

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL
FACULTE DES SCIENCES

Synthese von
enantiomerenreinen Analoga
eines möglichen Zwischenproduktes
der PBG-Biosynthese

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par:

MAURUS MARTY

Chimiste diplômé de l'Université de Fribourg
pour l'obtention du grade de docteur ès sciences

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

"Synthese von enantiomerenreinen Analoga
eines möglichen Zwischenproduktes
der PBG-Biosynthese"

de M. Maurus MARTY

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

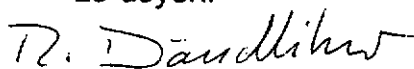
La Faculté des sciences de l'Université de
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

Messieurs R. Neier, K. Bernauer et D. Bellus (Bâle)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 28 novembre 1995

Le doyen:



R. Dändliker

Lebenslauf

Geburtsdatum: 21. August 1967

Heimatort: Oberiberg SZ

Eltern: Xaver Marty (Realschullehrer)
Irma Marty-Moos (Primarschullehrerin)

Schulbildung: Primarschule Hergiswil NW (1974 - 80)

Sekundarschule Hergiswil NW (1980 - 81)

Gymnasium am Kollegium St. Fidelis Stans mit Matura
Typus D (Italienisch) (1981 - 87)

Studium an der Universität Fribourg (1987 - 91).

Hauptfach organische Chemie (Diplomarbeit bei Prof.
Reinhard Neier "Möglicher chiraler Vorläufer zur Synthese
von Zwischenproduktanaloga bei der PBG Biosynthese").

Nebenfach physikalische Chemie (Diplomarbeit bei Prof.
E. Haselbach "Beiträge zum Verständnis einiger chemischer
Fragestellungen mit Hilfe der Photoelektronen-
spektroskopie").

Assistenzstelle bei Prof. Reinhard Neier Universität
Neuchâtel (1992 - 95).

soutenance de thèse: 12. Oktober 1995

présentation publique: 8. Dezember 1995



Für meine Eltern-
Vielen Dank!

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 1992 bis Oktober 1995 im Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel unter der Leitung von Herrn Prof. Reinhard Neier.

Ich möchte Reinhard Neier für das angenehme Klima in unserer Gruppe, die interessanten Diskussionen und die Freiheit, die er mir während meiner Doktorarbeit gewährte, herzlich danken.

Ich danke den Mitgliedern der Doktorprüfungskommission, Herrn Prof. Daniel Bellus der CIBA Basel, und Herrn Prof. Klaus Bernauer der Université de Neuchâtel für ihre Bereitschaft, diese Arbeit zu begutachten.

Vielen Dank an Dr. Cécile Pasquier für die Zeit, die sie für mich mit Literatur-Recherchen und Antworten von Computerproblemen reserviert hat.

Für die Ausführung analytischer Arbeiten danke ich Dr. Claude Saturnin, Heinz Bursian, Dr. Christiane Bobillier, Dr. Meilleko Dai, Mafalda Rama, Dr. Yves Carraux und Prof. Raffaele Tabacchi.

Ich danke Prof. Helen Stoeckli-Evans, Dr. Gerd Reinwald und Dr. Antonia Neels für das Ausführen der Röntgenstrukturanalysen.

Ich möchte allen Studenten (Cornelia Zumbrunn, Matilde Trisconi, Jérôme Pellaud, Frédéric Stauffer), die in unserer Gruppe im Rahmen des fortgeschrittenen organischen Praktikums an dieser Doktorarbeit mitgearbeitet haben, herzlich danken.

Toni Aeby, Christian Marquis und Phuong Tran möchte ich für ihre Mitarbeit an dieser Doktorarbeit während ihres Praktikums in unserer Gruppe danken.

Vielen Dank an Hugues Lecoultré für den Beitrag durch seine Diplomarbeit "Etude de la cyclisation du citronellal au moyen d'un nouveau système catalytique".

Vielen Dank an Gaëlle Soguel, welche ich während ihres ersten Laboranten-Lehrjahres in unserer Gruppe beschäftigen durfte, für ihren guten Einsatz.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern des Instituts, vor allem meinen Arbeitskollegen und Freunden Alain Greppi, André Chaperon, Andreas Franz, Bernard Orsat, Caroline Jarret, Dominique Aeby, Jörg Velker, Joseph Schoepfer, Matthias Henz, Pavel Bobal, Pierre-Yves Musard, Thomas Engeloeh, Thomas Thyran für die schöne Zeit, welche wir miteinander verbrachten.

Besten Dank auch dem Schweizer *Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und dem *Stipendienfonds der Basler chemischen Industrie*, die diese Arbeit unterstützten.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden zwei achirale Analoga eines von Shemin vorgeschlagenen Zwischenproduktes (Abb. I) der PBG Biosynthese synthetisiert. Des weiteren wurden zwei Synthesen ausgearbeitet, welche durch Sharpless-Epoxidierung zu zwei weiteren chiralen und enantiomer angereicherten Zwischenproduktanaloga führten.

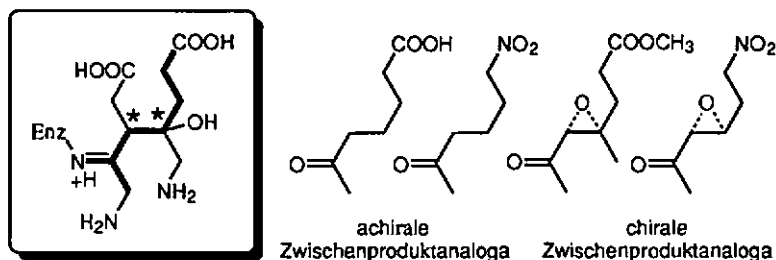


Abb. I: Links: Von Shemin vorgeschlagenes Zwischenprodukt. Mitte: Achirale Zwischenproduktanaloga. Rechts: chirale enantiomer angereicherte Zwischenproduktanaloga.

Der Epoxiester in Abbildung I konnte über 6 Stufen, ausgehend von Geraniol, mittels Sharpless-Epoxidierung, Einführung der Methylgruppe und Oxidation der Doppelbindung zum Methylester in 16% und einer ee von durchschnittlich 85% synthetisiert werden. Auf Grund der intramolekularen Cyclisierung der freien Säure des Methylesters zum γ -Lacton und der Tatsache, dass Ester allgemein schwache Inhibitoren sind, wurde das Nitroanaloge in Abb. I synthetisiert. Wacker-Oxidation der endständigen Doppelbindung von 1-Bromo-5-hexen, Transformation zum α,β -ungesättigten Keton und enantioselektive Einführung des Oxirans führte in Ausbeuten von 10% in 8 Stufen (ee=90%) zum gewünschten Nitroanalogon.

Beim Versuch, durch Öffnen des Epoxides eine Acetat-Seitenkette einzuführen, um dem postulierten Zwischenprodukt näher zu kommen, wurde die in Abb. II gemachte unerwartete Prins-Reaktion beobachtet. Des weiteren wurde versucht, analoge ungesättigte Aldehyde, Ketone bzw. Nitroverbindungen mit diesem neuen katalytischen System zu cyclisieren und die Diastereoselektivität dieser Zn/TMS-X (X=Cl, Br, J) katalysierten intramolekularen Prins-Reaktion zu verstehen.

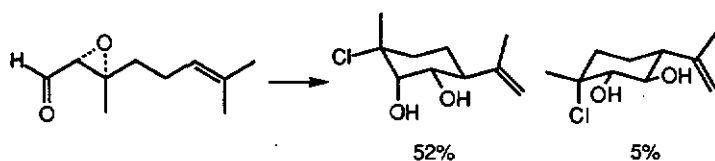


Abb. II: Unerwartete Produkte beim Umsetzen des Aldehydes mit Zn/TMS-Cl in THF

Summary

In this work two achiral analogues of an intermediate proposed by Shemin in the PBG biosynthesis were synthesised. In addition, two syntheses were elaborated by Sharpless epoxidation leading to chiral, enantiomerically enriched analogues.

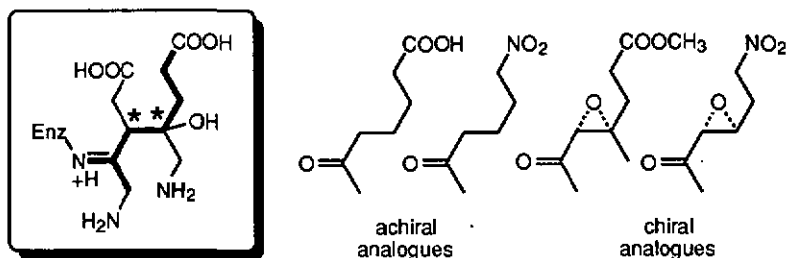


Fig. I Left: Intermediate proposed by Shemin. Center: Achiral analogues of the intermediate. Right: Chiral, enantiomerically enriched analogues.

The epoxyester in Fig. I was synthesised in 6 steps from geraniol by Sharpless epoxidation, introduction of the methyl group and oxidation of the double bond to the methyl ester in an overall yield of 16% and an average ee of 85%. Because of cyclisation of the free acid to the γ -lactone and the fact that esters are generally bad inhibitors, the nitro-analogue in Fig. I was also synthesized. Wacker oxidation of the terminal double bond of 1-bromo-5-hexene, transformation to the α,β -unsaturated ketone and enantioselective introduction of the oxirane led to the desired nitroanalogue in 8 steps, in an overall yield of 10% (ee=90%).

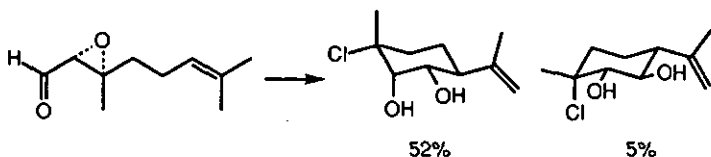


Fig II Unexpected products obtained by treatment of the aldehyde with Zn/TMS-Cl in THF.

While attempting to introduce the acetate side chain by opening the epoxide to access the postulated intermediate, the unexpected Prins-reaction in Fig. II was observed. Attempts were made, to cyclize analogous unsaturated aldehydes, ketones and nitro-compounds using this new catalytic system. To study and understand the diastereoselectivity of this reaction, we applied this catalytic system Zn/TMS-X (X=Cl, Br, I) to the well known Prins reaction, which transforms citronellal to the four stereoisomers of pulegol.

Résumé

Dans ce travail nous avons synthétisé deux analogues d'un intermédiaire dans la biosynthèse de PBG proposé par Shemin (Fig I). En plus nous avons élaboré deux synthèses, qui mènent par époxidation de Sharpless à des analogues chiraux et énantiomériquement enrichis.

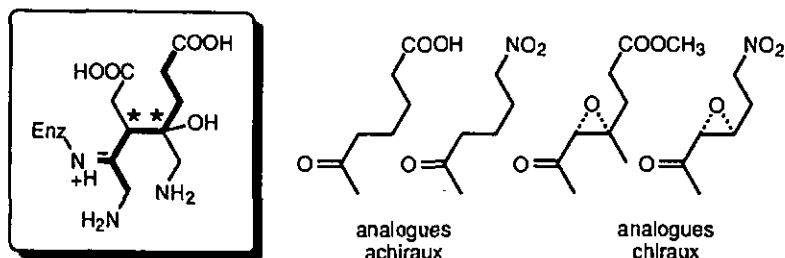


Fig. I Produit intermédiaire proposé par Shemin (encadré). Milieux: analogues achiraux. Droit: Analogues chiraux enrichis énantiomériquement.

L'estér époxyde de la figure 1 a été synthétisé en 6 étapes à partir du géraniol, par époxidation de Sharpless, suivi de l'introduction du groupe méthyle et par l'oxydation de la double liaison de l'estér méthylique avec un rendement de 16% et un excès

énantiomérique de 85%. En raison de la cyclisation intramoléculaire de l'acide libre au γ -lactone et par le fait que les esters sont souvent de mauvais inhibiteurs, nous avons synthétisé l'analogue nitro (figure I). L'oxydation de Wacker de la double liaison finale de 1-bromo-5-hexen, suivie de la transformation en cétone α,β -insaturé et de l'introduction de l'oxiran de manière énantiosélective a mené en 8 étapes à l'analogue nitro désiré avec un rendement de 10% (ee=90%).

