktion mit dem literaturbekannten aliphatischen Weinreb-Amid (*R*)-**52**^[42] zum gewünschten Zwischenprodukt führen. Es bietet sich an, als Schutzgruppe für 3-Methylcatechol (**79**) Methoxymethylether zu verwenden. Damit könnten die *ortho*-dirigierenden Eigenschaften der MOM-Schutzgruppe zur regioselektiven Lithiierung von Phenolen genutzt werden.^[39-41] Dies sollte den vollständig substituierten Arylrest auf einem weiteren Weg zugänglich machen. Die Schutzgruppen sollten den bislang ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen im weiteren Verlauf der Sequenz standhalten und schließlich eine milde Abspaltung der Acetale am Ende der Synthese ermöglichen.

Das Catechol **79** wird mit MOMCl und Natriumhydrid^[92] zweifach geschützt (90%, Schema 24). Anschließend wird untersucht, unter welchen Bedingungen eine *ortho*-Lithiierung von **53** weitgehend vollständig abläuft. Dazu wird die Reaktion nach erfolgter Lithiierung durch Zugabe von [D₄]Methanol abgebrochen und das Rohprodukt ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert.



Schema 24. Darstellung von **80** nach *ortho*-Lithiierung von **53**.

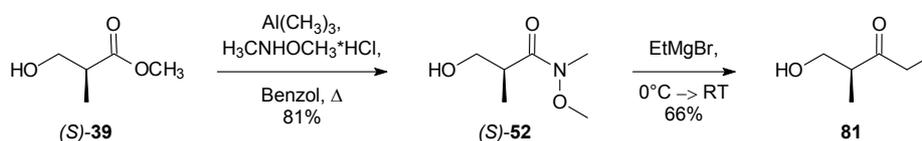
In Diethylether erfolgt sowohl bei Verwendung von *n*-BuLi als auch von *s*-BuLi nach [D₄]Methanol-Addition keine vollständige Deuterierung. Ebenso versagt TMEDA, das eine Lithiierung beschleunigen sollte. In den entstehenden Produktgemischen liegen erwünschtes Deuterierungsprodukt **80** und nicht umgesetztes Edukt **53** zu gleichen Teilen vor. Führt man die Reaktion hingegen in THF durch, so

wird ausschließlich **80** gebildet. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **80** zeigt nach der Deuterierung zwei charakteristische Dubletts bei δ_{H} 6.83 und 6.93 im aromatischen Verschiebungsbereich anstelle des ABC-Spin-Systems des Edukts. Massenspektroskopisch ist das $[\text{M}^+]$ -Ion bei $m/z = 213$ zu beobachten, was ein weiterer Beleg für die Deuterierung ist.

Mit der erfolgreichen Lithiierung von **53** können sämtliche Verbindungen, die für den vollständig substituierten Arylrest benötigt werden, hergestellt werden. Diese Reaktion, die eine Alternative zur racemischen Synthese B.I eröffnet, wird im nächsten Kapitel beschrieben.

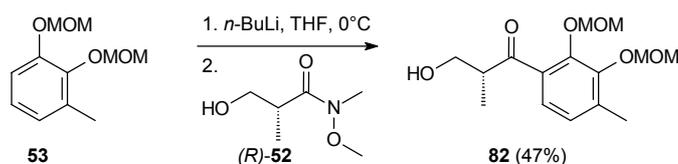
6.2 Synthese des Alkohols **82**

Zur Darstellung des geforderten β -Hydroxyketons soll wiederum ein Weinreb-Amid mit einer metallorganischen Verbindung umgesetzt werden.^[43] Die *ortho*-Lithiierung von **53** ermöglicht die Bildung der C–C-Bindung an einer anderen Stelle im Molekül als bei Synthese B.I, da man nicht mehr auf die Reaktion eines metallierten Alkens mit einem Benzamid angewiesen ist. Morris^[42] beschreibt die Herstellung des Ketons **81** ausgehend von (*S*)-Hydroxyisobuttersäuremethylester (**39**) (Schema 25). Im ersten Schritt wird der Ester unter Verwendung von Trimethylaluminium zum Amid (*S*)-**52** umgewandelt (81%). Danach reagiert das Weinreb-Amid (*S*)-**52** mit Ethylmagnesiumbromid zum Hydroxyketon **81** (66%). Ein Schützen des primären Alkohols ist zur Durchführung der Reaktion nicht notwendig.



Schema 25. Synthese des Ketons **81** ausgehend von Weinreb-Amid (*S*)-**52** nach Morris.^[42]

Die Anwendung der in Schema 25 beschriebenen Synthese verspricht einen schnellen Zugang zum β -Hydroxyketon, auch wenn jetzt anstelle der Alkyl-Grignard-Verbindung ein lithiiertes Aromat eingesetzt werden soll. Lithiierung von **53** und Reaktion mit Weinreb-Amid (*R*)-**52**^[42] ergibt direkt den enantiomerenreinen Alkohol **82** (Schema 26).

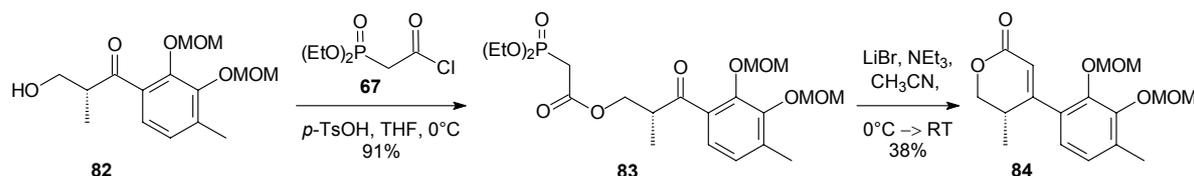


Schema 26. Darstellung von Hydroxyketon **82**.

Die metallorganische Verbindung wird im Überschuß eingesetzt. Das Edukt **53** kann nach der Reaktion zurückgewonnen werden. Der lithiierte Aromat dient als Reaktionspartner und bewirkt gleichzeitig die Deprotonierung des primären Alkohols. Das β -Hydroxyketon **82** entsteht in einer mäßigen Ausbeute von 47%. Zur Herstellung des wichtigen und vollständig substituierten Zwischenprodukts **82** sind aber insgesamt nur zwei Syntheseschritte in einer Gesamtausbeute von 42% notwendig. Berücksichtigt man im Vergleich dazu bei Syntheseweg B.I die vollständige Darstellung des aromatischen Restes, so sind dort acht Stufen bis zur analogen, aber racemischen Verbindung **62** erforderlich.

6.3 Synthese des Lactons **84**

Die Reaktionsbedingungen, die für die Synthese des Lactons **63** in Weg B.I ausgearbeitet wurden, können direkt auf das neue System übertragen werden. Veresterung des Alkohols **82** mit dem Säurechlorid **67**^[65] unter sauren Bedingungen ergibt das Phosphonat **83** (91%, Schema 27). Zur Darstellung des Lactons **84** wird die intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion unter Verwendung von Lithiumbromid als Lewis-Säure und Triethylamin herangezogen.^[66, 67] **84** wird in einer Ausbeute von 38% erhalten.



Schema 27. Synthese des α,β -ungesättigten Lactons **84**.

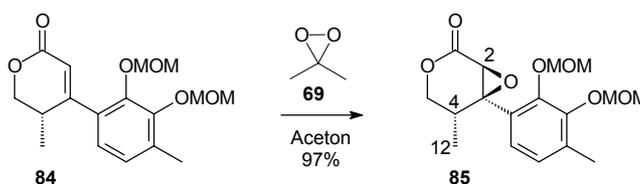
Obwohl die Bedingungen zur Deprotonierung von **83** sehr mild sind, lassen sich weder eine partielle Eliminierung zum ungesättigten Keton (26%) noch eine Verseifung (14%) vermeiden. Die im Vergleich zur Modellverbindung niedrigere Lacton-Ausbeute ist vermutlich auch auf die Labilität der MOM-Schutzgruppen in Gegenwart von Lewis-Säuren zurückzuführen. Der Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure bei der vorangehenden Veresterung hält die Schutzgruppe dagegen stand.

Eine veränderte Schutzgruppenstrategie wird trotz der mäßigen Ausbeute bei der Lactonherstellung nicht in Erwägung gezogen, da erst die MOM-Schutzgruppe diesen kurzen Syntheseweg ermöglicht und zudem eine unproblematische Entschützung am Ende der Synthese verspricht.

Die NMR-spektroskopischen Beobachtungen gleichen denen, die für die Modellverbindungen **68** und **63** gemacht wurden (vgl. Kapitel 5.4). Das Signal der Methylengruppe des Acylrestes von **83** (δ_{H} 2.91) verschwindet bei der Horner-Emmons-Reaktion. An dessen Stelle tritt das Signal des olefinischen Protons 2-H bei δ_{H} 6.09.

6.4 Synthese des Epoxids **85**

Bei der Herstellung des Epoxids aus dem ungesättigten Lacton **84** sollte aufgrund der Lenkung durch die γ -Methylgruppe wie zuvor die erwünschte Relativkonfiguration erhalten werden (vgl. Kapitel 5.5). Mit Dimethyldioxiran in Aceton^[68, 69] wird als einziges Diastereomer das erwartete Epoxid **85** gebildet (97%, Schema 28).



Schema 28. Synthese des Epoxids **85**.

Die Relativkonfiguration wird durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **85** und der Modellverbindung **70** sowie NOESY-Experimente bestimmt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen der charakteristischen Signale 2-H (δ_{H} 3.83), 4-H (δ_{H} 2.90) und 12-H (δ_{H} 1.06) von **85** stimmen sehr gut mit denen des Modells **70** für die Protonen 2-H (δ_{H} 3.77), 4-H (δ_{H} 2.83) und 12-H (δ_{H} 1.04) überein (Abbildung 5, vgl. auch Abbildung 3).

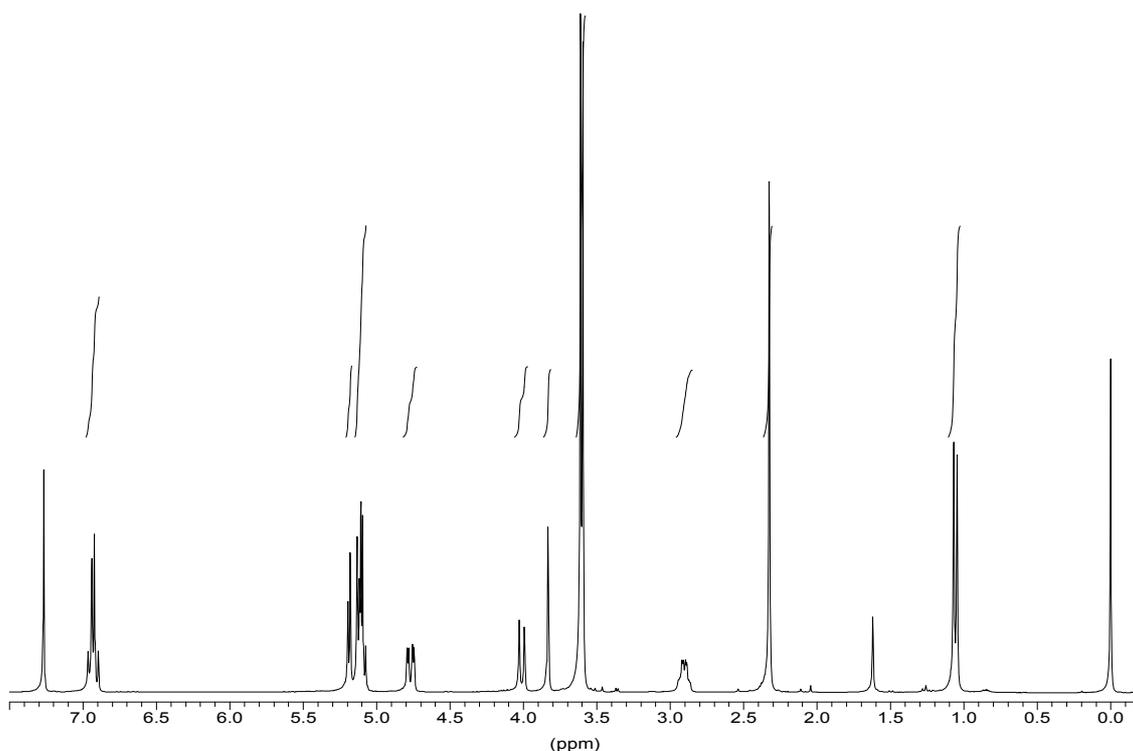


Abbildung 5. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **85** (300 MHz, CDCl_3 , TMS).

Der entscheidende Beweis für eine identische Relativkonfiguration von **85** und **70** ist der Kern-Overhauser-Effekt zwischen dem Dublett der Methylgruppe 12-H und dem Singulett für 2-H. Dazu kommen die NOE-Korrelationssignale ausgehend vom aromatischen Dublett für 11-H zu den Signalen von 2-H sowie 12-H, die die Anordnung der Methylgruppe und des Aromaten auf derselben Seite des Moleküls belegen (vgl. Kapitel 5.5).

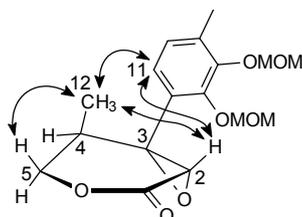
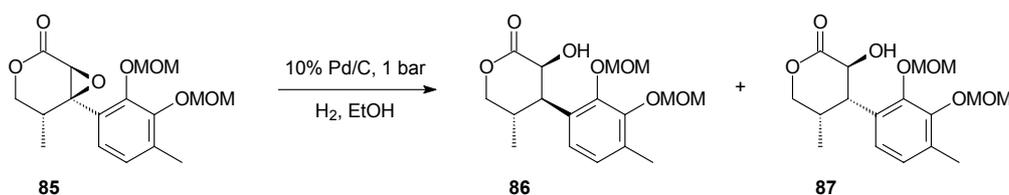


Abbildung 6. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **85** (300 MHz, CDCl₃).

6.5 Reduktive Epoxidöffnung von **85**

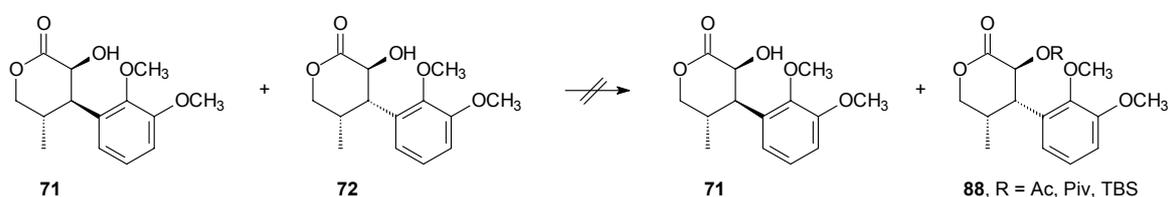
Die reduktive Öffnung des Oxirans **85** mit 10% Palladium/Kohle und Wasserstoff in Ethanol führt wie im Fall der Modellverbindung zu einem Gemisch von **86** und dem β -Epimeren **87** (Schema 29). **86** besitzt die Relativkonfiguration des Naturstoffs **1**. Das Massenspektrum liefert für das Rohprodukt das [M⁺]-Ion bei $m/z = 340$. Die diastereomeren Verbindungen können weder säulenchromatographisch an Kieselgel noch durch HPL-Chromatographie an RP-Kieselgel getrennt werden.



Schema 29. Reduktive Epoxidöffnung von **85**.

Der Zusatz von TFA zum Reaktionsgemisch führt statt zu einer Aktivierung der Benzylposition zu weiteren Nebenprodukten. Der Einsatz von Raney-Nickel als Katalysator hat sowohl unter den herkömmlichen basischen als auch essigsäuren Bedingungen (nach Waschen des Katalysators mit verdünnter Essigsäure) die Zersetzung des Edukts zur Folge. Weitere Methoden zur selektiven Herstellung des sekundären Alkohols lassen sich ebensowenig nutzen: unter basischen Bedingungen Lithium/Naphthalin,^[93, 94] als neutrale Hydridquelle mit Triisobutylaluminiumhydrid,^[95] sauer mit Eisessig/Natriumborhydrid,^[77] oder mit Lewis-Säuren wie Bortrifluorid-Etherat/Diboran^[96] bzw. TMSCl/Zink.^[97]

Die bisherigen Beobachtungen zeigen, daß sich die vollständig substituierte Verbindung hinsichtlich ihrer Reaktivität und schlechten Reinigungsmöglichkeiten wie die Modellverbindung verhält. Bei keinem der Systeme wurde eine Möglichkeit gefunden, die das Entstehen des unerwünschten β -Epimers verhindert. Durch eine nachträgliche Derivatisierung des sekundären Alkohols sollten sich die Diastereomeren besser trennen lassen (Schema 30): die Einführung einer Schutzgruppe sollte wegen der unterschiedlichen Relativkonfiguration der Epimere zumindest zu einer größeren Differenzierung der Polarität führen.^d Im Idealfall sollte sogar nur ein Epimer geschützt werden, da bei der Umsetzung des Gemisches diastereotope Übergangszustände durchlaufen werden. Einer der beiden Alkohole wird durch den benachbarten Arylrests sterisch weniger abgeschirmt und sollte damit schneller reagieren (vmtl. zu **88**).



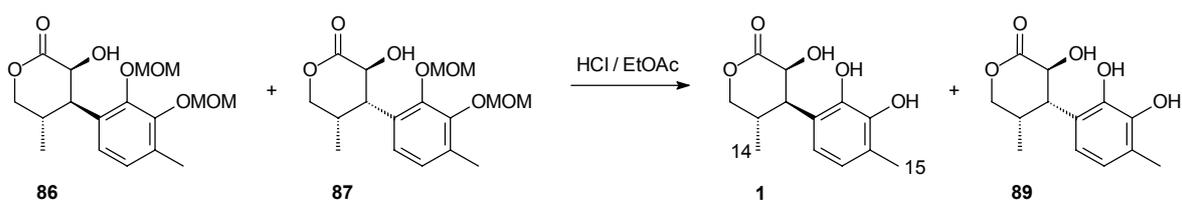
Schema 30. Versuche zur Derivatisierung der β -Epimeren **71** und **72**.

Versuche werden mit Acetanhydrid, Triethylamin und DMAP in CH_2Cl_2 durchgeführt; die Verwendung von Pivaloylchlorid anstelle von Acetanhydrid oder die Derivatisierung mit TBSOTf, 2,6-Lutidin und DMAP soll durch den größeren sterischen Anspruch der Schutzgruppe die Wahrscheinlichkeit erhöhen, daß nur ein Epimer geschützt wird. Auch nach Variation von Reaktionsdauer und Temperatur können die gewünschten Produkte nicht erhalten werden.

^d Die Versuche werden am Modellsystem durchgeführt, um den Verbrauch des enantiomerenreinen Materials zu minimieren.

6.6 Abspaltung der Schutzgruppen

Nachdem eine Trennung der Epimeren bisher nicht möglich ist, soll untersucht werden, ob diese nach Abspaltung der MOM-Schutzgruppen durch die einhergehende Veränderung der Polarität einfacher durchzuführen ist. Dazu wird das Produktgemisch aus der hydrogenolytischen Epoxidöffnung mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung versetzt (Schema 31).^[98] Ein Vorteil dieser Vorgehensweise ist, daß in Form des Naturstoffs Calopin (**1**) eine Referenzverbindung vorliegt.



Schema 31. Abspaltung der MOM-Schutzgruppen.

Die Entschützung des Catechols zum Syntheseprodukt **1** gelingt und kann durch dünnschicht- und HPL-chromatographischen Vergleich mit natürlichem Calopin nachgewiesen werden. Massenspektroskopisch wird wie für Calopin das $[M^+]$ -Ion bei $m/z = 252$ erhalten. Eine Reinigung des Substanzgemisches kann wegen der Oxidationsempfindlichkeit des Reaktionsprodukts nicht auf Kieselgel durchgeführt werden. Die Epimere **1** und **89** können durch Säulenchromatographie an Umkehrphase von Nebenprodukten abgetrennt werden. Eine HPLC-Trennung der Diastereomeren **1** und **89** glückt jedoch nicht, da sich die Substanzen in ihrem Laufverhalten zu sehr ähneln. Trotz Vorhandenseins der Referenzverbindung kann kein Trennsystem gefunden werden, das zur Isolierung des Syntheseprodukts **1** führt.

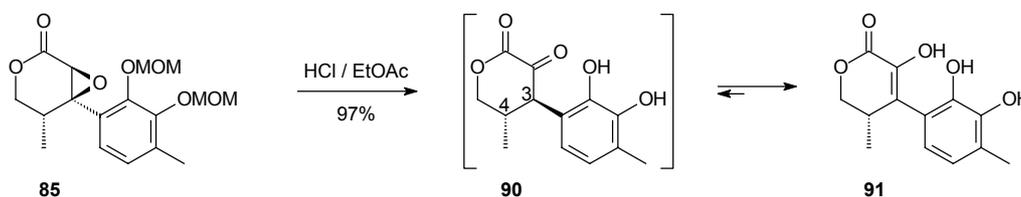
Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Syntheseprodukts **1** stimmen mit denen des Naturstoffs **1** sehr gut überein. Damit liegt ein Beweis für das Vorhandensein der gewünschten Relativkonfiguration in synthetischem **1** vor. Wie beim Epimerengemisch aus **71** und **72** (vgl. Kapitel 5.6) unterscheidet sich vor allem die Signallage der γ -Methylgruppe von **1** ($\delta_{14\text{-H}}$ 1.10) und **89** ($\delta_{14\text{-H}}$ 0.82).^e Im Fall der *cis*-Konfiguration von Methyl- und Arylrest bewirkt der Anisotropiekegel des Aromaten eine Abschirmung der 14-H Protonen (vgl. Kapitel 7.4).

^e Die Numerierung der Methylgruppen der Syntheseprodukte **1** und **89** erfolgt wie im Naturstoff und leitet sich von *O*-Acetylcilopin (**2**) ab.

6.7 Synthese von Dehydrocalopin (91)

Eine Alternative zur reduktiven Epoxidöffnung besteht in der Umlagerung zum Keton durch eine [1,2]-Hydridwanderung. Das entstehende Keton könnte nachfolgend zum Alkohol reduziert werden. Die gewünschte Relativkonfiguration der Substituenten an C-3 und C-4 sollte sich aufgrund der C-2-Carbonylgruppe durch eine Epimerisierung in Benzylposition einstellen und zur energetisch günstigeren *trans*-Anordnung von γ -Methylgruppe und aromatischem Rest wie in den Calopinen führen. Bei der nachfolgenden Reduktion sollte der dem Reaktionszentrum benachbarte Arylrest eine Seite des Moleküls abschirmen, so daß im Produkt bevorzugt die erforderliche *cis*-Anordnung von Aromat und α -Hydroxygruppe vorgefunden werden sollte.

Zur Umlagerung von Epoxiden werden meist Lewis-Säuren wie Bortrifluorid verwendet.^[99-101] Payne^[102] beschreibt eine Umlagerung zum Keton mit konzentrierter Salzsäure. In Anlehnung an diese Vorschrift wird das Oxiran mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung versetzt. Infolge der (Lewis-) Säure-Labilität ist eine Abspaltung der MOM-Schutzgruppen in diesem Schritt zu erwarten. Der Vorteil des modifizierten und hier angewendeten Verfahrens besteht darin, daß außer dem Produkt sämtliche Reagenzien nach dem Ende der Reaktion unter vermindertem Druck rückstandsfrei entfernt werden können. Eine Koordination einer Lewis-Säure an das entstehende Catechol wird somit vermieden, was die Reinigung des Produkts entscheidend erleichtert.



Schema 32. Umlagerung des Epoxids **85** zu Dehydrocalopin (**91**).

Bei der Umlagerung des Oxirans **85** mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung wird die erwähnte Abspaltung der MOM-Schutzgruppen beobachtet (Schema 32). Das Keton **90** wird nicht isoliert, sondern ausschließlich das tautomere Enol **91** (97% Ausbeute). Dieses Tautomer wird offensichtlich durch die Konjugation des aromatischen Rests mit der Carbonylgruppe des Lactons begünstigt. Der spezifische Drehwert von **91** beträgt +54.9 (CHCl₃, 30°C).

Die Umlagerung und sofortige Tautomerisierung zu Dehydrocalopin (**91**) kann NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Das Signal von 2-H (δ_{H} 3.83) des Epoxids **85** verschwindet bei der [1,2]-Hydridverschiebung. Für das Keton **90** als Produkt würde man ein Dublett für das Proton 3-H erwarten. Stattdessen wird in CDCl_3 ein verbreitertes Singulett des enolischen Protons 2-OH (δ_{H} 6.12) beobachtet (Abbildung 7).

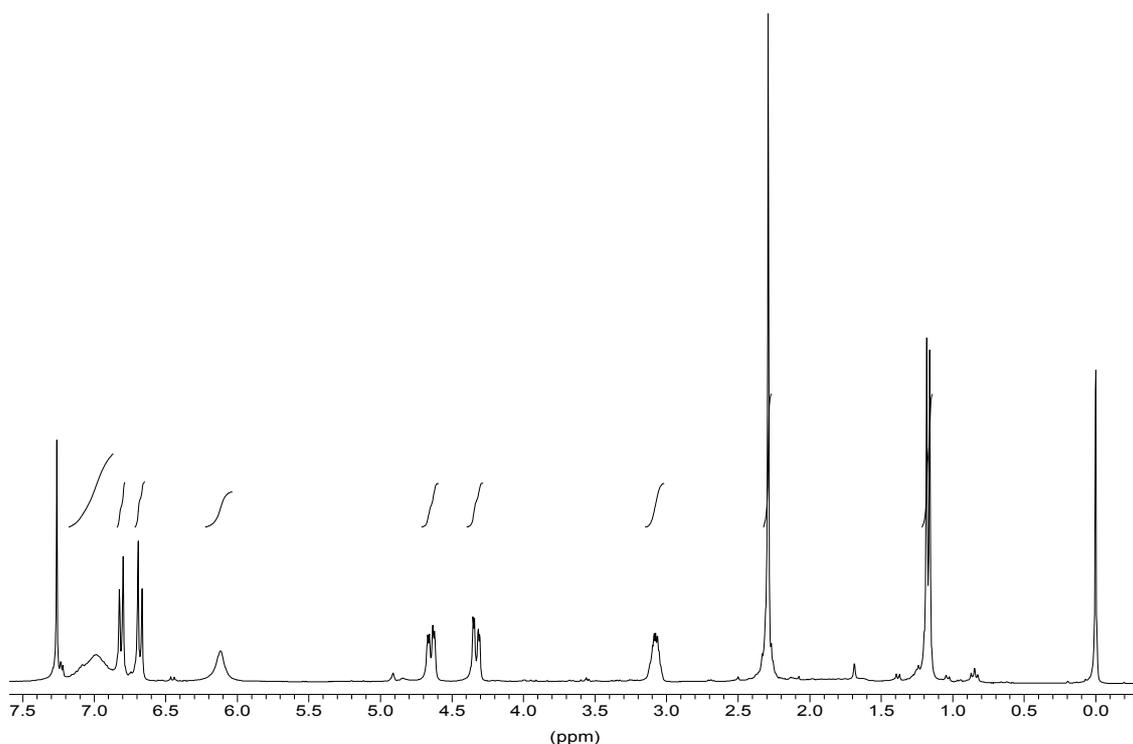


Abbildung 7. ^1H -NMR-Spektrum von **91** (300 MHz, CDCl_3 , TMS).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint nur ein Signal im Verschiebungsbereich für Carbonylgruppen bei δ_{C} 164.0, das der Lactonfunktion zugeordnet wird (Abbildung 8). Ein Signal, das einem Keton zugeordnet werden kann, ist nicht vorhanden. Im aromatisch-olefinischen Bereich erscheinen insgesamt acht Signale, von denen zwei auch im DEPT-Experiment zu sehen sind (δ_{C} 123.6 (CH), 117.8 (CH)). Diese werden dem aromatischen Substituenten zugeordnet. Die sechs Signale der quartären Kohlenstoffatome (δ_{C} 145.4, 141.2, 132.1, 128.2, 125.8, 119.4) verteilen sich auf den Arylrest sowie die enolische Doppelbindung.

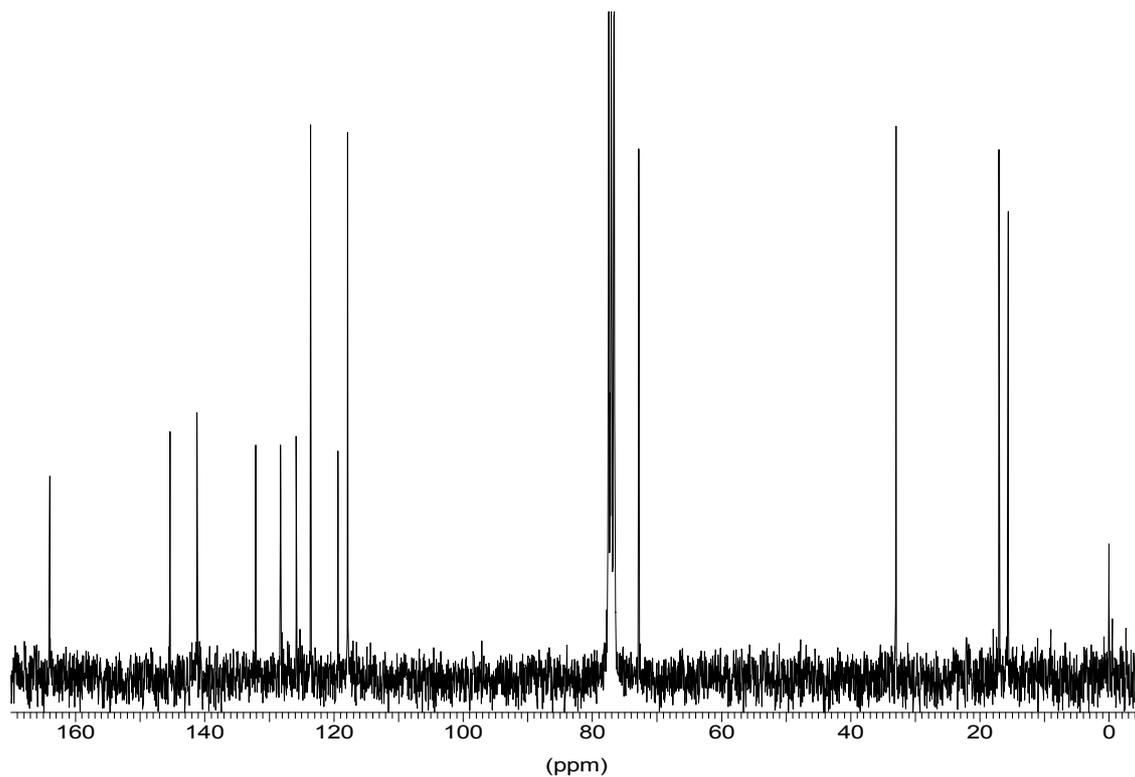


Abbildung 8. ^{13}C -NMR-Spektrum von **91** (75 MHz, CDCl_3 , TMS).

Abbildung 9 zeigt das CD-Spektrum von (+)-Dehydrocalopin (**91**).

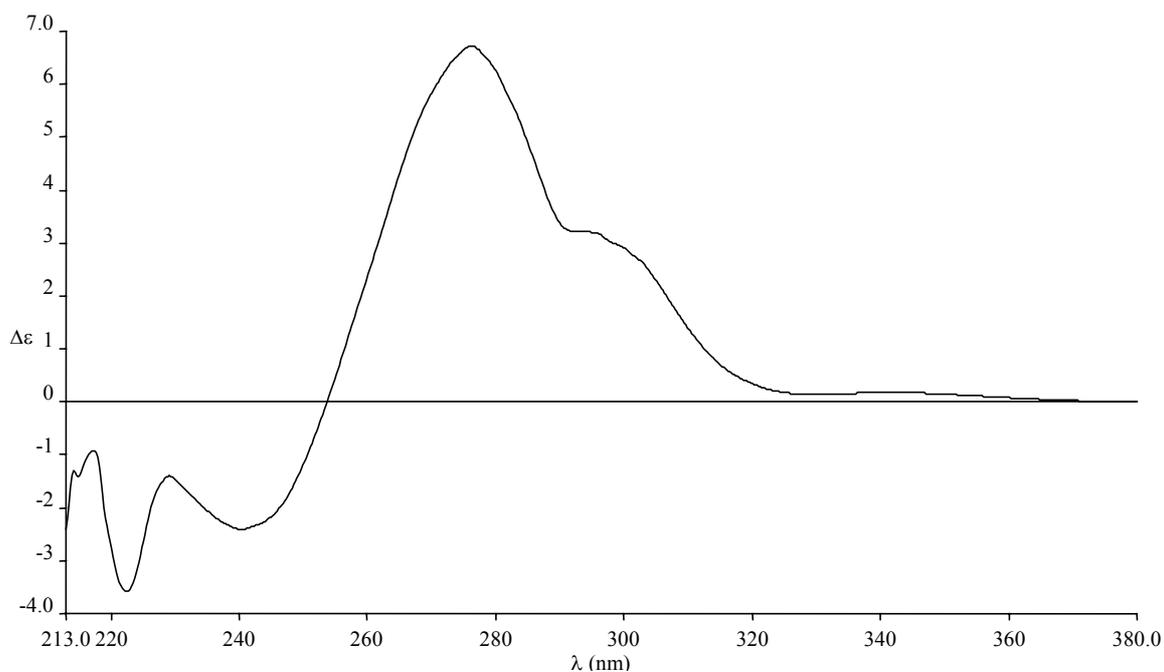
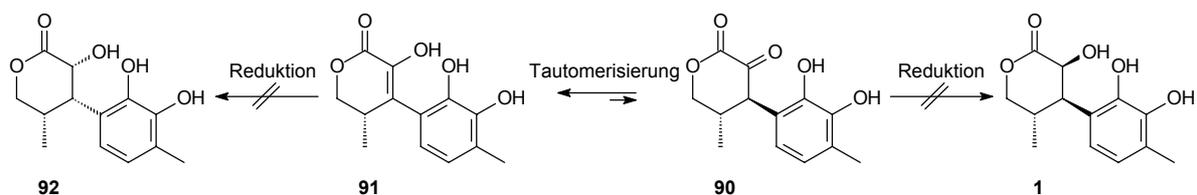


Abbildung 9. CD-Spektrum von (+)-Dehydrocalopin (**91**) (CH_3CN).

6.8 Versuche zur Reduktion des Enols **91**

Nachdem eine Auswertung der NMR-Spektren ergeben hat, daß **91** ausschließlich als Enol vorliegt, ist eine direkte Reduktion des Ketons nicht möglich. Im allgemeinen ist der Enolanteil in hydrophoben, wenig polaren Lösungsmitteln größer; die Ketoverbindung sollte in protischen, polaren Lösungsmitteln stabilisiert werden können.^[103] Als geeignete Methoden zur Herstellung von Calopin kommen also nur Reduktionen in Frage, die in Alkoholen, eventuell unter leicht sauren Bedingungen, durchgeführt werden. Die katalytische Reduktion des Enols wird als sinnvolle Möglichkeit ausgeschlossen, da die Abschirmung einer Seite des Lactons durch die γ -Methylgruppe eine all-*cis*-Konfiguration der Substituenten im Produkt zur Folge hätte.

Es werden Versuche zur Tautomerisierung von **91** zu **90** und zur Reduktion des entstandenen Ketons mit Natriumborhydrid in Methanol^[104, 105] und mit Natriumcyanoborhydrid in salzsaurem Methanol (pH 4)^[106] durchgeführt (Schema 33).



Schema 33. Versuche zur Reduktion von **91**.

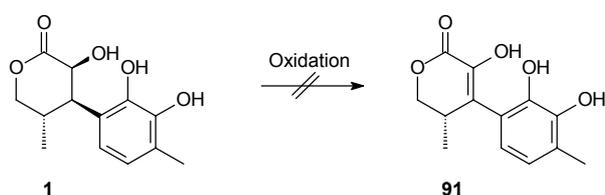
Leider gelingt eine Reduktion nach vorgelagerter Tautomerisierung ebensowenig wie eine katalytische Reduktion des Enols **91** mit Palladium/Kohle oder Platin(IV)-oxid und Wasserstoff zum unerwünschten all-*cis*-Diastereomer **92** (Schema 33).

Weiterhin ist es nicht möglich, das Catechol **91** vor der Reduktion des Enols mit Methyljodid oder Diazomethan zu methylieren und damit die elektronischen Verhältnisse im Molekül zu ändern.

6.9 Weitere Versuche zur Aufklärung der Absolutkonfiguration

6.9.1 Oppenauer-Oxidation zu Dehydrocalopin (91)

Alternativ zur vollständigen Synthese eines Naturstoffs zur Aufklärung der Absolutkonfiguration bietet sich nach einem Abbau der natürlichen Verbindung der Vergleich mit einem vorhandenen Syntheseprodukt an. Bei Anwendung der Oppenauer-Oxidation auf Calopin (**1**)^[107] sollte das Enol **91** entstehen (Schema 34). Die Schwierigkeit besteht darin, die α -Hydroxyfunktion selektiv in Gegenwart des oxidationsempfindlichen Catechols zu oxidieren.



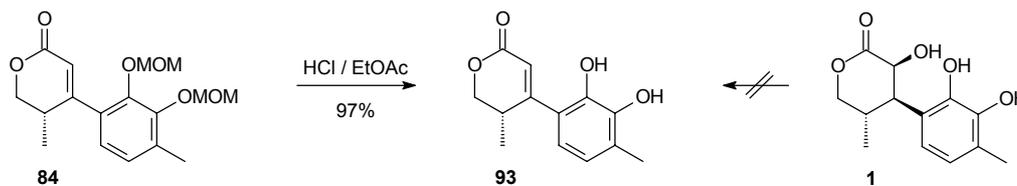
Schema 34. Versuch zur selektiven Oxidation des Naturstoffs **1**.