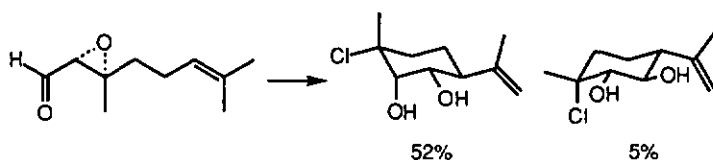


Fig. II Produits inattendus suite au traitement de l'aldehyde avec TMS-Cl dans THF.

En essayant d'ouvrir l'époxide pour introduire la chaîne acétyle dans le but d'obtenir un analogue plus proche de celui postulé, nous avons observé une réaction de Prins inattendue. En plus nous avons essayé de cycliser des aldehydes, cétones et des composés nitro insaturés avec le nouveau catalyseur. Pour étudier et comprendre la diastéréosélectivité de cette réaction nous avons appliqué ce système catalytique Zn/TMS-X ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) sur une réaction de Prins bien connue qui transforme le citronellal aux isomères de pulegol.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Publikationen:

- M. Marty, R. Neier, *Chimia*, 1993, 47, 266.
- Maurus Marty, Helen Stoeckli-Evans, Reinhard Neier, "*Diastereoselective synthesis of (1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-3-methyl-6-isopropenyl-1,2-cyclohexanediol via Prins reaction induced by zinc and trimethylsilyl chloride*".
Manuskript in Vorbereitung.

Vorträge:

- "Zwischenproduktanalogon bei der PBG Biosynthese". Herbstversammlung NSCG, Basel, 22. Oktober 1993.

Posterpräsentationen:

- M. Marty, R. Neier, "*Enantiomerically pure analogues of an intermediate in the PBG biosynthesis*". CHiral II, Gwatt, März 1995.
- M. Marty, R. Neier, "*Enantiomerically pure analogues of an intermediate in the PBG biosynthesis*". The twelfth lakeland symposium on heterocyclic chemistry, Grasmere GB, Mai 1995.

Abkürzungen

A-side	Essigsäureseitenkette
ALA	δ -Amino-lävulinsäure
ALAD	δ -Amino-lävulinsäure Dehydratase
APT	engl.: Attached proton test
BHT	2,6-Di-tert.-butyl-p-kresol
COSY	engl.: ^1H - ^1H -Homonuclear shift-correlated 2D NMR
DC	Dünnschichtchromatographie
DET	Diethyltartrat
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
HETCOR	engl.: ^1H - ^{13}C -Heteronuclear shift-correlated 2D-NMR
HMDS	Hexamethyldisilazan
iPr	iso-Propyl
Me	Methyl
MeLi	Methylolithium
MeOH	Methanol
MS	Massenspektroskopie
NMR	Magnetische Kernresonanz (engl.: Nuclear Magnetic Resonance)
NCS	N-Chlor-Succimid
NOE	Kern-Querverhauser Effekt (engl.: Nuclear Magnetic Resonance)
P-side	Propionsäureseitenkette
PBG	Porphobilinogen
PBGS	Porphobilinogensynthase
PCC	Pyridinium-chlorochromat
PDC	Pyridinium-dichromat
Ph	Phenyl
rac.	Racemisches Gemisch ($\pm$)
Red-Al	$\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$
RT	Raumtemperatur
t	tert
TBHP	Tert-Butylhydroperoxid

TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethyl-ethylendiamin
TMS-Br	Trimethylsilylbromid
TMS-Cl	Trimethylsilylchlorid
TMS-I	Trimethylsilyljodid
TMS-OTf	Trimethylsilyltriflat

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Das Enzym PBGS.....	3
1.2.	Mechanismus der PBG-Biosynthese.....	4
1.2.1.	Durchgeführte Experimente zur Aufklärung des Mechanismus.....	4
1.2.2.	Inhibitoren von PBGS.....	6
1.2.3.	Vorschlag von Shemin.....	7
1.2.4.	Vorschlag von Jordan.....	9
1.3.	Aufgabestellung.....	10
2.	Synthese von Zwischenproduktanaloga.....	13
2.1.	Synthese von nichtchiralen Zwischenproduktanaloga.....	13
2.2.	Synthese von chiralen Zwischenproduktanaloga.....	14
2.2.1.	Die Sharpless-epoxidierung.....	14
2.2.2.	Versuch zur Säurebeständigkeit von Epoxi-Geraniol.....	16
2.2.3.	Synthese des Zwischenproduktanalogon (S,R)-32.....	17
2.2.3.1.	Enantioselektive Epoxidierung von Geraniol.....	18
2.2.3.2.	Oxidation von Epoxi-Geraniol (S,S)-27 zum Aldehyd (R,S)-29.....	20
2.2.3.3.	Methylierung von Aldehyd (R,S)-29 mit MeLi bzw. MeMgJ.....	21
2.2.3.4.	Umsetzung des Epoxi-Aldehydes (R,S)-29 mit Diazomethan.....	22
2.2.3.5.	Oxidation des Alkohols (S,S,S)-30 bzw. (R,S,S)-30.....	26
2.2.3.6.	Ozonolyse der endständigen Doppelbindung von (R,S)-19.....	26
2.2.3.7.	Oxidation des Aldehydes (S,R)-31.....	28
2.2.4.	Retrosynthese eines Nitro-Zwischenproduktanalogons.....	30
2.2.4.1.	Vorversuch zur Einführung einer Nitrofunktion.....	33
2.2.5.	Synthese des Zwischenproduktanalogon (R,S)-44.....	35
2.2.5.1.	Oxidation von Ketonen zu a,b-ungesättigten Verbindungen.....	36
2.2.5.2.	Enantioselektive Epoxidierung von a,b-ungesättigten Verbindungen.....	38
2.2.5.3.	Sharpless-Epoxidierung des Alkohols rac-67.....	41
2.2.5.4.	Oxidation von (S,S,S)-45 und Nitrierung.....	43

3.	Pinakol-artige Umlagerung	44
3.1.	Vorschläge des Reaktionsmechanismus	46
3.1.1.	Weiterer, erfolgloser Umlagerungsversuch	48
4.	Vorversuche zur Einführung der Acetat-Seitenkette	49
4.1.	Allgemeines zur Öffnung von Oxiran-Ringen.....	50
4.2.	Überlegungen zur Einführung der Acetat-Seitenkette mittels Nukleophil (Fall 1).....	51
4.3.	Öffnung von Epoxiden mit Heteroatomen.....	53
4.3.1.	Öffnung des Oxiran-Ringes von Epoxi-Geraniol (S,5)-27	55
4.4.	Überlegungen zur radikalischen Einführung der Acetat- Seitenkette (Fall 2).....	58
4.5.	Vorversuche zur Einführung der Acetat-Seitenkette mittels Elektrophil (Fall 3)	59
4.5.1.	Synthese des Aldehydes (S)-105	60
4.5.2.	Versuch der Synthese des Silylenolethers (S)-104	62
5.	Prins-Reaktionen	65
5.1.	Eine unerwartete Prins-Reaktion.....	65
5.1.1.	Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.....	67
5.2.	Derivatisierung des Diols (S,5,R,5)-111.....	68
5.3.	Die En- und Prins-Reaktion (Literatur)	71
5.4.	Weitere Cyclisierungsversuche	78
5.4.1.	Versuch zur Cyclisation von Keton (R,S)-19	80
5.4.2.	Versuch zur Cyclisation von Nitroverbindung (S,S)-61	80
5.5.	Cyclisierung des Ethers 151	81
5.5.1.	Synthese des Ethers 151	81
5.5.2.	Thermische Prins-Cyclisierung des Ethers 151	81
5.5.3.	Cyclisierung von 151 mit Zn/TMS-X (X=Cl, Br).....	83
5.6.	Cyclisierung des demethylierten Epoxi-Geraniols	85
5.7.	Cyclisierung von Citronellal.....	86
5.7.1.	Mögliche Reaktionsmechanismen	89
5.7.2.	Diastereoselektivität der Prins-Reaktion	92
6.	Schlussfolgerung	95

Experimenteller Teil

7.	Allgemeines.....	97
7.1.	Ozongenerator.....	97
7.1.1.	Bestimmung der Ozonleistung.....	97
7.2.	Chromatographie.....	98
7.2.1.	Analytische Dünnschichtchromatographie (DC).....	98
7.2.2.	Säulenchromatographie.....	98
7.2.3.	Präparative Schichtchromatographie (PSC).....	99
7.2.4.	Gaschromatographie (GC).....	99
7.3.	Schmelzpunkte (Smp).....	100
7.4.	Brechungsindex (nD).....	100
7.5.	Infrarot-Spektroskopie (IR).....	100
7.6.	NMR-Spektroskopie.....	100
7.7.	Massenspektroskopie (MS).....	101
7.8.	Elementaranalysen.....	101
7.9.	Röntgenstrukturaufnahmen.....	101
7.10.	Apparaturen.....	101
7.11.	Standardlösungsmittel.....	102
7.12.	Trockene Lösungsmittel.....	102
7.13.	Chemikalien.....	103
8.	Synthese des Analogon 6-Oxo-heptansäure (16).....	105
8.1.	Titration der Säure 16.....	106
9.	Synthese des Analogon 6-Oxo-1-nitrohexan (24).....	106
9.1.	1-Nitro-5-hexen (23).....	106
9.2.	6-Oxo-1-nitrohexan (24).....	107
10.	Synthese des Analogon (4S,5R)-Epoxi-4-Methyl-6-oxo-octansäuremethylester ((S,R)-32).....	109
10.1.	(2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27).....	109
10.2.	(2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29).....	110
10.2.1.	Oxidation mit DMSO / Oxalylchlorid in CH ₂ Cl ₂	110
10.2.2.	Oxidation mit PDC in CH ₂ Cl ₂	111

10.2.3.	Oxidation mit PVPDC in Cyclohexan.....	112
10.2.4.	Oxidation mit MnO ₂ in Cyclohexan.....	112
10.2.5.	Oxidation mit DMSO / Essigsäureanhydrid.....	113
10.3.	(2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen ((S,S,S)-30).....	114
10.3.1.	Methylierung mit MeLi in Ether.....	114
10.3.2.	Methylierung mit Methyl-Grignardreagenz.....	116
10.4.	(3R,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-oxo-7-octen ((R,S)-19).....	116
10.4.1.	Oxidation von (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen mit DMSO und Oxalylchlorid.....	117
10.4.2.	Oxidation von (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen mit PDC in DMF.....	117
10.4.3.	Methylierung von (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal mit Diazomethan.....	118
10.5.	(4S,5R)-Epoxi-4-methyl-6-oxo-octal ((R,S)-31).....	120
10.6.	(4S,5S)-Epoxi-4-methyl-hexansäuremethylester-6-acetat ((S,S)-43).....	121
10.7.	(4S,5R)-Epoxi-4-Methyl-6-Oxo-octansäuremethylester ((S,R)-32).....	122
10.8.	(2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octensäure ((R,S)-40).....	123
10.8.1.	Oxidation mit H ₂ O ₂	123
10.8.2.	Oxidation mit Ag ₂ O.....	123
10.9.	(4R,5R)-5-Hydroxi-6-oxo-octansäure-4-lacton ((R,R)-41).....	124
11.	Synthese von (3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-7-nonen ((S,S)-62).....	126
11.1.	(2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-1-nitro-7-nonen ((S,S,S)-60, (R,S,S)-60).....	126
11.2.	(3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-1,7-nonadien ((S,S)-61).....	127
11.3.	(3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-7-nonen ((S,S)-62).....	128
11.3.1.	Reduktion mit NaBH ₄	128
11.3.2.	Reduktion mit Hefe.....	129

12.	Synthese des Analogon (3S, 4R) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxi-hexan ((S,S)-44).....	131
12.1.	6-Brom-2-oxo-hexan (64)	131
12.2.	6-Brom-2-oxo-3E-hexen (46)	132
12.2.1.	Ausgehend von 6-Brom-2-oxo-hexan	132
12.2.2.	Ausgehend von 6-Brom-2-trimethylsilyloxy-2-hexen	133
12.3.	6-Brom-2-hydroxy-3-hexen (rac-67).....	133
12.3.1.	Reduktion von 6-Brom-2-oxo-3-hexen.....	134
12.3.2.	One pot Transformation, ausgehend von 6-Brom-2-oxohexan	134
12.4.	(2S,3S,4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan ((S,S,S)-45).....	136
12.4.1.	(2S, 3S, 4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan aus 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen	136
12.4.2.	(2R, 3R, 4R)-6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan aus (2R) 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen	137
12.5.	(3R, 4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-oxohexan ((R,S)-68).....	138
12.6.	6-Brom-(3,4)-epoxi-2-oxo-hexan (rac-68)	139
12.7.	(3R, 4S) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxi-hexan ((R,S)-44)	139
12.7.1.	Nitrierung mit AgNO ₂	139
12.7.2.	Nitrierung mit NaNO ₂	140
12.8.	6-Brom-2-hydroxy-hexan (rac-71)	141
12.8.1.	Reduktion von 6-Brom-2-oxo-3-hexen mit Hefe.....	141
12.8.2.	Reduktion von 6-Brom-2-oxo-hexan mit LiAlH ₄	141
13.	Pinakol-artige Umlagerung.....	143
13.1.	(2S) 3,7-Dimethyl-2-hydroxy-2-((1S) 1-hydroxy)-ethyl-6-octen ((S,S)-72).....	143
13.1.1.	Grignard mit (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal	143
13.1.2.	Grignard mit (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-2-hydroxy-3,4-epoxi-7-nonen.....	144
13.2.	(2Rn,5Rn,4S,6S) und (2sn,5sn,4S,6S) 2-Phenyl-4,5,6-Trimethyl-5-(4-methyl-3-pentenyl)-1,3-dioxan ((2m,5Rn,S,S)-73 und (2sn,5sn,S,S)-73)	145
13.3.	(3S,4S)-3,4-Epoxi-2-hydroxy-2,4,8-trimethyl-7-nonen ((S,S)-76)	147

14.	Öffnung von Epoxiden.....	149
14.1.	3,7-Dimethyl-1,2,3-trihydroxy-6-octen (28).....	149
14.1.1.	Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit mittels GC.....	150
14.2.	(2S,3R) 3-Chlor-1,2-dihydroxi-3,7-dimethyl-6-octen ((S,R)-94)	151
14.3.	(2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen ((R,S)-97).....	153
14.3.1.	(3S) 3,7-Dimethyl-3-hydroxy-6-octenal ((S)-105)	154
14.3.1.1.	Oxidation von (2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen:.....	154
14.3.1.2.	Elimination von Phenylselenoxid.....	155
15.	Intramolekulare Prins-Reaktionen	157
15.1.	Aktivierung von elementarem Zink.....	157
15.2.	Cyclisierung von (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal	157
15.2.1.	Cyclisierung mit Zn und TMS-Cl (Aufarbeitung mit MeOH)	158
15.2.2.	Cyclisierung mit Zn und TMS-Br (Aufarbeitung mit MeOH).....	161
15.2.3.	Cyclisierung mit Zn und TMS-Cl und Bestimmung der Zwischenprodukte.....	162
15.3.	Derivatisierung von (1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111).....	164
15.3.1.	(1S, 2S, 3R, 4S) 1-Acetyl-3-chloro-2-hydroxy-3-methyl-6-isopropenylcyclohexan ((S,S,R,S)-115)	164
15.3.2.	(6S) 2-Hydroxy-6-isopropenyl-3-methyl-1-oxo-2-cyclohexen ((S)-117).....	165
15.3.3.	(2S, 3R, 6S) 3-Chloro-2-hydroxy-6-isopropenyl-3-methyl-1-oxo-cyclohexen ((S,R,S)-118).....	167
15.3.4.	(4S,5R,8R,9S,10S) und (4R,5R,8R,9S,10S) 8-Chloro-4,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-1,3-dioxodecalin ((S,R,R,S,S)-120 und (R,R,R,S,S)-120).....	168
15.4.	Cyclisierung von 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151).....	169
15.4.1.	1-(3-Methyl-2-buten)-3-hydroxypropanether (150)	169
15.4.2.	1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151).....	170
15.4.3.	Thermische Cyclisierung von 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151).....	171

15.4.4.	Cyclisierung von (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) in Anwesenheit von Zn und TMS-Cl.....	174
15.4.5.	Cyclisierung von (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) in Anwesenheit von Zn und TMS-Br	176
15.5.	Cyclisierung von Citronellal (rac-162).....	179
15.5.1.	Thermische Cyclisierung von Citronellal (rac-162).....	179
15.5.2.	Cyclisierung von Citronellal (rac-162) nach Nakatani.....	179
15.5.3.	Cyclisierung von Citronellal (rac-162) in Anwesenheit von Zn und TMS-X (X=Cl, Br, J).....	180
15.5.4.	Cyclisierung von Citronellal (rac-162) nach Corey.....	180
16.	Versuche von intramolekularen Prins-Reaktionen.....	183
16.1.	(3S,4R) 4-Chloro-4,8-dimethyl-3-hydroxy-2-oxo-7-nonen	183
16.2.	(3S,4R) 4-Chloro-4,8-dimethyl-3-hydroxy-1-nitro-1,7 nonadien ((S,R)-146).....	184
16.3.	Versuch der Cyclisierung von Z und E(2R,3S) 2,3-Epoxi-3-methyl-6-octenal ((R,S)-159)	186
16.3.1.	(2S,3S) 1-Acetyl-3,7-dimethyl-2,3-epoxi-6-octen ((S,S)-156).....	186
16.3.2.	(4S,5S) 6-Acetyl-4,5-epoxi-4-methylhexanal ((S,S)-39) und (4S,5S) 4,5-epoxi-6-hydroxy-4-methylhexanal ((S,S)-157).....	187
16.3.3.	Z und E(2S,3S) 2,3-Epoxi-1-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,S)-158).....	188
16.3.4.	Z und E(2R,3S) 2,3-Epoxi-3-methyl-6-octenal ((R,S)-159).....	191
16.3.5.	Z und E(2S,3R) 3-Chlor-1,1-dimethoxy-2-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,R)-161).....	192
17.	Zusammenfassung aller synthetisierten Moleküle	194
17.1.	Zwischenproduktanaloga	194
17.2.	Produkte der Pinakol-artigen Umlagerung und der Öffnung des Epoxides.....	197
17.3.	Produkte der Prins-Reaktion	198
18.	Literaturverzeichnis.....	201

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Tetrapyrrole spielen eine zentrale Rolle in den Lebensprozessen. Sie finden sich in den meisten Organismen und werden daher "pigments of life" genannt[1]. Pflanzen synthetisieren jedes Jahr mehr als 10^{10} Tonnen des Tetrapyrrols Chlorophyll, welches Licht in chemische Energie umwandelt[2]. Haem spielt eine wichtige Rolle im Transport von Sauerstoff oder von Elektronen. Dazu sind Tetrapyrrole Katalysatoren für die Methanproduktion, für die Reduktion von Nitraten und Sulfiten und für viele Methylierungsschritte.

Tetrapyrrole sind schon in den ältesten Stoffwechselwegen bekannt, und man nimmt deshalb an, dass die Biosynthese dieser Pigmente parallel mit dem Entstehen von Leben verlief[3].

Der Vorläufer aller dieser Tetrapyrrole ist Uroporphyrinogen III (3), welches seinerseits aus vier Porphobilinogen- (PBG(2)-) Einheiten synthetisiert wird. Vorläufer von PBG sind zwei Moleküle δ -Aminolävulinsäure (ALA, 1). Porphobilinogensynthase PBGS oder δ -Aminolävulinsäuredehydratase (ALAD), wie sie früher genannt wurde, ist das Enzym, welches die Bildung von PBG aus ALA katalysiert (Übersichtsartikel[4]).

ALA (1) seinerseits wird in der Natur auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt. Beide Wege gehen vom Zitronensäurezyklus aus. Bei den Tieren führt die Biosynthese über den Shemin-Weg, bei dem in einem Schritt Glycin mit Succinyl-CoA zu ALA kondensiert. Bei den Pflanzen wurde der C5-Weg nachgewiesen, welcher - ausgehend von L-Glutamat - durch Aktivierung mit t-RNA, Reduktion zum Aldehyd und Transaminierung zu ALA führt. L-Glutamat seinerseits entsteht durch Einführung der Aminogruppe in 2-Oxoglutarat und Reduktion mittels NADPH (vgl. Abbildung 1).

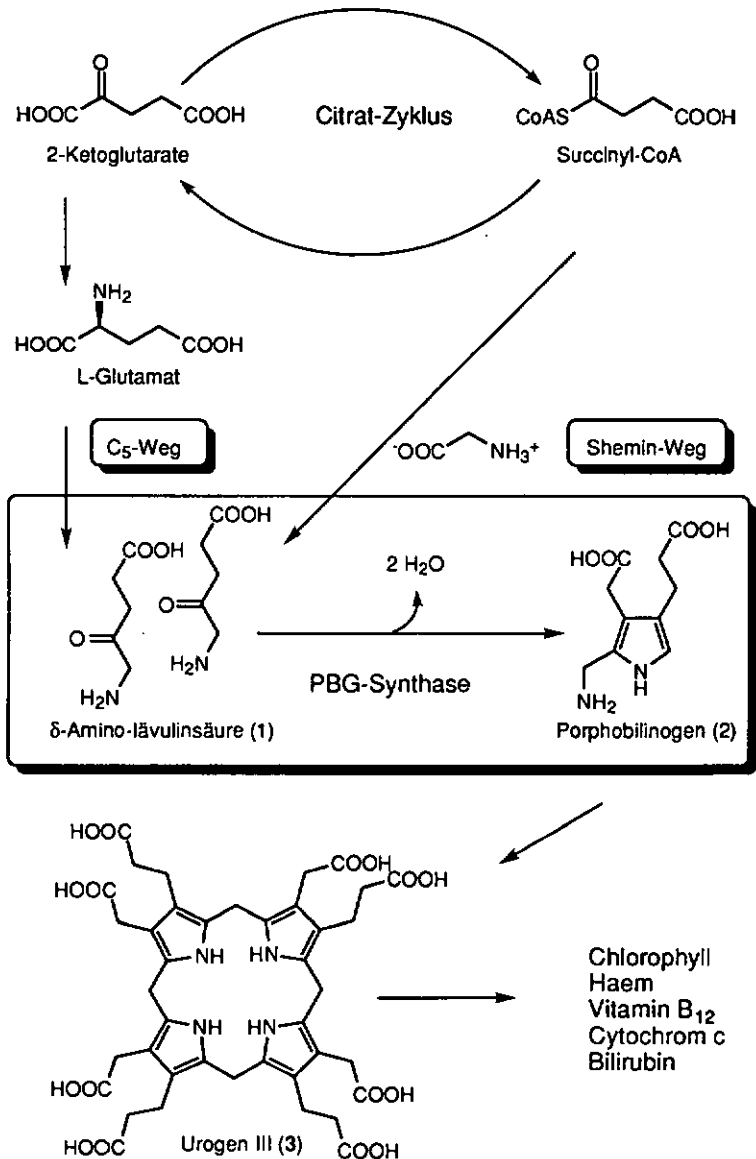


Abbildung 1 Biosynthese von Uroporphyrinogen III und den "pigments of life". Im Kasten: Kondensation von δ-ALA zu PBG, katalysiert durch das Enzym PBG-Synthase.

Es ist interessant, dass die Entstehung von PBG nicht dem chemischen Verhalten von ALA entspricht. Wird nämlich ALA unter basischen Bedingungen stehen gelassen, so bildet sich ein Diimin, welches durch Luftsauerstoff zum Aromaten Pyrazin oxidiert wird (Abbildung 2). Die Wirkungsspezifität von PBGS entspricht also nicht der chemischen Reaktivität des Substrates und weckte dadurch grosses Interesse.

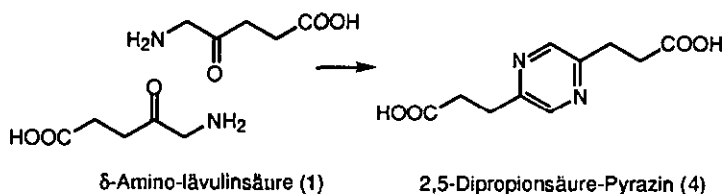


Abbildung 2 Dimerisierung und Oxidation von ALA zu Pyrazin unter basischen Bedingungen.