Eine milde Oxidation mit $[\text{cp}^*\text{RhCl}_3\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2]$ als Katalysator in Gegenwart von K_2CO_3 in 2-Butanon gelingt nicht.^[108] Für weitere Versuche sind die vorhandenen Mengen an Naturstoff zu gering. Aus diesem Grund wird auch davon abgesehen, vor der Oxidation das Catechol in Gegenwart des Alkohols zu schützen, wie dies von Kahner^[3] zur Darstellung der MTPA-Ester durchgeführt wurde (vgl. Kapitel 1.3).

6.9.2 Wassereliminierung zu Anhydrocalopin (93)

Anstelle der Oxidation des sekundären Alkohols von Calopin kann eine Wassereliminierung in Betracht gezogen werden. Diese ist bereits als Fragmentierung im Massenspektrum des Naturstoffs **1** zu beobachten.^[1, 2] Die entsprechende synthetische Vergleichsverbindung **93** läßt sich durch Entschützen des ungesättigten Lactons **84** mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung in 97% Ausbeute herstellen (Schema 35). Der spezifische Drehwert von **93** beträgt $+88.5$ (CHCl_3 , 30°C).

In Zusammenarbeit mit Spittler^[109] wird versucht, Calopin (**1**) zu dehydratisieren, was jedoch nicht gelingt (Schema 35). Die gewünschte Wassereliminierung läßt sich mit Säuren wie TFA, *para*-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure (führt zu Zersetzung) oder Bortrifluorid als Lewis-Säure nicht durchführen. Ebenso wenig führt die Tosylierung des sekundären Alkohols mit Tosylchlorid und Pyridin und anschließendes Erwärmen zum Erfolg.



Schema 35. Synthese von Anhydrocalopin (**93**).

Wie zu erwarten, sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der ungesättigten Lactone **84** und **93** ähnlich. Gut zu erkennen ist jeweils das olefinische Proton von **84** ($\delta_{2\text{-H}}$ 6.09) und **93** ($\delta_{2\text{-H}}$ 6.22, Abbildung 10). Die phenolischen OH-Gruppen des Catechols **93** erscheinen als scharfe Signale (δ_{OH} 5.25, 6.10).

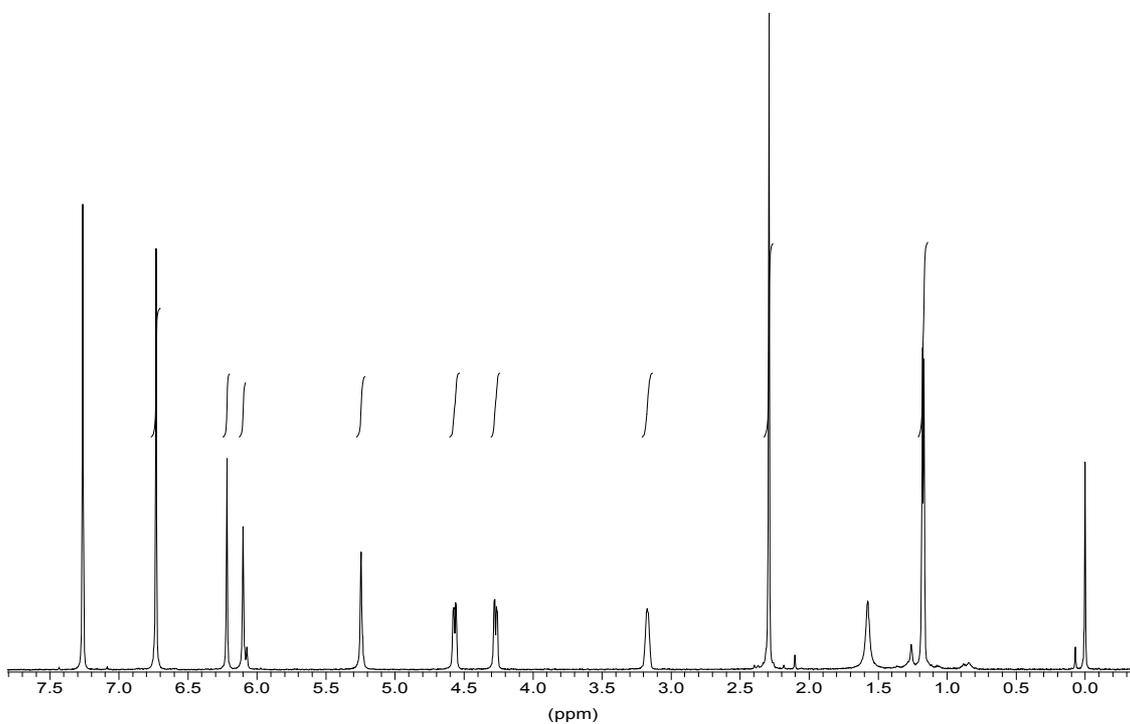


Abbildung 10. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **93** (600 MHz, CDCl_3 , TMS).

Interessant ist ein Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Anhydrocalopin (**93**) und Dehydrocalopin (**91**) (vgl. Kapitel 6.7). Die Signale der Carbonylgruppen von **93** (δ_{C} 165.4) und **91** (δ_{C} 164.0) sind in einem ähnlichen Verschiebungsbereich anzutreffen (Abbildung 11). Im aromatisch-olefinischen Bereich liegen acht weitere Signale. Über ein DEPT-Spektrum können zwei CH-Gruppen dem aromatischen Rest und eine dem ungesättigten C-2 in **93** zugeordnet werden (δ_{C} 122.2, 120.1, 116.9). Die Signal-lagen der vier aromatischen quartären Kohlenstoffatome sowie des quartären C-3 (**93**, δ_{C} 160.9, 142.2, 142.0, 125.9, 121.3) unterscheiden sich von den entsprechenden Signalen für **91** (δ_{C} 145.4, 141.2,

132.1, 128.2, 125.8, 119.4). Die Doppelbindung von Anhydrocalopin (**93**) ist elektronenärmer als die des Enols **91**, was zu einer Verschiebung der Signale nach tiefem Feld führt.

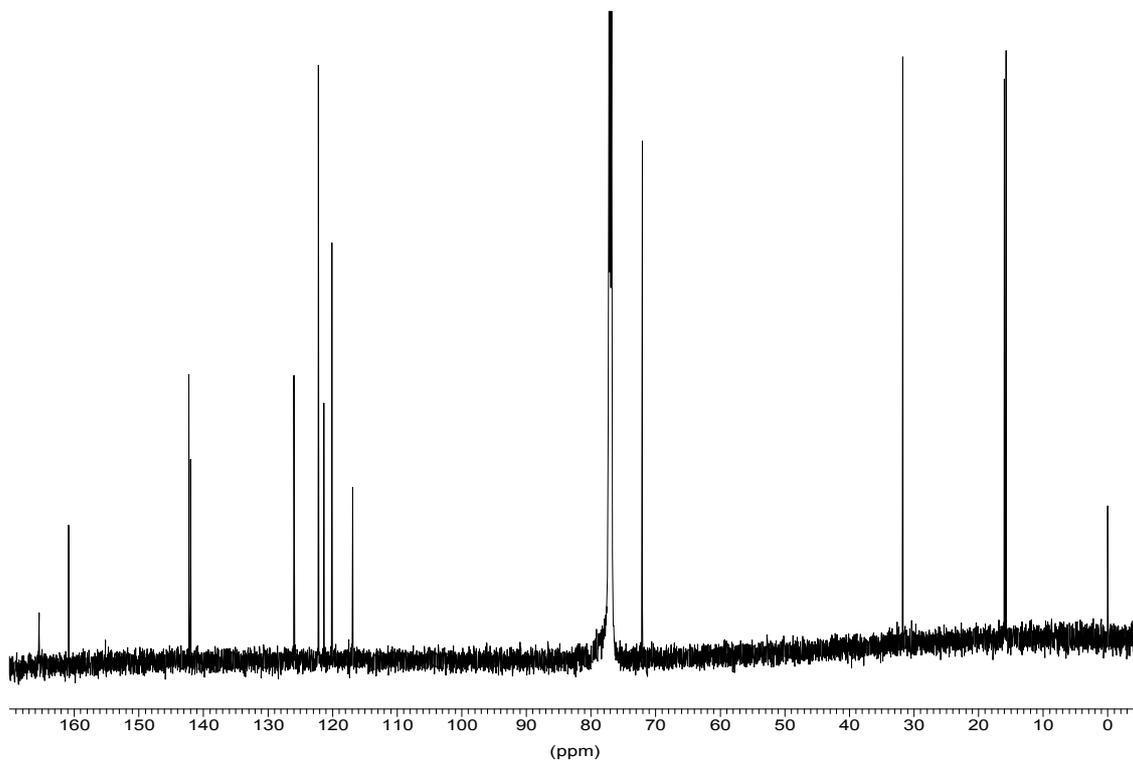


Abbildung 11. ^{13}C -NMR-Spektrum von **93** (151 MHz, CDCl_3 , TMS).

Abbildung 12 zeigt das CD-Spektrum von (+)-Anhydrocalopin (**93**).

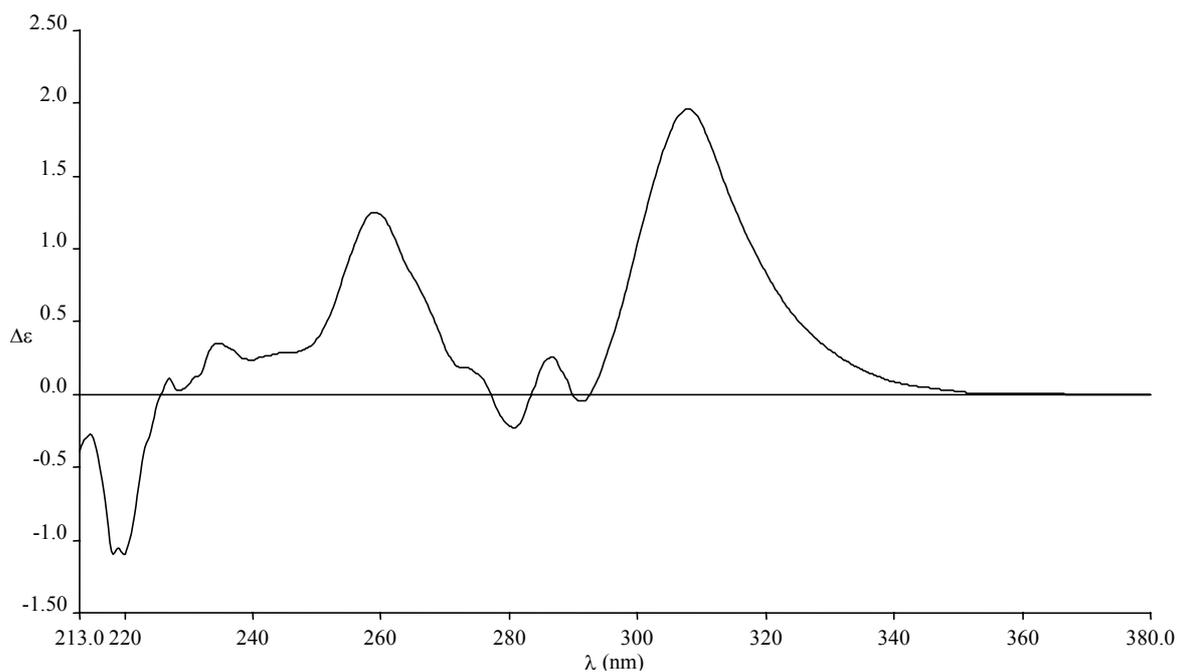


Abbildung 12. CD-Spektrum von (+)-Anhydrocalopin (**93**) (CH_3CN).

6.9.3 Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse eignet sich zur Aufklärung der Absolutkonfiguration einer Verbindung, wenn die absolute Konfiguration eines Stereozentrums im Molekül bekannt ist. Die absolute Konfiguration der übrigen Stereozentren kann dann relativ zur bekannten Konfiguration festgelegt werden. Zum selben Ergebnis gelangt man, wenn die Verbindung anstelle eines bekannten Stereozentrums ein Schweratom als anomalen Streuer besitzt.^[110] Dassenbrock^[1] führte zu diesem Zweck eine *p*-Brombenzoylierung von *O*-Acetylcalopin (**2**) durch. Hellwig^[2] versuchte, die absolute Konfiguration nach Derivatisierung von Cyclocalopin A (**3**) mit (+)-Campher-10-sulfonylchlorid zu bestimmen. In keinem der beiden Fälle konnten Kristalle erhalten werden.

Für die Bestimmung der Absolutkonfiguration durch Röntgenstrukturanalyse ist nicht unbedingt eine Derivatisierung der entsprechenden Verbindung erforderlich. Stattdessen kann auch eine Substanz, die ein Schweratom enthält, in das Kristallgitter eingebaut werden. Zu diesem Zweck wird versucht, *O*-Acetylcalopin (**2**) aus 2-Bromethanol zu kristallisieren. Bromethanol wird als Lösungsmittel gewählt, da der Alkohol mit dem Naturstoff **2** möglicherweise eine Wasserstoffbrücke ausbilden kann und dadurch in den Kristall eingebaut werden könnte. Daneben stellt es einen der Alkohole mit dem niedrigsten Siedepunkt dar, der ein Schweratom enthält. Das Einengen des Kristallisationsansatzes sollte dadurch begünstigt werden. Ein für die Röntgenstrukturanalyse geeigneter Kristall konnte jedoch nicht erhalten werden.

6.10 Schlußfolgerungen

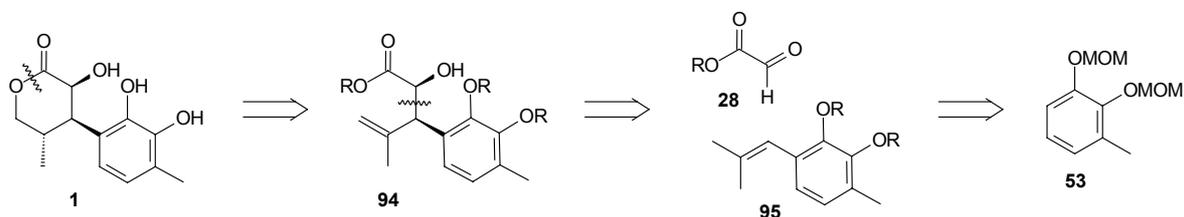
Bei Syntheseweg B.II wird die Bereitstellung des vollständig substituierten Arylrests auf sehr kurzem und effizientem Weg (ein Schritt) gelöst. Anschließend gelingt die Verknüpfung des Aromaten mit einem Hydroxyisobuttersäurederivat als enantiomerenreinem Ausgangsmaterial (chiral pool Synthese). Der Nachteil von Weg B.I, nur racemische Verbindungen zur Verfügung zu haben, entfällt. Die Synthese wird bei dieser Vorgehensweise gleichzeitig um sechs Stufen verkürzt. Im weiteren Verlauf zeigt sich, daß die am Modell ausgearbeiteten Methoden direkt übernommen werden können. Unglücklicherweise bestätigt sich diese gute Übereinstimmung von Modell und gewünschter Verbindung auch im entscheidenden Schritt bei der Umwandlung zum vollständigen Naturstoffgerüst. Die entstehenden β -Epimere **1** und **89** können nicht getrennt werden. Bei der Freisetzung der Naturstoffderivate Anhydrocalopin (**93**) und Dehydrocalopin (**91**) bestätigt sich, daß sich die zur Substituentenherstellung gewählten MOM-Schutzgruppen hervorragend unter milden Bedingungen abspalten lassen. Anhydrocalopin (**93**) kann in einer Gesamtausbeute von 14% über fünf Stufen dargestellt werden. Die Synthese von Dehydrocalopin (**91**) gelingt über sechs Stufen in einer Ausbeute von 13%.

Bei einer neuen, veränderten Synthesestrategie muß darauf geachtet werden, daß die Bildung der hier nicht trennbaren β -Epimeren vermieden wird. Sinnvoll wäre eine frühe Festlegung der Stereochemie am C_{β} -Kohlenstoffatom, was in Syntheseweg C ausgearbeitet werden soll.

7. SYNTHESWEG C

7.1 Retrosynthese

Im Unterschied zu den nicht erfolgreichen Wegen A und B soll bei Synthese C die Cyclisierung zum Lacton als einer der letzten Schritte durchgeführt werden (Schema 36). Retrosynthetische Hydroborierung ergibt den Homoallylalkohol **94**, der durch eine auxiliargesteuerte En-Reaktion von Glyoxylat **28** und Olefin **95** gebildet werden soll. Im α -Hydroxyester **94** sind bereits sämtliche Kohlenstoffatome vorhanden; schon bei der En-Reaktion werden die beiden Stereozentren C-2 und C-3 aufgebaut. Das Styrolerivat **95** soll durch eine Wittig-Reaktion mit einem Benzaldehyd hergestellt werden. Die in Synthese B.II genutzte *ortho*-Lithierung sollte eine Formylierung von **53** ermöglichen.



Schema 36. Retrosynthese C.

Zunächst soll der stereochemische Verlauf der En-Reaktion an einem Modell untersucht werden. Dazu wird anstelle des vollständig substituierten Ens **95** das kommerziell erhältliche 2-Methyl-1-phenyl-1-propen verwendet. Aufbauend auf den Ergebnissen, die am Modellsystem gewonnen werden, soll die Strategie in Kapitel 8 auf das vollständige System übertragen werden.

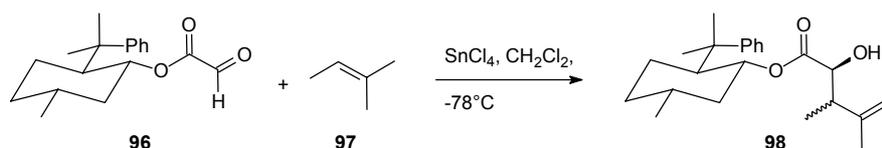
7.2 Glyoxylat-En-Reaktion

Die Glyoxylat-En-Reaktion bietet eine gute Möglichkeit zur Darstellung von α -Hydroxyestern aus Aldehyden und Olefinen. Allgemein haben En-Reaktionen relativ hohe Aktivierungsenergien. Sowohl durch elektronenziehende Substituenten als auch durch Lewis-Säuren wird die Elektrophilie der Carbonylgruppe jedoch deutlich erhöht, so daß die Reaktionen bereits unterhalb Raumtemperatur ablaufen können.^[111] Beide Effekte können bei der Glyoxylat-En-Reaktion unter Katalyse von Lewis-Säuren ausgenutzt werden. Zur stereochemischen Induktion bieten sich sowohl die asymmetrische Katalyse als auch die Verwendung von chiralen Auxiliaren an.

Untersuchungen zur katalytischen enantioselektiven Glyoxylat-En-Reaktion wurden erst in jüngerer Zeit durchgeführt.^[112] Mikami^[113, 114] verwendet einen BINOL-Titan-Katalysator, wobei die Edukte auf 1,1-disubstituierte Olefine (d.h. die reaktivsten Ene) beschränkt sind. Evans^[115, 116] führt die En-

Reaktion mit zweizähligen Bis(oxazolanyl)-Kupfer(II)-Komplexen durch, die eine stärkere Lewis-Acidität besitzen. Neben 1,1-disubstituierte Olefinen können auch *cis*-1,2-disubstituierte Alkene eingesetzt werden. Die Reaktion ist allerdings noch nicht auf die hier benötigten trisubstituierten Olefine angewendet worden.

Die Glyoxylat-En-Reaktion mit (–)-Menthol als chiralem Auxiliar führte zunächst nur zu einer moderaten asymmetrischen Induktion.^[117] Whitesell^[118] konnte unter Verwendung von 8-Phenylmenthol als chiralem Hilfsreagens und SnCl₄ als Lewis-Säure hohe Diastereomenüberschüsse erzielen. Bei der En-Reaktion mit mono- und 1,1-disubstituierten Alkenen wird ein Stereozentrum an C-2 mit einem Diastereomenüberschuß von bis zu 99.8% d.e. gebildet. Werden 1,2-disubstituierte Alkene eingesetzt, so entstehen zwei neue Stereozentren. Es wird überwiegend ein Diastereomer gebildet (Haupt- und Nebenprodukt im Verhältnis von 15:1), das Nebenprodukt besitzt an C-3 die entgegengesetzte Konfiguration.^[119, 120] Trisubstituierte Alkene wie **97**, die dem hier notwendigen Styrolderivat am meisten ähneln, führen zu dem Diastereomergemisch **98** im Verhältnis von 2:1 (Schema 37).^[120]

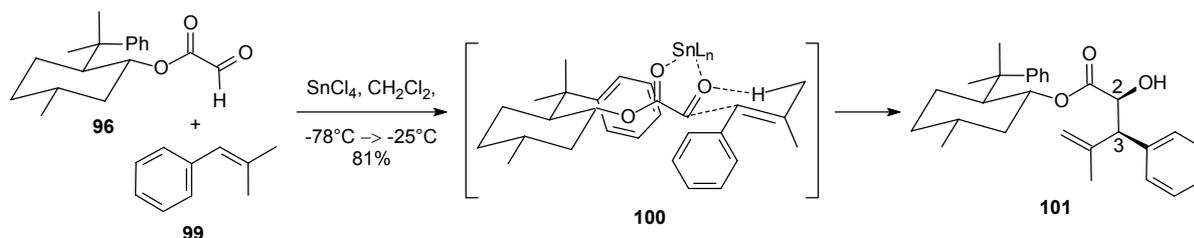


Schema 37. Glyoxylat-En-Reaktion zur Darstellung von **98** nach Whitesell.^[120]

Die Homoallylalkohole werden in hohen Ausbeuten erhalten. Die Umsetzung mit β,β -disubstituierten Styrolen wurde hingegen noch nicht durchgeführt. Wegen der größeren Anwendungsbreite kommt im folgenden die auxiliargesteuerte Glyoxylat-En-Reaktion zum Einsatz.

7.3 Synthese des α -Hydroxyesters **101**

Bei der Reaktion von Phenylmenthylglyoxylat **96**^[119, 120] mit dem trisubstituierten Alken **99** und der Lewis-Säure SnCl₄ entsteht **101** als einziges Diastereomer in einer Ausbeute von 81% (Schema 38). Das GC/MS-Spektrum des Rohprodukts zeigt nur einen Peak mit dem [M⁺]-Ion bei $m/z = 420$. Die Diastereoselektivität ist somit weitaus höher als bei dem von Whitesell^[120] untersuchten Beispiel zur Darstellung von **98** (Schema 37).



Schema 38. Synthese des α -Hydroxyesters **101**.

Bei der En-Reaktion führt die Koordination der Lewis-Säure an beide Carbonylsauerstoffatome des Glyoxylats **96** zu einer konformativen Fixierung des Enophils, dessen Rückseite durch den Phenylring des chiralen Auxiliars abgeschirmt wird (Schema 38). Der Angriff des Ens **99** kann somit nur von der Vorderseite erfolgen. Im cyclischen, sesselartigen Übergangszustand **100** nimmt der Phenylrest des Ens **99** bevorzugt die equatoriale Lage ein. Nach Allyl-Wanderung einer Doppelbindung, Übertragung eines allylischen Wasserstoffatoms und Knüpfung der C–C-Bindung wird ausschließlich das *anti*-Produkt **101** mit der gewünschten (2*S*,3*R*)-Konfiguration gebildet.^[111, 120, 121]

Die Absolutkonfiguration von **101** kann durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig belegt werden (Abbildung 13). Der Phenylring des Auxiliars befindet sich im Kristall auf der räumlich entgegengesetzten Seite der α -Hydroxygruppe. Die Überlegungen zum stereochemischen Verlauf der En-Reaktion werden durch das Vorliegen der Kristallstruktur gestützt.

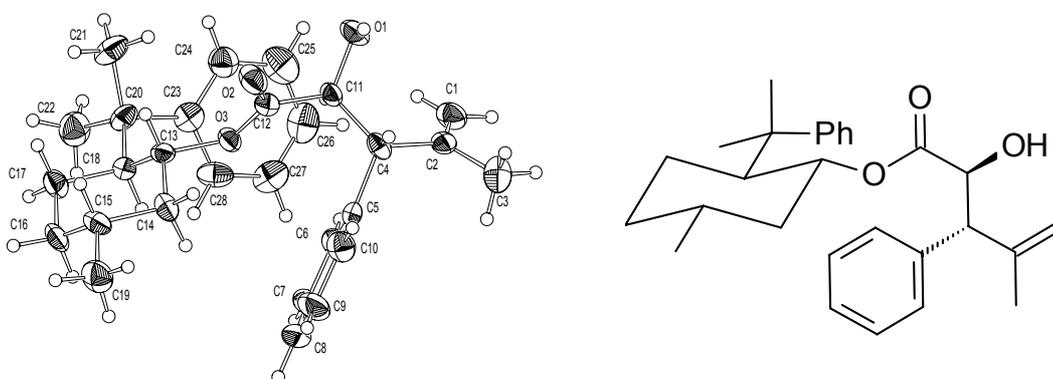
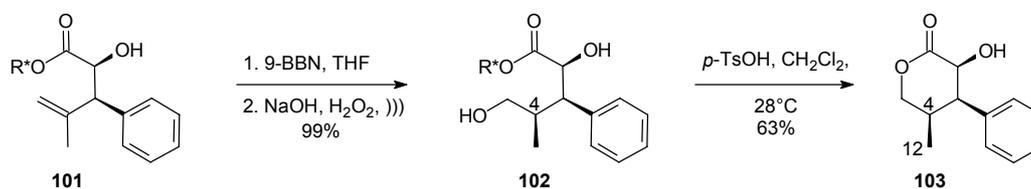


Abbildung 13. Kristallstruktur von **101**.

7.4 Synthese des δ -Lactons **103**

Bei der Hydroborierung des Homoallylalkohols **101** mit 9-BBN wird äußerst selektiv nur das Diastereomer **102** in quantitativer Ausbeute gebildet (Schema 39). Die Konfiguration des neu gebildeten Asymmetriezentrums an C-4 wird nach der Lactonisierung bestimmt.



Schema 39. Synthese des all-*cis*-Lactons **103**; R* = (–)-8-Phenylmenthyl.

Unter Katalyse von *para*-Toluolsulfonsäure wird das unerwünschte all-*cis*-Lacton **103** in 63% Ausbeute erhalten. Für die Cyclisierung ist leichtes Erwärmen notwendig; bei höheren Temperaturen sind allerdings vermehrt Nebenprodukte zu beobachten. Der spezifische Drehwert des Lactons **103** beträgt +50.8 (CHCl₃, 23°C). Die Gesamtausbeute an **103** über drei Stufen beläuft sich auf 51%.

Die (2*S*,3*R*,4*R*)-Konfiguration von **103** kann durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig nachgewiesen werden (Abbildung 14). Das Lacton nimmt im Kristall die Konformation des monoplanaren Halbsessels ein, in der sich die Lactonfunktion C-C(O)-O-C in einer Ebene befindet. Der Phenylring besetzt die energetisch ungünstige axiale Position, wodurch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen vermieden werden.

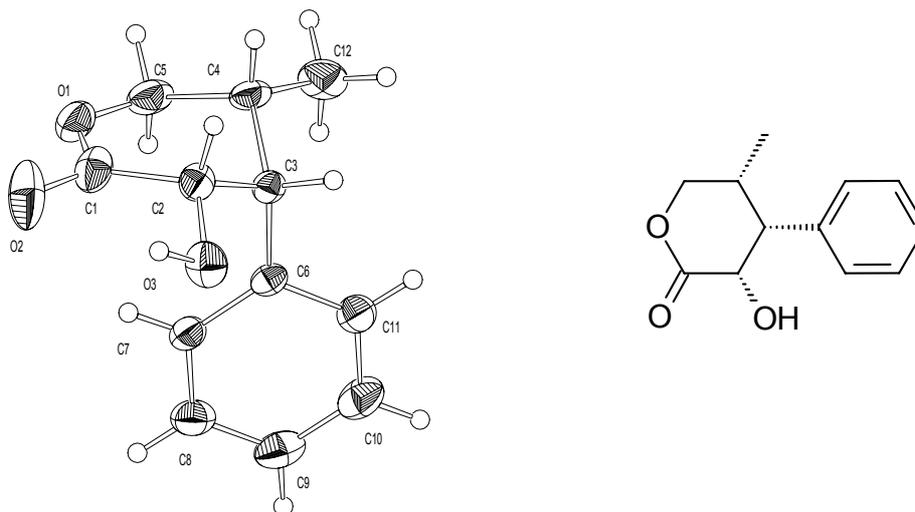


Abbildung 14. Kristallstruktur von **103**.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Dublett der Methylprotonen 12-H (δ_{H} 0.79) bei relativ hohem Feld (Abbildung 15). Wie zuvor auch (vgl. Kapitel 5.6, 6.6, 7.9), ist diese Verschiebung auf die Abschirmung durch den *cis*-ständigen Arylrest zurückzuführen. Das alkoholische Proton 2-OH (δ_{OH} 3.15) ist in CDCl_3 als verbreitertes Singulett zu erkennen. Die Methylenprotonen 5-H erfahren bei der Lactonisierung von **102** (δ_{H} 3.23, 3.35) zu **103** (δ_{H} 4.00, 4.26) einen deutlichen Tieffeldshift, der durch die Acylierung bedingt ist. Das Proton 5-H $_{\alpha}$ (δ_{H} 4.26) liegt als Dublett von Dublett von Dubletts vor; das heißt, daß nicht nur die geminale $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 11.6 Hz mit 5-H $_{\beta}$ (δ_{H} 4.00) und die vicinale $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 5.6 Hz mit 4-H (δ_{H} 2.64) zu sehen sind, sondern auch eine long-range-Kopplung von 1.2 Hz mit 3-H (δ_{H} 3.58) auftritt. Dieses Phänomen ist bei gesättigten Verbindungen zu beobachten, wenn eine starre W-Anordnung für die Bindungen der 4J -Kopplung vorliegt,^[122] und ist ein Hinweis für eine gewisse Stabilität der in Kapitel 9.1.3 diskutierten Lactonkonformation (Abbildung 16).

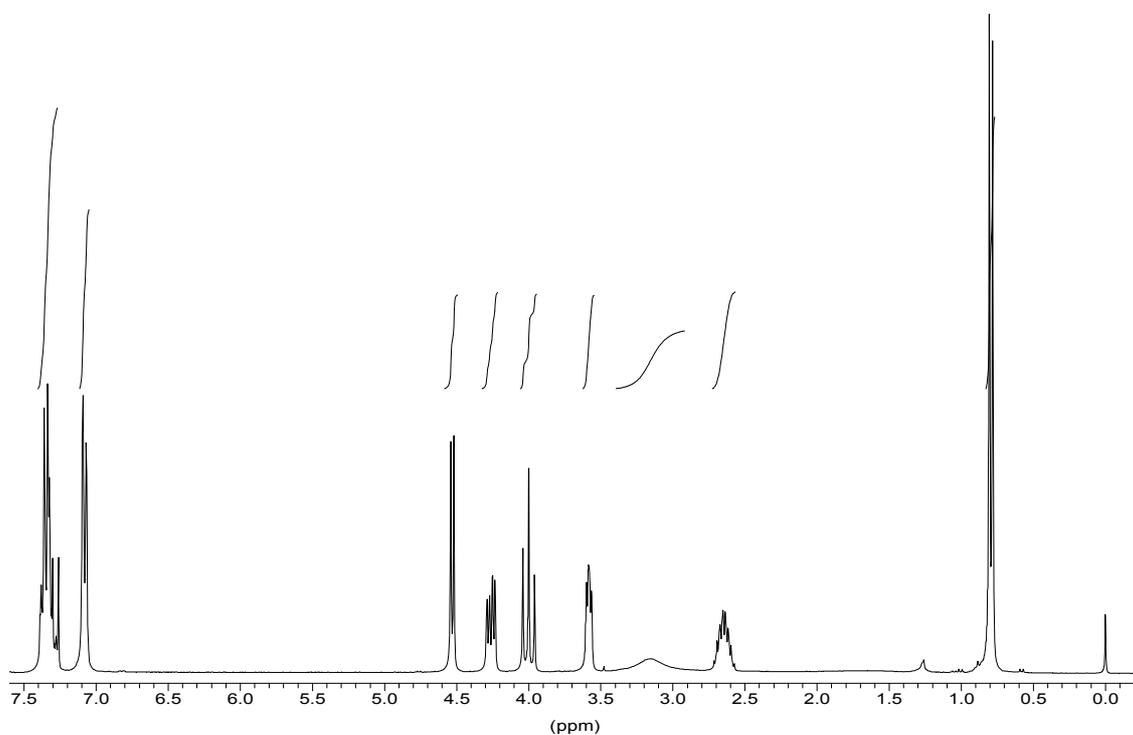


Abbildung 15. ^1H -NMR-Spektrum von **103** (300 MHz, CDCl_3 , TMS).

Ein NOESY-Experiment bildet die Grundlage für die Bestimmung der Relativkonfiguration von anderen Syntheseprodukten, von denen kein Kristall für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden kann. Im gegebenen Fall wird die all-*cis*-Konfiguration durch die NOE-Korrelationssignale ausgehend vom Dublett von Dubletts 3-H zum Dublett 2-H und Multiplett 4-H bestätigt (Abbildung 16). Aufgrund der nahezu axialen Lage sowohl von 2-H als auch von 4-H wird ein NOE zwischen beiden

Signalen beobachtet. Daneben ist ein Kern-Overhauser-Effekt zwischen den aromatischen Protonen und dem Dublett von Dubletts des Protons 5-H_β zu sehen.

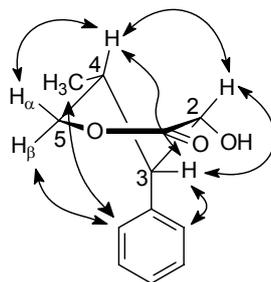


Abbildung 16. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **103** (300 MHz, CDCl₃).

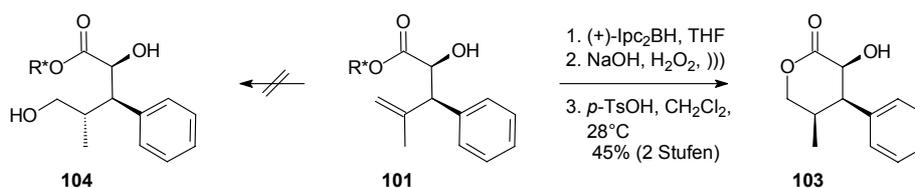
Die genannten Korrelationen zeigen, daß die Konformation von **103** in Lösung derjenigen im Kristall ähnelt. Der Phenylring bevorzugt auch in Lösung die axiale Position (Abbildung 16). Das Fehlen eines NOE zwischen 2-H und 5-H_α macht deutlich, daß für das all-*cis*-Lacton die Halbsessel- oder Twist-Bootform gegenüber der Bootkonformation begünstigt ist (vgl. Kapitel 9).

7.5 Versuche zur Korrektur der Stereochemie von **102**

Nachdem die substratkontrollierte Hydroborierung des Homoallylalkohols **101** mit 9-BBN ausschließlich zum *anti,anti*-Diastereomer **102** führt, stellt sich die Frage, wie der stereochemische Verlauf der Reaktion im gewünschten Sinn beeinflusst werden kann.

Im Unterschied zur 1,2-Induktion bei der Hydroborierung von Allylalkoholen sind Homoallylalkohole kaum untersucht worden.^[123] Die katalysierte Reaktion unter Verwendung von Catecholboran und dem Wilkinson-Katalysator^[124, 125] oder Lithiumborhydrid^[126] führt bei Allylalkoholen zur entgegengesetzten Stereochemie als bei der Hydroborierung mit 9-BBN. Daneben findet bei der asymmetrischen Hydroborierung von Alkenen Diisopinocampheylboran (Ipc₂BH) weite Verbreitung. Eine Einschränkung erfährt die reagenskontrollierte Reaktion allerdings bei *exo*-Methylengruppen. Hier können hohe Selektivitäten nur dann erzielt werden, wenn einer der Substituenten sehr groß ist.^[127]

Eine Hydroborierung von **101** zu **104** läßt sich weder mit dem Catecholboran/Wilkinson-Katalysator-System^[124, 125, 128, 129] oder Catecholboran/Lithiumborhydrid^[126] noch mit (–)-Ipc₂BH (mismatched) erfolgreich durchführen (Schema 40).

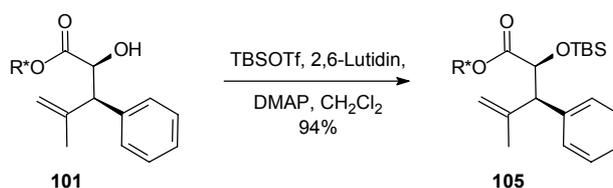


Schema 40. Versuche zur Korrektur der Stereochemie bei der Hydroborierung von **101**;

R* = (–)-8-Phenylmenthyl.

Mit (+)-Ipc₂BH hingegen gelingt die Hydroborierung, führt aber wieder zur schon bekannten Stereochemie in γ -Position (matched). Dies kann nach Cyclisierung zum Lacton **103** durch Vergleich von ¹H-NMR- und NOESY-Spektren mit dem zuvor hergestellten Lacton nachgewiesen werden.

Sofern die Hydroxygruppe des Homoallylkohols **101** die Ursache für die hoch diastereoselektive Hydroborierung ist, führt die Koordination des Reagens an den Alkohol zum selektiven Angriff an der Doppelbindung von der *Si*-Seite. Dies ließe sich durch die Einführung einer Schutzgruppe unterbinden. Die Umsetzung von **101** mit TBSOTf, 2,6-Lutidin und DMAP ergibt den Silylether **105** in 94% Ausbeute (Schema 41).



Schema 41. Synthese des Silylethers **105**.

Eine Hydroborierung von **105** kann weder mit den sterisch anspruchsvollen Boranen wie 9-BBN, (+)- bzw. (-)-Ipc₂BH oder unter katalytischen Bedingungen mit Catecholboran^[124-126] noch mit dem reaktiven BH₃*THF durchgeführt werden. Ebenso inert zeigt sich **105** gegenüber der Epoxidierung mit Dimethyldioxiran,^[68, 69] Umesterungen mit Natriummethanolat oder Distannoxan^[130, 131] sowie Verseifung des Phenylmenthylesters mit Natronlauge.