1.1. Das Enzym PBGS

Das Enzym, welches die Dimerisierung von zwei ALA zu PBG katalysiert, ist Porphobilinogensynthase PBGS (EC 4.2.1.24; früher δ -ALA-Dehydratase: ALAD). Das Protein wurde zuerst von Dresel und Falk 1953 entdeckt[5].

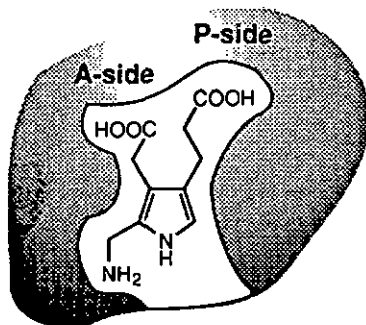


Abbildung 3: Bezeichnung des aktiven Zentrums mit A- und P-side analog den Seitenketten des Produktes.

Die Bindungsstellen für die zwei Substrate werden als A- und P-side bezeichnet. Diese Namen wurden abgeleitet aus den Bezeichnungen der Essigsäure- (A-side) bzw. Propionsäureseitenkette (P-side) des PBG (Abbildung 3).

Die Massen von ca. 280kD, die katalytischen Eigenschaften sowie die Primärstrukturen von PBGS, welche aus verschiedenen Organismen isoliert wurden, sind sich ähnlich: Die Synthasen von Tieren, Hefe und *E. coli* benötigen Zn^{2+} für eine maximale Aktivität und sind Oktamere, aufgebaut aus acht identischen Untereinheiten. Das Enzym, welches aus *R. sheroideus* isoliert wurde, ist auch als Tetrameres bzw. schon als Dimeres wirksam, wobei die Aktivität entsprechend abnimmt[6]. In Pflanzen wird statt Zn^{2+} , Mg^{2+} oder Mn^{2+} gebraucht, und das Enzym ist wahrscheinlich ein Hexamer von sechs identischen Untereinheiten mit der Masse von je 40 zu 50 kD[4].

Die erste Klassifikation der PBGS wurde auf Grund von Inhibitionsstudien mit EDTA gemacht. Die Synthasen wurden in Analogie zu den Aldolasen in zwei Gruppen unterteilt: Die eine Gruppe wird mit EDTA inhibiert, was auf eine wichtige Rolle eines Metalls hinweist. Die andere Gruppe wird durch EDTA nicht inhibiert, woraus geschlossen werden kann, dass ein Metallion keine essentielle Funktion ausübt[7].

Es ist möglich, das Enzym zu kristallisieren. Die Kristalle weisen auch eine Diffraktion auf, aber die Lebensdauer im Synchrotron-Strahl ist sehr kurz. Es treten auch Probleme beim kristallisieren von Metallderivaten auf, weil sich beim Metallaustausch die Konformation ändert[8].

Nebst der Erkennung von zwei Substraten und einer Aromatisierung mit Freigabe des Produktes muss PBGS eine Reihe von chemischen Transformationen katalysieren. Das Kondensieren von zwei gleichen Substraten macht die Frage nach der Sequenz der Erkennung der zwei ALA und die Folge der Reaktionsschritte im Enzym besonders interessant.

1.2. Mechanismus der PBG-Biosynthese

Obwohl schon viel auf dem Gebiet der Aufklärung des Mechanismus von PBGS geforscht wurde, ist der genaue Ablauf der enzymatischen Reaktion noch nicht bekannt. Trotzdem lässt sich eine Liste mit Fakten aufstellen, welche die Auswahl eines möglichen Mechanismus einschränken:

1.2.1. Durchgeführte Experimente zur Aufklärung des Mechanismus

1. Shemin bewies, dass ALA im aktiven Zentrum über eine Schiff'sche Base an das Enzym gebunden wird. Radioaktiv markiertes Substrat in Anwesenheit von $NaBH_4$ inaktiviert das Enzym und fixiert radioaktives Substrat am Enzym[9].
2. Jordan hat gezeigt, dass das als erstes erkannte Substrat an der P-side über eine Schiff'sche Base an das Enzym gebunden wird, indem er unter "puls-labelling"

- Bedingungen radioaktiv markierte ALA durch Reduktion der Schiff'schen Base mit NaBH_4 kovalent an das Enzym gebunden hat[10,11].
3. Die Dissoziationskonstante von ALA für PBGS isoliert aus "bovine liver" ist für die P-side: $3.8\mu\text{M}$ und für die A-side: $242\mu\text{M}$ [12].
4. Bei PBGS aus "bovine liver" werden 8 Zn^{2+} pro Oktamer gebunden mit einer Dissoziationskonstante von $K_1 \leq 0.1\mu\text{M}$ und $K_2 = 5.1\mu\text{M}$, wobei 4 stark gebundene Zn^{2+} ausreichen, um die katalytische Aktivität zu erlangen[12].
5. Es konnte gezeigt werden, dass 5-Chloro-lävulinsäure (5-CLA, 5) kovalent im aktiven Zentrum an die A-side gebunden wird[12].
6. ALA wird nach Behandeln von PBGS mit 5-CLA (5) kovalent an die P-side gebunden, wenn die ausgebildete Schiff'sche Base mit NaBH_4 reduziert wird [12].
7. Die stark gebundenen (=katalytischen) Zn^{2+} sind an der A-side gebunden, denn Jaffe zeigte, dass PBGS, welches mit 5-CLA an der A-side alkyliert wurde, keine stark gebundenen Zn^{2+} mehr binden kann. Die Dissoziationskonstante des Zn^{2+} -Enzymkomplexes betrug im modifizierten Enzym $K = 5.0\mu\text{M}$ [12].
8. Modifizierung von PBGS mit 5-CLA, ALA und NaBH_4 zeigte in der Elektrophorese kein Anzeichen von cross-linking zwischen kovalent gebundenem 5-CLA (A-side) und ALA (P-side), wie es in Abbildung 4 dargestellt ist. NMR-Studien von ($4\text{-}^{13}\text{C}$) und (^{15}N) modifizierten ALA zeigten wohl eine Schiff'sche Base zwischen ALA und dem Enzym ($\delta = 165.4\text{ppm}$, Linienbreite 100Hz), aber keine Anzeichen einer zweiten möglichen Schiff'schen Base zwischen 5-Chloro-lävulinsäure und ALA[12].

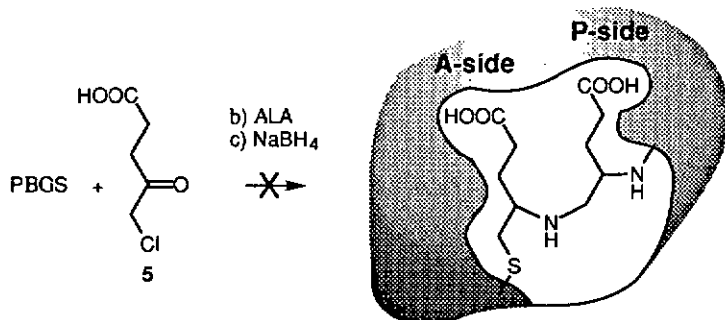


Abbildung 4: Alkylierung der A-side von PBGS mit 5-Chloro-lävulinsäure und Reduktion der ausgebildeten Schiff'schen Basen ergibt kein cross-linking zwischen 5-CLA und ALA.

9. Enzym, welches 4 Zn^{2+} verloren hat, ist immer noch fähig, eine Schiff'sche Base mit ALA einzugehen. Es konnte gezeigt werden, dass diese in der protonierten E-Form vorliegt[12].
10. Die Abstraktion eines Protons an C2 geschieht enzymatisch. Inkubation von ($SS-^3H_2$) ALA mit PBGS führt zur Erhaltung der Markierung von PBG[13] (vgl. Abbildung 7, unten).

All diese Restriktionen schränken die Wahl des Reaktionsmechanismus ein. Es ist jedoch daraus kein eindeutiger Mechanismus ableitbar.

1.2.2. Inhibitoren von PBGS

Es bieten sich verschiedene Wege an, um einen Einblick in den Reaktionsmechanismus von Enzymen zu bekommen. In unserem Fall sind z.B. Kinetik-Studien schwierig, da die zwei Substrate identisch sind. Eine Röntgenstrukturaufklärung von PBGS konnte bis anhin nicht durchgeführt werden. Zwar wurden Kristalle des Enzyms erhalten; diese zersetzen sich jedoch im Röntgenstrahl. Es bleiben nebst Markierungsexperimenten Inhibitionsstudien von Substrat-, Zwischenprodukt- und Produktanaloga. Die Synthese solcher Analoga hat den Vorteil, dass diese Substanzen zur Verfügung stehen, um Kristalle von Enzym-Inhibitoren-Komplexen zu erhalten, sobald das know-how für die Kristallisation von röntgenfähigen Kristallen vorhanden ist.

Einen Hauptbeitrag zu Inhibitionsstudien hat Shemin's Gruppe gemacht, welche gereinigtes Enzym isoliert von *R. sphaeroides* verwendete. Shemin konnte zeigen, dass 1,4-Ketosäuren, wie z.B. Lävulinsäure (6), gute Inhibitoren sind[9].

Auch in unserer Gruppe wurden von Rainer Lüßd schon verschiedene Inhibitoren an PBGS, welches aus dem photosynthetischen Bakterium *R. sphaeroides* isoliert wurde, getestet[14]. Es wurden Substratanaloga getestet, welche in allen Positionen der ALA ausser der Ketofunktion bei Position 4 verändert wurden (vgl. Abbildung 5). Es konnte gezeigt werden, dass Substitution der Carboxylgruppe von Lävulinsäure durch Sulfonsäure oder Phosphorsäure zu schlechteren Inhibitoren führt, dass aber das Nitroanalogon 9 ein sehr guter Inhibitor ist. Veränderungen an Position 2 und 3 ergaben meistens gute Inhibitoren. Die α,β -ungesättigte Lävulinsäure (8) jedoch zeigte überraschend keine Inhibition. Der Einfluss des Substituenten an Position 5 ist nicht sehr gross, solange die Ladung nicht negativ (Carboxylat) ist.

Im Gegensatz zu Lävulinsäure, welche als Substratanalogon ein guter Inhibitor ist, inhibieren 1,2-Ketosäuren schlecht. 1,3-Ketosäuren können nicht getestet werden, da sie decarboxylieren. Noch keine Inhibitionsstudien liegen von 1,5-, und 1,6-Ketosäuren vor. Letztere sollten jedoch a priori gut inhibieren, da der Abstand der Carbonyl-Gruppe zur Carboxylgruppe dem Abstand der Carbonyl-Gruppe der ALA in der A-side und der Carboxylgruppe des Substrates im P-side entspricht.

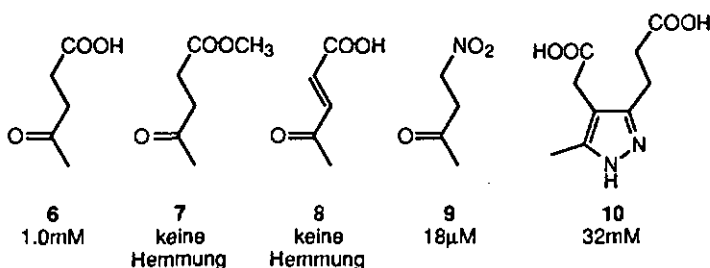
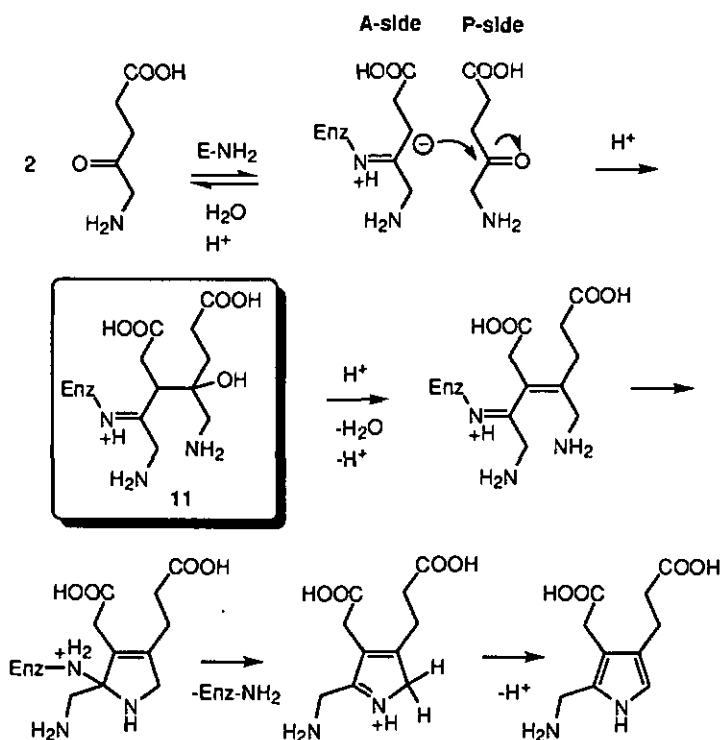


Abbildung 5 Eduktanaloga und ein Produktanalogon zur Biosynthese von PBG und deren Inhibitionskonstanten bezüglich PBGS, isoliert aus *R. sphaeroides*.

Es wurden auch verschiedene Produktanaloga getestet. Pyrrazol 10 imitiert das vom Enzym katalysierte Produkt sehr gut. Es ist umso erstaunlicher, dass dieses Analogon ein schlechter Inhibitor ist.

1.2.3. Vorschlag von Shemin

Bis anhin wurden zwei grundsätzlich verschiedene Mechanismen für die PBG-Biosynthese vorgeschlagen. Der erste Vorschlag kam von Shemin 1968[15]. In Analogie zu Aldolasen schlug er einen Mechanismus vor, wie er in Abbildung 6 dargestellt ist.



Shemin 1968

Abbildung 6: Vorschlag des biochemischen Reaktionsmechanismus für die PBG-Synthese von Shemin[15].

Lysin bildet mit dem Substrat an der A-side eine Schiff'sche Base aus. Durch regioselektive Deprotonierung bildet sich das Enamin, welches mit der Ketogruppe der an der P-side befindlichen zweiten ALA eine Aldolreaktion eingeht. Wasserebspaltung führt zum α,β -ungesättigten Imin. Die Aminogruppe des Substrates an der P-side bildet intramolekular eine Schiff'sche Base aus, wobei auch das Enzym freigesetzt wird. Aromatisierung ergibt PBG. Diese Shemin'sche Hypothese wurde akzeptiert, bis Jordan die Resultate seiner "puls-labelling"-Experimente publizierte.

1.2.4. Vorschlag von Jordan

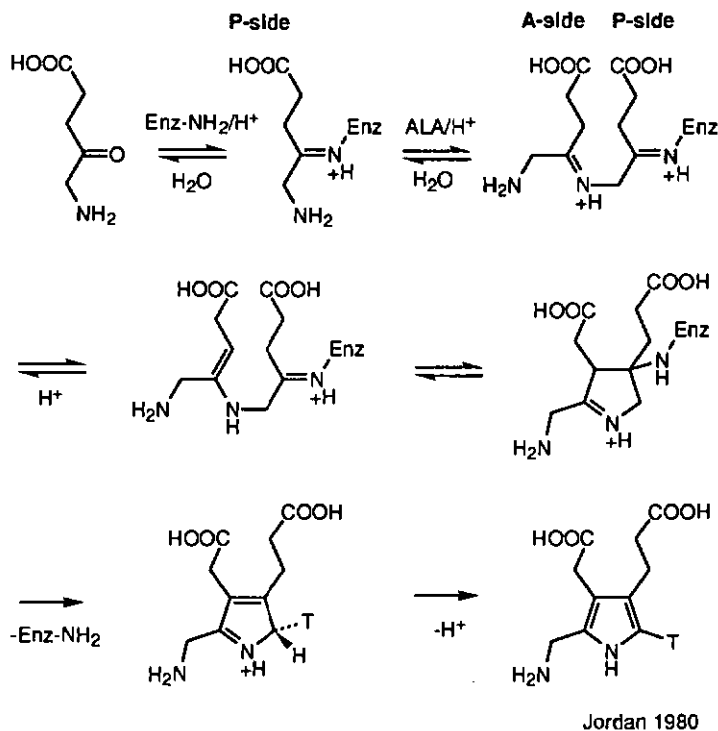


Abbildung 7 Vorschlag des biochemischen Reaktionsmechanismus für die PBG-Synthese von Jordan[10] und Abstraktion des pro-R-Protons.

Gestützt auf die Resultate des "puls-labelling" postulierte 1980 Jordan einen anderen Mechanismus (vgl. Abbildung 7), welcher sich im wesentlichen durch eine Umkehr der Sequenz der Bindungsbildung vom Shemin'schen Vorschlag unterscheidet[10]. Die Erkennung des ersten Substrates geschieht an der P-side durch eine Schiff'sche Base. In einem zweiten Schritt wird intramolekular eine weitere Schiff'sche Base ausgebildet. Tautomerisierung und anschliessende Aldolreaktion führt, nach dem Brechen der kovalenten Bindung und Abstraktion des pro-R Protons, ebenfalls zum PBG.

1.3. Aufgabestellung

Enzyme erfüllen ihre Aufgabe, indem sie die Energie des Übergangszustandes des geschwindigkeitsbestimmenden Schritt senken und dadurch die Umsetzungsgeschwindigkeit erhöhen[16,17]. Die Umgebung des aktiven Zentrums muss deshalb den Übergangszustand möglichst gut komplexieren und stabilisieren. Analoga, welche einen Übergangszustand imitieren, sollten deshalb sehr gute Inhibitoren sein, da das Enzym diese gut erkennt.

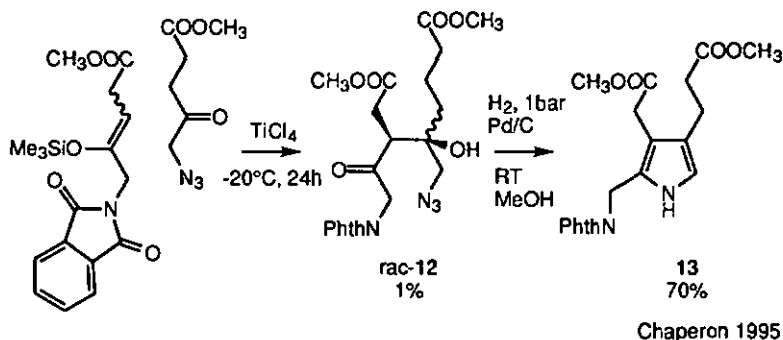


Abbildung 8 Gekreuzte Aldol-Reaktion des Silylenolethers 12 mit 13. Durch Reduktion der Azidogruppe des Kopplungsproduktes rac-14 zum Amin entsteht spontan phthalimidgeschütztes PBG 15.

André Chaperon konnte in Modelluntersuchungen zeigen (vgl. Abbildung 8), dass nach Aldol-Reaktion zwischen den zwei Untereinheiten ALA, durch Aromatisierung sofort PBG entsteht[18]. Die Aufgabe des Enzyms wäre somit, den energetisch anspruchsvollsten Schritt - die Aldolkopplung - zu katalysieren. Shemin postulierte, dass gleich nach der Erkennung der zwei Substrate und der Bildung der Schiff'schen Base die Aldol-Reaktion folgt. Dagegen wird die C-C-Bindung bei Jordan erst gegen Ende der Reaktionssequenz geknüpft.

Im Moment gibt es keine Experimente, die eindeutig zwischen den beiden Mechanismen unterscheiden. Wir entschlossen uns, Zwischenproduktanaloga für PBGS systematisch zu untersuchen, in der Hoffnung, dass die Inhibitionsstudien mit diesen Substraten eine eindeutige Bestimmung des Reaktionsmechanismus erlauben würden. Eindeutige Resultate können erst dann erhalten werden, wenn sowohl Zwischenproduktanaloga, die dem Shemin'schen Vorschlag entsprechen, und Zwischenproduktanaloga, welchen dem Jordan'schen Vorschlag entsprechen,

synthetisiert und getestet wurden. Die Resultate der biomimetischen Synthese von André Chaperon, wonach - sogar in Abwesenheit eines Enzyms - die chemische Reaktivität des Aldolproduktes zum Pyrrol führt, und die Analogie zwischen den Aldolasen, bewogen uns, unsere Anstrengungen prioritär auf die Zwischenproduktanaloga zu konzentrieren, welche dem Shemin'schen Vorschlag entsprechen. Es sollte deshalb ein Analogon zum chiralen Aldolzwischenprodukt **11** synthetisiert werden.

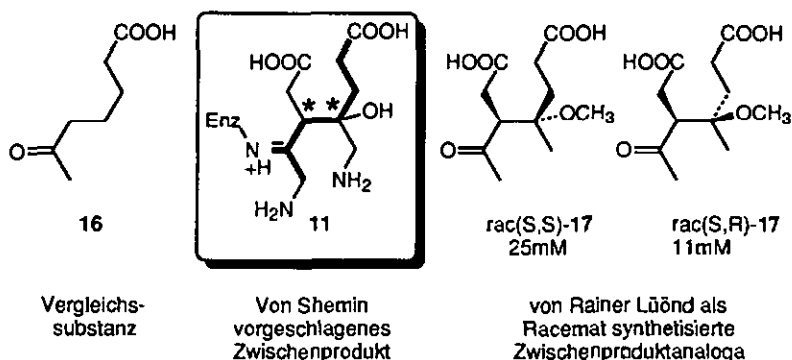


Abbildung 9 Von Rainer Lüönd als Racemat synthetisierte Analoga zum von Shemin vorgeschlagenen Zwischenprodukt 6-Oxo-heptansäure (**16**) als Vergleichssubstanz. Die Distanz zwischen Carboxyl- und Carbonyl-Gruppe beträgt wie im vorgeschlagenen Zwischenprodukt 4 C-Atome.

Genauere Analyse dieses Zwischenproduktanalogons zeigte, dass die Aminofunktion in der P-side des Zwischenproduktes weggelassen werden muss, weil ansonsten der Ringschluss zum Pyrrol erfolgen würde. Ebenfalls wurde die andere Aminogruppe weggelassen, da bekannt ist, dass 1,3-Aminoketone leicht Pyrazine bilden (vgl. auch Abbildung 2). Dazu sollte die OH-Gruppe geschützt vorliegen, um eine Lactonbildung zu verhindern. Ein Analogon, welches diese Restriktionen erfüllt, wurde von Rainer Lüönd synthetisiert und getestet (Abbildung 9). Die zwei Diastereoisomeren **rac(S,S)-17** und **rac(S,R)-17**, welche als Methylester in einem Verhältnis von 63/37 über eine gekreuzte Mukaiyama-Reaktion erhalten wurden[19], konnten mittels Säulenchromatographie getrennt und deren Inhibition studiert werden. Es zeigte sich, dass das Diastereoisomer **rac(S,S)-17** ein schwacher Inhibitor war. Die Inhibitionskonstante von **rac(S,R)-17** war jedoch um mehr als einen Faktor 2 kleiner und somit ein mittlerer bis guter Inhibitor.

Um einen besseren Einblick in die Enantioselektivität des Enzyms zu erhalten, war die Aufgabe, das Zwischenproduktanalogon **rac(S,S)-17** bzw. **rac(S,R)-17**, das von

Rainer Lüß als Racemat synthetisiert wurde, enantiomerenrein zu synthetisieren und die Inhibition der reinen Enantiomere zu testen. In Abbildung 10 ist die Retrosynthese von (S,S)-17 dargestellt. Geraniol (20) kann mittels Sharplessepoxidierung in guten Ausbeuten und in einem hohen Enantiomerenüberschuss epoxidiert werden[20]. Des weiteren hat Geraniol den Vorteil, dass das notwendige Kohlenstoffgerüst zur Synthese von (R,S)-18 schon vorhanden ist. Einführung der Methylgruppe und Oxidation der Doppelbindung zur Säure führt zum Vorläufer (R,S)-18. Durch regioselektive Öffnung des Epoxides sollte die Acetat-Seitenkette eingeführt werden können, um so zum enantiomerenreinen Zwischenproduktanalogen (S,S)-17 zu gelangen.