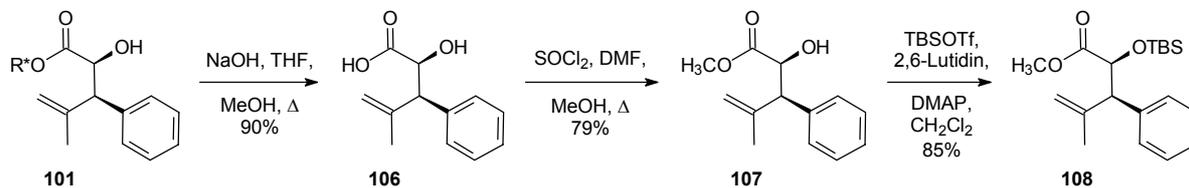
Es wurden also nicht nur der sekundäre Alkohol, sondern auch die *exo*-Methylengruppe und der Ester dem Reaktionsgeschehen entzogen. Dies ist vermutlich eine Folge der zahlreichen sterisch anspruchsvollen Reste im Molekül, die sich um die funktionellen Gruppen anordnen. Betrachtet man dazu nochmals die Röntgenstruktur von **101** (Abbildung 13) – die zwar nur die Situation im Kristall zeigt – so kann man sich dennoch gut vorstellen, daß nach der Silylierung Doppelbindung und Ester im Zentrum einer Kugel aus Phenyl- und Silylresten liegen und somit nach außen vollständig abgeschirmt sind.

Eine Korrektur der Stereochemie ist also nur möglich, wenn man die sterische Situation im Homoallylkohol deutlich verändert wie z.B. durch Entfernung des Phenylmenthylesters.

7.6 Synthese des Methylesters **108**

Nachdem der Methylester **107** nicht durch eine Umesterung, das heißt weder unter Katalyse von Säure noch Distannoxan, erhalten werden kann, wird der Phenylmenthylester **101** zunächst mit Natronlauge verseift (90% Ausbeute, Schema 42). Umsetzung der Säure **106** mit Thionylchlorid und DMF in Methanol liefert den Ester **107** (79%). Das Vorhandensein eines α -Heteroatoms in **107** könnte beim nachfolgenden Hydroborierungsversuch mit 9-BBN dafür verantwortlich sein, daß nur Zersetzungs-

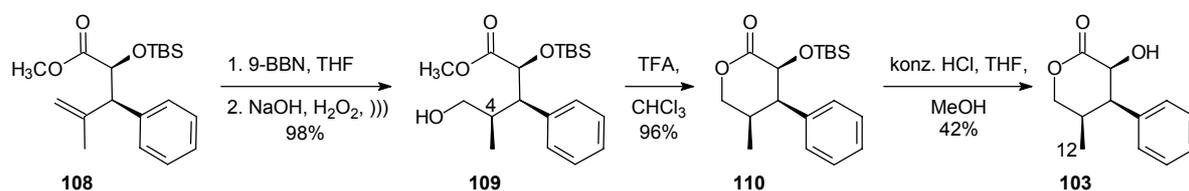
produkte erhalten werden. Durch das Einführen einer Schutzgruppe mit TBSOTf, 2,6-Lutidin und DMAP werden unerwünschte Nebenreaktionen von **108** im folgenden ausgeschlossen (85% Ausbeute).



Schema 42. Synthese des Esters **108**; R* = (-)-8-Phenylmenthyl.

7.7 Synthese des δ -Lactons **110**

Nach Entfernung des sperrigen Menthylesters kann die Hydroborierung von **108** mit 9-BBN ohne Probleme durchgeführt werden. Man erhält den Alkohol **109** diastereomerenrein in einer Ausbeute von 98% (Schema 43). Wiederum wird ausschließlich die unerwünschte (4*R*)-Konfiguration gebildet. Cyclisierung zu **110** mit TFA in Chloroform (96%) und Spaltung des TBS-Ethers mit konzentrierter Salzsäure^[132, 133] liefert das bereits bekannte Lacton **103** (42%).



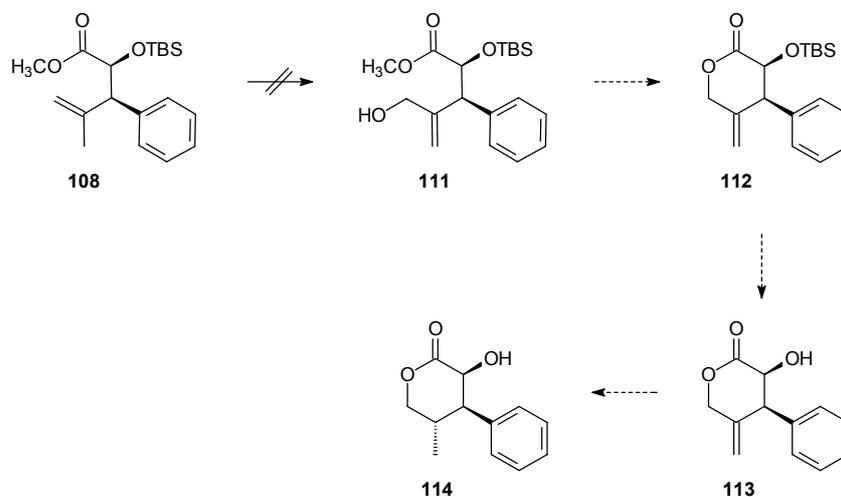
Schema 43. Synthese der Lactone **110** und **103**.

In den Protonenspektren beider all-*cis*-Lactone **110** und **103** befindet sich das Dublett von 12-H (jeweils δ_{H} 0.79) bei hohem Feld (vgl. Kapitel 7.4, 7.9).

7.8 Versuche zur Korrektur der Stereochemie von **109**

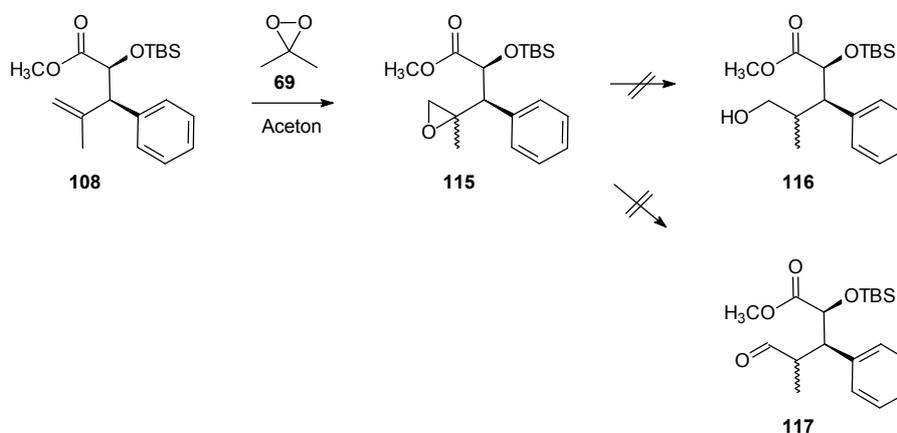
Die bereits besprochenen Methoden zur Korrektur der Stereochemie bei der Hydroborierung (vgl. Kapitel 7.5) versagen auch bei der Anwendung auf **108**. Von einer Iodlactonisierung wird Abstand genommen, da anstelle des geforderten Sechsrings bevorzugt γ -Lactone gebildet werden.^[134-136] Alternativ ist die Allyloxidation von **108** in Betracht zu ziehen (Schema 44).^[137-139] Nach Lactonisierung von **111** zu **112** und Abspaltung der TBS-Schutzgruppe ist der Homoallylalkohol **113** in seiner Konformation fixiert. Koordination eines Iridium- oder Rhodium-Katalysators an den freien Alkohol **113** sollte die Hydrierung der *exo*-Methylengruppe selektiv von der *Re*-Seite ermöglichen und im Produkt

114 zur Konfiguration des Naturstoffs führen.^[140-144] Der Reaktionsweg scheitert leider schon an der nicht durchführbaren Allyloxidation mit Selendioxid.^[145-147]



Schema 44. Versuch zur Darstellung von **114** über eine Allyloxidation und nachfolgende Hydrierung.

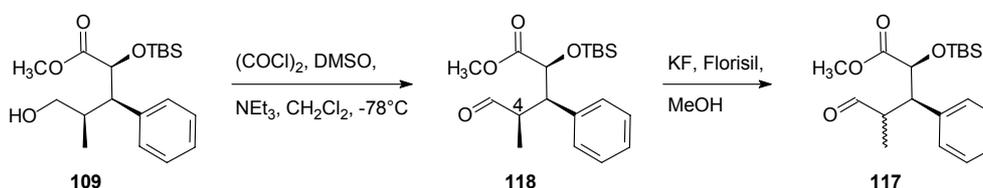
Eine andere Möglichkeit zur Einführung des primären Alkohols besteht in der Epoxidierung von **108** und anschließender Ringöffnung. Mit Dimethyldioxiran **69** läßt sich das Epoxid **115** herstellen (89%, Schema 45).^[68, 69] Im Unterschied zu den bisherigen Reaktionen an der Doppelbindung verläuft diese nicht selektiv. Es wird ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 2:1 erhalten, das nicht getrennt werden kann. Im weiteren Verlauf gelingen weder eine reduktive Oxiran-Öffnung zu **116** unter katalytischen Bedingungen mit Palladium/Kohle oder Platin(IV)-oxid und Wasserstoff noch mit den Systemen Triethylsilan/TFA^[80] oder Zink/TMSCl.^[97] Ebenso wenig läßt sich eine Umlagerung zum Aldehyd **117** mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung (vgl. Kapitel 6.7) oder mit Lithiumperchlorat als Lewis-Säure^[148-150] bewerkstelligen.



Schema 45. Synthese des Epoxids **115** sowie Versuche zur Ringöffnung.

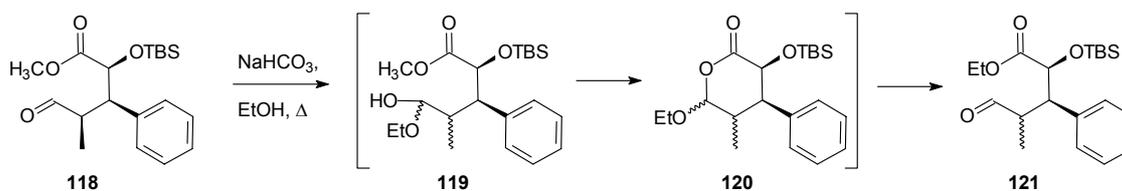
7.9 Synthese von (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (114)

Der bisherige Verlauf der Synthese zeigt, daß man nicht auf direktem Weg zur gewünschten (2*S*,3*R*,4*S*)-Konfiguration des Produkts gelangt. Dieses Problem läßt sich also nur lösen, wenn man den Umweg einer Epimerisierung des betroffenen Stereozentrums an C-4 beschreitet. Swern-Oxidation des Alkohols **109** führt zum Aldehyd **118** (Schema 46). Der Aldehyd ist sehr instabil und kann daher weder gereinigt noch gelagert werden und wird sofort weiter umgesetzt. Eine Epimerisierung an C-4 mit Kieselgel ist nicht möglich.^[151] Ebensovienig gelingt die Epimerisierung über ein Iminium-Ion mit Morpholin unter Katalyse von *para*-Toluolsulfonsäure^[152] oder über die Erzeugung eines Enol-ethers mit LDA und TMSCl.^[153] Dagegen wird unter Verwendung von Kaliumfluorid und Florisil in Methanol bei Raumtemperatur ein Gemisch der diastereomeren Aldehyde **117** erhalten.^[154] Nach zwei Tagen hat sich ein Gleichgewicht zwischen beiden Verbindungen eingestellt. Im ¹H-NMR-Rohspektrum sind jedoch erhebliche Mengen an Zersetzungsprodukt zu sehen.



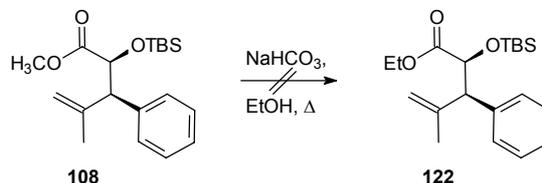
Schema 46. Synthese des Aldehyds **118** und Epimerisierung zu **117**.

Schneller und damit schonender für den instabilen Aldehyd **118** läßt sich die Epimerisierung mit Natriumhydrogencarbonat in siedendem Ethanol innerhalb von drei Stunden durchführen (Schema 47).^[155] Es wird ein Gemisch der Aldehyde **121** im Verhältnis von 1:1 erhalten, das ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt wird. Im Rohspektrum erscheint neben dem bekannten Signal des Aldehydprotons (δ_{H} 9.70, $J = 1.4$ Hz) das der epimeren Verbindung (δ_{H} 9.60, $J = 3.2$ Hz). Erstaunlicherweise findet neben der Epimerisierung eine Umesterung zum Ethylester statt. Mit Natriumhydrogencarbonat als Base ist dies eigentlich nicht zu erwarten. Eine möglicher Mechanismus ist die Bildung eines Halbacetals **119**, intermediäre Cyclisierung zu **120** und anschließende Ringöffnung mit Ethanol.



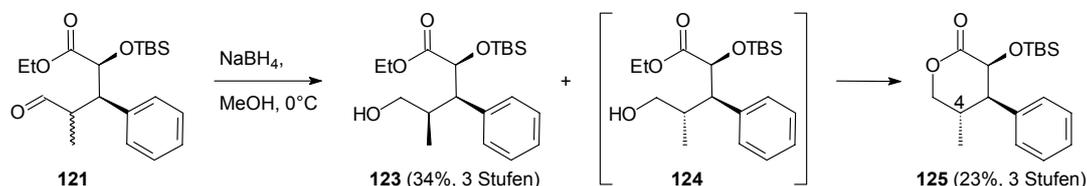
Schema 47. Epimerisierung von **118** und gleichzeitige Umesterung zu **121**.

Gestützt wird der vorgeschlagene Mechanismus dadurch, daß keine Umesterung zu beobachten ist, wenn das Alken **108** identischen Reaktionsbedingungen unterworfen wird (Schema 48). In Methanol als Lösungsmittel gelingt die Epimerisierung von **118** mit Natriumhydrogencarbonat nicht.



Schema 48. Untersuchung zur Umesterung von **108**.

Nach chemoselektiver Reduktion der epimeren Aldehyde **121** mit Natriumborhydrid in Methanol^[156, 157] erfolgt eine kinetische Diastereomerentrennung (Schema 49). Der Alkohol **123** kann nach chromatographischer Abtrennung zurückgewonnen werden (34% über drei Stufen) und steht für eine neuerliche Oxidation und Epimerisierung zur Verfügung. Eine Isolierung des epimeren Alkohols **124** ist dagegen nicht möglich. Stattdessen cyclisiert das Reaktionsprodukt bei der sauren Aufarbeitung glücklicherweise sofort zum gewünschten Lacton **125**, das in einer Ausbeute von 23% (35% bez. auf den Umsatz) über drei Stufen erhalten wird.



Schema 49. Synthese des Lactons **125**.

Für das Lacton **125** werden NOE-Korrelationen des Dublett von Dubletts 3-H mit dem Dublett 2-H und dem Dublett 12-H sowie zwischen dem Multipllett 4-H und den Arylprotonen beobachtet (Abbildung 17). Diese Signale sind der entscheidende Nachweis für die erfolgte Epimerisierung an C-4 und damit die (4*S*)-Konfiguration von Verbindung **125**.

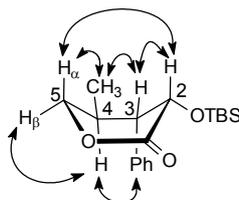


Abbildung 17. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **125** (600 MHz, CDCl₃).

Die Beobachtung, daß die epimeren Alkohole **123** und **124** unterschiedlich schnell cyclisieren, kann anhand der sesselartigen Übergangszustände erklärt werden, die bei der Lactonisierung vermutlich eingenommen werden.^[158] Die Konformationen **124a** und **123b** sollten nicht relevant sein, da je zwei Substituenten eine axiale Position einnehmen (Abbildung 18). **123b** wird zusätzlich durch eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung^[159] zwischen der Methyl- und Siloxygruppe destabilisiert. In **124b** und **123a** nimmt jeweils ein Rest eine axiale Position ein, wobei diese für den Phenylsubstituenten in **123a** energetisch deutlich ungünstiger als für den Silylether sein sollte.^f Dies führt wahrscheinlich zur bevorzugten Einnahme der Konformation **124b** und damit zur schnelleren Lactonisierung von **124** zu **125**. Der zu **123** analoge Alkohol **109** cyclisiert dagegen erst nach Behandlung mit TFA zum all-*cis*-Lacton **110** (vgl. Schema 43). Vergleichbare unterschiedliche Lactonisierungstendenzen wurden bereits früher in der Literatur beobachtet.^[158, 160, 161]

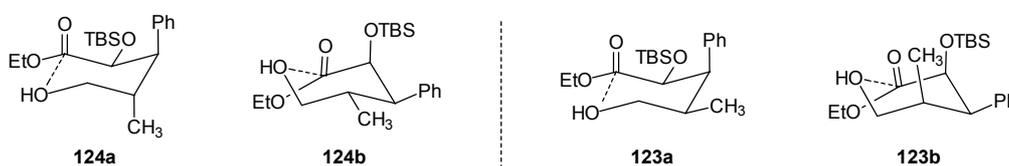
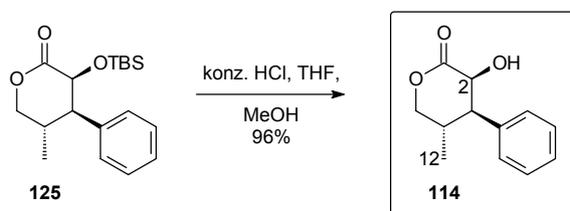


Abbildung 18. Sesselartige Übergangszustände bei der Lactonisierung der epimeren Alkohole **124** und **123**.

Standardbedingungen (TBAF,^[162] TBAF/Essigsäure,^[163] HF*Pyridin)^[164] zur Abspaltung der Silylschutzgruppe von **125** versagen. Hingegen kann der TBS-Ether mit konzentrierter Salzsäure in einem Gemisch aus THF und Methanol hydrolysiert werden (Schema 50).^[132, 133] Das Lacton **114** wird in einer sehr guten Ausbeute als Modellverbindung für Calopin (**1**) erhalten (96%). Ausgehend von Glyoxylat **96** und Styrol **99** verläuft die Darstellung von **114** über neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 11%.

Das Vorzeichen des Drehwerts von (2*S*,3*R*,4*S*)-**114** ($[\alpha]_D^{23} = +16.2$, MeOH) stimmt mit dem von Calopin (**1**) ($[\alpha]_D^{23} = +24.9$, MeOH) überein, die spezifischen Drehwerte unterscheiden sich naturgemäß.



Schema 50. Synthese des Lactons **114**.

^f Die „Konformationsenergien“ $-\Delta G^0$ in Cyclohexan betragen 0.74 kcal/mol bzw. 3.10 kJ/mol für OSi(CH₃)₃, 1.74 kcal/mol bzw. 7.28 kJ/mol für Methyl und 2.8 kcal/mol bzw. 11.71 kJ/mol für Phenyl.^[110]

Das Dublett der Methylprotonen 12-H von **125** (δ_{H} 1.00) bzw. **114** (δ_{H} 1.12) erscheint im ^1H -NMR-Spektrum bei tieferem Feld als das entsprechende Signal der all-*cis*-Lactone **103** und **110** (jeweils δ_{H} 0.79), bei denen der Arylrest für die Abschirmung der benachbarten Methylgruppe verantwortlich ist (Abbildung 19; vgl. Kapitel 7.4, 7.7). Das alkoholische Proton 2-OH (δ_{H} 2.61, 6.0 Hz) koppelt in CDCl_3 mit 2-H (δ_{H} 4.67). Auffallend ist außerdem, daß das 2-H des Silylethers **125** (δ_{H} 4.36) im Vergleich zur Modellverbindung **114** (δ_{H} 4.67) abgeschirmt ist. Das Methylenproton 5- H_β ist in **125** (δ_{H} 4.57) stärker entschirmt als in **114** (δ_{H} 4.38).

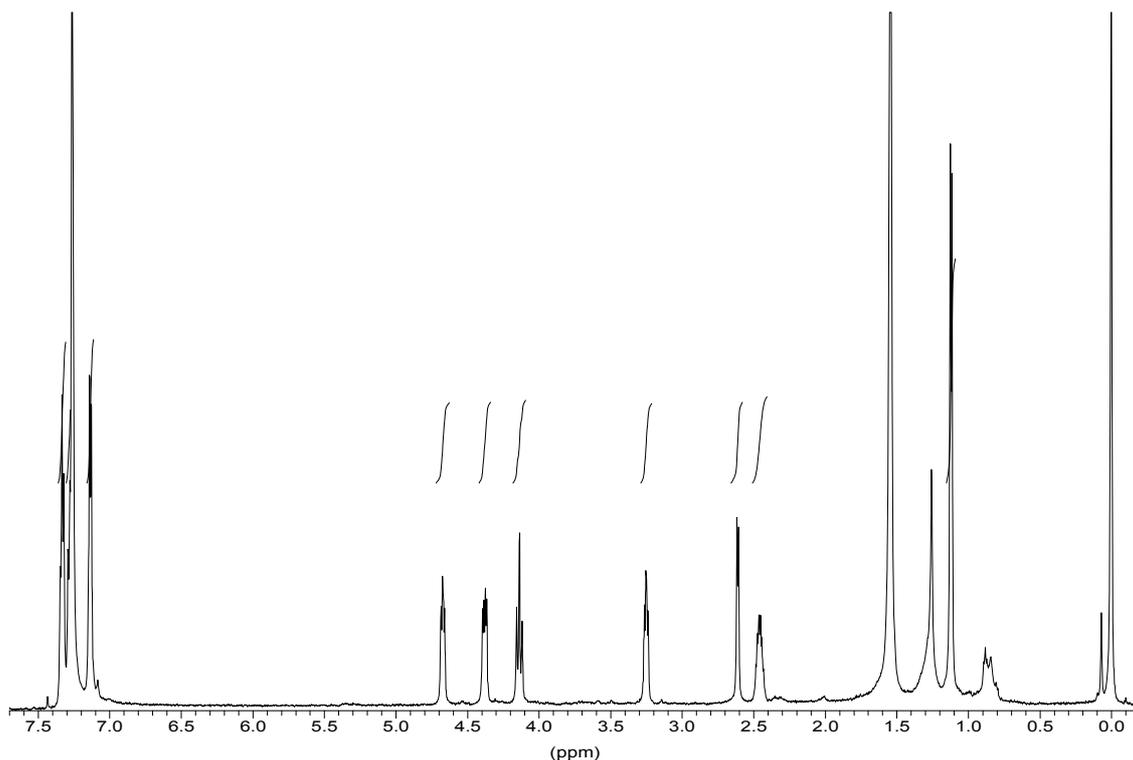


Abbildung 19. ^1H -NMR-Spektrum von **114** (600 MHz, CDCl_3 , TMS).

Das NOE-Spektrum von **114** zeigt Korrelationen des Dublett von Dubletts 3-H mit dem Dublett von Dubletts 2-H und dem Dublett 12-H (Abbildung 20). Desweiteren belegt ein NOE zwischen dem Multiplett 4-H und den Arylprotonen das Übereinstimmen der Relativkonfiguration von Modellverbindung **114** und Naturstoff **1**. Die Konformation des Lactons kann durch einen Kern-Overhauser-Effekt zwischen den Protonen 2-H und 5- H_α bestimmt werden. Nur wenn beide genannten Protonen die Flaggenstange-Position einer Bootform einnehmen, kann wegen des geringen Abstands der Protonen eine Korrelation beobachtet werden (vgl. Kapitel 7.4). Eine genaue Diskussion der bevorzugten Lactonkonformation erfolgt in Kapitel 9.

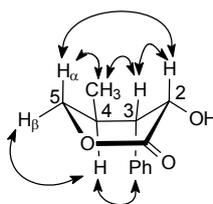


Abbildung 20. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **114** (600 MHz, CDCl₃).

7.10 Schlußfolgerungen

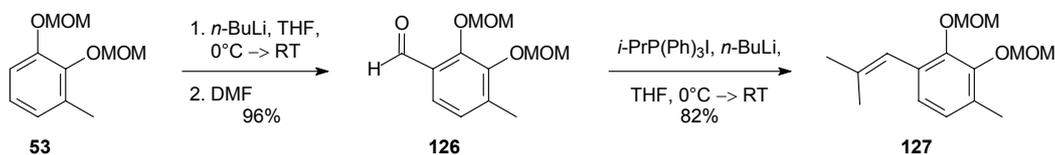
Mit der hier beschriebenen Modellsynthese von **114** kann die gewünschte Relativkonfiguration der Substituenten am Lactonring aufgebaut werden. Eine direkte Synthese der Zielverbindung **114** mißglückt leider, so daß zur Problemlösung eine Epimerisierung erforderlich ist. Der Nachteil dieses Umwegs wird durch eine erfolgreiche kinetische Diastereomerentrennung unter Rückgewinnung des Ausgangsmaterials, das für eine neuerliche Epimerisierung zur Verfügung steht, ausgeglichen. Die Bedingungen für eine Aufklärung der Absolutkonfiguration von Calopin auf synthetischem Weg sind somit erfüllt (siehe Kapitel 10). Bisher ist also eine gangbare Synthesestrategie für den Naturstoff erarbeitet worden, die Darstellung von Calopin selbst wurde jedoch noch nicht durchgeführt. Im nächsten Kapitel sollen die Erfahrungen aus den Synthesewegen B.II und C auf eine Calopin-Synthese angewendet werden.

8. ANWENDUNG VON WEG C AUF DIE CALOPIN-SYNTHESE

8.1 Darstellung des vollständig substituierten Aromaten

Grundlegend für eine Darstellung des Naturstoffs **1** ist es, eine geeignete Vorstufe für den oxidationsempfindlichen aromatischen Substituenten bereitzustellen. Erst danach kann mit der Errichtung des Calopin-Gerüsts begonnen werden.

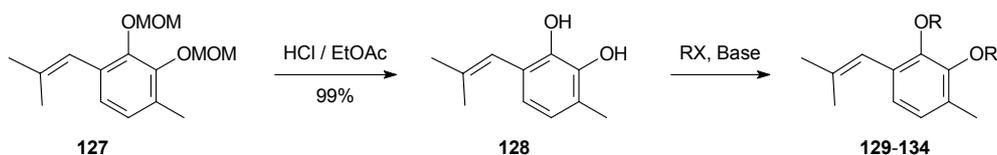
Für die Herstellung des entsprechend substituierten Styrolderivats **95** als Ausgangsmaterial für eine Calopin-Darstellung wird auf die in Syntheseweg B.II erarbeitete *ortho*-Lithiierung des MOM-geschützten 3-Methylcatechols **53** zurückgegriffen (vgl. Kapitel 6.1). Nach Reaktion des lithiierten Aromaten **53** mit DMF erhält man den Benzaldehyd **126** (96%, Schema 51). Die Wittig-Reaktion mit Isopropyltriphenylphosphoniumiodid führt zum Styrol **127** (82%).



Schema 51. Synthese des Styrols **127**.

Wegen der Labilität der MOM-Acetale gegenüber Lewis-Säuren gelingt die Durchführung der En-Reaktion mit **127** nicht, was eine Auswechslung der Catecholschutzgruppen erfordert. Sie müssen so gewählt werden, daß sie nicht nur den Bedingungen der En-Reaktion sondern auch denen einer Verseifung mit Natronlauge, Umsetzung mit Thionylchlorid, Hydroborierung, Swern-Oxidation sowie der Reduktion mit Natriumborhydrid standhalten. Diesen sehr unterschiedlichen Bedingungen dürften ausschließlich stabile Acetale sowie Alkyl- oder Benzylether widerstehen.

Im folgenden wird kurz auf die Darstellung unterschiedlich geschützter Catechole eingegangen, bevor ihr Reaktionsverhalten im Schlüsselschritt (En-Reaktion) genauer betrachtet wird (siehe Kapitel 8.2). Die Abspaltung der MOM-Schutzgruppen mit einer HCl-gesättigten EtOAc-Lösung verläuft quantitativ (Schema 52). Anschließend kann das Catechol **128** mit den in Frage kommenden Schutzgruppen geschützt werden. Die Ausbeuten sollten in diesem Schritt durch Verwendung von höher siedenden Lösungsmitteln bzw. längeren Reaktionszeiten noch weiter gesteigert werden können.

Darstellung verschiedener Catecholderivate aus **128**

RX	Bedingungen	Ausbeute [%]	Produkt	R
CH ₂ Br ₂ ^[165]	KF, DMF, Δ	45	129	-CH ₂ -
<i>i</i> -PrI ^[166, 167]	NaH, DMF, Δ	68	130	<i>i</i> -Pr
BnCl ^[168]	K ₂ CO ₃ , KI, DMF, Δ	36	131	Bn
<i>o</i> -Nitrobenzylchlorid ^[169]	K ₂ CO ₃ , KI, Aceton, Δ	80	132	<i>o</i> -Nitrobenzyl
3,4-Dichlorbenzylchlorid ^[170, 171]	K ₂ CO ₃ , KI, DMF, Δ	61	133	3,4-Dichlorbenzyl
(H ₃ C) ₂ SO ₄ ^[172]	K ₂ CO ₃ , Aceton, Δ	46	134	CH ₃

Schema 52. Darstellung unterschiedlich geschützter Catecholderivate.

8.2 Durchführung der En-Reaktion

Zur Darstellung der gewünschten α -Hydroxyester wird wie bei der Modellsynthese (Syntheseweg C) Phenylmethylglyoxylat **96** mit den zur Auswahl stehenden Styrolderivaten und SnCl₄ als Lewis-Säure umgesetzt. Die Lewis-Säure wird bei diesen Versuchen, um eine Abspaltung der Schutzgruppen zu vermeiden und damit eine Ausbeuteverbesserung zu erreichen, nicht variiert. Die Verwendung von SnCl₄ führt im Unterschied zu anderen Lewis-Säuren durch die Koordination an beide Carbonylsauerstoffatome des Glyoxylats **96** selektiv zu den geforderten *anti*-Produkten (vgl. Kapitel 7.3).^[111, 121]

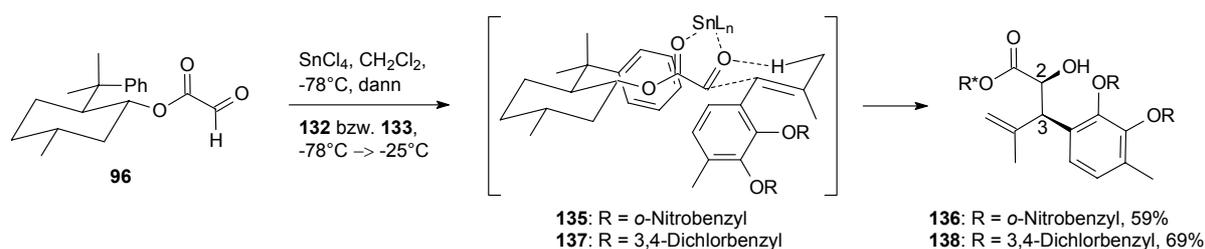
Die Vorgehensweise bei der Versuchsdurchführung wird im Vergleich zur Darstellung von **101** leicht abgeändert: das Styrolderivat wird zuletzt zum Reaktionsgemisch aus **96** und SnCl₄ gegeben, damit die Koordination der Lewis-Säure an das Glyoxylat **96** erfolgt, bevor eine Koordination der geschützten Catechole und damit eine Abspaltung der Schutzgruppen als Konkurrenzreaktion eintreten kann.

Die En-Reaktionen unter Einsatz der Methylendioxyverbindung **129**, des Isopropylethers **130** und des Benzylethers **131** gelingen nicht, sondern führen immer zur Zersetzung der Edukte. Selbst bei tiefen Temperaturen sind die drei genannten Schutzgruppen gegenüber der Lewis-Säure SnCl₄ zu labil. Da die Methylendioxygruppe die stabilste Acetalschutzgruppe ist, scheiden weitere Acetal-geschützte Catechole in der Syntheseplanung aus. Eine stabilere Alternative zum Isopropylether findet sich nur im Methylether, der im Normalfall allerdings nur unter äußerst drastischen Bedingungen am Ende der Synthese abgespalten werden kann und deshalb – sofern es sich vermeiden läßt – nicht verwendet werden soll.

Es gibt verschiedene Benzylether, die die Möglichkeit bieten, die Labilität gegenüber Lewis-Säuren zu variieren. Elektronenziehende Substituenten am Benzolring wie Nitrogruppen oder Chloratome vermindern die Elektronendichte an der Benzylposition und führen damit zu einer größeren

Säurestabilität. Zugleich sollte man Benzylether am Schluß der Synthese reaktiv, ohne andere funktionelle Gruppen des Moleküls zu beeinträchtigen, abspalten können. Nitrobenzylether können zudem photochemisch gespalten werden,^[173] was eine interessante Alternative zu den meisten Schutzgruppenstrategien darstellt.

Die Überlegungen zur Säurestabilität erweisen sich als entscheidend für die Durchführung der En-Reaktion. Die gewünschten α -Hydroxyester **136** (59%, Schema 53) und **138** (69%) können ausgehend von *ortho*-Nitrobenzylether **132** bzw. 3,4-Dichlorbenzylether **133** durch Reaktion mit Phenylmenthylglyoxylat **96** hergestellt werden.

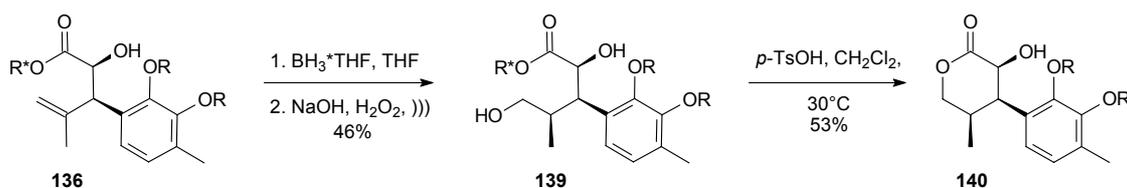


Schema 53. Synthese der α -Hydroxyester **136** und **138**, R* = (-)-8-Phenylmenthyl.

In beiden Fällen kann nur ein einziges Diastereomer nachgewiesen werden. Aus Überlegungen zum energetisch günstigsten, cyclischen Übergangszustand **135** bzw. **137** sollte wie bei der Modellverbindung **101** das gewünschte *anti*-Diastereomer mit der (2*S*,3*R*)-Konfiguration entstanden sein (Schema 53 sowie Kapitel 7.3).

8.3 Synthese des δ -Lactons **140**

Die Hydroborierung des Homoallylalkohols **136** gelingt nur mit BH₃*THF (46%, Schema 54). Als einziges Diastereomer wird **139** gebildet. Möglicherweise verhindern die sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen am Catechol den Angriff großer Reagenzien (wie z.B. 9-BBN) an der Doppelbindung. Die verhältnismäßig geringe Ausbeute ist zudem auf polare Zersetzungsprodukte zurückzuführen, die durch eine Reduktion der Nitrogruppen entstanden sein könnten.



Schema 54. Synthese des all-*cis*-Lactons **140**; R* = (-)-8-Phenylmenthyl, R = *ortho*-Nitrobenzyl.

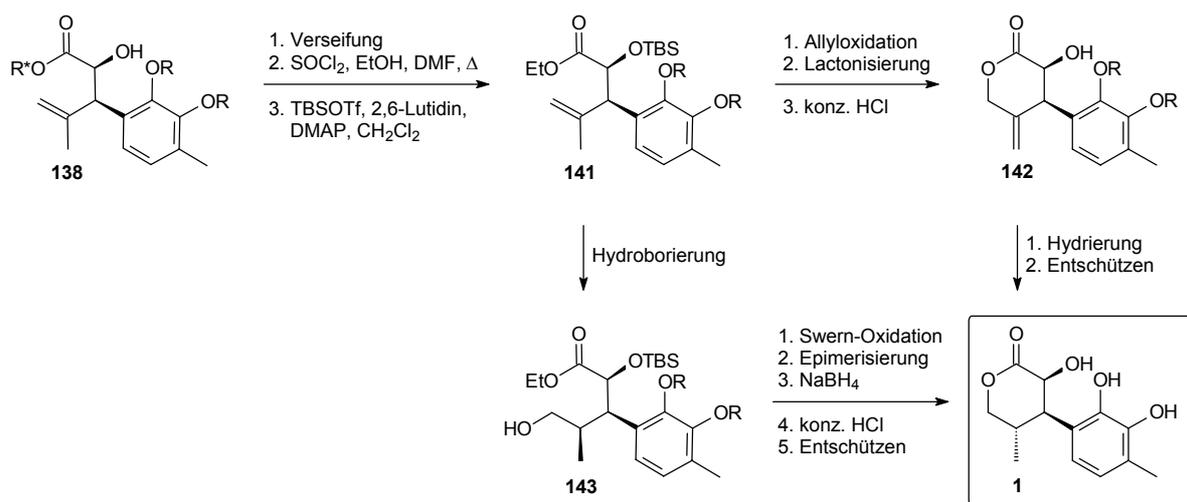
Unter Katalyse von *para*-Toluolsulfonsäure wird auch in diesem Fall das unerwünschte all-*cis*-Lacton **140** erhalten (53%). Die Konfiguration von **140** kann durch NOESY-Experimente nachgewiesen werden. Zwischen dem Dublett 2-H und den Multipletts 3-H sowie 4-H wird jeweils ein NOE beobachtet, der zeigt, daß sich alle Substituenten auf der gleichen Seite des Lactons befinden. Dem Lacton **140** wird hiermit die (2*S*,3*R*,4*R*)-Konfiguration zugeordnet.

Die neu eingeführten Substituenten am aromatischen Rest besitzen also weder einen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der En-Reaktion (vgl. Kapitel 8.2) noch auf den der Hydroborierung.

8.4 Abschließende Betrachtungen und Ausblick

Das vollständig substituierte Styrolerivat wurde als Ausgangsmaterial für eine Synthese von Calopin dargestellt und in der En-Reaktion erfolgreich eingesetzt. Für die Durchführung dieses Schlüsselschritts mußte eine umfassende Schutzgruppenstrategie ausgearbeitet werden. Der Homoallylalkohol **138** kann ausgehend von 3-Methylcatechol (**79**) und Glyoxylat **96** in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 30% hergestellt werden (analog **136** in 33%). Die weiteren Umsetzungen zum Aufbau des Lactons sind prinzipiell möglich, führen aber wie bei den ersten Studien am Modellsystem zum unerwünschten all-*cis*-Lacton, so daß wiederum eine Epimerisierung erforderlich ist.

Für eine Synthese des Naturstoffs **1** sollte der 3,4-Dichlorbenzylschutzgruppe der Vorzug gegenüber dem *ortho*-Nitrobenzylether gegeben werden, da bei Chlorsubstituenten weniger Nebenreaktionen als bei einer Nitrogruppe zu erwarten sind. Nach der Verseifung des Phenylmenthylesters **138** sollte der Ethylester hergestellt werden (Schema 55), da dann eine nicht notwendige Umesterung bei der später durchzuführenden Epimerisierung vermieden werden kann. Die Einführung des Silylethers und die nachfolgende Hydroborierung von **141** sollten unter den bereits ausgearbeiteten Bedingungen möglich sein und zum primären Alkohol **143** führen. Nach der bekannten Reaktionssequenz aus Swern-Oxidation von **143**, Epimerisierung und Reduktion könnte nach Abspaltung der Silylschutzgruppe die direkte Vorstufe des Naturstoffs **1** erhalten werden. Für die reduktive Entfernung der 3,4-Dichlorbenzylether müßten geeignete Reaktionsbedingungen erarbeitet werden.



Schema 55. Synthesevorschläge für Calopin (**1**); $\text{R}^* = (-)$ -8-Phenylmenthyl, $\text{R} = 3,4$ -Dichlorbenzyl.

Alternativ hierzu wäre es interessant, die Allyloxidation von **141** nochmals genauer zu untersuchen (Schema 55).^[137-139] Nach Lactonisierung und Abspaltung der TBS-Gruppe sollte dann der Homoallylalkohol **142** vorliegen. Dessen Konformation ist im cyclischen System fixiert, was eine selektive Reduktion der *exo*-Methylen­gruppe von der *Re*-Seite nach Koordination eines Iridium- oder Rhodium-Katalysators an den Alkohol ermöglichen sollte.^[140-144] Die reduktive Entfernung der 3,4-Dichlorbenzylschutzgruppen kann danach wie im zuerst diskutierten Reaktionsweg durchgeführt werden.

Die Vorarbeiten zur En-Reaktion sowie die hier ausgearbeiteten Synthesevorschläge zur Darstellung von Calopin (**1**) werden gegenwärtig im Rahmen einer Diplomarbeit angewendet.^[174]

9. LACTONKONFORMATIONEN

In den vorhergehenden Kapiteln wurden ausgewählte NOESY-Spektren vor allem unter dem Gesichtspunkt betrachtet, daß die Relativkonfiguration neuer Syntheseprodukte bestimmt werden sollte. Zusätzlich können Lactone über diese NMR-Spektren ihre Vorzugskonformationen zugeordnet werden. Ein Vergleich der Konformationen erfolgt in diesem Kapitel.

In δ -Lactonen ist die C-C(O)-O-C-Einheit annähernd planar.^[175] Daraus ergeben sich mit dem Halbsessel und dem Boot zwei mögliche Konformationen für δ -Lactone. Über Röntgenstrukturanalysen können beide Formen im festen Zustand nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 14).^[176-179] Molekülmechanik-Berechnungen (MM2) für unsubstituierte Lactone zeigen, daß sowohl der Halbsessel als auch die Bootkonformation Energieminima darstellen. Der Halbsessel ist etwa 0.54 kcal/mol stabiler.^[180] NMR-Studien belegen, daß die genannten Konformationen auch in Lösung vorkommen.^[181, 182] Bislang wurden Versuche unternommen, die Lactonkonformationen mit der IR-Absorptionsbande der Carbonylgruppe in Beziehung zu bringen: Wellenzahlen im Bereich von 1730-1750 cm^{-1} wurden dem Halbsessel zugeordnet, jene im Bereich von 1758-1765 cm^{-1} der Bootform.^[183] Mittlerweile hat sich diese Methode in vielen Fällen als unzuverlässig erwiesen.^[184, 185] Der sterische Einfluß von Substituenten kann schließlich dazu führen, daß auch die Lactoneinheit aus der Ebene gedreht wird.^[186] In einer kürzlich erschienenen Studie Fuller-Stanleys^[187] werden Lactonkonformationen aus Kristallstrukturanalysen und über ^1H -NMR-Kopplungskonstanten bestimmt und miteinander verglichen. Daraus ergeben sich für δ -Lactone drei wahrscheinliche Konformationen (Abbildung 21). Die Bootform **144a** wird als diplanar angesehen. Im Halbsessel **144b** sind die Atome C-3 und C-4 aus einer Ebene gedreht, weshalb dieser als monoplanar definiert wird. Die Twist-Bootform **144c** wird am besten als nichtplanar beschrieben.

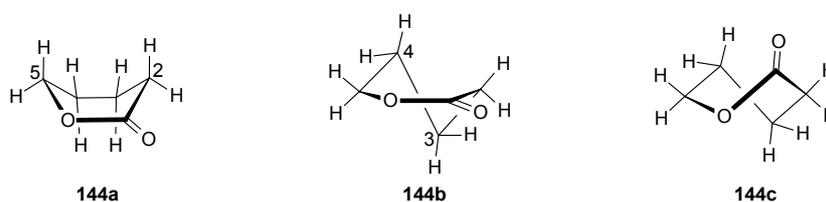


Abbildung 21. Mögliche Lactonkonformationen: Boot **144a** (dipolar), Halbsessel **144b** (monoplanar) und Twist-Boot **144c** (nichtplanar).^[187]

NOESY-Spektren werden zur Bestätigung der Konformationen herangezogen. Ein NOE zwischen den beiden Protonen 2-H und 5-H, die sich in Flaggenstange-Position befinden, wird als sicheres Indiz für die Bootform angesehen.^[187] Im Halbsessel und im Twist-Boot ist eine solche Korrelation nicht möglich.

Ein genauer Vergleich der hier bestimmten Kopplungskonstanten mit dem von Fuller-Stanley^[187] untersuchten 2,3,5-Triphenyl- δ -lacton wird nicht durchgeführt, da sich die Substitutionsmuster voneinander unterscheiden und folglich zu unterschiedlichen Konstanten führen. Dagegen erscheinen Rückschlüsse, die auf vergleichbaren Tendenzen beruhen, als sinnvoll.

9.1 Auswertung von NOESY-Spektren

9.1.1 Konformation von 114

Mit den NOE-Korrelationen des Dublett von Dubletts 3-H mit dem Dublett von Dubletts 2-H und dem Dublett 12-H von **114** sowie zwischen dem Multiplett 4-H und den Arylprotonen wird das Übereinstimmen der Relativkonfiguration von Modellverbindung **114** und Naturstoff **1** nachgewiesen (Abbildung 22 sowie Kapitel 7.9).

Die Konformation des Lactons **114** wird durch einen Kern-Overhauser-Effekt zwischen den Protonen 2-H und 5- H_α bestimmt. Nur wenn beide genannten Protonen die Flaggenstange-Position der Bootform **114a** einnehmen, kann wegen des geringen Abstands der Protonen ein Korrelationssignal beobachtet werden. Im NOESY-Spektrum von Calopin (**1**) wird die analoge Korrelation vorgefunden, der Naturstoff nimmt somit die gleiche Vorzugskonformation ein.^[2]

Überraschend sind auf den ersten Blick schwächere NOEs zwischen dem Multiplett 4-H und 5- H_α von **114**. In der Bootform ist diese Korrelation nicht möglich, da beide Protonen eine nahezu axiale Position einnehmen und einen Diederwinkel von annähernd 180° ausbilden. Ebenso wenig ist die Korrelation zwischen 3-H und 4-H bei der anzutreffenden *trans*-Anordnung über eine Bootform zu erklären, der Diederwinkel sollte dort etwa 120° betragen. Stellt sich für das Lacton jedoch eine Halbsessel- (**114b**) oder Twist-Bootkonformation ein, so liegen die C-3–C-4- und die C-4–C-5-Bindung näherungsweise in einer *gauche*-Konformation vor, die die NOEs zwischen 3-H/4-H und 4-H/5- H_α ermöglicht. Im Gleichgewicht liegen also Bootform und der Halbsessel bzw. das Twist-Boot nebeneinander vor.

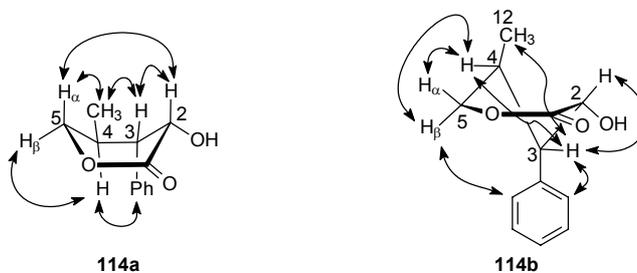


Abbildung 22. Ausgewählte NOE-Korrelationssignale von **114**: Bootform **114a** und Halbsessel **114b** (600 MHz, $CDCl_3$).

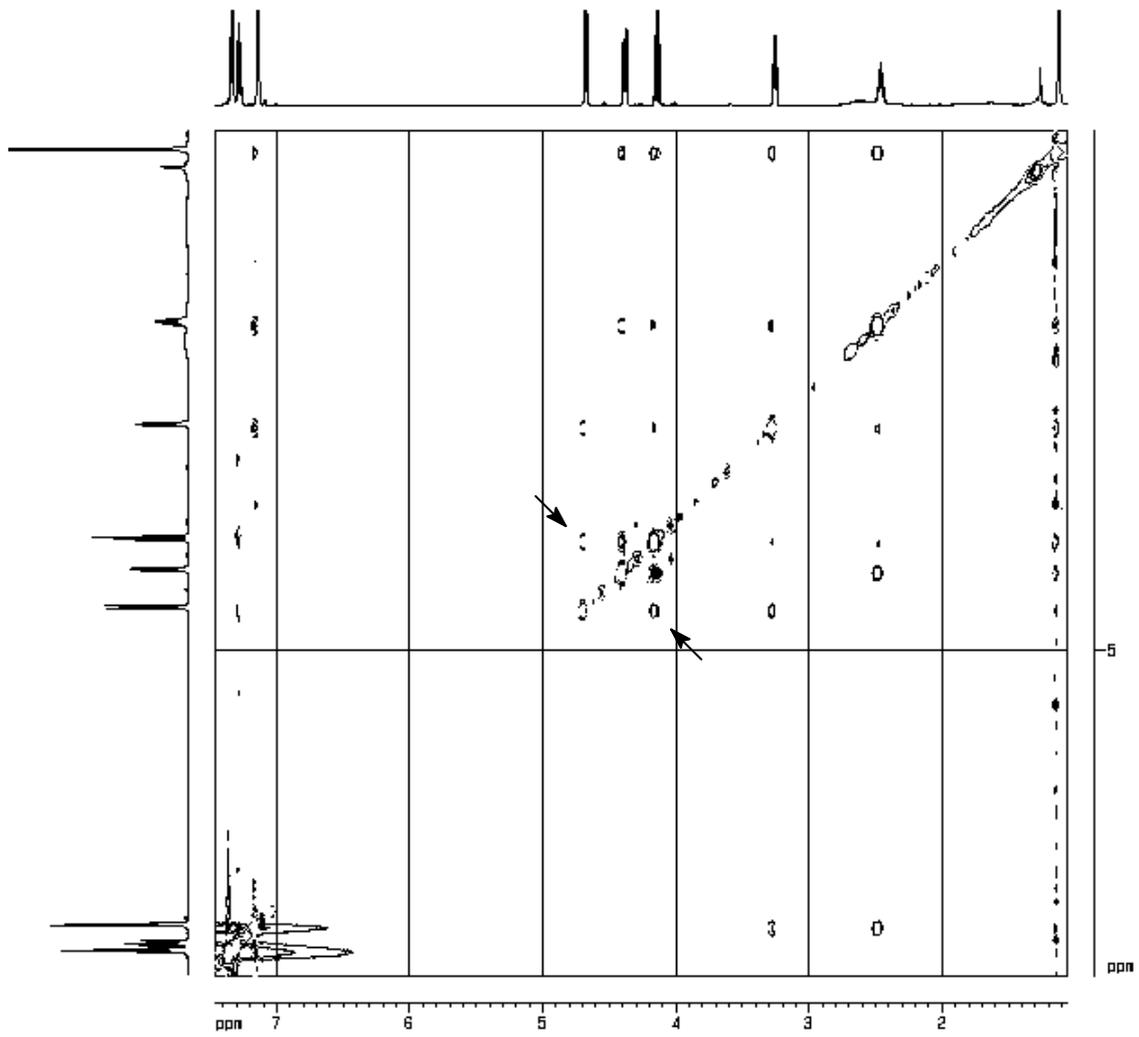


Abbildung 23. NOESY-Spektrum von **114** (600 MHz, CDCl₃).

9.1.2 Konformation von **125**

Die Konfiguration des δ -Lactons **125** stimmt mit der von **114** überein. Wiederum tritt ein NOE zwischen 2-H und 5-H _{α} auf, der auf das Vorliegen einer Bootform hinweist, aber schwächer ausgeprägt ist als bei **114**. Dies läßt auf einen höheren Anteil des flexibleren Halbsessels und/oder Twist-Boots im Gleichgewicht schließen.

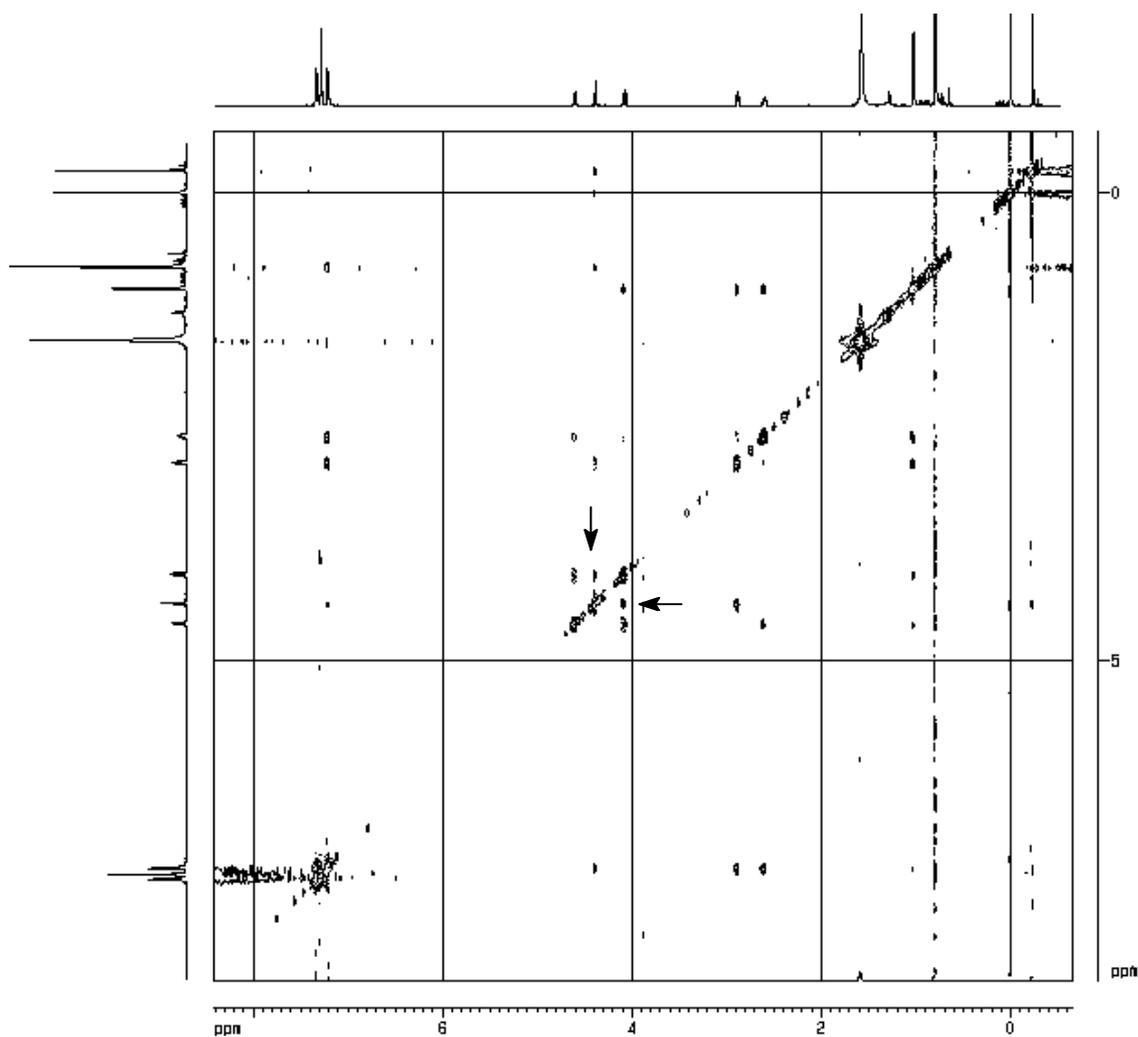


Abbildung 24. NOESY-Spektrum von **125** (600 MHz, CDCl₃).

9.1.3 Konformation von **103** und **110**

Bei der Auswertung der NOESY-Spektren der all-*cis*-Lactone **103** und **110** sind abgesehen von den zusätzlichen Signalen, die durch die TBS-Gruppe in **110** bedingt werden, keine Unterschiede festzustellen. Die Diskussion wird aus diesem Grund auf das Endprodukt **103** beschränkt. Entscheidend ist, daß kein NOE zwischen 2-H und 5-H_α auftritt und das Vorliegen der Bootkonformation in Lösung damit vollständig ausgeschlossen werden kann (Abbildung 25). Die Korrelation von 2-H und 4-H steht sowohl mit der Halbsessel- als auch der Twist-Bootkonformation im Einklang, sollte im Boot aber nicht zu sehen sein. (Der hierzu analoge NOE zwischen 2-H und 12-H wird in **114** nicht beobachtet.)

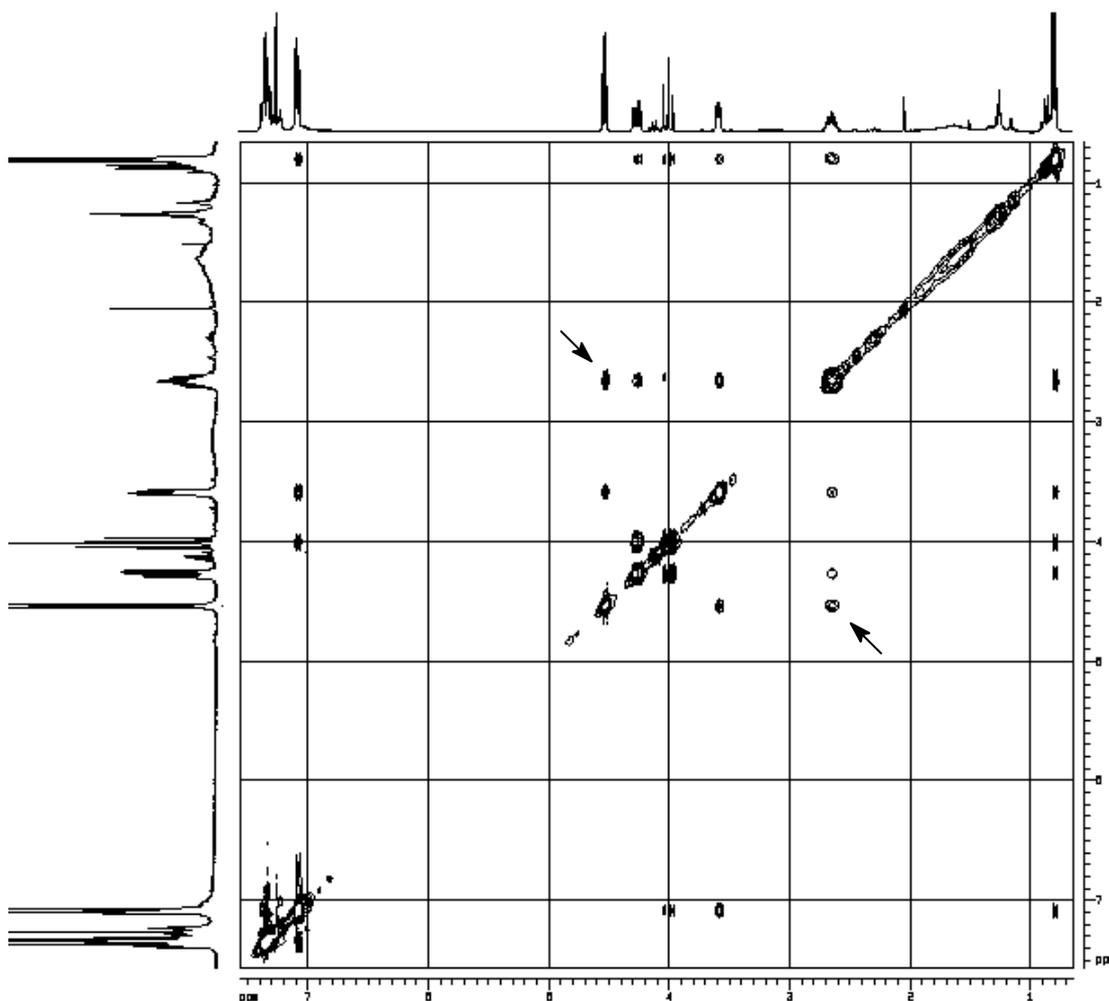


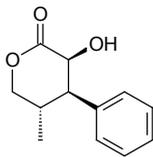
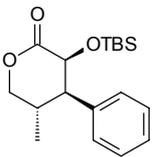
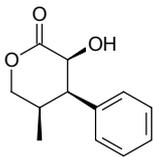
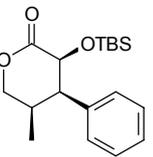
Abbildung 25. NOESY-Spektrum von **103** (300 MHz, CDCl₃).

9.2 Vergleich der vicinalen $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten

Fuller-Stanley *et al.*^[187] legen ihren Konformationsuntersuchungen vor allem die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten zu Grunde. Für die relativ stabile Bootkonformation werden allgemein die größten Kopplungskonstanten beobachtet, während die flexibleren Halbsessel- und Twist-Bootform kleinere Konstanten aufweisen.

Bei Betrachtung der Lactone **114**, **125**, **103** und **110** muß beachtet werden, daß infolge der unterschiedlichen Konfiguration an C-4 in den beiden erstgenannten Verbindungen die Protonen 4-H und 5- H_α *trans*-ständig sind, während dies bei **103** und **110** für 4-H und 5- H_β der Fall ist. In der Modellverbindung **114** sind die größten vicinalen Kopplungskonstanten vorzufinden (Tabelle 1). Obwohl beim Vergleich $^3J_{3\text{H}4\text{H}}$ in **125** (8.7 Hz) größer ist als in **114** (6.9 Hz), sind die Kopplungskonstanten der geschützten Verbindung **125** allgemein etwas kleiner und stützen die Interpretation der NOESY-Spektren, daß im Gleichgewicht ein kleinerer Anteil von **125** in der Bootform vorliegt als im Fall von **114**. Die deutlich kleineren Kopplungskonstanten der all-*cis*-Lactone **103** und **110** weisen wie die NOESY-Spektren darauf hin, daß die Bootkonformation in diesem Fall nicht eingenommen wird (Kapitel 9.1.3). Die flexiblere Halbsessel- oder Twist-Bootform ist deutlich bevorzugt.

Tabelle 1. $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten der δ -Lactone **114**, **125**, **110** (CDCl_3 , 600 MHz, 300 K) und **103** (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K). Angabe der Kopplungskonstanten in Hz.

				
$^3J_{\text{HH}}$	114	125	103	110
2/3	8.6	5.3	6.4	6.2
3/4	6.9	8.7	4.9	4.8
4/5 $_\alpha$	11.6	9.2	5.6	5.2
4/5 $_\beta$	5.5	5.4	11.8	11.7

9.3 Widerlegung der Korrelation von IR-Daten und Konformation

Die IR-Absorptionsbande der Carbonylgruppe läßt keine Rückschlüsse auf die Vorzugskonformation der Lactone zu. Die Wellenzahlen aller vier Lactone (**114** 1747 cm^{-1} , **125** 1755 cm^{-1} , **103** 1720 cm^{-1} , **110** 1743 cm^{-1}) bewegen sich näherungsweise im Bereich von 1730-1750 cm^{-1} , der früher dem Halbsessel zugeordnet wurde.^[183] Dies widerspricht der Auswertung der NMR-Spektren (vgl. Kapitel 9.1, 9.2). Erstaunlich ist vor allem, daß die Lage der IR-Carbonyl-Absorptionsbande der all-*cis*-Lactone **103** und **110**, deren NOESY-Spektren exakt übereinstimmen, sehr unterschiedlich ist.

10. AUFKLÄRUNG DER ABSOLUTKONFIGURATION DER CALOPINE

10.1 Anwendung der Mosher-Methode

Die Absolutkonfiguration von sekundären, chiralen Alkoholen kann durch Anwendung der Mosher-Methode^[6, 7] nach Kakisawa^[8, 9] nach Analyse der ¹H-NMR-Spektren ihrer (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester bestimmt werden. Zur Aufklärung der Konfiguration wird angenommen, daß die MTPA-Ester eine Vorzugskonformation einnehmen, in der das Proton des Carbinols mit der Carbonylgruppe sowie der Trifluormethylgruppe des Esters in einer Ebene liegt und die sogenannte MTPA-Ebene bildet (Abbildung 26).

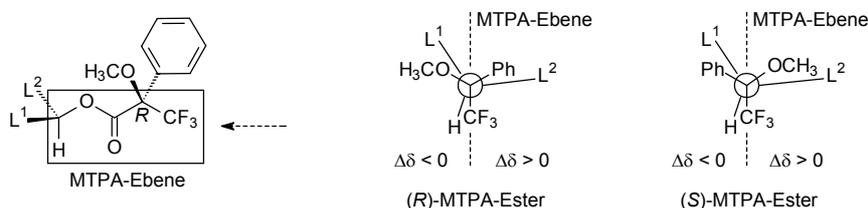


Abbildung 26. Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von sekundären Alkoholen.^[8, 9]

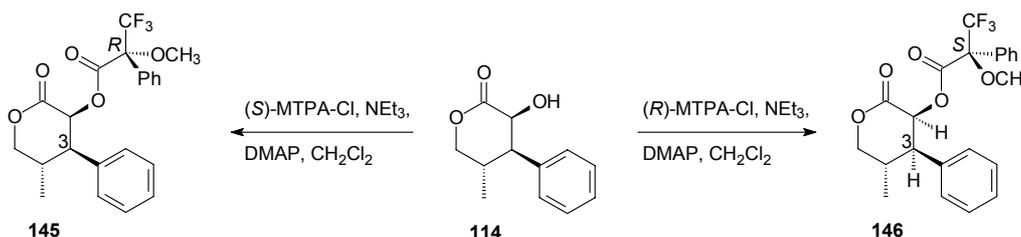
Durch den diamagnetischen Effekt des Phenylrings werden die Signale der Protonen des Substrats, die sich auf derselben Seite der MTPA-Ebene befinden, zu hohem Feld verschoben. Die Signale der Protonen, die auf der dem Phenylring abgewandten Seite liegen, erscheinen im Vergleich dazu bei tieferem Feld. Diese Effekte sind in den diastereomeren (*R*)- und (*S*)-MTPA-Estern gegenläufig. Protonen mit positiven Werten für die Differenz der Verschiebungen $\Delta\delta = \delta[(S)\text{-MTPA-Ester}] - \delta[(R)\text{-MTPA-Ester}]$ befinden sich demgemäß auf der rechten Seite der MTPA-Ebene, diejenigen mit negativen Werten für $\Delta\delta$ auf der linken Seite.^[8, 9] Die Anwendung der Mosher-Methode ist zuverlässig, wenn die Verschiebungs-Differenz $\Delta\delta^{SR}$ größer als 0.05 ppm ist.^{[188]g}

10.1.1 Darstellung der MTPA-Derivate und Vergleich der ¹H-NMR-Daten

Von Kahner^[3] wurden die Mosher-Ester **14** und **15** hergestellt (siehe Kapitel 1.3). Eine Unsicherheit bei der Zuordnung zur (*2S,3R,4S*)-Konfiguration von Calopin (**1**) ist nicht allein das entgegengesetzte Ergebnis, das von Bringmann^[5] nach Berechnung der CD-Spektren erhalten wurde, sondern das Fehlen von Protonen auf einer Seite der MTPA-Ebene im Calopin. Dies wird als mögliche Fehlerquelle bei der Anwendung der Mosher-Methode zur Bestimmung von Absolutkonfigurationen genannt.^[189]

^g Die Angabe der Verschiebungs-Differenz $\Delta\delta^{SR}$ erfolgt im Unterschied zu den ersten Arbeiten von Kakisawa^[8] in ppm. Die Werte sind somit unabhängig von der Meßfrequenz bzw. der Magnetfeldstärke.

Im folgenden wird diese Unklarheit dadurch umgangen, daß das Modell **114** bekannter (*2S,3R,4S*)-Konfiguration als Vergleichsverbindung herangezogen wird. Veresterung des Alkohols **114** mit (*S*)- bzw. (*R*)-MTPA-Cl ergibt die Derivate **145** und **146** (Schema 56). Im Fall des (*S*)-Esters **146** tritt bei der Reaktion eine partielle Epimerisierung an C-2 auf. Die eindeutige Zuordnung der Signale im Protonenspektrum erfolgt nach Vergleich der Kopplungskonstanten für 2-H mit Hilfe eines COSY-Experiments. Zudem ist ein NOE-Korrelationssignal ausgehend von dem genannten Dublett 2-H zum Dublett von Dubletts 3-H zu beobachten, das die *cis*-Anordnung dieser beiden Protonen in **146** belegt.



Schema 56. Darstellung des (*R*)-MTPA-Esters **145** und des (*S*)-MTPA-Esters **146**.

Die Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergibt, daß 3-H (δ_{H} 3.37) des (*R*)-Esters **145** verglichen mit 3-H (δ_{H} 3.25) des (*S*)-Esters **146** eine Entschirmung erfährt (Tabelle 2); das heißt, daß der Phenylring des Mosher-Esters in **146** auf derselben Seite der MTPA-Ebene wie 3-H angeordnet ist. Mit der Verschiebungs-Differenz von $\Delta\delta^{\text{SR}} = -0.12$ muß sich nach den theoretischen Überlegungen 3-H auf der linken Seite der Ebene befinden.^[8, 9] Die durchgeführten NMR-Untersuchungen stehen hier also im Einklang mit dem Wissen über die absolute Konfiguration der Modellverbindung. Ein weiterer Hinweis auf die Einnahme der Mosher-Ebene ist die Beobachtung, daß die α -Methoxygruppe (δ_{H} 3.00) des (*R*)-Esters **145** eine Abschirmung durch den β -Phenylsubstituenten erfährt. Das entsprechende Signal des diastereomeren Esters **146** ist entschirmt (δ_{H} 3.37), die Verschiebungs-Differenz beträgt $\Delta\delta^{\text{SR}} = +0.37$.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Modellsystems **145/146** stimmen sehr gut mit denen der MTPA-Derivate **14** und **15** von Calopin überein (Tabelle 2). Besonders deutlich ist dies an den ähnlichen Verschiebungs-Differenzen für 3-H und die α -Methoxygruppe zu erkennen. Die durchgeführten, vergleichenden Untersuchungen lassen eine zweifelsfreie Bestimmung der (*2S,3R,4S*)-Konfiguration von Calopinen und Cyclocalopinen zu.

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Mosher-Derivate **14**, **15**,^[3] **145** und **146** (eingeschränkt auf die Protonen des Lactonrings; CDCl_3 , 600 MHz, 300 K). Angabe der Verschiebungen δ und der relevanten Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta^{SR}$ in ppm. $\Delta\delta = \delta[(S)\text{-MTPA-Ester}] - \delta[(R)\text{-MTPA-Ester}]$.^[8, 9]

H-Atom	14 ^[3]		14/15 ^[3]	145		145/146
	(<i>R</i>)-Ester	(<i>S</i>)-Ester		(<i>R</i>)-Ester	(<i>S</i>)-Ester	
	δ	δ	$\Delta\delta^{SR}$	δ	δ	$\Delta\delta^{SR}$
2-H	5.86	5.83		5.87	5.84	
3-H	3.43	3.36	-0.07	3.37	3.25	-0.12
4-H	2.47	2.42		2.46	2.47	
5- H_α	3.96	*		4.23	4.21	
5- H_β	4.33	4.33		4.39	4.40	
14- H^h	1.10	1.08		1.14	1.12	
$\alpha\text{-OCH}_3$	3.12	3.42	+0.30	3.00	3.37	+0.37

* wegen Überlagerung mit dem Edukt nicht eindeutig bestimmbar^[3]

10.1.2 Temperaturabhängigkeit der Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta^{SR}$

Die Anwendung der Mosher-Methode erfährt insofern eine Erweiterung, als das Absenken der Temperatur Rotationen um Einfachbindungen vermindert und infolgedessen eine Vorzugskonformation eingefroren wird. Im Fall der Mosher-Ester wird bevorzugt eine Anordnung in der MTPA-Ebene eingenommen (Abbildung 26). Bei $^1\text{H-NMR}$ -Tieftemperaturmessungen folgt aus einer Verstärkung des Anisotropieeffekts des MTPA-Phenylrests auf benachbarte Protonen eine Zunahme der Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta^{SR}$.^[190, 191] Ein weiterer Vorteil der Tieftemperaturmessungen ist, daß die Absolutkonfiguration von sekundären Alkoholen mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eines einzigen MTPA-Derivats abgeleitet werden kann, wenn diese bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen wurden.^[192]

Führt man mit den MTPA-Derivaten **145** und **146** entsprechende NMR-Messungen durch, ist für die Verschiebung des Protons 3-H des (*R*)-Esters **145** ein Tieffeld-Shift zu erwarten, da sich der Phenylring des Mosher-Esters auf der entgegengesetzten Seite der MTPA-Ebene befindet. Im (*S*)-Ester **146** sind dieser Phenylring und 3-H auf derselben Seite der MTPA-Ebene angeordnet, was zu einem Hochfeld-Shift des genannten Protons führen sollte.

Die Tieftemperaturmessungen von **145** zeigen den erwarteten Effekt. Bei 300 K liegt das Signal für 3-H bei einer Verschiebung von δ_{H} 3.37, bei 233 K bei δ_{H} 3.46 (Tabelle 3, Abbildung 27). Die Daten

^h Die Numerierung erfolgt wie in Calopin (**1**).

des Derivats **146** stimmen dagegen nicht mit den Erwartungen überein. Anstelle des Hochfeld-Shifts wird ebenfalls ein Tieffeld-Shift für 3-H von δ_{H} 3.25 bei 300 K nach δ_{H} 3.33 bei 233 K beobachtet (Abbildung 28). Die Verschiebungs-Differenz $\Delta\delta^{\text{SR}}$ ändert sich daher nicht nennenswert.

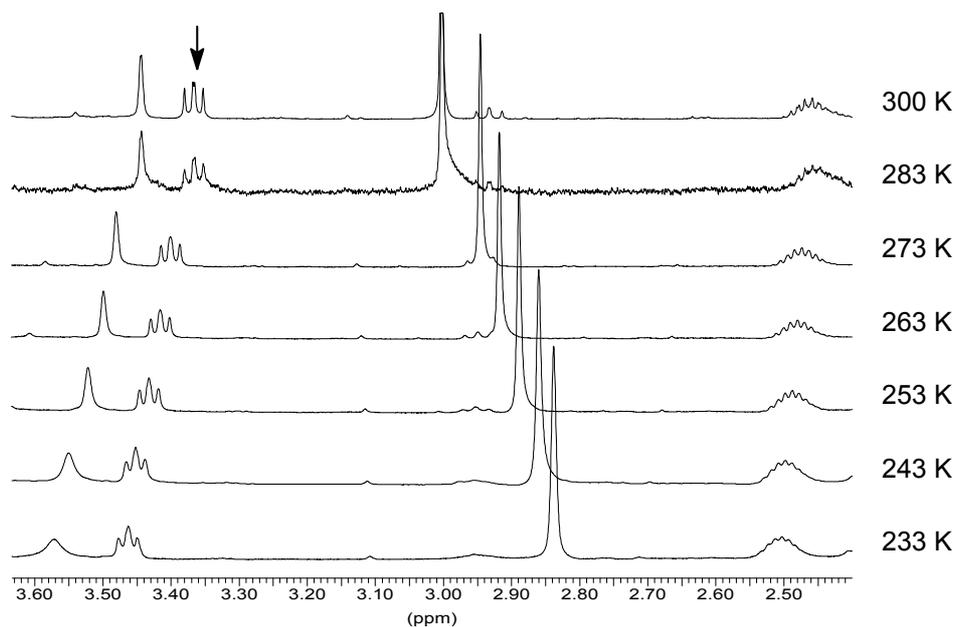


Abbildung 27. ¹H-NMR-Tieftemperaturspektren des Mosher-Derivats **145** (CDCl₃, 600 MHz).