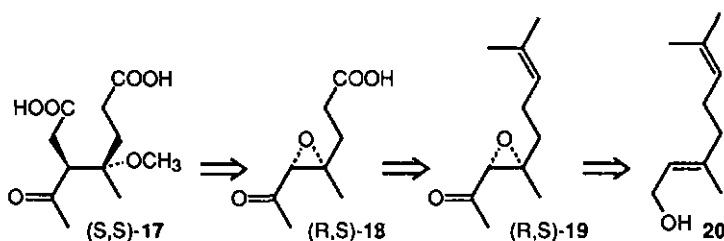


Abbildung 10 Retrosynthese zu den enantiomerenreinen Zwischenproduktanaloga (S,S)-17, ausgehend von Geraniol (20).

Das erste Ziel war die Synthese von (R,S)-18. Dieses Molekül hat den Vorteil, dass es ebenfalls ein Analogon des postulierten Zwischenproduktes 11 ist und somit einen potentiellen Inhibitor darstellt. Als Vergleichssubstanz wurde die Säure 16 (vgl. Abbildung 9) in Betracht gezogen, bei der die Carbonyl-Funktion und die Carboxyl-Funktion wie beim vorgeschlagenen Zwischenprodukt und dem Analogon (R,S)-18 in einer 1,6-Relation vorliegen.

Da das Nitroanalogon 9 ein ausgezeichneter Inhibitor ist, wurde auch a priori eine Synthese von (S,S)-17 als Nitroanalogon in Betracht gezogen. Auch hier wäre ein Vorläufer dazu das Nitroanalogon zum Epoxid (R,S)-18.

2. Synthese von Zwischenproduktanaloga

2.1. Synthese von nichtchiralen Zwischenproduktanaloga

In einer ersten Phase wurden die beiden Zwischenproduktanaloga **16** und **24** synthetisiert (vgl. Abbildung 11). Sowohl die Synthese von 6-Oxo-heptansäure (**16**)^[21] wie auch diejenige von 1-Nitro-5-oxo-hexan (**24**)^[22] sind bekannt. Trömel et al. synthetisierten **16** in guten Ausbeuten von 83%, ausgehend von 1-Methylcyclohexen (**21**) mit Mn_2O_7 in Tetrachlorkohlenstoff. Die Explosionsgefahr von Mn_2O_7 (reines Mn_2O_7 detoniert beim Erwärmen über 55°C oder beim Kontakt mit organischen Verbindungen^[23]) und die Toxizität von CCl_4 bewog uns, die Oxidation anders durchzuführen (vgl. Abbildung 11). Umsetzen von **21** in Aceton mit KMnO_4 gibt **16** in 28%. Die Ausbeuten liegen deutlich tiefer, die Manipulationen sind jedoch wesentlich einfacher.

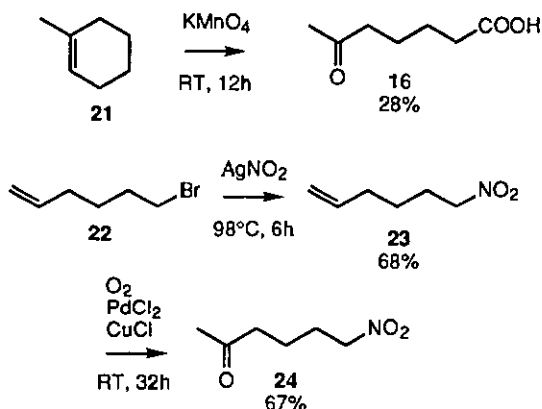


Abbildung 11 Synthese der zwei achiralen Zwischenproduktanaloga **16** und **24**.

Ausgehend von 1-Bromo-5-hexen (**22**) synthetisierten Rosini et al. die Nitroverbindung **24** in einer Gesamtausbeute von 65%^[22]. Bei der Optimierung der Synthese wurde versucht, die Reihenfolge der Oxidation bzw. der Substitution umzukehren, was jedoch zu keiner Zunahme der Ausbeute führte. Die Einführung der Nitrogruppe mittels AgNO_2 in rückflussierendem Heptan statt NaNO_2 in DMF vereinfachte die Manipulation durch einfaches Abfiltrieren des entstandenen AgBr merklich.

2.2. Synthese von chiralen Zwischenproduktanaloga

Ausgehend von der Retrosynthese wie in Abbildung 10 dargestellt, entschlossen wir uns, die Chiralitätszentren über Sharpless-Epoxidierung einzuführen.

2.2.1. Die Sharpless-Epoxidierung

Enantioselektive Epoxidierungen sind wichtige Reaktionen, da sie erlauben, an einer prochiralen Doppelbindung gleichzeitig zwei chirale Zentren einzuführen. Die erste, breit angewendete enantioselektive Epoxidierungsmethode wurde von Sharpless 1980 erarbeitet[24,25]. Diese Epoxidierung hat den Vorteil, dass beide Enantiomere synthetisiert werden können; dazu ist die Reaktion katalytisch und die absolute Konfiguration voraussagbar[26-28]. Sharpless-Epoxidierungen sind selektiv an primären oder sekundären allylischen Alkoholen.

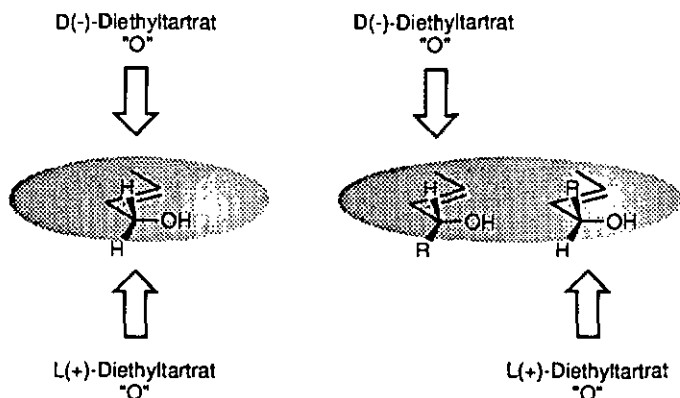


Abbildung 12 Links: Enantioselektivität bei der Sharpless-Epoxidierung. Die Oxidation geschieht von unten beim Verwenden des Titan-L(+)-DET-Komplexes, wenn der allylische Alkohol in dieser Konformation und Stellung vorliegt bzw. umgekehrt beim Verwenden von D(-)-DET. Rechts: Diastereoselektivität bei der kinetischen Racematspaltung der Sharpless-Epoxidierung.

Geraniol wurde sehr oft als Testsubstanz für enantioselektive Epoxidierungen eingesetzt, weil die Regio- und Enantioselektivität relativ leicht untersucht werden kann. So wurde in diesem Zusammenhang die Epoxidation von Geraniol mit Vanadium-[29] Molybden-[30] oder Titankatalysatoren[20,24] in Anwesenheit von Peroxiden untersucht.

Die Enantioselektivität der Sharpless-Epoxidierung ist so, dass die Oxidation mit dem L(+)-DET (natürliches Substrat) als chiralen Titanligand von unten stattfindet bzw. von oben, wenn D(-) DET verwendet wird (vgl. Abbildung 12).

Verwendet man sekundäre Alkohole, wie in Abbildung 12 dargestellt, so reagiert infolge einer kinetischen Racematspaltung nur das eine Enantiomer, und das Reaktionsgemisch am Schluss der Reaktion besteht aus einem Gemisch von enantiomer angereichertem Epoxid und nicht reagiertem Alkohol. Die zwei Produkte können aber in den meisten Fällen mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Die zwei Enantiomere von 2-Hydroxy-3-nonen (rac-25) zum Beispiel werden in einer relativen Epoxidierungsgeschwindigkeit von 160 oxidiert (Abbildung 13)[31]. Dies zeigt sich in einem ee von über 96%, welcher erhalten wird bei der Epoxidierung mit TBHP unter Verwendung eines chiralen Titankatalysators.

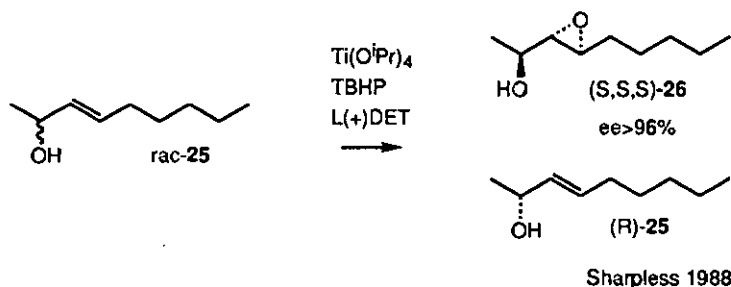


Abbildung 13 Kinetische Racematspaltung von 2-Hydroxi-3-nonen (rac-25) unter Sharpless-Bedingungen.

Die Sharpless-Epoxidierung fand breite Anwendung in der organischen Synthese. Ein schwerwiegender Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass in allylischer Position zur Doppelbindung ein Alkohol vorhanden sein muss. Eine Lösung dieses Problems, unfunktionalisierte Olefine enantioselektiv umzusetzen, wurde durch die Gruppe von Jacobsen erarbeitet[32]. Es konnten in Anwesenheit eines chiralen Mangankatalysators und NaOCl regio- und enantioselektiv cis-Doppelbindungen epoxidiert werden. Eine enantioselektive Epoxidierung von trans-Doppelbindungen wurde von Gilheany et al.

ausgearbeitet. Der Katalysator ist dem von Jacobson ähnlich. Die aktive Spezies ist jedoch nicht Mangan wie bei Jacobson, sondern Chrom[33].

Es ist bekannt, dass Epoxide säurekatalysiert geöffnet werden können. Um abzuklären, wie stabil das gebildete Epoxid unter verschiedenen pH-Bedingungen ist, wurde folgende Versuchsreihe durchgeführt:

2.2.2. Versuch zur Säurebeständigkeit von Epoxi-Geraniol

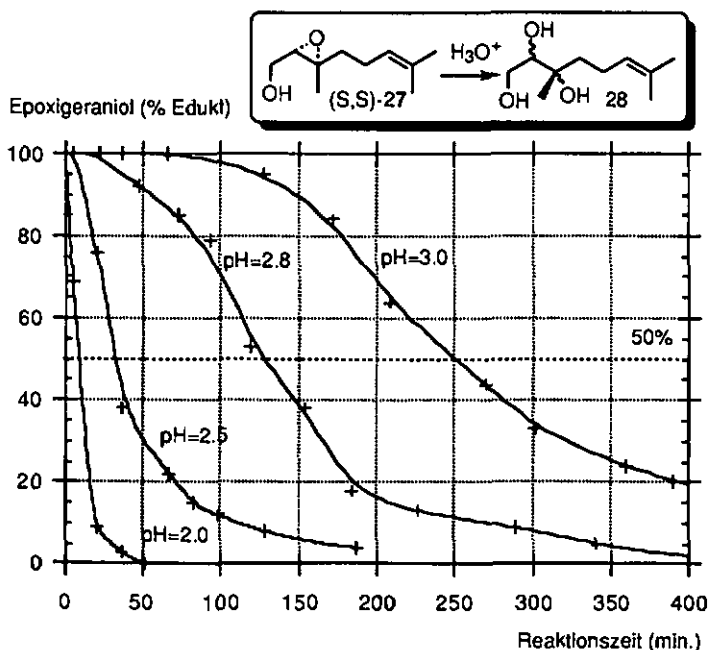


Abbildung 14 Epoxid-Öffnung von Epoxi-Geraniol in HCl/MeOH-Gemisch bei verschiedenen pH. Analyse des Reaktionsgemisches mittels GC.

Epoxide sind unter sauren Bedingungen nicht stabil und addieren Wasser, wenn das Epoxid durch Protonierung aktiviert wird. Genauer untersucht wurde die Solvolyse von Epoxiden unter sauren Bedingungen von Wyld et al.[34], wobei die Öffnung einem S_N1 -Mechanismus entspricht. Um die Säurebeständigkeit von Epoxigeraniol (S,S)-27 zu prüfen, wurde dieses in einem Wasser/Alkohol-Gemisch bei verschiedenen pH gerührt und das Reaktionsgemisch mittels GC analysiert. Die Resultate sind in Abbildung 14

dargestellt. Reinigung eines grösseren Ansatzes von 500mg ergab in 63% das Triol 28. Dieses wurde vollständig charakterisiert, wobei jedoch weder die relative noch die absolute Konfiguration bestimmt wurde.