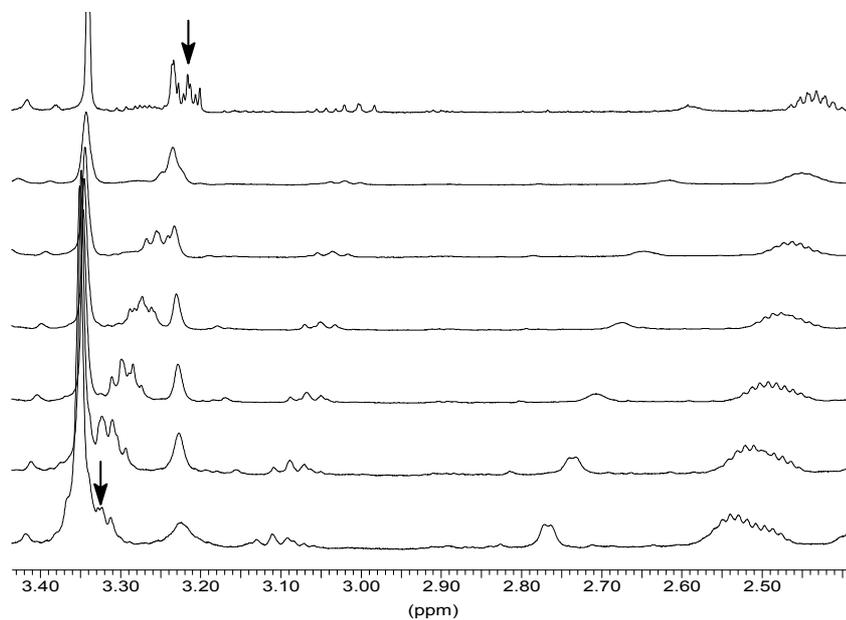


Abbildung 28. ¹H-NMR-Tieftemperaturspektren des Mosher-Derivats **146** (CDCl₃, 600 MHz).

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Tieftemperaturmessungen der Mosher-Derivate **145** und **146** (CDCl_3 , 600 MHz). Angabe der Temperatur in K, der Verschiebungen $\delta_{3\text{-H}}$ und der Verschiebungs-Differenzen $\Delta\delta^{SR}$ in ppm. $\Delta\delta = \delta[(S)\text{-MTPA-Ester}] - \delta[(R)\text{-MTPA-Ester}]$.^[8, 9]

Temperatur	300	283	273	263	253	243	233
145 , 3-H	3.37	3.36	3.40	3.42	3.43	3.45	3.46
146 , 3-H	3.25	3.26	3.28	3.29	3.30	3.32	3.33
$\Delta\delta^{SR}$	-0.12	-0.10	-0.12	-0.13	-0.13	-0.13	-0.13

Im Mosher-Ester **146** sollten sich bei Vorhandensein der MTPA-Ebene beide Phenylringe auf derselben Seite der Ebene befinden. Möglicherweise stellt dies aber wegen des geringen Abstands der beiden sterisch anspruchsvollen Reste voneinander nicht die energetisch günstigste Konformation dar, so daß sich der Ester beim Absenken der Temperatur aus der MTPA-Ebene dreht.

Die Tieftemperaturmessungen haben keine Auswirkung auf die zuvor durchgeführte Bestimmung der Absolutkonfiguration von Calopin (**1**), da die NMR-Messungen der Calopin-Derivate und der Mosher-Ester der Modellverbindung mit bekannter Konfiguration bei derselben Temperatur durchgeführt wurden und mögliche Fehler dadurch eliminiert worden sind. Die Beobachtungen zeigen vielmehr, daß das Fehlen von Protonen auf einer Seite der MTPA-Ebene zu Fehlern führen kann und somit die hier durchgeführten Untersuchungen mit einer Vergleichsverbindung für ein eindeutiges Ergebnis notwendig sind.

10.2 Vergleich von CD-Spektren

Mittels CD-Spektroskopie kann die Absolutkonfiguration chiraler Moleküle charakterisiert werden. Bisher gab es aber keine Verbindungen, die den Calopinen in ihrer Struktur ähneln und damit einen Vergleich von CD-Spektren zur Aufklärung der absoluten Konfiguration zulassen würden. Dies führte zur eingangs besprochenen quantenchemischen Berechnung der CD-Spektren von Calopin (**1**) und Cyclocalopin (**3**) in der Arbeitsgruppe von Bringmann^[5] und dem anschließenden Vergleich mit den experimentellen Daten von Hellwig.^[2] Die hierüber ermittelte Konfiguration steht im Gegensatz zur (2*S*,3*R*,4*S*)-Konfiguration, die von Kahner^[3] nach Anwendung der Mosher-Methode bestimmt wurde.

Nach der Darstellung der Modellverbindung (2*S*,3*R*,4*S*)-**114** bietet sich der Vergleich der CD-Spektren von Calopin (**1**) und **114** zur endgültigen Zuordnung der Absolutkonfiguration an. Dieser Vergleich stellt einen weiteren, unabhängigen Nachweis dar.

Die CD-Kurven von Naturstoff **1** und synthetischer Modellverbindung **114** stimmen gut überein (Abbildung 29). Die Unterschiede im langwelligen Bereich sind sehr wahrscheinlich auf die verschiedenen Chromophore der Arylsubstituenten zurückzuführen.

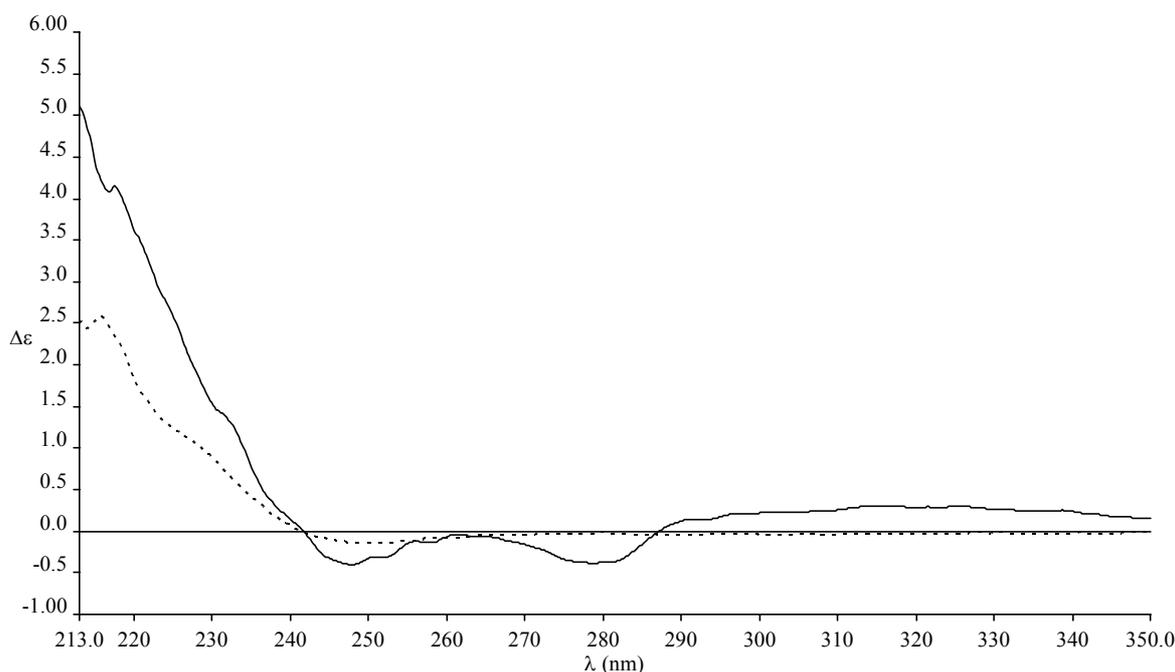


Abbildung 29. CD-Spektren von --- (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (**114**) und — (+)-Calopin (**1**) (CH₃CN).

Calopin (**1**) wird im Einklang mit den Mosher-Untersuchungen (vgl. Kapitel 10.1) die (2*S*,3*R*,4*S*)-Konfiguration zugeordnet.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

11. ANALYTIK

Chromatographie:

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Alufohlen, Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck durchgeführt. Die Säulenchromatographie wurde in zylindrischen Glassäulen an Kieselgel (SiO₂) bzw. RP 18 (Lichroprep[®]) der Korngröße 40-63 µm der Firma Merck unter Druck (Flash-Chromatographie) durchgeführt.

Schmelzpunkte:

Büchi Schmelzpunktapparat SMP 535. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Optische Drehwerte:

Perkin-Elmer 241 Polarimeter. Es wurde eine Natriumdampflampe als Lichtquelle verwendet. Angegeben werden die Temperatur, das Lösungsmittel sowie die Konzentration c in g/100 ml.

UV/Vis-Spektren:

Perkin-Elmer UV/VIS-Spektrometer Lambda 16. Angegeben werden die Absorptionsmaxima in nm und die molaren Extinktionskoeffizienten ϵ .

CD-Spektren:

S. A. Jobin Yvon CD-6-Dichrograph. Angegeben werden die Wellenlängen der Maxima, Minima und Nulldurchgänge der CD-Kurven in nm sowie deren differentielle Absorbanz $\Delta\epsilon$ und das verwendete Lösungsmittel.

IR-Spektren:

Perkin-Elmer Spectrum 1000 (FT-IR). Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben, die Bandenintensitäten wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, sh = Schulter. Die Substanzen wurden als KBr-Preßling oder als Film auf KBr gemessen.

¹H-NMR-Spektren:

Varian Mercury 200 (200 MHz), Bruker ARX 300 (300.13 MHz) und Bruker AMX 600 (600.19 MHz). Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet (CDCl₃: 7.26 ppm), wenn kein Tetramethylsilan zugesetzt wurde. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten J in Hz. Die Signalmultiplizität wird wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, verbreiterte Signale sind mit br gekennzeichnet.

¹³C-NMR-Spektren:

Bruker ARX 300 (75.47 MHz) und Bruker AMX 600 (150.92 MHz). Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet (CDCl₃: 77.00 ppm), wenn kein Tetramethylsilan zugesetzt wurde. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm.

Massenspektren:

Finnigan MAT 90 und Finnigan MAT 95 Q. Angegeben werden die Ionisierungsmethode, die Massenzahl m/z und die relativen Intensitäten in %, bei Hochauflösungsmessungen (HR-MS) zudem die berechnete Masse des Molekülions. EI- und CI-Proben wurden auf den Platinfaden einer DCI-Schubstange aufgetragen (Direkteinlaß), die Elektronenenergie betrug 70 eV. Die Auflösung (10% Tal) wurde auf > 1000 und für Hochauflösungsmessungen (HR-MS) auf > 4000 eingestellt. Bei einer Scanrate von 0.8 bzw. 4 s/Dekade umfaßte der Massenbereich 40-3240 u. FAB-Proben wurden auf einem Kupfer-Target in einer *m*-Nitrobenzylalkohol- oder Glycerin-Matrix gelöst und mit einem 20 kV Cs⁺-Ionenstrahl oder einem 4 kV Xe-Atomstrahl ionisiert. GC/EI und GC/CI wurde an einem direkt gekoppelten Varian 3400 Gaschromatographen mit split-splitlos Injektor und Autosampler A200S durchgeführt (Varian). Für die Trennung diente eine CS Supreme-5 Kapillartrennsäule mit einer Länge von 25 m, einem Innendurchmesser von 0.25 mm und einer Filmdicke von 0.25 μ m (Chromatographie Service, Langerwehe). Das Trägergas war Helium mit einer Flußrate von 1.5 ml/min. Die Temperatur des Injektors und der Kopplung zum Massenspektrometer betrug 300°C. Der Ofen wurde von 50°C (2 min Isotherm) bis 300°C (8 min isotherm) mit einer Rate von 10 Grad/min geheizt. Jeweils 0.1-1 μ l Probenlösung wurde mit einem Split von ca. 1:10 injiziert. ESI-MS wurde an einem API-Interface II mit ESI-Kopf der Firma Finnigan MAT durchgeführt. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.5 kV, die Heizkapillarentemperatur 250°C und die Flußrate 100 μ l/min bei einem Schießgasdruck von 6 bar Stickstoff.

Elementaranalysen:

Mikroanalytische Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Kohlenstoff und Wasserstoff wurden mit einem Analysenautomaten der Firma Heraeus bestimmt.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen:

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden in der strukturchemischen Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

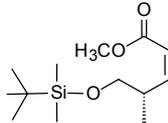
Allgemeine Arbeitsmethoden:

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird verzichtet. Auf spezielle Erfordernisse wird bei den jeweiligen Versuchsbeschreibungen hingewiesen. Der Fortgang einer Reaktion konnte in der Regel dünnenschichtchromatographisch verfolgt werden. Zum Anfärben wurden Sprühreagenzien von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Kaliumpermanganat oder Schwefelsäure verwendet. Die Ausbeuten sind nicht optimiert.

Die Arbeiten mit metallorganischen Reagenzien wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Absolutes Tetrahydrofuran wurde über Kalium/Benzophenon, absolutes Dichlormethan über Siccapent[®] (Firma Merck) destilliert. Acetonitril, Benzol, Diethylether, Dimethylformamid, Ethanol, Methanol, Tetrachlormethan und Toluol wurden über Molekularsieb 4 Å getrocknet von der Firma Fluka bezogen. Lösungsmittel für die Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt, es wurde niedrigsiedender Petrolether (40-60°C) verwendet.

12. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 4

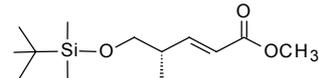
12.1 (2Z,4S)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methylpent-2-ensäuremethylester (42)

Das Phosphonat **38**^[17] (5.10 g, 15.25 mmol, 1.1 eq.) wird in abs. THF (150 ml) gelöst und bei 0°C Natriumhydrid (0.52 g, 21.67 mmol, 1.55 eq.) zugegeben. Das Gemisch wird nach 30 min Rühren auf -78°C gekühlt. Dann wird eine Lösung des Aldehyds **41**^[19] (2.80 g, 13.86 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (15 ml) innerhalb von 15 min zuge-


 tropft und jeweils 1 h bei -78°C und 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (200 ml) beendet, mit EtOAc (3×200 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit Wasser (3×300 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×300 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:40). Als Nebenprodukt kann das (*E*)-Isomer isoliert werden.

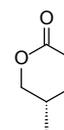
Ausbeute	2.92 g (11.30 mmol), 82%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 208 nm (12050).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1727 (s), 1649 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1437 (m), 1408 (w), 1361 (w), 1257 (m), 1197 (s), 1178 (s), 1097 (s), 1030 (m), 1006 (w), 938 (w), 837 (s), 776 (m), 666 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.11 (dd, <i>J</i> = 9.8, 11.5 Hz, 1 H), 5.77 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.56–3.67 (m, 1 H), 3.53 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 166.7 (COO), 153.2 (CH), 119.1 (CH), 67.3, 51.0, 35.6, 25.9, 18.3, 16.5, -5.0, -5.4.
CI MS	<i>m/z</i> (%) = 259 (55) [M ⁺ + H], 227 (30) [M ⁺ - OCH ₃], 201 (47) [M ⁺ - C(CH ₃) ₃], 187 (7), 127 (97), 95 (10), 91 (18), 81 (46), 69 (100).
HR ESI MS	ber.: 259.1729 [M ⁺ + H], gef.: 259.1715.
Summenformel	C ₁₃ H ₂₆ O ₃ Si (258.43).

(*E*)-42:

Ausbeute	126 mg (488 μmol), 3.5%, farblose Flüssigkeit.
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.93 (dd, <i>J</i> = 7.2,  , 15.7 Hz, 1 H), 5.83 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.47–3.56 (m, 2 H), 2.46–2.51 (m, 1 H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 167.2 (COO), 151.8 (CH), 120.5 (CH), 66.9, 51.4, 39.2, 25.9, 18.3, 15.6, -5.4, -5.4.

12.2 (4S)-4-Methyl-2,3-didehydrovalerolacton (22)

42 (2.92 g, 11.30 mmol) wird bei 0°C zu einem Gemisch aus TFA (4.5 ml) und Wasser (0.5 ml) gegeben und 3 h gerührt. Anschließend wird mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit Wasser (3×100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:4).

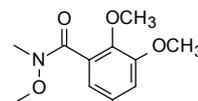


Ausbeute	636 mg (5.67 mmol), 50%, farblose Flüssigkeit.
$[\alpha]_D^{30}$	+60.0 (c = 0.0300, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 205 nm (10650).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2971 (m), 2936 (m), 2883 (m), 1731 (s), 1468 (m), 1401 (m), 1387 (m), 1333 (m), 1309 (w), 1263 (s), 1227 (s), 1171 (m), 1145 (w), 1123 (m), 1112 (s), 1088 (s), 1062 (m), 1044 (s), 1000 (w), 969 (w), 935 (w), 879 (w), 852 (w), 825 (s), 790 (w), 698 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.81 (dd, J = 3.2, 9.7 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J = 1.8, 9.7 Hz, 1 H), 4.41 (dd, J = 4.6, 10.7 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 8.2, 10.9 Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 163.8 (COO), 151.7 (CH), 120.2 (CH), 72.2 (CH ₂), 28.9 (CH), 15.5 (CH ₃).
EI MS	m/z (%) = 113 (1) [M ⁺ + H], 112 (5) [M ⁺], 111 (5), 110 (2), 98 (38), 84 (33) [M ⁺ - CO], 82 (100), 70 (7), 69 (7), 68 (3) [M ⁺ - CO ₂], 67 (4) [M ⁺ - CHO ₂], 56 (17) [C ₂ O ₂ ⁺], 55 (38), 54 (44), 53 (20).
HR EI MS	ber.: 112.0524 gef.: 112.0507.
Summenformel	C ₆ H ₈ O ₂ (112.12).

13. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 5

13.1 2,3,*N*-Trimethoxy-*N*-methyl-benzamid (50)

2,3-Dimethoxybenzoesäure (**54**) (9.10 g, 49.95 mmol, 1.0 eq.) wird in Toluol (20 ml) suspendiert, mit 5 Tr. DMF und Thionylchlorid (5.5 ml, 8.97 g, 75.40 mmol, 1.5 eq.) versetzt und 50 min auf 60°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch im Vak. eingeeengt, in CH₂Cl₂ aufgenommen und ein weiteres Mal im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst, im Eisbad auf 0°C gekühlt und mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (4.88 g, 50.03 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Dann wird langsam Triethylamin (14.6 ml, 10.60 g, 104.75 mmol, 2.1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 ml) zugetropft und eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt, mit EtOAc (400 ml) verdünnt und abwechselnd mit 2 N HCl (3×200 ml) und ges. NaHCO₃-Lsg. (3×200 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×200 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:5 → 1:2).



Ausbeute	9.62 g (42.71 mmol), 85% über 2 Stufen, farbloser Feststoff.
Schmp.	57°C.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 201 (33600), 222 (sh, 11470), 278 nm (2190).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 (m), 2938 (m), 2837 (w), 1655 (s), 1599 (w), 1582 (m), 1480 (s), 1427 (s), 1381 (s), 1304 (m), 1268 (s), 1230 (s), 1173 (m), 1102 (w), 1085 (m), 1051 (s), 1003 (s), 923 (w), 837 (w), 796 (m), 785 (w), 752 (m), 734 (w), 683 (w), 617 (w), 569 (w), 536 (w), 474 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.7, 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 1.1, 8.1 Hz, 1 H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 1.0, 7.5 Hz, 1 H), 3.88 (s, 6 H), 3.50 (s, br, 3 H), 3.33 (s, br, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 169.0 (C=O), 152.6, 145.5, 130.7, 124.1 (br), 119.1, 113.4, 61.6 (OCH ₃), 61.1 (OCH ₃), 55.9 (OCH ₃), 32.2 (br, NCH ₃).
EI MS	<i>m/z</i> (%) = 225 (1) [M ⁺], 195 (1), 165 (100) [M ⁺ – NCH ₃ OCH ₃], 122 (11).
HR EI MS	ber.: 225.1001 gef.: 225.1000.
EA	ber.: C 58.66 H 6.71 N 6.22%. gef.: C 58.49 H 6.75 N 6.20%.
Summenformel	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ (225.24).

Ausbeute	39 mg (46 μ mol), 38%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 217 (20040), 278 nm (3090).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2936 (s), 2838 (m), 1737 (w), 1692 (s), 1580 (s), 1476 (s), 1425 (s), 1359 (m), 1309 (s), 1266 (s), 1233 (s), 1170 (m), 1146 (s), 1127 (s), 1084 (m), 1029 (s), 1006 (s), 954 (w), 917 (w), 884 (w), 817 (m), 794 (m), 751 (s), 696 (w), 676 (w), 633 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.71–7.04 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 2.45–2.55 (m, 1 H), 2.07–2.20 (m, 1 H), 1.95–2.06 (m, 1 H), 1.79–1.90 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 211.0 (C=O), 152.6, 152.5, 147.3, 146.6, 142.7, 134.9, 131.0, 123.4 (CH), 122.9 (CH), 122.8 (CH), 119.5 (CH), 114.2 (CH), 111.9 (CH), 106.3, 83.1 (2 \times quart. C), 61.2, 60.9, 56.1, 55.8 (4 \times OCH ₃), 38.5 (CH ₃), 31.1 (CH ₂), 24.7 (CH ₂), 18.5 (CH ₃).
EI MS	m/z (%) = 412 (77) [M ⁺], 247 (100), 232 (45), 206 (4), 205 (4), 189 (62), 175 (20), 165 (63), 122 (8), 77 (7), 43 (19).
Summenformel	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ (412.48).

13.4 (rac)-(2,3-Dimethoxyphenyl)-(2-methyloxiranyl)keton (58)

Zu einer im Eisbad auf 0°C gekühlten Lösung von **55** (1.031 g, 5.00 mmol, 1.0 eq.)

in Methanol (50 ml) werden 2 M NaOH (0.25 ml, 0.50 mmol, 0.1 eq.) und 30-proz.

H₂O₂ (0.66 ml, 6.50 mmol, 1.3 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über

Nacht gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lsg. (5 ml) versetzt, im Vak. vorsichtig eingeeengt und nach Zugabe

von Wasser (50 ml) mit EtOAc (3 \times 50 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im

Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: CH₂Cl₂/Aceton

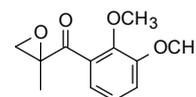
200:1).

Ausbeute 1.060 g (4.77 mmol), 95%, farblose Flüssigkeit.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 218 (14570), 250 (3410), 283 nm (1620).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2982 (m), 2940 (m), 2838 (w), 1696 (s), 1581 (m), 1478 (s), 1443 (m), 1427 (s), 1380 (w), 1322 (m), 1269 (s), 1225 (s), 1178 (m), 1147 (w), 1086 (m), 1020 (s), 1002 (s), 972 (m), 920 (w), 864 (w), 843 (w), 793 (m), 752 (m), 669 (w), 603 (w), 569 (w), 543 cm⁻¹ (w).

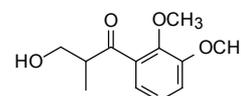
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.06 (dd, J = 7.2, 8.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.86 (s, 2 H), 1.65 (s, 3 H).



$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 203.0$ (C=O), 152.4, 147.1, 131.7, 123.8, 119.8, 115.1, 61.6, 60.1, 55.9, 52.5, 17.2.
EI MS	m/z (%) = 223 (5) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 222 (52) [M^+], 191 (1) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 177 (3), 165 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CCOCH}_2$], 150 (8), 122 (28).
HR EI MS	ber.: 222.0892 gef.: 222.0889.
EA	ber.: C 64.85 H 6.35%. gef.: C 64.89 H 6.36%.
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222.24).

13.5 (rac)-1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropan-1-on (62)

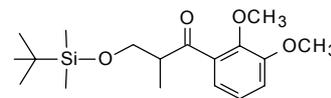
Eine Lösung von **58** (510 mg, 2.29 mmol, 1.0 eq.) und AIBN (37 mg, 225 μmol , 0.1 eq.) in abs. Benzol (15 ml) wird mit Tributylzinnhydrid (0.72 ml, 786 mg, 2.70 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 45 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:3).



Ausbeute	510 mg (2.27 mmol), 99%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 221 (sh, 20900), 264 nm (4050).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3437$ (br, s), 3079 (w), 2937 (s), 2876 (m), 2838 (m), 1681 (s), 1579 (s), 1475 (s), 1426 (s), 1371 (m), 1307 (s), 1266 (s), 1187 (m), 1075 (m), 991 (s), 879 (w), 836 (w), 799 (m), 753 (m), 693 (w), 644 (w), 567 cm^{-1} (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.02$ – 7.13 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.75– 3.86 (m, 2 H), 3.47– 3.58 (m, 1 H), 2.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, OH), 1.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 207.9$ (C=O), 152.9, 147.4, 134.0, 124.3, 120.4, 115.4, 64.6, 61.8, 56.0, 47.9, 13.5.
EI MS	m/z (%) = 224 (2) [M^+], 206 (4) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 194 (8), 165 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CCHCH}_2\text{OH}$], 150 (5), 122 (13).
HR EI MS	ber.: 224.1049 gef.: 224.1049.
EA	ber.: C 64.27 H 7.19%. gef.: C 64.34 H 7.33%.
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224.25).

13.6 (rac)-3-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan-1-on (65)

62 (50 mg, 223 μmol , 1.0 eq.) wird in einem Gemisch aus abs. CH_2Cl_2 (1 ml) und abs. DMF (0.5 ml) gelöst. Nach Zugabe von Imidazol (20 mg, 290 μmol , 1.3 eq.), TBSCl (39 mg, 256 μmol , 1.15 eq.) und

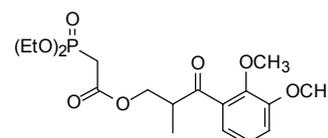


einer Spatelspitze DMAP wird 16 h gerührt. Das Gemisch wird mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Wasser (3×30 ml), ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×30 ml) sowie ges. NaCl -Lsg. (1×30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:20).

Ausbeute	71 mg (210 μmol), 94%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 216 (19970), 246 (4610), 295 nm (1750).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437 (br, w), 2955 (s), 2932 (s), 2897 (m), 2857 (m), 1689 (m), 1580 (m), 1474 (s), 1427 (m), 1386 (w), 1361 (w), 1308 (m), 1265 (s), 1234 (s), 1186 (w), 1098 (s), 1005 (s), 993 (s), 837 (s), 777 (s), 750 cm^{-1} (m).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 6.98–7.10 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87–3.90 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 5.8, 9.7 Hz, 1 H), 3.46–3.58 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.83 (s, 9 H), –0.01 (s, 3 H), –0.03 (s, 3 H),
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 206.8 (C=O), 152.7, 147.3, 135.2, 124.1, 120.7, 114.9, 65.4, 61.8, 56.0, 48.5, 25.8, 18.2, 13.5, –5.5, –5.6.
EI MS	m/z (%) = 323 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 281 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 251 (67), 236 (30), 221 (5), 205 (10), 189 (8), 165 (27), 105 (17), 75 (26).
HR EI MS	ber.: 339.1992 [$\text{M}^+ + \text{H}$], gef.: 339.2012.
Summenformel	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ (338.51).

13.7 (rac)-(Diethoxyphosphoryl)essigsäure-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropylester (68)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von **62** (2.00 g, 8.92 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (40 ml) wird eine Lösung von frisch hergestelltem (Diethylphosphono)essigsäurechlorid (**67**)^[65] (3.83 g, 17.84 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (5 ml) getropft und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2½ h gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (200 ml) versetzt und mit EtOAc (3×150 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 2:1).

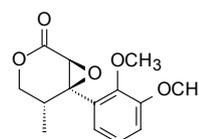


Ausbeute 3.30 g (8.20 mmol), 92%, farblose Flüssigkeit.

IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (m), 2968 (m), 2934 (m), 2839 (w), 1718 (s), 1617 (w), 1575 (m), 1471 (s), 1426 (m), 1401 (m), 1375 (w), 1349 (w), 1306 (m), 1262 (s), 1229 (s), 1170 (w), 1135 (w), 1095 (s), 1063 (m), 1001 (s), 959 (w), 898 (w), 882 (w), 794 (m), 753 cm^{-1} (m).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.09 (dd, J = 7.8, 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 1.3, 7.6 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.56 (dd, J = 4.2, 11.1 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 5.0, 11.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.11–3.21 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 164.7, 162.3, 152.9, 146.3, 131.8, 124.5 (CH), 120.9 (CH), 117.8 (CH), 113.6 (CH), 72.2 (CH_2), 61.1 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 32.3 (CH), 15.5.
EI MS	m/z (%) = 248 (100) [M^+], 230 (7), 217 (13) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 203 (9) [$\text{M}^+ - \text{CHO}_2$], 189 (19).
HR EI MS	ber.: 248.1049 gef.: 248.1043.
EA	ber.: C 67.73 H 6.50%. gef.: C 67.68 H 6.42%.
Summenformel	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (248.27).

13.9 (rac-2*S*,3*R*,4*R*)-3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2,3-epoxy-4-methylvalerolacton (70)

63 (300 mg, 1.208 mmol, 1.0 eq.) wird in Dimethyldioxiran^[69] (0.1 M Lösung in Aceton, 10.0 ml, 1.00 mmol) gelöst. Nach 2½ h Rühren wird nochmals Dimethyldioxiran (0.1 M Lösung in Aceton, 26.0 ml, 2.60 mmol, insgesamt 3.0 eq.) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Lösung wird im Vak. eingengt und der Rückstand erneut mit Dimethyldioxiran (0.1 M Lösung in Aceton, 12.0 ml, 1.20 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Nach 3 h Rühren wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:4).



Nicht umgesetztes Edukt **63** (13 mg, 52 μmol , 4%) läßt sich zurückgewinnen.

Ausbeute 300 mg (1.135 mmol), 94% (98% bez. auf Umsatz), farbloser Feststoff.

Schmp. 82–83°C.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 201 (41110), 220 (sh, 5590), 279 nm (1010).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3462 (m), 2972 (m), 2942 (m), 1741 (s), 1584 (w), 1479 (s), 1412 (m), 1378 (w), 1320 (m), 1304 (m), 1282 (m), 1264 (s), 1229 (m), 1185 (w), 1106 (m), 1076 (m), 1062 (s), 1005 (s), 956 (w), 867 (w), 823 (m), 792 (m), 755 cm^{-1} (m).

$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.06$ (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 3.0, 10.7$ Hz, 1 H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.77 (s, 1 H), 2.81–2.85 (m, 1 H), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(151 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 167.9, 153.0, 148.5, 128.7, 124.1, 121.3, 113.6, 69.7, 66.4, 61.3, 55.8, 54.4, 33.0, 13.8$.
EI MS	m/z (%) = 264 (40) [M^+], 207 (100), 165 (40).
HR EI MS	ber.: 264.0998 gef.: 264.0997.
EA	ber.: C 63.63 H 6.10%. gef.: C 63.68 H 6.12%.
Summenformel	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264.27).

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

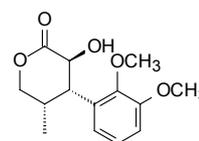
13.10 3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (71)

70 (40 mg, 151 μmol) wird in abs. Ethanol (1.0 ml) gelöst und nach Zugabe von Palladium auf Kohle (10%, 80 mg) bei Normaldruck mit Wasserstoff 4 h reduziert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:3).

(*rac*-2*S*,3*S*,4*S*)-3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (**72**)

Ausbeute 7 mg (26 μmol), 17%.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 201 (35070), 220 (sh, 6520), 272 nm (1290).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3469$ (s), 2964 (m), 2937 (m), 2838 (w), 1731 (s), 1639 (w), 1585 (m), 1479 (s), 1430 (m), 1398 (w), 1380 (w), 1294 (m), 1263 (s), 1220 (s), 1169 (m), 1130 (m), 1099 (s), 1071 (s), 1038 (m), 1009 (s), 908 (w), 891 (w), 796 (w), 757 (m), 703 cm^{-1} (w).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.08$ (dd, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J = 1.8, 11.1$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J = 4.7, 11.3$ Hz, 1 H), 4.23 (dd, $J = 8.4, 11.3$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.63 (dd, $J = 8.3, 11.0$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 OH), 2.56–2.64 (m, 1 H), 0.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 175.6$ (COO), 152.9, 147.7, 131.7, 123.8, 120.2, 111.4, 72.9, 67.4, 60.7, 55.7, 42.3, 31.9, 13.0.

EI MS m/z (%) = 266 (100) [M^+], 250 (3), 237 (12) [$M^+ - CHO$], 234 (6), 191 (96), 179 (12), 178 (16), 160 (21), 151 (41), 136 (12), 121 (7), 91 (11), 77 (8).

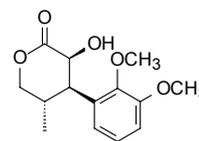
HR EI MS ber.: 266.1154 gef.: 266.1140.

Summenformel $C_{14}H_{18}O_5$ (266.29).

(*rac*-2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (**71**)

Ausbeute 6 mg (22 μ mol), 14%.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.01 (dd, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 5.3, 9.9 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 5.0, 11.4 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1 H), 3.86 (s, 6 H), 3.71 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 5.4 Hz, 1 OH), 2.25–2.41 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).



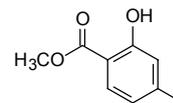
EI MS m/z (%) = 266 (69) [M^+], 250 (4), 237 (16) [$M^+ - CHO$], 234 (14), 191 (100), 179 (14), 178 (12), 160 (23), 151 (43), 136 (14), 121 (8), 91 (13), 77 (9).

HR EI MS ber.: 266.1154 gef.: 266.1148.

Summenformel $C_{14}H_{18}O_5$ (266.29).

13.11 2-Hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (73)

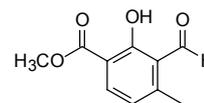
4-Methylsalicylsäure (5.0 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.) wird in Methanol (30 ml) gelöst, mit 3 Tr. DMF und Thionylchlorid (3.6 ml, 5.9 g, 49.6 mmol, 1.5 eq.) versetzt und 20 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch im Vak. eingengt, in Benzol aufgenommen und ein weiteres Mal im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Filtration über Kieselgel gereinigt (Eluent: EtOAc/PE 1:30).



Ausbeute	5.1 g (30.7 mmol), 93%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 209 (36700), 245 (12760), 304 nm (5090).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3175 (w), 3003 (w), 2955 (w), 1674 (s), 1622 (m), 1579 (m), 1504 (m), 1441 (s), 1338 (s), 1299 (s), 1254 (s), 1217 (s), 1156 (m), 1095 (m), 1037 (w), 1010 (w), 970 (w), 938 (m), 869 (w), 822 (w), 778 (s), 734 (m), 701 (m), 612 (w), 517 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 10.70 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 170.6 (COO), 161.6, 147.0, 120.7, 120.5, 117.7, 109.8, 52.1 (OCH ₃), 21.8.
EI MS	m/z (%) = 166 (60) [M ⁺], 151 (1) [M ⁺ - CH ₃], 134 (100) [M ⁺ - CH ₄ O], 106 (16), 105 (10), 78 (9), 77 (8).
Summenformel	C ₉ H ₁₀ O ₃ (166.17).

13.12 3-Formyl-2-hydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (74)

73 (1.00 g, 6.02 mmol, 1.0 eq.) wird in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst, bei 0°C mit TiCl₄ (1.32 ml, 2.28 g, 12.04 mmol, 2.0 eq.) versetzt und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von Dichlormethylmethylether (0.91 ml, 1.18 g, 10.26 mmol, 1.7 eq.) läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT kommen. Das Gemisch wird auf eiskalte 2 M HCl gegossen und mit EtOAc (3×200 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:30).

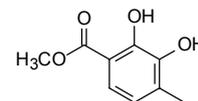


Ausbeute	716 mg (3.69 mmol), 61%, farbloser Feststoff.
Schmp.	112–113°C, Lit.: 113–114°C. ^[88]
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 226 (31000), 254 (sh, 5810), 264 (sh, 3870), 330 nm (6020).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 (w), 3081 (w), 3042 (w), 3005 (w), 2955 (m), 2887 (w), 1676 (s), 1618 (m), 1571 (m), 1497 (m), 1445 (s), 1420 (w), 1393 (w), 1357 (s), 1277 (m), 1262 (s), 1207 (s), 1183 (m), 1153 (s), 1038 (w), 995 (w), 955 (w), 874 (w), 814 (w), 795 (s), 748 (w), 717 (m), 611 (w), 517 cm ⁻¹ (m).

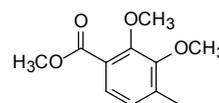
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 11.71$ (s, 1 OH), 10.66 (s, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 191.7$ (CHO), 169.7, 165.2, 149.3, 135.1, 122.5, 122.2, 111.9, 52.5 (OCH_3), 21.7.
EI MS	m/z (%) = 194 (33) [M^+], 166 (100) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 163 (20) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 162 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$], 161 (21), 151 (1) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 134 (87) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_4\text{O}$], 106 (20), 105 (15), 78 (6), 77 (12).
HR EI MS	ber.: 194.0579 gef.: 194.0584.
Summenformel	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (194.18).

13.13 2,3-Dihydroxy-4-methylbenzoesäuremethylester (77)

74 (600 mg, 3.09 mmol, 1.0 eq.) wird in einem Gemisch aus THF (6 ml) und Wasser (15 ml) gelöst und mit Natriumpercarbonat (605 mg, 3.85 mmol, 1.25 eq.) versetzt. Nach 6 h im Ultraschallbad wird die Suspension mit 2 M HCl angesäuert und mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:2).



Ausbeute	480 mg (2.63 mmol), 85%, farbloser Feststoff.
Schmp.	44–45°C, Lit.: 44–44.5°C. ^[193]
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 210 (22090), 254 (11140), 315 nm (2720).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3479$ (m), 3152 (w), 2956 (m), 2855 (w), 1673 (s), 1629 (m), 1505 (w), 1463 (s), 1442 (s), 1311 (s), 1264 (s), 1203 (s), 1152 (s), 1053 (s), 1000 (w), 947 (m), 803 (w), 770 (s), 736 (m), 628 (w), 583 cm^{-1} (w).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 10.85$ (s, 1 OH), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 OH), 3.93 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 170.9$ (COO), 148.3, 142.9, 130.5, 121.2, 119.8, 110.1, 52.2 (OCH_3), 16.0.
EI MS	m/z (%) = 182 (48) [M^+], 151 (19) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 150 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$], 122 (36), 105 (1), 94 (3), 91 (1), 77 (3).
HR EI MS	ber.: 182.0579 gef.: 182.0584.
Summenformel	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182.17).