Es zeigte sich, dass die säurekatalysierte Öffnung stark vom pH abhängt. Bis zu einem pH von 2.8 ist die Halbwertszeit relativ gross (130min). Bei einem pH von 2 jedoch ist schon nach 10min 50% des Epoxids geöffnet. Es empfiehlt sich deshalb bei einem pH=2 und kleiner, die Kontakte mit Wasser kurz zu halten. Dies ist besonders wichtig beim sauren Waschen der organischen Phasen.

2.2.3. Synthese des Zwischenproduktanalogon (S,R)-32

Die Literatursuche ergab folgendes Resultat: Methylketon rac(R,S)-19 wurde als Racemat und als E/Z-Gemisch von Scheller et al., ausgehend von Citral, synthetisiert[35]. Methylierung von Citral mit Methylmagnesiumjodid, Epoxidierung mit TBHP und VO(acac)₂ als Katalysator und Oxidation des Alkohols mit CrO₃ ergab in 63% Ausbeute Methylketon rac(R,S)-19 in racemischer Form. Die gleiche Methode wurde auch von Sato et al. für die Synthese von rac(R,S)-19[36] bzw. von Murphy et al. für die Synthese des Alkohols rac(S,S,S)-30[37] benutzt. Für die Synthese von enantiomerenreinem (R,S)-18 sollte eine analoge Synthesesequenz eingesetzt werden, wobei die Epoxidierung unter Racemattrennung diastereoselektiv hätte sein sollen. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist jedoch die Trennung des Epoxides (S,S,S)-30 von nichtreagiertem allylischem Alkohol. Bei grossen Ansätzen würde eine Trennung mittels Säulenchromatographie Probleme hervorrufen. Es wurde deshalb eine Umkehr der Reaktionsfolge bevorzugt, bei welcher eine enantioselektive Epoxidierung von Geraniol vorgezogen wird.

2.2.3.1. Enantioselektive Epoxidierung von Geraniol

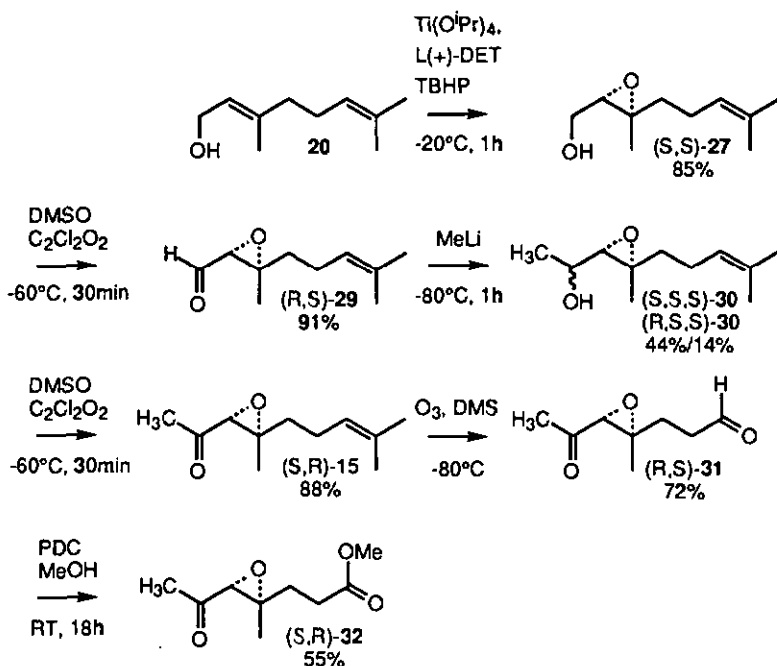


Abbildung 15 Synthese des chiralen potentiellen Inhibitors (R,S)-32, ausgehend von Geraniol (20), welches mittels L(+)-DET als Titan-Ligand epoxidiert wurde.

Geraniol (20)[38] wurde in einer Ausbeute von 85% epoxidiert (vgl. Abbildung 15). Die Aufarbeitung konnte wesentlich vereinfacht werden, wenn man am Schluss der Reaktion das Gemisch mit einer 10%-Weinsäurelösung versetzte. Der Katalysator wurde so wasserlöslich, und die Phasen trennten sich ohne Probleme. Die Enantiomerenreinheiten lagen für beide Enantiomere im Bereich der Literatur[20] (80%-90%) und wurden mittels GC unter Verwendung von chiralem Säulenmaterial analysiert (vgl. Abbildung 16). Die über Drehwert bestimmten Enantiomerenreinheiten stimmten mit den mittels GC ermittelten Werten vollkommen überein.

Die ganze in Abbildung 15 dargestellte Synthese wurde für beide Enantiomere durchgeführt, um am Schluss 500mg beider Enantiomeren des potentiellen Inhibitors (S,R)-32 bzw. (R,S)-32 zu erhalten. Da die Verbindungen (S,S)-27 und (R,S)-29 auch für andere Synthesen Verwendung fanden, wurden die ersten zwei Schritte in grossen

Ansätzen von bis zu 30g durchgeführt. In der Folge präsentieren wir nur die Resultate, die - ausgehend vom Epoxi-Geraniol (S,S)-27 - erhalten worden sind. Die Ergebnisse und Beobachtungen in der (R,R)-Serie sind analog.

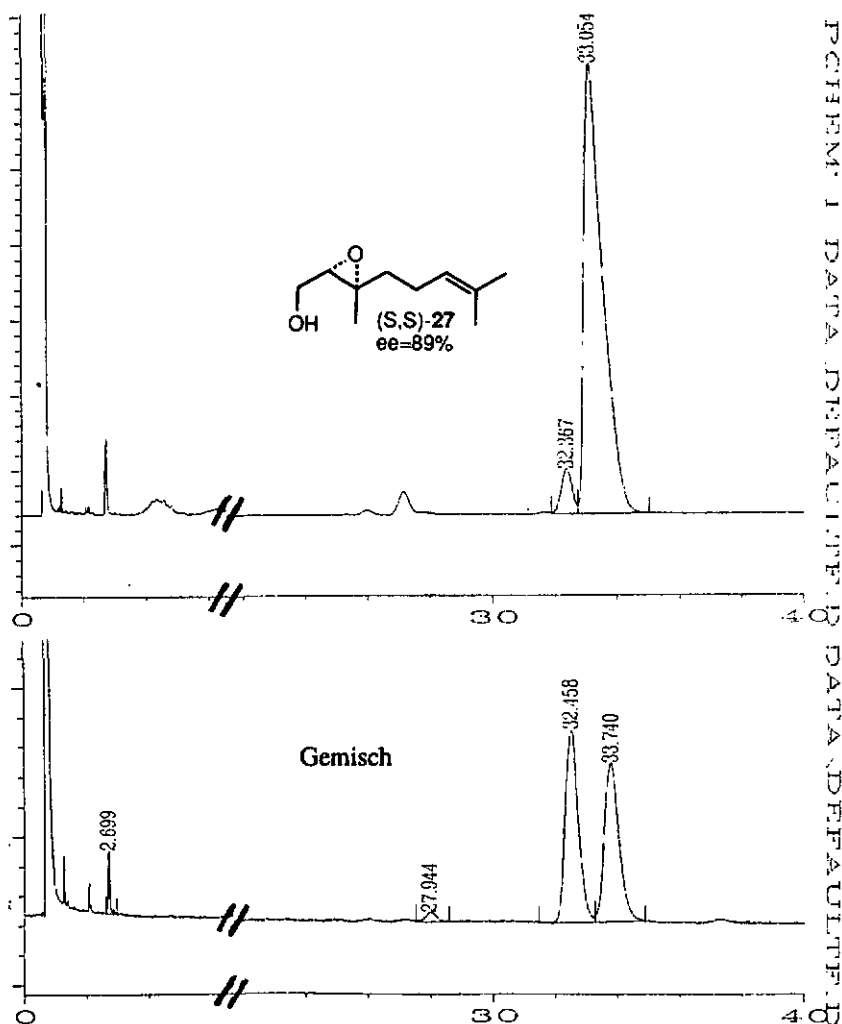


Abbildung 16 GC von enantiomer angereichertem (S,S)-27 bzw. dem Gemisch beider Enantiomere unter Verwendung von chiralem Säulenmaterial. Aus den Integralen der Peaks wurde der Enantiomerenüberschuss bestimmt.

2.2.3.2. Oxidation von Epoxi-Geraniol (S,S)-27 zum Aldehyd (R,S)-29

Die Oxidation des Alkohols (S,S)-27 zum Aldehyd (R,S)-29 wurde auf verschiedene Arten versucht. Die Anwesenheit eines Epoxides verunmöglicht die Verwendung von sauren Oxidationsmitteln.

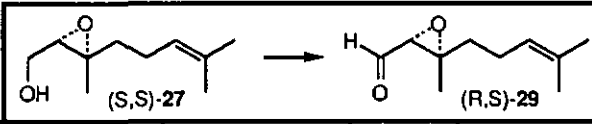
				
Reagens	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute (%)
MnO ₂	Cyclohexan	Rückfluss (80°C)	18h	20%
PDC	CH ₂ Cl ₂	RT	60h	39%
PVPDC	Cyclohexan	70°C	70h	49%
DMSO/AcOAc	-	RT	24h	30%
DMSO/(COCl) ₂	CH ₂ Cl ₂	-60°C	10min	91%

Tabelle 1 Oxidation von Epoxi-Geraniol (S,S)-27 zum Aldehyd (R,S)-29 unter verschiedenen Bedingungen.

Die Oxidation war unter basischen bzw. neutralen Bedingungen bei allen nachstehenden Bedingungen laut DC vollständig, jedoch waren die Ausbeuten bei der Verwendung von MnO₂(20%), PDC[39](39%), PDC auf Polymer[40](49%) nicht gut.

Um die Probleme bei der Aufarbeitung von Metall-Oxidationen zu vermeiden (Das Produkt wird wahrscheinlich komplexiert), wurde der Alkohol nach einer Swern-Methode oxidiert. Auch die Oxidation, bei der Essigsäureanhydrid zur Aktivierung von DMSO verwendet wurde[41,42], führte zu Ausbeuten von nur 30%. Dazu entstand neben dem gewünschten Aldehyd (R,S)-29 das Nebenprodukt (S,S)-33 in 22% Ausbeute. Ein möglicher Mechanismus, welcher zum Thiomethylether (S,S)-33 führen könnte, ist in nachstehender Abbildung 17 dargestellt. Bei der Aktivierung von DMSO mit Essigsäureanhydrid entsteht ein Acetat-Ion. Es sind nun zwei Konkurrenzreaktionen möglich: a) Substitution der Acetat-Gruppe durch den zu oxidierenden Alkohol und Deprotonierung, führt unter Abgang von DMS zum gewünschten Aldehyd (R,S)-29. b) Das gebildete Acetat-Ion kann als Base wirken und die aktive DMSO-Spezies deprotonieren. Der zu oxidierenden Alkohols kann nun am sp²-C-Atom angreifen. Durch Deprotonierung wird Thiomethylether (S,S)-33 gebildet.

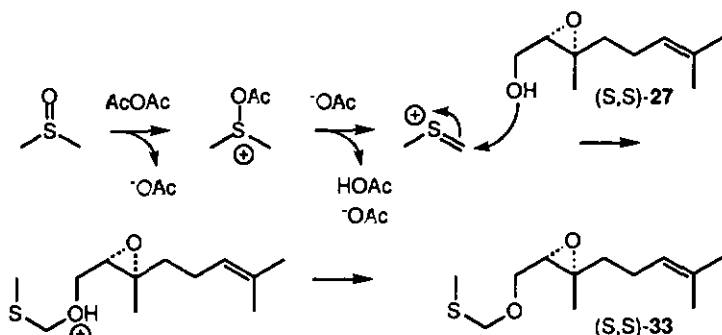


Abbildung 17 Möglicher Reaktionsmechanismus für die Bildung des Produktes (S,S)-33 bei der Swern-Oxidation von Epoxi-Geraniol (S,S)-27, unter Aktivierung mit AcOAc.