13.14 2,3-Dimethoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (78)

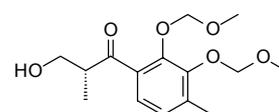
77 (200 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.) wird in Aceton (2.5 ml) gelöst, mit K_2CO_3 (455 mg, 3.30 mmol, 3.0 eq.) und Dimethylsulfat (315 μ l, 416 mg, 3.30 mmol, 3.3 eq.) versetzt und 24 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird nach dem Abkühlen durch Zugabe von Diethylamin vernichtet. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit 2 M NaOH (2 \times 100 ml), 2 M HCl (2 \times 100 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1 \times 100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:25).

Ausbeute	221 mg (1.05 mmol), 95%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 207 (32680), 239 (8060), 283 nm (1700).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950 (m), 2861 (w), 1731 (s), 1604 (m), 1571 (w), 1464 (s), 1434 (m), 1404 (s), 1297 (s), 1279 (s), 1265 (s), 1234 (m), 1206 (s), 1135 (m), 1067 (s), 1027 (s), 999 (w), 925 (w), 876 (w), 831 (w), 793 (m), 757 cm^{-1} (w).
1H -NMR	(300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).
^{13}C -NMR	(75 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.3 (COO), 153.3, 152.2, 137.4, 125.7, 125.5, 123.5, 61.4 (OCH_3), 60.2 (OCH_3), 52.0 (OCH_3), 16.2.
EI MS	m/z (%) = 210 (100) [M^+], 195 (6) [$M^+ - CH_3$], 181 (15) [$M^+ - CHO$], 179 (69) [$M^+ - OCH_3$], 177 (66), 163 (30) [$M^+ - CH_3 - CH_4O$], 149 (14), 135 (14), 135 (14), 121 (11), 105 (4), 91 (9), 77 (6).
HR EI MS	ber.: 210.0892 gef.: 210.0893.
Summenformel	$C_{11}H_{14}O_4$ (210.22).

Ausbeute	48 mg (Rohprodukt), quantitative Umsetzung (¹ H-NMR-spektroskopisch bestimmt), farblose Flüssigkeit.
¹ H-NMR	(200 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H).
EI MS	<i>m/z</i> (%) = 213 (10) [M ⁺], 150 (6), 137 (100), 45 (89).

14.3 (2*R*)-1-[2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-3-hydroxy-2-methylpropan-1-on (82)

Zu einer Lösung von **53** (5.77 g, 27.18 mmol, 4.0 eq.) in abs. THF (35 ml) wird bei 0°C *n*-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan, 11.1 ml, 27.75 mmol, 4.1 eq.) getropft. Man läßt 2 h bei RT rühren und tropft dann die erneut auf 0°C gekühlte rote Suspension zu einer Lösung von (*R*)-**52**^[42] (1.00 g, 6.79 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (6.5 ml). Nach 30 min läßt man auf RT kommen und beendet die Reaktion nach 15 h durch Zugabe von 1.1 M KHSO₄-Lsg. (30 ml). Man verdünnt mit ges. NH₄Cl-Lsg. (200 ml), extrahiert mit EtOAc (3×150 ml) und wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (1×200 ml). Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:8 → 1:2).

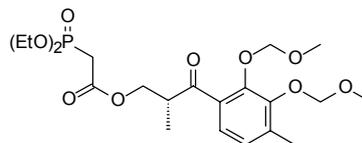


Nicht umgesetztes Edukt **53** (3.57 g, 16.82 mmol, 62%) läßt sich zurückgewinnen.

Ausbeute	961 mg (3.22 mmol), 47%, farblose Flüssigkeit.
[α] _D ²³	0 (c = 0.0483, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 214 (18460), 250 (6690), 291 nm (970).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3469 (br., w), 2936 (m), 1683 (s), 1601 (m), 1455 (m), 1426 (m), 1389 (m), 1251 (s), 1207 (m), 1159 (s), 1083 (s), 964 (s), 924 (s), 824 (w), 787 (w), 756 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.19 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 3.73-3.79 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 206.6 (C=O), 149.1, 148.2, 137.4, 132.8, 126.6 (CH), 124.3 (CH), 100.2 (OCH ₂ O), 99.4 (OCH ₂ O), 64.7 (CH ₂), 58.0 (OCH ₃), 57.7 (OCH ₃), 47.2 (CH), 16.9 (CH ₃), 13.8 (CH ₃).
EI MS	<i>m/z</i> (%) = 298 (2) [M ⁺], 222 (1), 192 (37), 163 (38), 150 (16), 45 (100).
HR EI MS	ber.: 298.1416 gef.: 298.1417.
EA	ber.: C 60.39 H 7.43%. gef.: C 60.60 H 7.57%.
Summenformel	C ₁₅ H ₂₂ O ₆ (298.33).

14.4 (2R)-(Diethoxyphosphoryl)essigsäure 3-[2,3-bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-2-methyl-3-oxopropylester (83)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von **82** (939 mg, 3.14 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (13 ml) wird eine Lösung von frisch hergestelltem (Diethylphosphono)essigsäurechlorid (**67**)^[65] (1.35 g, 6.28 mmol, 2.0 eq.) in abs. THF (5 ml) getropft und eine Spatelspitze



para-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lsg. (100 ml) versetzt und mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 10:1).

Ausbeute 1.370 g (2.86 mmol), 91%, farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{23}$ +9.51 (c = 0.0513, CHCl₃).

UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 214 (21190), 251 (8950), 292 nm (2300).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3470 (br., w), 2982 (m), 2936 (m), 1739 (s), 1687 (m), 1600 (w), 1456 (m), 1427 (m), 1390 (m), 1265 (s), 1208 (m), 1160 (s), 1054 (s), 1025 (s), 965 (s), 827 (w), 786 (w), 614 cm⁻¹ (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.47 (dd, J = 6.6, 11.0 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 6.2, 11.1 Hz, 1 H), 4.09–4.17 (m, 4 H), 3.76–3.88 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.91 (d, J = 21.6 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.1 (C=O), 165.7 (d, J = 5.9 Hz, COO), 149.0, 148.2, 137.6, 132.4, 126.6 (CH), 124.5 (CH), 100.2 (OCH₂O), 99.5 (OCH₂O), 66.7 (CH₂), 62.7 (d, J = 6.2 Hz, CH₂), 62.7 (d, J = 6.2 Hz, CH₂), 58.0 (OCH₃), 57.7 (OCH₃), 44.2 (CH), 34.2 (d, J = 134.7 Hz, PCH₂), 17.0 (CH₃), 16.3 (d, J = 6.2 Hz, CH₃), 14.0 (CH₃).

EI MS m/z (%) = 476 (9) [M⁺], 431 (10) [M⁺ - CH₂OCH₃], 400 (36), 399 (100), 385 (27), 371 (6), 285 (15), 204 (55), 197 (67), 191 (28), 183 (21), 179 (77), 163 (83), 151 (24), 137 (15), 123 (16), 45 (99).

HR EI MS ber.: 476.1811 gef.: 476.1772.

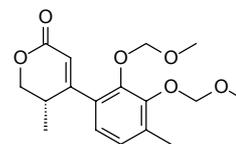
EA ber.: C 52.94 H 6.98%.

gef.: C 52.81 H 7.03%.

Summenformel C₂₁H₃₃O₁₀P (476.46).

14.5 (4S)-3-[2,3-Bis(methoxymethoxy)-4-methylphenyl]-4-methyl-2,3-didehydrovalerolacton (**84**)

83 (1.300 g, 2.73 mmol, 1.0 eq.) und Lithiumbromid (711 mg, 8.18 mmol, 3.0 eq.) werden in abs. CH₃CN (50 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von Triethylamin (0.42 ml, 304 mg, 3.00 mmol, 1.1 eq.) rührt man das



Reaktionsgemisch 9 h, gibt dann nochmals Triethylamin (0.21 ml, 152 mg, 1.50 mmol, 0.55 eq.) zu und läßt über Nacht auftauen. Anschließend wird das Gemisch mit ges. NH₄Cl-Lsg. (200 ml) versetzt und mit EtOAc (3×250 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:2).

Neben dem erwünschten Produkt **84** lassen sich das Eliminierungsprodukt (200 mg, 713 μmol, 26%) sowie als Folge einer Verseifung **82** (117 mg, 392 μmol, 14%) isolieren.

Ausbeute 336 mg (1.04 mmol), 38%, farblose Flüssigkeit.

[α]_D²⁹ +280.2 (c = 0.0027, CHCl₃).

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 214 (19320), 271 nm (9550).

CD (CH₃CN): λ_{max} (Δε) = 217 (-2.6), 224 (-2.0), 230 (-0.2), 232 (0), 234 (+0.5), 257 (+3.1), 292 nm (+4.7).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3522 (w), 2966 (m), 2933 (m), 2829 (w), 1715 (s), 1620 (w), 1454 (m), 1427 (m), 1391 (m), 1348 (w), 1306 (w), 1286 (m), 1265 (s), 1223 (s), 1159 (s), 1083 (s), 1062 (s), 1014 (m), 966 (s), 925 (s), 826 (w), 813 (w), 784 cm⁻¹ (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.54 (dd, *J* = 4.2, 11.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 5.0, 11.1 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.14–3.27 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 164.7, 161.7, 149.1, 147.3, 135.0, 130.3, 126.7 (CH), 124.2 (CH), 117.9 (CH), 99.5 (OCH₂O), 99.3 (OCH₂O), 72.0 (CH₂), 57.9 (OCH₃), 57.7 (OCH₃), 32.1 (CH), 16.7, 15.5.

EI MS *m/z* (%) = 322 (17) [M⁺], 307 (11) [M⁺ - CH₃], 291 (1) [M⁺ - OCH₃], 277 (19), 246 (35).

HR EI MS ber.: 322.1416 gef.: 322.1419.

EA ber.: C 63.34 H 6.88%.

gef.: C 63.52 H 6.75%.

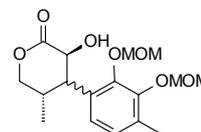
Summenformel C₁₇H₂₂O₆ (322.35).

CD	(CH ₃ CN): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 218 (0), 221 (+4.1), 224 (\text{sh}, +2.9), 228 (0), 233 (-3.9), 266 (0), 274 \text{ nm } (+0.2).$
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3624 (\text{w}), 3470 (\text{w}), 2971 (\text{m}), 2830 (\text{w}), 1747 (\text{s}), 1607 (\text{w}), 1455 (\text{s}), 1429 (\text{m}), 1392 (\text{s}), 1318 (\text{w}), 1266 (\text{s}), 1232 (\text{m}), 1210 (\text{m}), 1160 (\text{s}), 1061 (\text{s}), 1005 (\text{m}), 964 (\text{s}), 927 (\text{s}), 869 (\text{m}), 811 (\text{m}), 782 (\text{w}), 718 (\text{w}), 570 \text{ cm}^{-1} (\text{w}).$
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): $\delta = 6.95 (\text{d}, J = 7.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 6.91 (\text{d}, J = 7.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.18 (\text{d}, J = 5.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.12 (\text{d}, J = 5.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.11 (\text{d}, J = 6.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.08 (\text{d}, J = 5.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.77 (\text{dd}, J = 3.1, 10.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.01 (\text{d}, J = 10.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 3.83 (\text{s}, 1 \text{ H}), 3.61 (\text{s}, 3 \text{ H}), 3.60 (\text{s}, 3 \text{ H}), 2.84\text{--}2.96 (\text{m}, 1 \text{ H}), 2.33 (\text{s}, 3 \text{ H}), 1.06 (\text{d}, J = 7.2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}).$
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃ , TMS): $\delta = 167.8, 149.1, 149.1, 135.0, 126.9, 126.2 (\text{CH}), 124.9 (\text{CH}), 99.8 (\text{OCH}_2\text{O}), 99.2 (\text{OCH}_2\text{O}), 69.6 (\text{CH}_2), 66.3 (\text{quart. C}), 58.0, 57.7, 54.42, 33.0, 16.7, 13.8.$
EI MS	$m/z (\%) = 338 (1) [\text{M}^+], 322 (1), 262 (3), 246 (5), 234 (9), 232 (12), 219 (7), 218 (6), 188 (20), 45 (100).$
HR EI MS	ber.: 338.1366 gef.: 338.1364.
EA	ber.: C 60.35 H 6.55%. gef.: C 60.49 H 6.63%.
Summenformel	C ₁₇ H ₂₂ O ₇ (338.35).

14.8 Calopin (1) und β -Epicalopin (89)

85 (29 mg, 86 μmol) wird in abs. Ethanol (2.0 ml) gelöst und nach Zugabe von Palladium auf Kohle (10%, 58 mg) bei Normaldruck mit Wasserstoff 5 h reduziert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Lsgm. im Vak. entfernt.

GC/EI MS $m/z (\%) = 340 (6) [\text{M}^+], 308 (29), 277 (17), 264 (64), 248 (37), 234 (89), 219 (24), 206 (19), 205 (7), 189 (45), 177 (80), 161 (13), 159 (27), 149 (29), 136 (7), 131 (6), 91 (4), 45 (100).$

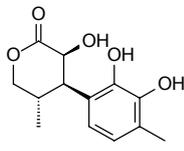
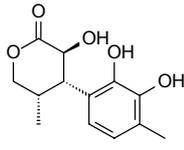


HR EI MS ber.: 340.1522 gef.: 340.1500.

Summenformel C₁₇H₂₄O₇ (340.37).

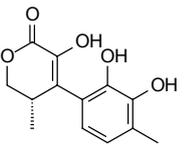
Das Rohprodukt (30 mg) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (8.0 ml) gelöst und 4½ h gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (RP 18, Eluent: Methanol/Wasser 1:3 → 1:1). Man erhält ein Gemisch von Calopin (**1**) und β -Epicalopin (**89**) im Verhältnis 1:1 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt). Das Gemisch kann nicht getrennt werden.

Ausbeute 4.8 mg (19 μmol), 22%, gelbe Flüssigkeit.

R_f	0.70 (Calopin), 0.67 (β -Epicalopin), RP 18, Methanol/Wasser 3:1. 0.30 (Calopin), 0.27 (β -Epicalopin), RP 18, Methanol/Wasser 1:1).	
$^1\text{H-NMR}$	(200 MHz, CDCl_3 , TMS): Calopin (1): $\delta = 6.71$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.51 (dd, $J = 6.4, 11.7$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1 H), 3.53 (dd, $J = 5.3, 7.3$ Hz, 1 H), 2.66–2.82 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). β -Epicalopin (89): $\delta = 6.68$ (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.53 (überlagert, d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 4.24–4.43 (überlagert, m, 2 H), 3.41 (dd, $J = 8.7, 10.6$ Hz, 1 H), 2.52–2.66 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 0.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H).	 
EI MS	m/z (%) = 253 (15) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 252 (100) [M^+], 236 (20), 218 (7), 206 (6), 190 (4), 175 (19), 164 (4), 161 (3), 150 (4), 137 (8), 124 (8), 91 (5).	
HR EI MS	ber.: 252.0998 gef.: 252.1000.	
Summenformel	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.26).	

14.9 (4S)-3-(2,3-Dihydroxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2,3-didehydrovalerolacton,
(4S)-Dehydrocalopin (91)

85 (25.0 mg, 73.9 μmol) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (1.5 ml) gelöst und 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (RP 18, Eluent: Methanol/Wasser 3:2).

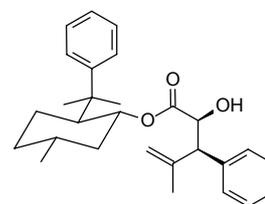
Ausbeute	18.0 mg (71.9 μmol), 97%, farbloser Schaum.	
$[\alpha]_D^{30}$	+54.9 (c = 0.0032, CHCl_3).	
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 202 (23360), 285 nm (9220).	
CD	(CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 222 (−4.1), 241 (−2.4), 254 (0), 277 (+6.8), 294 (+3.3), 339 nm (+0.2).	
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3418$ (s), 2971 (m), 2930 (m), 1713 (s), 1694 (s), 1626 (w), 1574 (w), 1463 (s), 1415 (m), 1353 (s), 1260 (s), 1189 (s), 1112 (w), 1096 (w), 1037 (w), 1020 (w), 1007 (m), 949 (w), 911 (m), 824 (w), 800 (w), 782 (m), 755 (m), 732 (m), 650 cm^{-1} (w).	
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 6.99$ (s, br., 2 OH), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 OH), 4.64 (dd, $J = 3.6, 11.0$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 3.0, 11.1$ Hz, 1 H), 3.02–3.13 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).	

$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 164.0, 145.4, 141.2, 132.1, 128.2, 125.8, 123.6$ (CH), 119.4, 117.8 (CH), 72.8 (CH_2), 33.0 (CH), 17.0, 15.6.
EI MS	m/z (%) = 250 (100) [M^+], 232 (5) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 222 (3) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 205 (30) [$\text{M}^+ - \text{CHO}_2$], 204 (32), 189 (11), 177 (34), 176 (23), 175 (21), 164 (18), 161 (38), 159 (43).
HR EI MS	ber.: 250.0841 gef.: 250.0833.
Summenformel	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250.25).

15. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 7

15.1 (2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäure-(–)-8-phenylmenthylester (101)

Frisch hergestelltes Glyoxylat **96**^[119, 120] (4.65 mmol, bez. auf Phenylmenthylacrylat, 1.0 eq.) und 2-Methyl-1-phenyl-1-propen (685 μ l, 617 mg, 4.66 mmol, 1.0 eq.) werden in abs. CH₂Cl₂ (45 ml) gelöst und bei -78°C mit SnCl₄ (1.64 ml, 3.63 g, 13.93 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2½ h bei -78°C und weitere 19 h bei -25°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch in ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen, mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3×200 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×200 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:15). Das Produkt kristallisiert aus Hexan.



Ausbeute	1.59 g (3.78 mmol), 81% über 2 Stufen, farbloser Feststoff.
Schmp.	77°C.
$[\alpha]_D^{23}$	+44.9 (c = 0.0140, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 210 (sh, 16110), 265 nm (1410).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3484 (s), 3060 (w), 3029 (w), 2961 (s), 2949 (s), 2923 (m), 2864 (w), 1715 (s), 1647 (w), 1600 (w), 1495 (w), 1454 (m), 1390 (w), 1375 (w), 1292 (m), 1227 (m), 1208 (m), 1182 (w), 1131 (w), 1095 (s), 984 (w), 898 (w), 764 (m), 745 (m), 699 (s), 542 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.19–7.33 (m, 6 H), 7.06–7.14 (m, 4 H), 4.90 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.74 (td, J = 4.3, 10.7 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.19 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 1.91–2.01 (m, 1 H), 1.82 (dq, J = 3.4, 13.4 Hz, 1 H), 1.60–1.69 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.46–1.54 (m, 1 H), 1.31–1.45 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.04–1.20 (m, 1 H), 0.75–0.90 (m, 1 H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.44 (q, J = 11.8 Hz, 1 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 173.5 (COO), 152.0 (quart. C), 143.9 (quart. C), 139.2 (quart. C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 113.2 (CH ₂), 75.6 (CH), 72.1 (CH), 55.9, 50.2, 40.7 (CH ₂), 39.3 (quart. C), 34.4 (CH ₂), 31.1, 29.6, 26.1 (CH ₂), 22.8, 22.3, 21.7.
EI MS	m/z (%) = 420 (1) [M ⁺], 402 (1) [M ⁺ – H ₂ O], 301 (1) [M ⁺ – PhC(CH ₃) ₂], 215 (26) [M ⁺ – H ₃ CC(CH ₂)CH(Ph)CH(OH)COO], 214 (23) [PhC(CH ₃) ₂ C ₆ H ₈ CH ₃ ⁺], 206 (15) [M ⁺ – PhC(CH ₃) ₂ C ₆ H ₈ CH ₃], 199 (17), 189 (5) [M ⁺ – PhC(CH ₃) ₂ C ₆ H ₉ (CH ₃)O], 143 (16), 131 (88) [H ₃ CC(CH ₂)CHPh ⁺], 119 (100) [PhC(CH ₃) ₂ ⁺], 91 (42), 41 (10).

HR EI MS ber.: 420.2664 gef.: 420.2638.

EA ber.: C 79.96 H 8.63%.

gef.: C 80.19 H 8.67%.

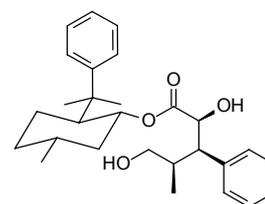
Summenformel $C_{28}H_{36}O_3$ (420.59).

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

15.2 (2*S*,3*R*,4*R*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvaleriansäure-(–)-8-phenylmenthyl-ester (**102**)

Hydroborierung von **101** mit 9-*BBN*

101 (250 mg, 594 μ mol, 1.0 eq.) wird in abs. THF (5 ml) gelöst und mit 9-*BBN* (420 mg, 3.442 mmol, 5.8 eq.) versetzt. Nach 12 h Rühren bei RT werden 2 M NaOH (2 ml) und 30-proz. H_2O_2 (2 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 min in ein Ultraschallbad gestellt, anschließend mit 2 M HCl angesäuert, mit Wasser verdünnt (100 ml) und mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:2).



Ausbeute 258 mg (588 μ mol), 99%, farbloser Feststoff.

Alternativ: Hydroborierung von **101** mit (+)-*Ipc*₂*BH*

101 (50 mg, 119 μ mol, 1.0 eq.) wird in abs. THF (1 ml) gelöst und mit (+)-Diisopinocampheylboran (204 mg, 713 μ mol, 6.0 eq.) versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT werden 2 M NaOH (0.5 ml) und 30-proz. H_2O_2 (0.5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 min in ein Ultraschallbad gestellt, anschließend mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (3×50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:8 → 1:3).

Nicht umgesetztes Edukt **101** (14 mg, 33 μ mol, 27%) läßt sich zurückgewinnen.

Ausbeute 38 mg (86 μ mol), 72% (100% bez. auf Umsatz), farbloser Feststoff.

Schmp. 90°C.

$[\alpha]_D^{23}$ Die Verbindung zeigte keinen Drehwert.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 206 (15870), 265 nm (1410).

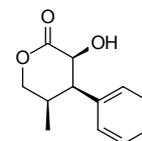
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3464 (br, s), 3060 (w), 3030 (w), 2957 (s), 2924 (s), 2879 (s), 1712 (s), 1600 (w), 1495 (m), 1455 (m), 1389 (w), 1372 (w), 1313 (w), 1210 (s), 1100 (m), 1030 (m), 984 (w), 960 (w), 766 (m), 703 (s), 646 (w), 560 (w), 518 cm^{-1} (w).

$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 6.96\text{--}7.28$ (m, 10 H), 4.83 (td, $J = 4.2, 10.7$ Hz, 1 H), 3.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 6.0, 10.6$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J = 5.0, 10.7$ Hz, 1 H), 2.68 (dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 2.09–2.17 (m, 1 H), 1.93–2.04 (m, 1 H), 1.74–1.86 (m, 2 H), 1.61–1.70 (m, 2 H), 1.36–1.48 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.03–1.15 (m, 1 H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.67 (q, $J = 11.8$ Hz, 1 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 174.0$ (COO), 151.5 (quart. C), 139.4 (quart. C), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 75.8 (CH), 72.3 (CH), 65.7 (CH_2), 52.9, 50.3, 41.0 (CH_2), 39.5 (quart. C), 36.5, 34.4 (CH_2), 31.2, 28.9, 26.3 (CH_2), 23.7, 21.7, 15.9.
EI MS	m/z (%) = 438 (0.1) [M^+], 420 (0.1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 319 (1) [$\text{M}^+ - \text{PhC}(\text{CH}_3)_2$], 301 (1) [$\text{M}^+ - \text{PhC}(\text{CH}_3)_2 - \text{H}_2\text{O}$], 215 (12) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{OH})\text{COO}$], 214 (11) [$\text{PhC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_8\text{CH}_3^+$], 149 (5) [$\text{H}_3\text{CCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{Ph})^+$], 131 (33) [$\text{H}_3\text{CC}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{Ph})^+$], 119 (100) [$\text{PhC}(\text{CH}_3)_2^+$], 91 (54), 41 (10).
HR EI MS	ber.: 438.2770 gef.: 438.2794.
EA	ber.: C 76.68 H 8.73%. gef.: C 76.19 H 8.93%.
Summenformel	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (438.60).

15.3 (2*S*,3*R*,4*R*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (103)

Lactonisierung von 102

102 (208 mg, 474 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (180 mg, 946 μmol , 2.0 eq.) 40 h bei 28°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2×100 ml) und ges. NaCl -Lsg. (1×100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 2:5). Alternativ kann aus EtOAc/PE umkristallisiert werden.



Ausbeute 62 mg (301 μmol), 63%, farbloser Feststoff.

Alternativ: Entschützen von 110

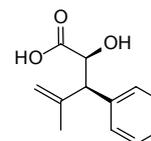
110 (2.1 mg, 6.5 μmol) wird in einem Gemisch aus THF (0.4 ml) und MeOH (0.5 ml) gelöst, mit 5 Tr. konz. HCl versetzt und 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc verdünnt (20 ml), mit 2 M NaOH (2×10 ml), Wasser (1×10 ml) und ges. NaCl -Lsg. (1×10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4

NaCl-Lsg. (1×100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:100).

Ausbeute	527 mg (985 μmol), 94%, farbloses Öl.
[α] _D ²⁹	+34.8 (c = 0.0027, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 209 (sh, 21860), 259 nm (830).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3087 (w), 3060 (w), 3028 (w), 2956 (s), 2928 (s), 2855 (s), 1743 (s), 1649 (w), 1600 (w), 1495 (m), 1471 (m), 1453 (m), 1389 (m), 1372 (m), 1280 (w), 1249 (s), 1204 (s), 1145 (s), 1077 (w), 1029 (m), 988 (w), 939 (w), 909 (m), 892 (m), 837 (s), 810 (m), 777 (s), 764 (m), 742 (m), 700 (s), 582 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.01–7.31 (m, 10 H), 5.26 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.73 (td, <i>J</i> = 4.1, 10.7 Hz, 1 H), 3.47 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1 H), 3.09 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1 H), 2.04 (td, <i>J</i> = 3.3, 11.3 Hz, 1 H), 1.71–1.81 (m, 2 H), 1.57–1.67 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.31–1.42 (m, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.01–1.16 (m, 1 H), 0.82–0.93 (m, 1 H), 0.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H), 0.71 (s, 9 H), 0.56–0.69 (m, 1 H), –0.14 (s, 3 H), –0.60 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 171.7 (COO), 152.5 (quart. C), 142.5 (quart. C), 139.3 (quart. C), 129.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 114.0 (CH ₂), 74.8 (CH), 74.7 (CH), 55.1, 50.1, 40.8 (CH ₂), 39.4 (quart. C), 34.6 (CH ₂), 31.2, 29.5, 26.4 (CH ₂), 25.6 (SiC(CH ₃) ₃), 23.9, 23.1, 21.7, 18.0 (SiC(CH ₃) ₃), –5.1 (SiCH ₃), –6.2 (SiCH ₃).
EI MS	<i>m/z</i> (%) = 534 (<<0.1) [M ⁺], 477 (1) [M ⁺ – C(CH ₃) ₃], 263 (84), 219 (96), 215 (40) [M ⁺ – H ₃ CC(CH ₂)CH(Ph)CH(OTBS)COO], 214 (1) [PhC(CH ₃) ₂ C ₆ H ₈ CH ₃ ⁺], 131 (22) [H ₃ CC(CH ₂)CHPh ⁺], 119 (58) [PhC(CH ₃) ₂ ⁺], 105 (100), 91 (19).
FAB MS	<i>m/z</i> (%) = 535 (3) [M ⁺ + H], 477 (4) [M ⁺ – C(CH ₃) ₃], 321 (24), 303 (5), 275 (9), 263 (35), 219 (23), 215 (27), 143 (24), 131 (10), 119 (60), 105 (100).
HR FAB MS	ber.: 535.3607 [M ⁺ + H], gef.: 535.3601.
EA	ber.: C 76.35 H 9.42%. gef.: C 76.28 H 9.52%.
Summenformel	C ₃₄ H ₅₀ O ₃ Si (534.85).

15.5 (2S,3R)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäure (106)

101 (475 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq.) wird in einem Gemisch aus THF (3.5 ml) und MeOH (7 ml) gelöst. Nach Zugabe von 1 M NaOH (3.4 ml, 3.40 mmol, 3.0 eq.) wird das Gemisch 15 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann mit Wasser (200 ml) und 2 M NaOH verdünnt und mit Et₂O (3×200 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄

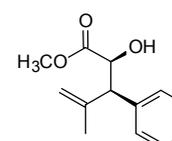


wird das Lsgm. im Vak. entfernt; Phenylmenthol wird zurückgewonnen (262 mg, quantitativ). Die basische wäßrige Phase wird mit konz. HCl bis pH 1 angesäuert und mit EtOAc (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (1×200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Produkt wird spektroskopisch sauber erhalten.

Ausbeute	210 mg (1.02 mmol), 90%, farbloser Feststoff.
Schmp.	94–95°C.
$[\alpha]_D^{29}$	+44.7 (c = 0.0021, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 210 (sh, 10070), 261 nm (660).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3516 (s), 3420 (m), 3089 (s), 1716 (s), 1676 (s), 1493 (m), 1451 (m), 1373 (w), 1325 (m), 1282 (m), 1231 (s), 1207 (s), 1109 (s), 1032 (w), 955 (m), 900 (s), 861 (m), 828 (m), 779 (w), 748 (m), 700 (s), 675 (w), 623 (m), 511 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.23–7.37 (m, 5 H), 5.08 (s, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 3.82 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 177.7 (COO), 143.3 (quart. C), 138.8 (quart. C), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 114.3 (CH ₂), 73.1 (CH), 55.5 (CH), 22.7 (CH ₃).
EI MS	<i>m/z</i> (%) = 206 (2) [M ⁺], 204 (4), 160 (5), 159 (9), 132 (34), 131 (100) [H ₃ CC(CH ₂)CHPh ⁺], 117 (32), 116 (18), 115 (28), 91 (41).
HR EI MS	ber.: 206.0943 gef.: 206.0958.
EA	ber.: C 69.89 H 6.84%. gef.: C 69.42 H 6.83%.
Summenformel	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ (206.24).

15.6 (2S,3R)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäuremethylester (107)

106 (180 mg, 872 μ mol, 1.0 eq.) wird in MeOH (9 ml) gelöst, mit 3 Tr. DMF und Thionylchlorid (96 μ l, 156 mg, 1311 μ mol, 1.5 eq.) versetzt und 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch im Vak. eingengt, in Toluol aufgenommen und ein weiteres Mal im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:10).

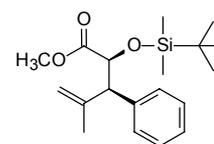


Ausbeute 152 mg (690 μ mol), 79%, farbloser Feststoff.

Schmp.	60–61°C.
$[\alpha]_D^{29}$	+69.4 (c = 0.0018, CHCl ₃).
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ_{\max} (ϵ) = 210 (sh, 9620), 258 nm (210).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3403 (s), 3083 (w), 3028 (w), 2958 (w), 2931 (m), 1727 (s), 1711 (s), 1646 (w), 1493 (w), 1450 (m), 1435 (s), 1374 (w), 1353 (m), 1236 (s), 1205 (s), 1178 (m), 1089 (m), 969 (w), 893 (m), 755 (w), 734 (m), 702 (s), 609 (w), 541 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.21–7.35 (m, 5 H), 5.04 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.64 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 5.3 Hz, 1 OH), 1.68 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 174.3 (COO), 143.7 (quart. C), 139.1 (quart. C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 113.7 (CH ₂), 73.3 (CH), 56.2, 52.3, 22.5.
EI MS	m/z (%) = 220 (<<0.1) [M ⁺], 202 (2) [M ⁺ – H ₂ O], 161 (1), 143 (6), 131 (100) [H ₃ CC(CH ₂)CHPh ⁺], 117 (4), 116 (10), 115 (11), 103 (2), 91 (23).
HR EI MS	ber.: 220.1099 gef.: 220.1112.
EA	ber.: C 70.89 H 7.32%. gef.: C 70.58 H 7.48%.
Summenformel	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ (220.26).

15.7 (2*S*,3*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylpent-4-ensäuremethyl-ester (108)

107 (100 mg, 454 μ mol, 1.0 eq.) wird in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von TBSOTf (0.21 ml, 241 mg, 911 μ mol, 2.0 eq.), 2,6-Lutidin (0.16 ml, 147 mg, 1372 μ mol, 3.0 eq.) und einer Spatelspitze DMAP wird 2½ h gerührt.



Anschließend wird das Gemisch mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3×30 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:70).

Ausbeute 129 mg (386 μ mol), 85%, farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{29}$ +48.0 (c = 0.0014, CHCl₃).

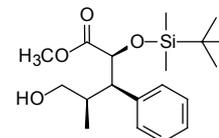
UV/Vis (CH₃CN): λ_{\max} (ϵ) = 210 (sh, 9980), 259 nm (290).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3028 (w), 2951 (s), 2930 (s), 2895 (m), 2857 (s), 1758 (s), 1649 (w), 1600 (w), 1492 (w), 1472 (m), 1452 (m), 1435 (m), 1389 (w), 1362 (w), 1253 (s), 1202 (m), 1147 (s), 1028 (m), 1006 (w), 954 (w), 896 (m), 886 (m), 838 (s), 810 (m), 778 (s), 742 (w), 701 (m), 618 cm⁻¹ (w).

$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.17\text{--}7.31$ (m, 5 H), 5.26 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), -0.05 (s, 3 H), -0.27 (s, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1$ (COO), 143.2 (quart. C), 139.2 (quart. C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 113.4 (CH_2), 75.4 (CH), 56.3, 51.6, 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.0, 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 (SiCH_3), -5.9 (SiCH_3).
EI MS	m/z (%) = 319 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 277 (96) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 245 (6), 235 (9), 217 (9), 203 (4) [$\text{M}^+ - \text{H}_3\text{CC}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 171 (6), 159 (12), 143 (44), 131 (100) [$\text{H}_3\text{CC}(\text{CH}_2)\text{CHPh}^+$], 115 (11) [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$], 91 (19), 89 (35).
HR EI MS	ber.: 319.1729 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] gef.: 319.1740.
EA	ber.: C 68.22 H 9.04%. gef.: C 68.35 H 9.11%.
Summenformel	$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ (334.53).

15.8 (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvaleriansäuremethylester (109)

108 (56 mg, 167 μmol , 1.0 eq.) wird in abs. THF (3 ml) gelöst und mit 9-BBN (179 mg, 1.467 mmol, 8.7 eq.) versetzt. Nach 3½ h Rühren bei RT werden 2 M NaOH (85 μl) und 30-proz. H_2O_2 (1 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min in ein Ultraschallbad gestellt, anschließend mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×30 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1).

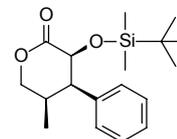


Ausbeute	58 mg (164 μmol), 98%, farblose Flüssigkeit.
$[\alpha]_D^{29}$	+9.8 (c = 0.0009, CHCl_3).
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 207 (8630), 208 (8600), 258 nm (290).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3452$ (w), 3030 (w), 2953 (s), 2929 (s), 2885 (m), 2857 (s), 1754 (s), 1494 (w), 1472 (m), 1462 (m), 1454 (m), 1435 (w), 1361 (w), 1253 (s), 1206 (m), 1151 (s), 1129 (s), 1032 (m), 939 (w), 878 (m), 838 (s), 779 (s), 702 cm^{-1} (m).
$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.21\text{--}7.29$ (m, 5 H), 4.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.53 (dd, $J = 5.6, 10.8$ Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 5.9, 10.8$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H), 2.32–2.39 (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.06 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$	(151 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.4$ (COO), 139.6 (quart. C), 129.4 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 75.1 (CH), 65.9 (CH_2), 53.3, 51.6, 35.9, 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 15.9, -5.1 (SiCH_3), -5.2 (SiCH_3).
EI MS	m/z (%) = 305 (<0.1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O} - \text{CH}_3$], 263 (38) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 219 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{CO}_2$], 177 (26), 163 (10), 135 (11), 117 (7), 103 (8), 75 (60).
HR EI MS	ber.: 305.1573 [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O} - \text{CH}_3$] gef.: 305.1562.
Summenformel	$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ (352.54).

15.9 (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvalerolacton (110)

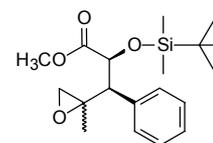
109 (4.4 mg, 12.5 μmol , 1.0 eq.) wird in CHCl_3 (1.0 ml) gelöst, mit TFA (4.8 μl , 7.1 mg, 62.3 μmol , 5.0 eq.) versetzt und 4 h gerührt. Das Lsgm. wird im Vak. entfernt und das Produkt spektroskopisch sauber erhalten.



Ausbeute	3.9 mg (12.1 μmol), 96%, farbloser Feststoff.
Schmp.	73–75°C.
$[\alpha]_{\text{D}}^{30}$	+40.5 ($c = 0.0013$, CHCl_3).
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 204 (sh, 11990), 208 (sh, 10510), 217 (sh, 6230), 257 nm (290).
CD	(CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 216 (+3.7), 227 (+2.2), 256 (0), 260 (–0.2), 268 nm (–0.2).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3454$ (m), 3031 (w), 2954 (s), 2931 (s), 2900 (m), 2856 (s), 1743 (s), 1495 (w), 1474 (m), 1460 (w), 1452 (w), 1407 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1334 (m), 1259 (m), 1233 (s), 1173 (s), 1157 (s), 1118 (m), 1069 (m), 1050 (m), 1033 (m), 962 (w), 905 (m), 842 (s), 778 (s), 731 (m), 700 (m), 673 (w), 583 cm^{-1} (w).
$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.23$ –7.33 (m, 3 H), 7.07–7.10 (m, 2 H), 4.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 5.2, 11.4$ Hz, 1 H), 3.95 (dd, $J = 11.7, 11.7$ Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1 H), 2.52–2.59 (m, 1 H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.70 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(151 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.5$ (COO), 134.6 (quart. C), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 70.9 (CH_2), 70.4 (CH), 51.2, 32.1, 25.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 14.2, -4.6 (SiCH_3), -5.7 (SiCH_3).
EI MS	m/z (%) = 305 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 263 (70) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 219 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{CO}_2$], 205 (1), 177 (24), 163 (9), 161 (12), 131 (21), 117 (6), 103 (4), 91 (7), 75 (26).
HR EI MS	ber.: 305.1573 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] gef.: 305.1592.
Summenformel	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (320.50).

15.10 (2*S*,2'*R*,3*R*)-, (2*S*,2'*S*,3*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3-(2'-methyloxiranyl)-3-phenylpropionsäuremethylester (115)

108 (30 mg, 90 μmol , 1.0 eq.) wird in Dimethyldioxiran^[69] (0.1 M Lösung in Aceton, 5.0 ml, 0.50 mmol) gelöst. Nach 6½ h Rühren wird die Lösung im Vak. eingengt und nochmals mit Dimethyldioxiran (0.1 M Lösung in Aceton, 5.0 ml, 0.50 mmol, insgesamt 10 eq.) versetzt. Nach weiteren 2 h Rühren wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Man erhält ein spektroskopisch reines Epimerengemisch im Verhältnis 2:1.



Ausbeute 28 mg (80 μmol), 89%, farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS):

δ = 7.27–7.31 (m, 5 H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.66 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), –0.07 (s, 3 H), –0.31 (s, 3 H).

δ = 7.27–7.31 (m, 5 H), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.97 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 2.49 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), –0.02 (s, 3 H).

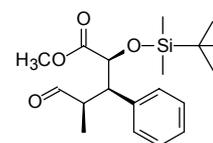
EI MS m/z (%) = 293 (7) [M^+ – C(CH₃)₃], 275 (11), 265 (11) [M^+ – C(CH₃)₃ – CO], 263 (16), 261 (13), 233 (100), 205 (18), 169 (9), 159 (16), 131 (39), 115 (19) [Si(CH₃)₂C(CH₃)₃⁺], 91 (20), 89 (26).

HR EI MS ber.: 293.1209 [M^+ – C(CH₃)₃] gef.: 293.1235.

Summenformel C₁₉H₃₀O₄Si (350.53).

15.11 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvalerolacton (125)

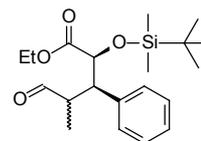
Oxalylchlorid (30.4 μl , 44.2 mg, 348.2 μmol , 3.0 eq.) wird in abs. CH₂Cl₂ (0.7 ml) vorgelegt und bei –78°C mit DMSO (49.6 μl , 54.5 mg, 697.6 μmol , 6.0 eq.) versetzt. Nach 15 min wird eine Lösung des Methylesters **109** (41.0 mg, 116.3 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (3×0.2 ml) zugetropft und nach weiteren



20 min NEt₃ (97.0 μl , 70.4 mg, 695.7 μmol , 6.0 eq.) zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch nach 5 min auf RT kommen, 40 min bei RT rühren und fügt dann Wasser zu. Das Reaktionsgemisch wird mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt und mit Wasser (1×30 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Der entstandene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung zur Epimerisierung eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.68 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.12–7.29 (m, 5 H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.45 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.75–2.91 (m, 1 H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.83 (s, 9 H), –0.07 (s, 3 H), –0.12 (s, 3 H).

Der Aldehyd **118** wird in abs. EtOH (20 ml) gelöst, mit NaHCO₃ (73.0 mg, 868.9 μmol, 7.5 eq.) versetzt und 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch abkühlen, filtriert und entfernt das Lsgm. im Vak. Das Epimerengemisch wird ohne Reinigung einer Reduktion unterzogen.



Alternativ wird eine Lösung des Aldehyds in Methanol (6 μmol/ml) mit Kaliumfluorid (30 eq.) und Florisil (2 mg/μmol) versetzt und 43 h gerührt. Das Gemisch wird mit EtOAc verdünnt und mit Wasser sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Epimerengemisch wird ohne Reinigung einer Reduktion unterzogen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS):

δ = 9.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 7.12–7.30 (m, 5 H), 4.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.44 (dd, *J* = 5.7, 7.3 Hz, 1 H), 2.74–2.92 (m, 1 H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.83 (s, 9 H), –0.06 (s, 3 H), –0.11 (s, 3 H).

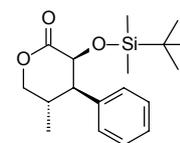
δ = 9.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.12–7.30 (m, 5 H), 4.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.38 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.74–2.92 (m, 1 H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), –0.02 (s, 3 H), –0.04 (s, 3 H).

GC/EI MS *m/z* (%) = 307 (12) [M⁺ – C(CH₃)₃], 261 (6), 233 (100), 205 (12), 177 (29), 161 (26), 159 (21), 143 (30), 131 (33), 115 (19), 103 (22), 91 (38), 75 (55), 73 (45).

m/z (%) = 307 (6) [M⁺ – C(CH₃)₃], 261 (8), 233 (100) 215 (9), 205 (6), 177 (18), 161 (24), 159 (18), 143 (44), 131 (23), 115 (22), 103 (24), 91 (34), 75 (64), 73 (48).

Summenformel C₂₀H₃₂O₄Si (364.55).

Das Epimerengemisch **121** wird in abs. MeOH (1.1 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit NaBH₄ (6.6 mg, 174.5 μmol, 1.5 eq.) versetzt. Die Reaktion wird nach 25 min durch Zugabe von 5 Tr. 2 M HCl abgebrochen, mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Wasser (3×30 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1×30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über



Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:15), man erhält **125**. Der nicht cyclisierte Alkohol **123** (15.15 mg, 41.3 μmol, 35%, farblose Flüssigkeit) läßt sich zurückgewinnen.

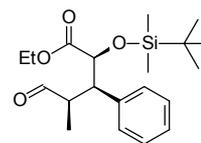
Ausbeute 7.25 mg (22.6 μmol), 19% (30% bez. auf Umsatz), farblose Flüssigkeit.

Alternativ: Reaktionssequenz zur Korrektur der Stereochemie ausgehend von Ethylester 123

Oxalylchlorid (49.5 μl , 72.0 mg, 567.2 μmol , 3.0 eq.) wird in abs. CH_2Cl_2 (1.2 ml)

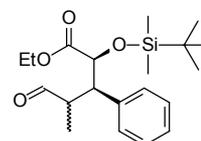
vorgelegt und bei -78°C mit DMSO (82.0 μl , 90.2 mg, 1.154 mmol, 6.0 eq.)

versetzt. Nach 15 min wird eine Lösung des Ethylesters **123** (70.0 mg, 191.0 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (3 \times 0.2 ml) zugetropft und nach weiteren 15 min NEt_3

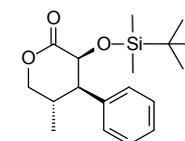


(160 μl , 116.2 mg, 1.148 mmol, 6.0 eq.) zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch nach 5 min auf RT kommen, 40 min bei RT rühren und fügt dann Wasser zu. Das Reaktionsgemisch wird mit CH_2Cl_2 (100 ml) verdünnt und mit Wasser (1 \times 60 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1 \times 60 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Der entstandene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung zur Epimerisierung eingesetzt.

Der Aldehyd wird in abs. EtOH (40 ml) gelöst, mit NaHCO_3 (120.0 mg, 1.428 mmol, 7.5 eq.) versetzt und 3 $\frac{1}{2}$ h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch abkühlen, filtriert und entfernt das Lsgm. im Vak. Das Epimerengemisch wird ohne Reinigung einer Reduktion unterzogen.



Das Epimerengemisch **121** wird in abs. MeOH (2.0 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit NaBH_4 (14.4 mg, 380.7 μmol , 2.0 eq.) versetzt. Die Reaktion wird nach 30 min durch Zugabe von 10 Tr. 2 M HCl abgebrochen, mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit Wasser (3 \times 60 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1 \times 60 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:15), man erhält **125**. Der nicht cyclisierte Alkohol **123** (24.0 mg, 65.5 μmol , 34%, farblose Flüssigkeit) läßt sich zurückgewinnen.



Das Lsgm. im Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:15), man erhält **125**. Der nicht cyclisierte Alkohol **123** (24.0 mg, 65.5 μmol , 34%, farblose Flüssigkeit) läßt sich zurückgewinnen.

Ausbeute (**125**) 14.0 mg (43.7 μmol), 23% (35% bez. auf Umsatz), farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{31}$ -29.0 ($c = 0.0112$, CHCl_3).

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 206 (7450), 208 (7370), 228 (250), 258 nm (190).

CD (CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 216 (+4.4), 226 (sh, +0.7), 233 (0), 245 nm (-0.8).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3064$ (w), 3031 (w), 2957 (s), 2929 (s), 2886 (m), 2857 (s), 1755 (s), 1495 (w), 1472 (m), 1462 (m), 1455 (m), 1406 (w), 1390 (w), 1361 (w), 1316 (w), 1253 (s), 1199 (w), 1151 (s), 1111 (s), 1085 (m), 1044 (m), 1001 (m), 909 (w), 890 (w), 867 (m), 839 (s), 807 (m), 780 (s), 739 (w), 700 (m), 673 cm^{-1} (w).

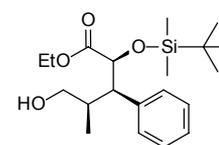
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29\text{--}7.34$ (m, 2 H), 7.23–7.26 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 4.57 (dd, $J = 5.4, 11.3$ Hz, 1 H), 4.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 9.2, 10.8$ Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 1 H), 2.53–2.62 (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.77 (s, 9 H), -0.02 (s, 3 H), -0.26 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$	(151 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (COO), 139.0 (quart. C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 72.6 (CH_2), 70.8 (CH), 52.3, 31.7, 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.7, -5.1 (SiCH_3), -5.7 (SiCH_3).
EI MS	m/z (%) = 320 (0.03) [M^+], 305 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 263 (92) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 219 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{CO}_2$], 205 (2), 177 (20), 163 (4), 161 (12), 131 (44), 117 (20), 103 (10), 91 (28), 75 (100).
HR EI MS	ber.: 263.1103 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$] gef.: 263.1113.
Summenformel	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (320.50).

(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-phenylvaleriansäureethylester (**123**)

$[\alpha]_{\text{D}}^{30}$ -4.3 ($c = 0.0127$, CHCl_3).

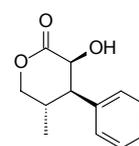
UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 206 (8600), 209 (sh, 8390), 258 nm (270).



IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ (w), 3030 (w), 2956 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1749 (s), 1731 (m), 1494 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1454 (m), 1389 (w), 1372 (w), 1253 (s), 1204 (m), 1182 (m), 1127 (s), 1031 (m), 939 (w), 886 (m), 838 (s), 778 (s), 702 cm^{-1} (m).
$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.20$ – 7.29 (m, 5 H), 4.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.55 (dd, $J = 5.3, 10.8$ Hz, 1 H), 3.31 (dd, $J = 5.4, 10.7$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H), 2.32–2.40 (m, 1 H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 0.02 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(151 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 173.0$ (COO), 139.5 (quart. C), 129.5 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 75.2 (CH), 65.9 (CH_2), 60.7 (CH_2), 53.4, 36.0, 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.0, 14.0, -5.0 (SiCH_3), -5.2 (SiCH_3).
EI MS	m/z (%) = 366 ($\ll 0.1$) [M^+], 309 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 279 (17), 263 (82), 235 (100), 219 (57), 205 (13), 177 (27), 161 (29), 143 (33), 131 (57), 117 (51).
HR EI MS	ber.: 309.1522 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$] gef.: 309.1492.
Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ (366.57).

**15.12 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton,
(2*S*,3*R*,4*S*)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin (114)**

125 (13.0 mg, 40.6 μmol) wird in einem Gemisch aus THF (1.5 ml) und MeOH (2.0 ml) gelöst, mit 20 Tr. konz. HCl versetzt und 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vak. eingeengt und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , 0.25 mm, 10×20 cm, Eluent: EtOAc/PE 2:1).



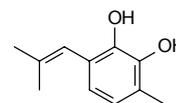
Ausbeute	8.1 mg (39.3 μmol), 96%, farblose Flüssigkeit.
$[\alpha]_{\text{D}}^{30}$	+87.6 ($c = 0.0012$, CHCl_3).
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$	+16.2 ($c = 0.0021$, MeOH).
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 206 (7030), 208 (sh, 6940), 257 nm (210).
CD	(CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 216 (+2.6), 225 (sh, +1.2), 241 (0), 249 nm (−0.1).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 3443$ (m), 3062 (w), 3030 (w), 2964 (m), 2928 (m), 2876 (w), 1747 (s), 1495 (m), 1479 (w), 1455 (s), 1387 (w), 1314 (w), 1268 (w), 1239 (m), 1188 (m), 1163 (m), 1131 (s), 1109 (s), 1072 (m), 1040 (s), 998 (w), 955 (w), 889 (w), 790 (w), 743 (s), 701 (s), 544 cm^{-1} (w).
$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.25\text{--}7.36$ (m, 3 H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.67 (dd, $J = 6.2, 8.6$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 5.5, 11.5$ Hz, 1 H), 4.14 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1 H), 3.25 (dd, $J = 6.9, 8.4$ Hz, 1 H), 2.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 OH), 2.41–2.51 (m, 1 H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 175.0$ (COO), 139.2 (quart. C), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 70.6 (CH_2), 67.2 (CH), 51.1 (CH), 37.0 (CH), 16.7 (CH_3).
EI MS	m/z (%) = 207 (1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 206 (6) [M^+], 204 (3), 188 (<1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 177 (17), 149 (2), 131 (100), 120 (3), 118 (16), 117 (32), 115 (10), 105 (5), 91 (46).
HR EI MS	ber.: 206.0943 gef.: 206.0929.
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.24).

Nach 30 min gießt man auf ein Gemisch aus PE (200 ml) und Wasser (200 ml). Man filtriert vom unlöslichen Rückstand ab und extrahiert mit PE (2×200 ml). Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:25).

Ausbeute	9.95 g (37.36 mmol), 82%, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 214 (23170), 247 nm (10580).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3522 (w), 2956 (s), 2931 (s), 1658 (w), 1605 (w), 1566 (w), 1488 (w), 1453 (m), 1425 (m), 1390 (m), 1277 (m), 1201 (w), 1159 (s), 1084 (m), 1040 (s), 977 (s), 926 (s), 842 (w), 806 (w), 791 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.88 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H).
¹³ C-NMR	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 148.6, 147.5, 135.8, 131.3, 130.7, 125.6 (CH), 125.6 (CH), 120.9 (CH), 99.2 (CH ₂), 98.9 (CH ₂), 57.5, 57.4, 26.4, 19.5, 16.5.
FAB MS	<i>m/z</i> (%) = 266 (26) [M ⁺], 235 (27) [M ⁺ – OCH ₃], 221 (15), 190 (100).
ESI MS	<i>m/z</i> (%) = 289 [M ⁺ + Na].
HR ESI MS	ber.: 289.1416 [M ⁺ + Na] gef.: 289.1430.
EA	ber.: C 67.65 H 8.33%. gef.: C 67.95 H 8.64%.
Summenformel	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ (266.33).

16.3 3-Methyl-6-(2-methylpropenyl)catechol (128)

127 (504 mg, 1.892 mmol) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (10 ml) gelöst und 45 min gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (RP 18, Eluent: Methanol/Wasser 3:2).

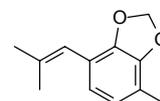


Ausbeute	334 mg (1.874 mmol), 99%, farbloser Feststoff.
Schmp.	75–76°C.
UV/Vis	(CH ₃ CN): λ _{max} (ε) = 215 (26360), 247 (9980), 284 nm (1320).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 (s), 3274 (s), 2979 (w), 2913 (w), 2859 (w), 1628 (w), 1573 (w), 1502 (w), 1464 (s), 1348 (m), 1322 (s), 1278 (s), 1250 (s), 1235 (s), 1192 (m), 1148 (m), 1072 (w), 1039 (s), 933 (m), 840 (w), 805 (w), 782 (w), 592 cm ⁻¹ (w).
¹ H-NMR	(300 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 6.65 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 OH), 5.01 (s, 1 OH), 2.24 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H).

^{13}C -NMR	(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.0, 140.0, 139.7, 122.8, 122.5, 121.9$ (CH), 120.2 (CH), 118.6 (CH), $25.8, 19.5, 15.4$.
EI MS	m/z (%) = 178 (100) [M^+], 163 (42) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 145 (25), 137 (14), 136 (12), 135 (11), 117 (13).
HR EI MS	ber.: 178.0994 gef.: 178.0998.
EA	ber.: C 74.13 H 7.92%. gef.: C 74.32 H 8.00%.
Summenformel	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.23).

16.4 4-Methyl-7-(2-methylpropenyl)benzo[1,3]dioxol (129)

127 (500 mg, 1.877 mmol, 1.0 eq.) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (10 ml) gelöst und 1 h gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt in abs. DMF (19 ml) gelöst und mit Kaliumfluorid (545 mg, 9.380 mmol, 5.0 eq.) sowie Dibrommethan (145 μl , 360 mg, 2.071 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, mit Et_2O (200 ml) verdünnt und mit 2 M NaOH (3 \times 150 ml), Wasser (3 \times 150 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1 \times 150 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: PE).

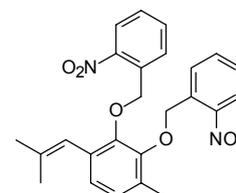


Ausbeute	162 mg (852 μmol), 45% über 2 Stufen, farblose Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 226 (25520), 250 (sh, 12310), 293 nm (2320).
IR	(KBr): $\tilde{\nu} = 2969$ (m), 2913 (s), 2884 (m), 1660 (w), 1591 (w), 1497 (w), 1417 (s), 1377 (w), 1342 (m), 1256 (s), 1234 (m), 1198 (w), 1175 (m), 1093 (s), 1057 (s), 1033 (s), 986 (s), 954 (m), 926 (m), 837 (w), 796 (w), 780 (w), 766 cm^{-1} (w).
^1H -NMR	(300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 6.65$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H).
^{13}C -NMR	(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.3, 144.0, 137.3, 122.9$ (CH), 122.1 (CH), $118.5, 118.2$ (CH), $117.0, 100.3$ (CH_2), $26.5, 19.8, 14.5$ ($3\times\text{CH}_3$).
EI MS	m/z (%) = 190 (100) [M^+], 175 (28) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 159 (14), 148 (22), 147 (44), 145 (39), 131 (12), 119 (13), 117 (24), 115 (27), 91 (28), 77 (10).
HR EI MS	ber.: 190.0994 gef.: 190.1009.
EA	ber.: C 75.76 H 7.42%. gef.: C 75.70 H 7.20%.
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190.24).

HR EI MS ber.: 206.1307 gef.: 206.1299.
 Summenformel $C_{13}H_{18}O_2$ (206.28).

16.8 2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-(2-methylpropenyl)toluol (132)

127 (460 mg, 1.70 mmol, 1.0 eq.) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (10 ml) gelöst und 1 h gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt in Aceton (10 ml) gelöst, mit 2-Nitrobenzylchlorid (652 mg, 3.80 mmol, 2.2 eq.), K_2CO_3 (705 mg, 5.10 mmol, 3.0 eq.) und Kaliumiodid (56 mg, 337 μ mol, 0.2 eq.) versetzt und 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man filtriert ab, entfernt das Lsgm. im Vak. und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:40).



Ausbeute 613 mg (1.37 mmol), 80% über 2 Stufen, farbloser Feststoff.

Schmp. 98–100°C.

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 204 (46510), 250 nm (20980).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 (w), 3025 (w), 2972 (m), 2918 (m), 2850 (w), 1658 (w), 1610 (m), 1576 (m), 1526 (s), 1488 (m), 1447 (s), 1422 (s), 1366 (s), 1338 (s), 1305 (m), 1285 (s), 1261 (m), 1214 (m), 1194 (w), 1165 (w), 1083 (s), 1052 (s), 1026 (s), 1005 (m), 939 (w), 858 (m), 827 (w), 794 (m), 727 (s), 687 cm^{-1} (w).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.94–8.04 (m, 3 H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.47–7.59 (m, 2 H), 7.30–7.40 (m, 2 H), 6.94 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.8, 149.3, 146.5, 146.4, 136.5, 134.9, 134.8, 133.7, 133.6, 131.3, 130.6, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 125.8, 124.5, 124.4, 120.0, 71.4 (CH_2), 71.1 (CH_2), 26.4, 19.6, 16.0 ($3 \times CH_3$), 1 Signal überlagert.

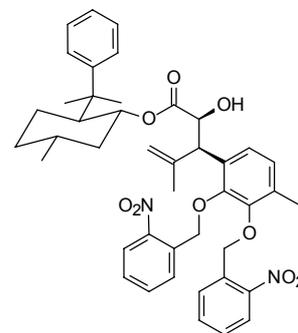
EI MS m/z (%) = 449 (2) [$M^+ + H$], 448 (6) [M^+], 313 (4) [$M^+ - CH_2C_6H_4NO_2$], 176 (23), 136 (100) [$CH_2C_6H_4NO_2^+$], 78 (22).

HR EI MS ber.: 448.1634 gef.: 448.1632.

Summenformel $C_{25}H_{24}N_2O_6$ (448.47).

16.9 (2*S*,3*R*)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (136)

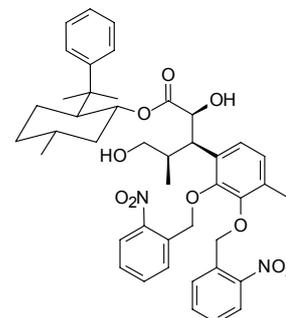
Frisch hergestelltes Glyoxylat **96**^[119, 120] (572 μmol , bez. auf Phenylmenthylacrylat, 1.0 eq.) wird in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei -78°C mit SnCl_4 (0.21 ml, 475 mg, 1.823 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung von **132** (272 mg, 607 μmol , 1.06 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (3×0.5 ml) zuge- tropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei -78°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch in ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit EtOAc (200 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×150 ml) und ges. NaCl -Lsg. (1×150 ml) ge- waschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulen- chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:6). Nicht umgesetztes Edukt **132** (59 mg, 132 μmol , 21%) läßt sich zurückgewinnen.



Ausbeute	250 mg (339 μmol), 59% über 2 Stufen (71% bez. auf Umsatz), gelbe Flüssigkeit.
UV/Vis	(CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 203 (sh, 68920), 261 nm (11770).
IR	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500 (w), 2956 (s), 2923 (s), 2869 (m), 1726 (s), 1613 (w), 1578 (w), 1525 (s), 1494 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1342 (s), 1277 (m), 1202 (m), 1068 (s), 1027 (m), 981 (w), 905 (w), 858 (w), 790 (w), 765 (w), 728 (m), 701 cm^{-1} (m).
$^1\text{H-NMR}$	(300 MHz, $[\text{D}_4]$ Methanol): δ = 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1 H), 7.39–7.49 (m, 2 H), 7.24–7.36 (m, 4 H), 7.04–7.11 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.18–5.38 (m, 4 H), 4.84 (s, 2 H), 4.65 (td, J = 4.0, 10.7 Hz, 1 H), 3.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.88–2.00 (m, 1 H), 1.74–1.86 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.59–1.71 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25–1.45 (m, 2 H), 1.21 (s, 3 H), 1.03–1.19 (m, 1 H), 0.85–0.99 (m, 1 H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.15 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(75 MHz, $[\text{D}_4]$ Methanol): δ = 175.2 (COO), 153.5, 151.3, 151.1, 148.5, 148.0, 145.5, 136.0 (7 \times quart. C), 135.3, 135.0 (2 \times CH), 133.4, 132.9 (2 \times quart. C), 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 127.5, 127.3, 126.9, 126.3, 125.9, 125.8 (11 \times CH), 113.8 (CH_2), 76.5 (CH), 73.2 (CH), 72.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 52.0, 51.1, 42.0 (CH_2), 40.7 (quart. C), 35.9 (CH_2), 32.6, 29.5, 27.7 (CH_2), 24.6, 22.6, 22.4, 16.3.
FAB MS	m/z (%) = 759 (1) [M^+ + Na], 737 (0.2) [M^+ + H], 719 (1).
FAB MS	m/z (%) = 736 (4) [M^-].
HR FAB MS	ber.: 759.3257 [M^+ + Na] gef.: 759.3243.
Summenformel	$\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_9$ (736.86).

16.10 (2*S*,3*R*,4*R*)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-(–)-8-phenylmenthylester (139)

136 (17.0 mg, 23.1 μmol , 1.0 eq.) wird in abs. THF (1 ml) gelöst und bei 0°C mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.12 ml, 115 μmol , 5.0 eq.) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT werden 2 M NaOH (0.5 ml) und 30-proz. H_2O_2 (0.5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 min in ein Ultraschallbad gestellt, anschließend mit 2 M HCl angesäuert, mit Wasser verdünnt (20 ml) und mit EtOAc (3×20 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:3).



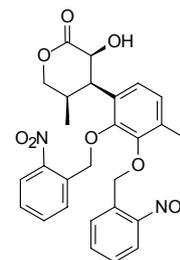
Ausbeute 8.0 mg (10.6 μmol), 46%, gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.82–7.93 (m, 2 H), 7.47–7.64 (m, 2 H), 7.28–7.43 (m, 2 H), 7.14–7.24 (m, 5 H), 6.99 (s, 2 H), 5.13–5.53 (m, 4 H), 4.85 (td, J = 4.6, 10.6 Hz, 1 H), 3.21–3.44 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.00–2.18 (m, 7 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.60–0.84 (m, 1 H), 0.33 (q, J = 11.8 Hz, 1 H).

Summenformel $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (754.87).

16.11 (2*S*,3*R*,4*R*)-3-[2,3-Bis(2-nitrobenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylvalerolacton (140)

139 (8.0 mg, 10.6 μmol , 1.0 eq.) wird in CH_2Cl_2 (1.0 ml) gelöst und mit *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (2.0 mg, 10.5 μmol , 1.0 eq.) 49 h bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (30 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×20 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (SiO_2 , 0.25 mm, 10×20 cm, Eluent: EtOAc/PE 1:1).



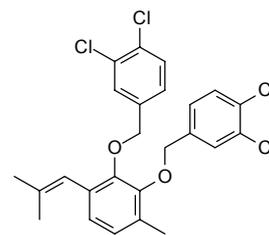
Ausbeute 3.0 mg (5.7 μmol), 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.74–8.01 (m, 4 H), 7.44–7.60 (m, 2 H), 7.22–7.40 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.07–5.52 (m, 4 H), 4.50 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J = 5.9, 11.6 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1 H), 4.00–4.15 (m, 1 H), 2.58–2.77 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

Summenformel $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$ (522.51).

16.12 2,3-Bis(3,4-dichlorbenzyloxy)-4-(2-methylpropenyl)toluol (133)

127 (957 mg, 3.59 mmol, 1.0 eq.) wird in einer HCl-ges. EtOAc-Lsg. (15 ml) gelöst und 1 h gerührt. Nach Entfernen des Lsgm. im Vak. wird das Rohprodukt in abs. DMF (35 ml) gelöst, mit 3,4-Dichlorbenzylchlorid (1.75 g, 8.95 mmol, 2.5 eq.), K₂CO₃ (2.92 g, 21.13 mmol, 6.0 eq.) und Kaliumiodid (119 mg, 717 μmol, 0.2 eq.) versetzt und 22 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man verdünnt mit EtOAc (200 ml) und wäscht mit



Wasser (3×150 ml), 2 M NaOH (3×150 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1×150 ml). Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluent: EtOAc/PE 1:100).

Ausbeute 1.09 g (2.20 mmol), 61% über 2 Stufen, farblose Flüssigkeit.

UV/Vis (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 202 (sh, 90400), 219 (sh, 42910), 248 nm (sh, 11620).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3023 (w), 2967 (w), 2926 (m), 2860 (w), 1596 (w), 1564 (w), 1472 (s), 1423 (m), 1397 (s), 1360 (m), 1278 (s), 1212 (s), 1181 (w), 1131 (m), 1082 (s), 1050 (m), 1032 (s), 898 (w), 873 (w), 842 (w), 817 (s), 720 (w), 687 cm⁻¹ (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.35–7.43 (m, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.9, 149.4, 137.9, 137.8, 136.4, 132.6, 132.5, 132.0, 131.4, 130.6, 130.4, 130.3, 130.2, 129.8, 127.3, 127.1, 125.8, 125.7, 120.2, 73.7 (CH₂), 73.3 (CH₂), 26.5, 19.6, 16.1 (3×CH₃), 1 Signal überlagert.

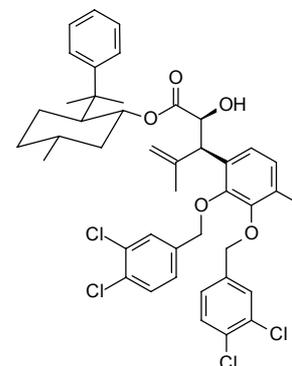
EI MS *m/z* (%) = 500 (0.1) [M⁺(³⁷Cl₃³⁵Cl)], 498 (0.3) [M⁺(³⁷Cl₂³⁵Cl₂)], 496 (0.6) [M⁺(³⁷Cl³⁵Cl₃)], 494 (0.4) [M⁺(³⁵Cl₄)], 339 (2) [M⁺(³⁷Cl₂) – CH₂C₆H₃Cl₂], 337 (12) [M⁺(³⁷Cl³⁵Cl) – CH₂C₆H₃Cl₂], 335 (17) [M⁺(³⁵Cl₂) – CH₂C₆H₃Cl₂], 163 (9) [CH₂C₆H₃³⁷Cl₂⁺], 161 (61) [CH₂C₆H₃³⁷Cl³⁵Cl⁺], 159 (100) [CH₂C₆H₃³⁵Cl₂⁺].

HR EI MS ber.: 496.0291 [M⁺(³⁷Cl³⁵Cl₃)] gef.: 496.0298.

Summenformel C₂₅H₂₂Cl₄O₂ (496.26).

16.13 (2*S*,3*R*)-3-[2,3-Bis(3,4-dichlorbenzyloxy)-4-methylphenyl]-2-hydroxy-4-methylpent-4-ensäure(-)-8-phenylmenthylester (138)

Frisch hergestelltes Glyoxylat **96**^[119, 120] (242 μmol , bez. auf Phenylmenthylacrylat, 1.2 eq.) wird in abs. CH_2Cl_2 (2.0 ml) gelöst und bei -78°C mit SnCl_4 (85 μl , 189 mg, 726 μmol , 3.6 eq.) versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung von **133** (100 mg, 202 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (3×0.2 ml) zugetropft und das Reaktionsgemisch 14 h bei -78°C und 5 h bei -30°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch in ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen, mit Et_2O (150 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×100 ml) und ges. NaCl -Lsg. (1×100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Eluent: EtOAc/PE 1:12).



Ausbeute 109 mg (139 μmol), 69%, farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{30}$ +32.2 ($c = 0.0669$, CHCl_3).

UV/Vis (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 202 (sh, 106450), 221 (sh, 36170), 271 nm (1570).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3501$ (w), 3058 (w), 3021 (w), 2957 (s), 2924 (s), 2870 (m), 1723 (s), 1643 (w), 1599 (w), 1564 (w), 1472 (s), 1455 (s), 1398 (m), 1368 (m), 1276 (s), 1215 (s), 1130 (m), 1110 (m), 1070 (m), 1031 (s), 983 (w), 954 (w), 903 (m), 874 (w), 816 (m), 762 (s), 700 cm^{-1} (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.36\text{--}7.50$ (m, 4 H), 7.12–7.24 (m, 6 H), 6.89–7.02 (m, 3 H), 4.77–4.92 (m, 7 H), 3.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 3.54 (dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, 1 H), 2.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 OH), 2.26 (s, 3 H), 1.89–2.00 (m, 1 H), 1.72–1.82 (m, 1 H), 1.60–1.70 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.33–1.47 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.02–1.23 (m, 2 H), 0.85–0.94 (m, 1 H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.60 (q, $J = 11.8$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.5$ (COO), 151.5, 149.6, 149.4, 143.5, 137.9, 137.6, 132.6, 132.1, 132.0, 131.8, 131.1 (11 \times quart. C), 130.4, 130.4, 129.7, 129.4, 127.9, 127.0, 126.7, 126.0, 125.3, 125.1, 125.0 (11 \times CH), 114.2 (CH_2), 75.6 (CH), 73.2 (CH_2), 73.0 (CH_2), 72.1 (CH), 50.4, 48.0, 41.1 (CH_2), 39.5 (quart. C), 34.3 (CH_2), 31.1, 28.8, 26.3 (CH_2), 23.7, 22.5, 21.8, 16.0. 1 Signal überlagert.

FAB MS m/z (%) = 811 (0.2) [$\text{M}^+(\text{}^{37}\text{Cl}_3\text{}^{35}\text{Cl}) + \text{Na}$], 809 (0.8) [$\text{M}^+(\text{}^{37}\text{Cl}_2\text{}^{35}\text{Cl}_2) + \text{Na}$], 807 (1.5) [$\text{M}^+(\text{}^{37}\text{Cl}\text{}^{35}\text{Cl}_3) + \text{Na}$], 805 (1.1) [$\text{M}^+(\text{}^{35}\text{Cl}_4) + \text{Na}$].

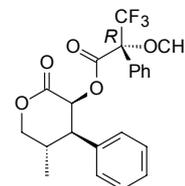
HR FAB MS ber.: 807.1975 [$\text{M}^+(\text{}^{37}\text{Cl}\text{}^{35}\text{Cl}_3) + \text{Na}$] gef.: 807.2033.

Summenformel $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{Cl}_4\text{O}_5$ (784.64).

17. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND EXPERIMENTELLE DATEN ZU KAPITEL 10

17.1 (*R*)-MTPA-Ester von (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (145)

114 (1.0 mg, 4.8 μmol) wird in CH_2Cl_2 (0.1 ml) gelöst und zusammen mit (*S*)-(+)-MTPA-Cl (1.4 μl , 1.9 mg, 7.5 μmol , 1.5 eq.), NEt_3 (0.1 ml) und einer katalytischen Menge DMAP 3 d gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, weitere 3 h gerührt, mit EtOAc (30 ml) verdünnt und mit 1.1 M KHSO_4 -Lsg. (3 \times 20 ml), 2 M NaOH (1 \times 20 ml), ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 \times 20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1 \times 20 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird vom Rohprodukt aufgenommen.



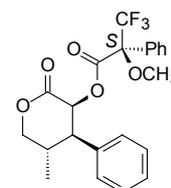
Ausbeute vollständige Umsetzung.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.07–7.42 (m, 10 H), 5.87 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 5.1, 11.5 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 11.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 7.6, 8.7 Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.41–2.51 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$ (422.40).

17.2 (*S*)-MTPA-Ester von (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-methyl-3-phenylvalerolacton (146)

114 (1.0 mg, 4.8 μmol) wird in CH_2Cl_2 (0.1 ml) gelöst und zusammen mit (*R*)-(-)-MTPA-Cl (1.4 μl , 1.9 mg, 7.5 μmol , 1.6 eq.), NEt_3 (0.1 ml) und einer katalytischen Menge DMAP 5 d gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, weitere 4 h gerührt, mit EtOAc (30 ml) verdünnt und mit 1.1 M KHSO_4 -Lsg. (3 \times 20 ml), 2 M NaOH (1 \times 20 ml), ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 \times 20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1 \times 20 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lsgm. im Vak. entfernt.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird vom Rohprodukt aufgenommen. An C-2 erfolgt bei der Veresterung teilweise eine Epimerisierung. Eine eindeutige Zuordnung der Signale erfolgt über den Vergleich der Kopplungskonstanten von H-2 sowie ein COSY-Spektrum. Zusätzlich ist ein NOE-Korrelationssignal ausgehend vom Dublett 2-H zum Dublett von Dubletts 3-H zu beobachten.

Ausbeute vollständige Umsetzung.

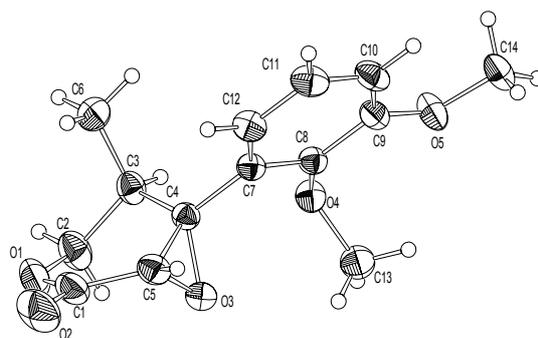
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 6.96–7.44 (m, 10 H), 5.84 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.40 (dd, J = 5.3, 11.7 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.25 (dd, J = 6.9, 8.9 Hz, 1 H), 2.43–2.50 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$ (422.40).

V. ANHANG

18. DATEN ZU DEN RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN

18.1 Röntgenstrukturanalyse von 70



Kristallstrukturdaten von Verbindung **70**: Kenn-Nummer M2286; farblose Platte; Kristallgröße $0.13 \times 0.47 \times 0.53$ mm; monoklin; Raumgruppe $P2_1/n$; Elementarzelle $a = 8.8020(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 8.0244(10)$ Å, $\beta = 97.142(9)^\circ$, $c = 18.903(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $V = 1324.8(3)$ Å³; Z 4; $\rho_{\text{ber.}}$ 1.325 g/cm³; Meßtemperatur 295(2) K; Strahlung Mo-K α $\lambda = 0.71073$ Å; Absorptionkoeffizient 0.101 mm⁻¹; $F(000)$ 560; ω -2 Θ -Datensammlung, Gesamtzahl der Reflexe 2136, 2071 unabhängige Reflexe, davon 1594 mit $I > 2\sigma(I)$; Strukturlösung: SHELXS-86, Verfeinerung: SHELXL-93, 175 verfeinerte Parameter; Goodness-of-fit: 1.126; $R_1(2\sigma I) = 0.0439$, $wR_2(2\sigma I) = 0.1169$; R_1 (alle Daten) = 0.0613, wR_2 (alle Daten) = 0.1315; Restelektronendichte 0.173 bis -0.163 eÅ⁻³.

Tabelle 4. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) von **70**.

Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	295(2)	-2876(2)	8834(1)	75(1)
O(2)	44(3)	-2251(3)	9940(1)	102(1)
O(3)	3538(2)	-1979(2)	9252(1)	58(1)
O(4)	5501(2)	-294(2)	8234(1)	50(1)
O(5)	7244(2)	2479(2)	8320(1)	67(1)
C(1)	800(3)	-2160(3)	9455(1)	66(1)
C(2)	1199(3)	-2760(3)	8250(1)	71(1)
C(3)	1885(2)	-1047(3)	8177(1)	52(1)
C(4)	2827(2)	-581(2)	8872(1)	42(1)

C(5)	2257(3)	-1217(3)	9517(1)	56(1)
C(6)	694(3)	291(3)	7958(1)	71(1)
C(7)	3731(2)	993(2)	8913(1)	42(1)
C(8)	5078(2)	1061(2)	8609(1)	42(1)
C(9)	5941(2)	2528(3)	8645(1)	49(1)
C(10)	5426(3)	3900(3)	8981(1)	58(1)
C(11)	4066(3)	3834(3)	9269(1)	60(1)
C(12)	3221(3)	2398(3)	9240(1)	53(1)
C(13)	6751(3)	-1226(3)	8589(2)	68(1)
C(14)	8234(3)	3884(3)	8408(2)	75(1)

Tabelle 5. Bindungslängen von **70** [Å].

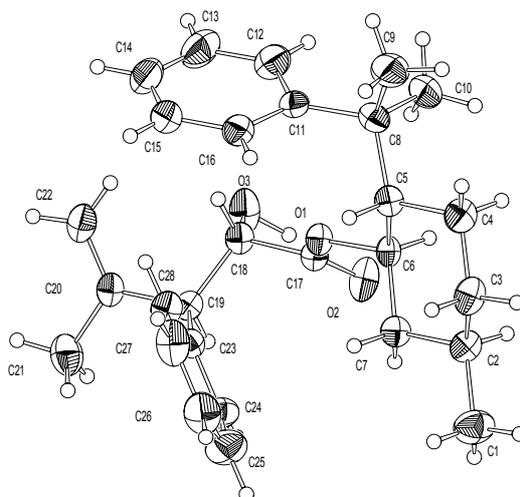
Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.332(3)	O(5)-C(9)	1.368(3)	C(4)-C(7)	1.490(3)
O(1)-C(2)	1.442(3)	O(5)-C(14)	1.422(3)	C(7)-C(8)	1.382(3)
O(2)-C(1)	1.202(3)	C(1)-C(5)	1.481(3)	C(7)-C(12)	1.387(3)
O(3)-C(5)	1.427(3)	C(2)-C(3)	1.514(3)	C(8)-C(9)	1.398(3)
O(3)-C(4)	1.433(2)	C(3)-C(4)	1.512(3)	C(9)-C(10)	1.376(3)
O(4)-C(8)	1.374(2)	C(3)-C(6)	1.521(3)	C(10)-C(11)	1.376(3)
O(4)-C(13)	1.427(3)	C(4)-C(5)	1.466(3)	C(11)-C(12)	1.369(3)

Tabelle 6. Bindungswinkel von **70** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-O(1)-C(2)	119.4(2)	C(7)-C(4)-C(3)	119.1(2)
C(5)-O(3)-C(4)	61.67(13)	O(3)-C(5)-C(4)	59.38(12)
C(8)-O(4)-C(13)	114.5(2)	O(3)-C(5)-C(1)	117.9(2)
C(9)-O(5)-C(14)	117.5(2)	C(4)-C(5)-C(1)	119.6(2)
O(2)-C(1)-O(1)	119.4(2)	C(8)-C(7)-C(12)	119.7(2)
O(2)-C(1)-C(5)	121.8(3)	C(8)-C(7)-C(4)	119.5(2)
O(1)-C(1)-C(5)	118.8(2)	C(12)-C(7)-C(4)	120.8(2)
O(1)-C(2)-C(3)	113.1(2)	O(4)-C(8)-C(7)	119.0(2)
C(4)-C(3)-C(2)	109.1(2)	O(4)-C(8)-C(9)	120.7(2)
C(4)-C(3)-C(6)	110.2(2)	C(7)-C(8)-C(9)	120.2(2)
C(2)-C(3)-C(6)	113.3(2)	O(5)-C(9)-C(10)	125.0(2)
O(3)-C(4)-C(5)	58.95(13)	O(5)-C(9)-C(8)	115.8(2)

O(3)-C(4)-C(7)	116.1(2)	C(10)-C(9)-C(8)	119.2(2)
C(5)-C(4)-C(7)	119.2(2)	C(9)-C(10)-C(11)	120.3(2)
O(3)-C(4)-C(3)	113.6(2)	C(12)-C(11)-C(10)	120.8(2)
C(5)-C(4)-C(3)	115.5(2)	C(11)-C(12)-C(7)	119.9(2)

18.2 Röntgenstrukturanalyse von 101



Kristallstrukturdaten von Verbindung **101**: Kenn-Nummer M2310A; farbloses Stäbchen; Kristallgröße $0.27 \times 0.43 \times 0.53$ mm; tetraedrisch; Raumgruppe $P4_12_12$; Elementarzelle $a = 9.2152(5)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.2152(5)$ Å, $\beta = 90^\circ$, $c = 58.479(5)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $V = 4966.0(6)$ Å³; Z 8; $\rho_{\text{ber.}}$ 1.125 g/cm³; Meßtemperatur 293(2) K; Strahlung Mo-K α $\lambda = 0.71073$ Å; Absorptionkoeffizient 0.071 mm⁻¹; $F(000)$ 1824; ω -2 Θ -Datensammlung, Gesamtzahl der Reflexe 11160, 2551 unabhängige Reflexe, davon 2229 mit $I > 2\sigma(I)$; Strukturlösung: SHELXS-86, Verfeinerung: SHELXL-93; Goodness-of-fit: 0.961; $R_1(2\sigma I) = 0.0357$, $wR_2(2\sigma I) = 0.0806$; R_1 (alle Daten) = 0.0430, wR_2 (alle Daten) = 0.0833; Restelektronendichte 0.116 bis -0.146 eÅ⁻³.

Tabelle 7. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) von **101**.

Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	7049(2)	680(2)	8024(1)	45(1)
O(2)	8683(2)	1342(2)	7763(1)	67(1)
O(3)	7921(3)	-1150(2)	7522(1)	77(1)

C(1)	9528(3)	3981(4)	8564(1)	83(1)
C(2)	8253(3)	3774(3)	8401(1)	53(1)
C(3)	6816(3)	3988(3)	8519(1)	61(1)
C(4)	5541(3)	3766(3)	8360(1)	60(1)
C(5)	5557(2)	2273(3)	8247(1)	47(1)
C(6)	7008(2)	2124(2)	8126(1)	41(1)
C(7)	8273(3)	2305(3)	8287(1)	51(1)
C(8)	4201(3)	1943(3)	8094(1)	54(1)
C(9)	2808(3)	2396(4)	8218(1)	85(1)
C(10)	4290(3)	2826(3)	7872(1)	77(1)
C(11)	4044(3)	329(3)	8048(1)	50(1)
C(12)	3766(3)	-222(3)	7832(1)	74(1)
C(13)	3588(4)	-1671(4)	7796(1)	93(1)
C(14)	3660(3)	-2640(4)	7971(1)	92(1)
C(15)	3914(3)	-2128(4)	8186(1)	83(1)
C(16)	4088(3)	-681(3)	8225(1)	64(1)
C(17)	7918(3)	440(3)	7849(1)	44(1)
C(18)	7789(3)	-1095(2)	7763(1)	48(1)
C(19)	8921(3)	-2090(2)	7876(1)	44(1)
C(20)	8750(3)	-3681(3)	7816(1)	50(1)
C(21)	10054(4)	-4585(3)	7854(1)	80(1)
C(22)	7533(4)	-4243(3)	7739(1)	68(1)
C(23)	8978(3)	-1884(2)	8135(1)	44(1)
C(24)	10189(3)	-1296(3)	8235(1)	65(1)
C(25)	10257(4)	-1048(4)	8465(1)	88(1)
C(26)	9117(5)	-1389(4)	8601(1)	86(1)
C(27)	7869(4)	-1976(3)	8507(1)	80(1)
C(28)	7820(3)	-2244(3)	8271(1)	58(1)

Tabelle 8. Bindungslängen von **101** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(17)	1.319(3)	C(7)-H(7A)	0.97	C(18)-C(19)	1.538(3)
O(1)-C(6)	1.459(3)	C(7)-H(7B)	0.97	C(18)-H(18A)	0.98
O(2)-C(17)	1.199(3)	C(8)-C(11)	1.518(4)	C(19)-C(20)	1.515(3)
O(3)-C(18)	1.415(3)	C(8)-C(10)	1.531(4)	C(19)-C(23)	1.528(3)
O(3)-H(3)	1.00(4)	C(8)-C(9)	1.533(4)	C(19)-H(19A)	0.98

C(1)-C(2)	1.525(4)	C(9)-H(9A)	0.96	C(20)-C(22)	1.314(4)
C(1)-H(1A)	0.96	C(9)-H(9B)	0.96	C(20)-C(21)	1.478(4)
C(1)-H(1B)	0.96	C(9)-H(9C)	0.96	C(21)-H(21A)	0.96
C(1)-H(1C)	0.96	C(10)-H(10A)	0.96	C(21)-H(21B)	0.96
C(2)-C(3)	1.506(4)	C(10)-H(10B)	0.96	C(21)-H(21C)	0.96
C(2)-C(7)	1.511(3)	C(10)-H(10C)	0.96	C(22)-H(22A)	0.93
C(2)-H(2A)	0.98	C(11)-C(12)	1.387(4)	C(22)-H(22B)	0.93
C(3)-C(4)	1.511(4)	C(11)-C(16)	1.393(4)	C(23)-C(24)	1.372(4)
C(3)-H(3A)	0.97	C(12)-C(13)	1.362(5)	C(23)-C(28)	1.372(3)
C(3)-H(3B)	0.97	C(12)-H(12A)	0.93	C(24)-C(25)	1.363(4)
C(4)-C(5)	1.526(3)	C(13)-C(14)	1.360(5)	C(24)-H(24A)	0.93
C(4)-H(4A)	0.97	C(13)-H(13A)	0.93	C(25)-C(26)	1.354(5)
C(4)-H(4B)	0.97	C(14)-C(15)	1.362(5)	C(25)-H(25A)	0.93
C(5)-C(6)	1.519(3)	C(14)-H(14A)	0.93	C(26)-C(27)	1.385(5)
C(5)-C(8)	1.569(3)	C(15)-C(16)	1.363(4)	C(26)-H(26A)	0.93
C(5)-H(5A)	0.98	C(15)-H(15A)	0.93	C(27)-C(28)	1.402(4)
C(6)-C(7)	1.505(3)	C(16)-H(16A)	0.93	C(27)-H(27A)	0.93
C(6)-H(6A)	0.98	C(17)-C(18)	1.505(3)	C(28)-H(28A)	0.93

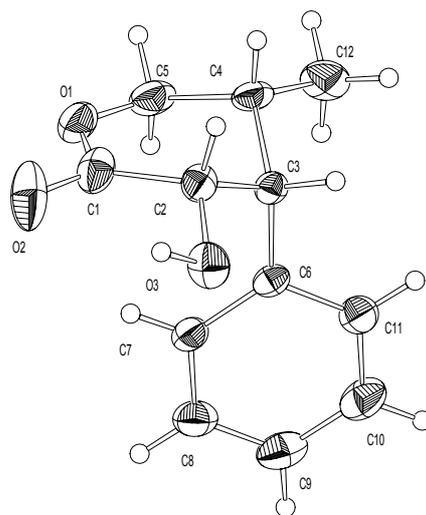
Tabelle 9. Bindungswinkel von **101** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(17)-O(1)-C(6)	119.1(2)	C(12)-C(11)-C(8)	122.5(2)
C(18)-O(3)-H(3)	106(2)	C(16)-C(11)-C(8)	121.4(2)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.5(2)	C(13)-C(12)-C(11)	121.5(3)
C(2)-C(1)-H(1B)	109.5(2)	C(13)-C(12)-H(12A)	119.2(2)
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5	C(11)-C(12)-H(12A)	119.2(2)
C(2)-C(1)-H(1C)	109.5(2)	C(14)-C(13)-C(12)	121.4(3)
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5	C(14)-C(13)-H(13A)	119.3(2)
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5	C(12)-C(13)-H(13A)	119.3(2)
C(3)-C(2)-C(7)	109.4(2)	C(15)-C(14)-C(13)	118.4(3)
C(3)-C(2)-C(1)	112.0(2)	C(15)-C(14)-H(14A)	120.8(2)
C(7)-C(2)-C(1)	112.4(2)	C(13)-C(14)-H(14A)	120.8(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	107.6(2)	C(14)-C(15)-C(16)	121.0(3)
C(7)-C(2)-H(2A)	107.61(14)	C(14)-C(15)-H(15A)	119.5(2)
C(1)-C(2)-H(2A)	107.6(2)	C(16)-C(15)-H(15A)	119.5(2)
C(2)-C(3)-C(4)	112.6(2)	C(15)-C(16)-C(11)	121.6(3)

C(2)-C(3)-H(3A)	109.06(14)	C(15)-C(16)-H(16A)	119.2(2)
C(4)-C(3)-H(3A)	109.06(14)	C(11)-C(16)-H(16A)	119.2(2)
C(2)-C(3)-H(3B)	109.1(2)	O(2)-C(17)-O(1)	124.4(2)
C(4)-C(3)-H(3B)	109.1(2)	O(2)-C(17)-C(18)	124.0(2)
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.8	O(1)-C(17)-C(18)	111.6(2)
C(3)-C(4)-C(5)	112.4(2)	O(3)-C(18)-C(17)	111.0(2)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.1(2)	O(3)-C(18)-C(19)	110.3(2)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.13(14)	C(17)-C(18)-C(19)	111.3(2)
C(3)-C(4)-H(4B)	109.13(13)	O(3)-C(18)-H(18A)	108.02(14)
C(5)-C(4)-H(4B)	109.13(12)	C(17)-C(18)-H(18A)	108.02(14)
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.9	C(19)-C(18)-H(18A)	108.02(13)
C(6)-C(5)-C(4)	106.9(2)	C(20)-C(19)-C(23)	110.7(2)
C(6)-C(5)-C(8)	114.6(2)	C(20)-C(19)-C(18)	114.0(2)
C(4)-C(5)-C(8)	114.5(2)	C(23)-C(19)-C(18)	112.0(2)
C(6)-C(5)-H(5A)	106.75(13)	C(20)-C(19)-H(19A)	106.54(14)
C(4)-C(5)-H(5A)	106.75(14)	C(23)-C(19)-H(19A)	106.54(12)
C(8)-C(5)-H(5A)	106.75(13)	C(18)-C(19)-H(19A)	106.54(13)
O(1)-C(6)-C(7)	109.6(2)	C(22)-C(20)-C(21)	121.5(2)
O(1)-C(6)-C(5)	107.2(2)	C(22)-C(20)-C(19)	123.3(2)
C(7)-C(6)-C(5)	112.4(2)	C(21)-C(20)-C(19)	115.2(3)
O(1)-C(6)-H(6A)	109.17(10)	C(20)-C(21)-H(21A)	109.5(2)
C(7)-C(6)-H(6A)	109.17(13)	C(20)-C(21)-H(21B)	109.5(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	109.17(13)	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(6)-C(7)-C(2)	111.5(2)	C(20)-C(21)-H(21C)	109.5(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.33(12)	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
C(2)-C(7)-H(7A)	109.33(13)	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(6)-C(7)-H(7B)	109.33(13)	C(20)-C(22)-H(22A)	120.0(2)
C(2)-C(7)-H(7B)	109.33(14)	C(20)-C(22)-H(22B)	120.0(2)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.0	H(22A)-C(22)-H(22B)	120.0
C(11)-C(8)-C(10)	112.2(2)	C(24)-C(23)-C(28)	118.7(2)
C(11)-C(8)-C(9)	105.7(2)	C(24)-C(23)-C(19)	120.0(2)
C(10)-C(8)-C(9)	107.6(2)	C(28)-C(23)-C(19)	121.2(2)
C(11)-C(8)-C(5)	111.5(2)	C(25)-C(24)-C(23)	121.6(3)
C(10)-C(8)-C(5)	109.8(2)	C(25)-C(24)-H(24A)	119.2(2)
C(9)-C(8)-C(5)	110.0(2)	C(23)-C(24)-H(24A)	119.2(2)
C(8)-C(9)-H(9A)	109.5(2)	C(26)-C(25)-C(24)	120.2(3)
C(8)-C(9)-H(9B)	109.5(2)	C(26)-C(25)-H(25A)	119.9(2)

H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(24)-C(25)-H(25A)	119.9(2)
C(8)-C(9)-H(9C)	109.5(2)	C(25)-C(26)-C(27)	120.2(3)
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(25)-C(26)-H(26A)	119.9(2)
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	C(27)-C(26)-H(26A)	119.9(2)
C(8)-C(10)-H(10A)	109.5(2)	C(26)-C(27)-C(28)	119.0(3)
C(8)-C(10)-H(10B)	109.47(14)	C(26)-C(27)-H(27A)	120.5(2)
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(28)-C(27)-H(27A)	120.5(2)
C(8)-C(10)-H(10C)	109.5(2)	C(23)-C(28)-C(27)	120.2(3)
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(23)-C(28)-H(28A)	119.91(14)
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	C(27)-C(28)-H(28A)	119.9(2)
C(12)-C(11)-C(16)	116.0(3)		

18.3 Röntgenstrukturanalyse von 103



Kristallstrukturdaten von Verbindung **103**: Kenn-Nummer M2310; farbloses Platte; Kristallgröße $0.13 \times 0.53 \times 0.57$ mm; monoklin; Raumgruppe $P2_1$; Elementarzelle $a = 6.7228(12)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 6.7025(15)$ Å, $\beta = 102.87^\circ$, $c = 12.184(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $V = 535.2(2)$ Å³; Z 2; $\rho_{\text{ber.}}$ 1.280 g/cm³; Meßtemperatur 295(2) K; Strahlung Mo-K α $\lambda = 0.71073$ Å; Absorptionkoeffizient 0.091 mm⁻¹; $F(000)$ 220; ω -2 Θ -Datensammlung, Gesamtzahl der Reflexe 2068, 1674 unabhängige Reflexe, davon 1382 mit $I > 2\sigma(I)$; Strukturlösung: SHELXS-86, Verfeinerung: SHELXL-93; Goodness-of-fit: 0.929; $R_1(2\sigma I) = 0.0450$, $wR_2(2\sigma I) = 0.1185$; R_1 (alle Daten) = 0.0575, wR_2 (alle Daten) = 0.1374; Restelektronendichte 0.144 bis -0.195 eÅ⁻³.

Tabelle 10. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von **103**.Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	4667(4)	5732(4)	8466(2)	69(1)
O(2)	4007(4)	3058(6)	9319(2)	97(1)
O(3)	7725(4)	1361(4)	9346(2)	60(1)
C(1)	5261(5)	4010(6)	9000(2)	61(1)
C(2)	7492(4)	3449(5)	9245(2)	46(1)
C(3)	8638(4)	4229(4)	8398(2)	38(1)
C(4)	8225(5)	6508(4)	8331(2)	48(1)
C(5)	5990(5)	6892(5)	7921(3)	65(1)
C(6)	8181(4)	3202(4)	7265(2)	39(1)
C(7)	6293(4)	2464(5)	6747(2)	48(1)
C(8)	5981(6)	1544(5)	5704(3)	60(1)
C(9)	7556(7)	1343(6)	5171(3)	66(1)
C(10)	9432(6)	2053(6)	5671(3)	66(1)
C(11)	9763(5)	2973(5)	6709(3)	52(1)
C(12)	9438(6)	7631(5)	7630(3)	67(1)

Tabelle 11. Bindungslängen von **103** [\AA].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.341(5)	C(3)-C(6)	1.512(4)	C(7)-C(8)	1.386(4)
O(1)-C(5)	1.449(5)	C(3)-C(4)	1.551(4)	C(8)-C(9)	1.366(6)
O(2)-C(1)	1.190(4)	C(4)-C(5)	1.496(5)	C(9)-C(10)	1.359(6)
O(3)-C(2)	1.411(4)	C(4)-C(12)	1.507(5)	C(10)-C(11)	1.379(5)
C(1)-C(2)	1.509(4)	C(6)-C(7)	1.378(4)		
C(2)-C(3)	1.512(4)	C(6)-C(11)	1.391(4)		

Tabelle 12. Bindungswinkel von **103** [$^\circ$].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-O(1)-C(5)	122.5(2)	C(6)-C(3)-C(4)	113.7(2)	C(11)-C(6)-C(3)	118.3(3)
O(2)-C(1)-O(1)	117.6(3)	C(2)-C(3)-C(4)	105.3(2)	C(6)-C(7)-C(8)	121.0(3)
O(2)-C(1)-C(2)	123.1(4)	C(5)-C(4)-C(12)	110.8(3)	C(9)-C(8)-C(7)	120.3(3)
O(1)-C(1)-C(2)	119.1(3)	C(5)-C(4)-C(3)	110.0(3)	C(10)-C(9)-C(8)	119.5(3)

O(3)-C(2)-C(1)	110.5(3)	C(12)-C(4)-C(3)	114.1(3)	C(9)-C(10)-C(11)	120.8(3)
O(3)-C(2)-C(3)	109.8(2)	O(1)-C(5)-C(4)	115.4(3)	C(10)-C(11)-C(6)	120.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	114.4(3)	C(7)-C(6)-C(11)	117.6(3)		
C(6)-C(3)-C(2)	115.8(2)	C(7)-C(6)-C(3)	124.1(2)		

19. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
Ar	Aryl
<i>B.</i>	<i>Boletus</i>
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
br.	verbreitert
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
CI	Chemische Ionisation
cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Tag(e)
Δ	Erhitzen
DC	Dünnschichtchromatographie
d.e.	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FAB	Fast-Atom Bombardment
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt

h	Stunde(n)
HPL(C)	High Performance Liquid (Chromatography)
HR MS	hochauflösende Massenspektroskopie
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
<i>i</i>	<i>iso</i>
Ipc ₂ BH	Diisopinocampheylboran
IR	Infrarot-Spektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literaturstelle
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
M ⁺	Molekülion
<i>m/z</i>	Masse-Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
NMR	magnetische Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear-Overhauser-Enhancement
NOESY	homonukleares zweidimensionales Kern-Overhauser-Experiment
<i>o</i>	<i>ortho</i>
org.	organisch
OTf	Trifluormethansulfonat, Triflat
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether (40/60)
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
Pr	Propyl
proz.	prozentig
quart.	quartär
<i>R_f</i>	relative Wanderungsgeschwindigkeit, Rückhaltefaktor

RP	reverse Phase
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	<i>sec</i>
Schmp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Tetramethylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Ts	4-Toluolsulfonyl
Tr.	Tropfen
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
Vak.	Vakuum
verd.	verdünnt
)))	Ultraschall

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Dasenbrock, *Dissertation*, Universität Bonn, **1994**.
- [2] V. Hellwig, *Dissertation*, Universität München, **1999**.
- [3] L. Kahner, *Dissertation*, Universität München, **2001**.
- [4] V. Hellwig, J. Dasenbrock, C. Gräf, L. Kahner, S. Schumann, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, im Druck.
- [5] J. Kraus, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **1996**.
- [6] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- [7] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [8] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147-3150.
- [9] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [10] J. Schlauer, Universität Würzburg.
- [11] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 503-517.
- [12] B. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [13] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873-3888.
- [14] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
- [15] M. Ihara, K. Yasui, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1469-1476.
- [16] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- [17] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- [18] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416.
- [19] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, B. Ashok, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 255-256.
- [20] M. B. Andrus, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10420-10421.
- [21] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005-5038.
- [22] B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325-341.
- [23] B. H. Lipshutz, in *Organometallics in Synthesis* (Ed.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, 283-382.
- [24] S. H. Bertz, A. Chopra, M. Eriksson, C. A. Ogle, P. Seagle, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2680-2691.
- [25] G. H. Posner, *Org. React. (N. Y.)* **1972**, *19*, 1-113.
- [26] S. Takano, Y. Shimazaki, M. Moriya, K. Ogasawara, *Chemistry Lett.* **1990**, 1177-1180.
- [27] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056.
- [28] G. Esteban, M. A. López-Sánchez, M. E. Martínez, J. Plumet, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 197-212.
- [29] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3240-3241.
- [30] D. B. Berkowitz, S. Choi, J.-H. Maeng, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847-860.
- [31] A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047-1050.

- [32] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.
- [33] M. Bergdahl, M. Eriksson, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7238-7244.
- [34] F. Diederich, P. J. Stang, Editors, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [35] J. B. Melpolder, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265-272.
- [36] L. R. Dashkina, A. N. Kulak, A. N. Kasatkin, V. V. Zorin, D. L. Rakhmankulov, I. P. Beletskaya, *Zh. Org. Khim.* **1994**, *30*, 393-396.
- [37] P. Wiedenau, B. Monse, S. Blechert, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1167-1176.
- [38] C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107-3112.
- [39] H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React. (N. Y.)* **1979**, *26*, 1-360.
- [40] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [41] M. Lang, *Dissertation*, Universität München, **2002**.
- [42] G. P. Luke, J. Morris, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3013-3019.
- [43] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [44] A. R. Pinder, W. D. Saunders, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3061-3062.
- [45] H. M. R. Hoffmann, A. Gassner, U. Eggert, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2475-2480.
- [46] I. G. Collado, F. A. Macias, G. M. Massanet, F. R. Luis, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3611-3622.
- [47] A. Suzuki, A. Arase, H. Matsumoto, M. Itoh, H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5708-5709.
- [48] J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 4th Edition*, John Wiley & Sons, New York, **1992**.
- [49] T. Satoh, Y. Kawase, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3962-3965.
- [50] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [51] T. H. Chan, M. A. Brook, T. Chaly, *Synthesis* **1983**, 203-205.
- [52] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.
- [53] J. R. Hwu, J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3946-3948.
- [54] J. R. Hwu, L.-C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 188-191.
- [55] J. P. Dickens, G. J. Ellames, N. J. Hare, K. R. Lawson, W. R. McKay, A. P. Metters, P. L. Myers, A. M. S. Pope, R. M. Upton, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2356-2360.
- [56] V. Singh, B. Jagadish, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3693-3704.
- [57] E. Hasegawa, K. Ishiyama, T. Horaguchi, T. Shimizu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 550-552.
- [58] E. Hasegawa, K. Ishiyama, T. Kato, T. Horaguchi, T. Shimizu, S. Tanaka, Y. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5352-5359.
- [59] W. R. Bowman, D. S. Brown, C. A. Burns, B. A. Marples, N. A. Zaidi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6883-6896.

- [60] K. B. Becker, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1717-1745.
- [61] E. Reimann, O. Faber, *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 125-128.
- [62] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- [63] D. J. Ager, *Org. React. (N. Y.)* **1990**, *38*, 1-223.
- [64] H.-J. Bestmann, R. Zimmermann, in *Phosphor-Ylide, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* (Ed.: M. Regitz), Thieme, Stuttgart, **1982**, *E1*, 616-782.
- [65] M. P. Cooke, Jr., K. P. Biciunas, *Synthesis* **1981**, 283-285.
- [66] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [67] M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624-2626.
- [68] W. Adam, L. Hadjarapoglou, A. Smerz, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 227-232.
- [69] W. Adam, J. Bialas, L. Hadjarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [70] B. A. Lefker, W. A. Hada, P. J. McGarry, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5205-5208.
- [71] G. J. Park, R. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 93-94.
- [72] J. P. Varghese, A. Sudalai, S. Iyer, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2267-2273.
- [73] A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, *Synthesis* **1976**, 685-687.
- [74] A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4191-4196.
- [75] H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2686-2688.
- [76] T. Satoh, N. Mitsuo, M. Nishiki, K. Nanba, S. Suzuki, *Chemistry Lett.* **1981**, 1029-1030.
- [77] G. W. Gribble, R. M. Leese, *Synthesis* **1977**, 172-176.
- [78] F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2578-2583.
- [79] F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4-6.
- [80] F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2967-2972.
- [81] G. A. Epling, Q. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1133-1134.
- [82] H. C. Brown, S. Ikegami, J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3243-3245.
- [83] E. M. Kaiser, C. G. Edmonds, S. D. Grubb, J. W. Smith, D. Tramp, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 330-335.
- [84] P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke, N. Marinovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773-5780.
- [85] K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4435-4436.
- [86] C. Bonini, R. Di Fabio, G. Sotgiu, S. Cavagnero, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *45*, 2895-2904.
- [87] P. A. Bartlett, P. M. Chouinard, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3854-3855.
- [88] G. B. Jones, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 186-187.
- [89] H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 477-498.
- [90] H. Gross, A. Rieche, G. Matthey, *Ber.* **1963**, *96*, 308-313.
- [91] G. W. Kabalka, N. K. Reddy, C. Narayana, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 865-866.

- [92] M. Süsse, S. Johne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 457-470.
- [93] E. Bartmann, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 629-631.
- [94] E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14355-14368.
- [95] J. J. Eisch, Z.-R. Liu, M. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1618-1621.
- [96] H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1549-1550.
- [97] Y. D. Vankar, P. S. Arya, C. T. Rao, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 869-872.
- [98] J. P. Yardley, H. Fletcher III, *Synthesis* **1976**, 244.
- [99] H. E. Zimmermann, J. D. St. Clair, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2125-2137.
- [100] R. L. Haltermann, M. A. McEvoy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6690-6695.
- [101] H. E. Zimmermann, Z. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5245-5262.
- [102] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 719-720.
- [103] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **1991**.
- [104] E. Reimann, H.-J. Maas, T. Pflug, *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 995-1008.
- [105] V. Dalla, P. Cotellet, J. P. Catteau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1577-1580.
- [106] D. Laurie, E. Lucas, D. C. Nonhebel, C. J. Suckling, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1035-1045.
- [107] Frau C. Gräf danke ich für die Isolierung von Calopin.
- [108] A. C. Da Silva, H. Piotrowski, P. Mayer, K. Polborn, K. Severin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 685-691.
- [109] An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. P. Spittler für die Durchführung der Eliminierungsversuche danken.
- [110] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [111] K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021-1050.
- [112] K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255-265.
- [113] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949-3954.
- [114] K. Mikami, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 639-644.
- [115] D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5824-5825.
- [116] D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936-7943.
- [117] O. Achmatowicz, Jr., B. Szechner, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 964-967.
- [118] J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, D. A. Aguilar, K. Henke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989-990.
- [119] J. K. Whitesell, C.-L. Liu, C. M. Buchanan, H.-H. Chen, M. A. Minton, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 551-553.

- [120] J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, C. M. Buchanan, H.-H. Chen, D. Deyo, D. James, C.-L. Liu, M. A. Minton, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2993-3001.
- [121] K. Mikami, T.-P. Loh, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6305-6308.
- [122] M. Hesse, H. Meier, N. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5th ed., Thieme, Stuttgart, **1995**.
- [123] K. Burgess, W. A. van der Donk, in *Asymmetric Hydroboration* (Ed.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, London, **1996**.
- [124] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917-6918.
- [125] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 395-398.
- [126] A. Arase, Y. Nunokawa, Y. Masuda, M. Hoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 205-206.
- [127] S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523-5526.
- [128] K. Burgess, J. Cassidy, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020-1027.
- [129] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671-6679.
- [130] J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2383-2386.
- [131] J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307-5311.
- [132] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797-4798.
- [133] H. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515-5518.
- [134] S. Ranganathan, D. Ranganathan, A. K. Mehrotra, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 807-812.
- [135] P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950-3952.
- [136] J. Myerson, *Ph.D. Thesis*, University of California Berkeley, **1980**.
- [137] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154-7155.
- [138] D. Arigoni, A. Vasella, K. B. Sharpless, H. P. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7917-7919.
- [139] N. Rabjohn, *Org. React. (N. Y.)* **1976**, *24*, 261-415.
- [140] H. W. Thompson, R. E. Naipawer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6379-6386.
- [141] H. W. Thompson, E. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6232-6233.
- [142] R. H. Crabtree, H. Felkin, T. Fellebeen-Khan, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 183-195.
- [143] J. M. Brown, R. G. Naik, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 348-350.
- [144] G. Stork, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072-1073.
- [145] M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.
- [146] S. Uemura, S. Fukuzawa, A. Toshimitsu, M. Okano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 87-90.
- [147] J. Singh, A. Sabharwal, P. K. Sayal, B. R. Chhabra, *Chem. Ind. (London)* **1989**, 533-534.
- [148] V. G. Saraswathy, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4665-4670.
- [149] R. Sudha, K. M. Narasimhan, V. G. Saraswathy, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1877-1879.

- [150] S. Sankararaman, J. E. Nesakumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2003-2011.
- [151] R. E. Ireland, D. W. Norbeck, G. S. Mandel, N. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285-3294.
- [152] S. V. Ley, D. S. Brown, J. A. Clase, A. J. Fairbanks, I. C. Lennon, H. M. I. Osborn, E. S. E. Stokes, D. J. Wadsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2259-2276.
- [153] R. Krieg, B. Schönecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1025-1032.
- [154] N. Kato, H. Takeshita, H. Kataoka, S. Ohbuchi, S. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 165-174.
- [155] M. J. Calverley, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4609-4619.
- [156] M. E. Kuehne, C. L. Kirkemo, T. H. Matsko, J. Bohnert, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3259-3265.
- [157] T. Tokoroyama, H. Kusaka, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2487-2502.
- [158] T. R. Hoye, D. R. Peck, T. Swanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2738-2739.
- [159] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134-2150.
- [160] S. L. Schreiber, Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5303-5305.
- [161] S. Borrelly, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2569-2571.
- [162] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- [163] A. B. Smith III, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095-13096.
- [164] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 452-461.
- [165] J. H. Clark, H. L. Holland, J. M. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3361-3364.
- [166] M. Engelhard, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3559-3563.
- [167] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2593-2598.
- [168] A. K. Sinhababu, A. K. Ghosh, R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1273-1279.
- [169] V. Roussis, Z. Wu, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4916-4922.
- [170] Y. Kiso, M. Satomi, K. Ukawa, T. Akita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1063-1064.
- [171] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426-6427.
- [172] R. N. Mirrington, G. I. Feutrill, *Org. Synth., Coll. Vol. VI* **1988**, 859-861.
- [173] B. Amit, E. Hazum, M. Fridkin, A. Patchornik, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1977**, *9*, 91-96.
- [174] S. Knör, *Diplomarbeit*, Universität München, **2002**.
- [175] F. I. Carroll, J. T. Blackwell, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4173-4176.
- [176] J. F. McConnell, A. M. Mathieson, B. P. Schoenborn, *Tetrahedron Letters* **1962**, 445-448.
- [177] A. M. Mathieson, *Tetrahedron Letters* **1963**, 81-84.
- [178] G. A. Jeffrey, S. H. Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 211-212.
- [179] R. C. Sheppard, S. Turner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 77-78.
- [180] T. Philip, R. L. Cook, T. B. Malloy, Jr., N. L. Allinger, S. Chang, Y. Yuh, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2151-2156.

- [181] F. I. Carroll, G. N. Mitchell, J. T. Blackwell, A. Sobti, R. Meck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3890-3896.
- [182] S. Axiotis, J. Dreux, M. Perrin, J. Royer, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 499-504.
- [183] K. K. Cheung, K. H. Overton, G. A. Sim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 634-635.
- [184] Y. Morimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2013-2024.
- [185] M. Jurczak, J. Rabiczko, D. Socha, M. Chmielewski, F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2015-2022.
- [186] P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1311-1316.
- [187] J. A. Fuller-Stanley, J. H. Loehlin, K. A. Bolin, G. Fairbrother, F. Nazaire, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 27-31.
- [188] I. Chataigner, J. Lebreton, D. Durand, A. Guingant, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1759-1762.
- [189] J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781-2791.
- [190] S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504-515.
- [191] J. M. Seco, S. K. Latypov, E. Quinoa, R. Riguera, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541-8564.
- [192] S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877-882.
- [193] M. W. Baines, D. B. Cobb, R. J. Eden, R. Fielden, J. N. Gardner, A. M. Roe, W. Tertiuk, G. L. Willey, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 81-90.
- [194] J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, L. M. Weinstock, *Synthesis* **1979**, 970-971.

Name	Heiner Ebel
Geburtsdatum	5. April 1973
Geburtsort	Freiburg im Breisgau
Familienstand	ledig
Eltern	Prof. Dr. Jürgen Ebel, Diplomchemiker Gunhild Ebel geb. Momsen, Apothekerin

Schulausbildung

Sept. 1979 – Juli 1983	Grundschule Denzlingen
Sept. 1983 – Mai 1992	Erasmus-Gymnasium Denzlingen
21. Mai 1992	Abitur

Wehrdienst

Juli 1992 – Sept. 1993	Grundwehrdienst beim Gebirgsjägerbataillon 232 in Berchtesgaden
------------------------	---

Studium

Nov. 1993 – Sept. 1998	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
9. Mai 1996	Diplom-Vorprüfung
März – Sept. 1998	Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Steglich, Thema: Synthese von Storni- amid-A-nonamethylether
14. Sept. 1998	Diplom-Hauptprüfung
Nov. 1998 – Juli 2002	Dissertation bei Prof. Dr. W. Steglich am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Thema: Synthese von (+)-9-Desmethyl-7,8-didesoxycalopin zur Aufklärung der Absolut- konfiguration einer neuen Gruppe von Pilzinhaltsstoffen

Beschäftigungen

März – Sept. 1998	wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Nov. – Dez. 1998, Jan. 2001 – Juli 2002	wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Stipendien und Auszeichnungen

Feb. 1997 – Sept. 1998	Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
Jan. 1999 – Dez. 2000	Chemiefonds-Stipendium des Verbandes der chemischen Industrie
Mai 1999	Jungchemikerpreis der Universität Hannover
Jan. 2002 – heute	Online-Stipendium bei e-fellows.net