Um die Probleme mit dieser Nebenreaktion zu vermeiden, wurde die Swern-Variante verwendet, bei der Oxalylchlorid als Aktivator von DMSO dient. Es wurden mit dieser Variante Ausbeuten von 91% erzielt.

2.2.3.3. Methylierung von Aldehyd (R,S)-29 mit MeLi bzw. MeMgI

Für die Einführung der Methylgruppe wurden drei verschiedene Methoden getestet. Die besten Ausbeuten lieferte die Umsetzung des Aldehydes (R,S)-29 mit Methyllithium (58%), wobei in kleinen Ansätzen (ca. 1g) Ausbeuten von bis zu 85% erhalten wurden. Es entsteht dabei ein Diastereoisomerengemisch von 76/24. Die relative Konfiguration des Alkohols zur Epoxid-Funktion wurde nicht bestimmt, da diese Alkoholfunktion zur Carbonyl-Funktion oxidiert wird und deshalb für die Synthese nicht relevant ist. Bei analogen Beispielen aus der Literatur ist die Diastereoselektivität des Angriffs der Methyl-Gruppe untersucht worden (vgl. Abbildung 18)[43,44]. So wird beim Epoxid (R,S)-34 der Angriff von der si-Seite bevorzugt, und es wurde in einer Selektivität von 75/25 (S,S,R)-35 erhalten. Die Diastereoisomerenverhältnisse decken sich mit jenen, welche bei uns gefunden wurden. Es ist schwierig, z.B. aus der Kopplung der Protonen an den Stellen C2 und C3 und Vergleich mit bekannten Methylepoxialkoholen weitere Hinweise über die Konfiguration der zwei Diastereoisomeren zu erhalten, da diese sehr ähnlich ist (8.0Hz bzw. 7.7Hz). In Analogie zu den aus der Literatur bekannten Diastereoisomerenverhältnissen kann angenommen werden, dass auch in unserem Fall (S,S,S)-30 das Hauptdiastereoisomer ist.

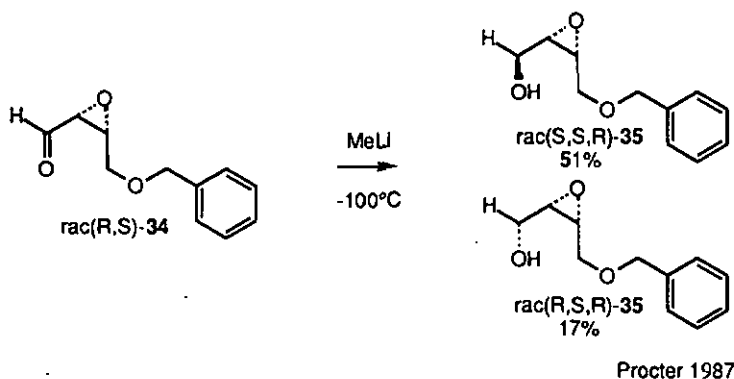


Abbildung 18 Diastereoselektivität bei der Methylierung von α,β -Epoxi-Aldehyd (R,S)-34 [44].

Methylierung des Aldehydes (R,S)-29 mittels 1 Equivalent Grignard-Reagens führt in Ausbeuten von 29% auch zu einem Diastereoisomerenmischung von 79/21 zugunsten des gleichen Diastereoisomers, wie bei der Methylierung mit MeLi .

2.2.3.4. Umsetzung des Epoxi-Aldehydes (R,S)-29 mit Diazomethan

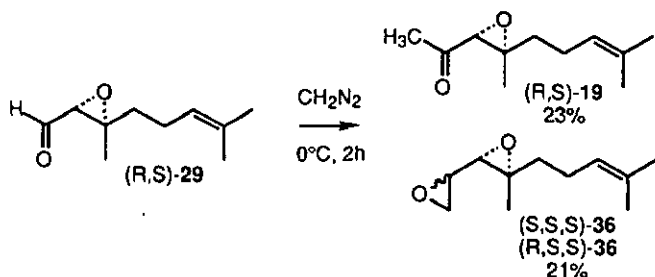


Abbildung 19 Direkte Methylierung des Aldehydes (R,S)-29 mit Diazomethan führt zu einem 1/1-Gemisch aus (R,S)-19 und (S,S,S)-36 bzw. (R,S,S)-36 .

Direkte Umsetzung des Epoxi-Aldehyds (R,S)-29 mit Diazomethan ergibt ein 1/1-Gemisch aus (R,S)-19 und (S,S,S)-36 bzw. (R,S,S)-36 in einer Gesamtausbeute von 44% (vgl. Abbildung 19). Die relative Konfiguration der Diepoxide wurde nicht bestimmt. Die Kopplung der Protonen an der Stelle C2 und C3 am Molekül (S,S,S)-36 bzw. (R,S,S)-36 beträgt 6.1 Hz. Séquin et al. haben die Konformationen von Diepoxiden

untersucht und eine Formel für solche Systeme entwickelt, mit der anhand der vicinalen ^1H -Kopplung auf den Diederwinkel der betreffenden Protonen geschlossen werden kann[45]. Anwendung dieser Formel auf das Molekül (S,S,S)-36 bzw. (R,S,S)-36 weist auf einen dihedralen Winkel von 148° hin.

Es ist erstaunlich, dass das Diepoxid diastereomerenrein erhalten wird. Die Frage stellt sich, ob der Angriff von Diazomethan auf die Carbonyl-Gruppe diastereoselektiv ist und dann die Hälfte des Produktes zum Diepoxid umsetzt oder ob bei der Alkylierung ein Diastereoisomerengemisch von 1/1 erhalten wird und nur eines der Alkylierungsprodukte zum Diepoxid führt, wobei das andere das Methylketon ergibt.

Gutsche et al. untersuchten die Alkylierungen von Carbonyl-Verbindungen mit Diazomethan[46]. Es zeigte sich, dass der erste Schritt die Addition von Diazomethan an die Carbonyl-Gruppe ist (Abbildung 20), wobei das Betain entsteht. Dieses hat nun zwei Möglichkeiten, sich zu stabilisieren. Durch Wanderung einer Gruppe, wobei Wasserstoff bevorzugt wandert, entsteht die Carbonyl-Verbindung. Intramolekularer Angriff des Oxanions führt zum Epoxid.

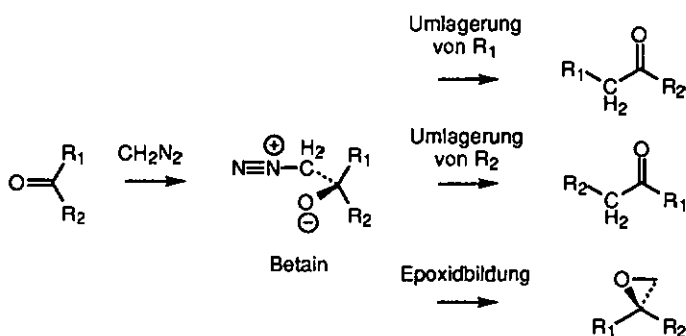


Abbildung 20 Mögliche Produkte bei der Anlagerung von Diazomethan an Carbonyl-Verbindungen.

Diazomethan ist isoelektronisch zu den Ketenen. Addition von Ketenen an Olefine ist eine gut untersuchte Reaktion. Abbildung 21 zeigt die notwendige Orientierung bei einer 2+2 Cycloaddition. Diese Anordnung des Übergangszustandes kann experimentell überprüft werden. Wird Cyclopentadien mit Methylketen umgesetzt, so entsteht das thermodynamisch ungünstige Additionsprodukt, bei dem der Ring und die Phenylgruppe cis zueinander stehen[47]. Eine Erklärung gibt Abbildung 21. Die π -Systeme sind im Übergangszustand senkrecht zueinander angeordnet, wobei zwei stark bindende Wechselwirkungen entstehen. Sterische Wechselwirkungen lassen den Substituenten vom Cyclopentadienring wegzeigen. Das Keten addiert nun durch eine Drehung um 90° ,

wobei die Substituenten am Keten und an der Doppelbindung nun cis zueinander zu stehen kommen.

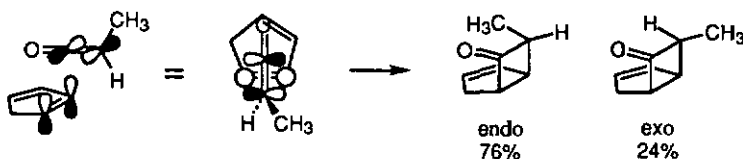


Abbildung 21 Addition von Methylketen an Cyclohexadien in einer thermodynamisch ungünstigen endo-Selektivität.

Aus Analogie zu dieser 2+2 Addition kann ein Angriff von Diazomethan an eine Carbonyl-Bindung ähnlich formuliert werden. Auch in diesem Fall stehen die zwei Doppelbindungen senkrecht zueinander. Es gibt vier Möglichkeiten, wie sich Diazomethan an die Doppelbindung addiert. Bezüglich des Aldehyds kann die Addition von der re- bzw. der si-Seite geschehen. Diazomethan kann sich so anlagern, dass die N_2 -Gruppe in Richtung der Alkylkette schaut (Abbildung 23: Fall a) oder in Richtung des Wasserstoffs vom Aldehyd (Fall b), wobei sich zwei weitere Möglichkeiten ergeben.

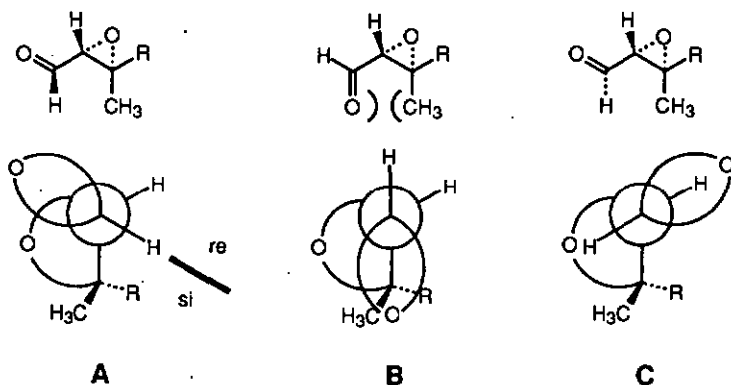


Abbildung 22 Verschiedene Konformationsmöglichkeiten des Epoxi-Aldehydes (R,S)-29.

Um die Präferenz des Angriffs von Diazomethan zu bestimmen, muss die Konformation der Aldehyd-Gruppe bezüglich des Oxiran-Rings bei (R,S)-29 studiert werden. Zeichnet man für die Carbonyl- wie auch für die Epoxi-Gruppe Walsh-Orbitale, so ergeben sich die drei in Abbildung 22 dargestellten gestaffelten Konformationen. Bei

jeder Konformation entsteht so eine Stabilisierung der Carbonyl-Gruppe durch die antiperiplanare Anordnung der Bananenbindung mit einem Substituenten am hinteren C-Atom. Die Stabilisierung der Konfiguration steigt mit der Donorkapazität der Bindung am hinteren C-Atom. Aus diesem Grund ist die antiperiplanare Anordnung des Walsh-Orbitals der Carbonyl-Gruppe mit der C-C-Bindung günstig. Schlecht ist eine antiperiplanare Anordnung mit der C-O-Bindung des Epoxides wie im Fall B oder C. Fall B ist des weiteren durch die sterische Hinderung des O-Atoms mit der Methylgruppe eine ungünstige Konformation. Fall C lässt sich als optimalste Konformation auch ausschliessen, da die trans-stehenden H-Atome des Aldehydes mit dem Oxiran-Wasserstoff eine grosse Kopplung im ^1H -NMR ergeben sollte. Die Kopplung ist jedoch 5.0Hz und deutet auf einen Diederwinkel von $40\text{--}55^\circ$ bzw. $120\text{--}135^\circ$ hin. Fall A erfüllt alle Voraussetzungen. Die zu den Walsh-Bindungen stehenden antiperiplanaren Bindungen sind die elektronreichsten C-C- bzw. C-H-Bindungen. Dazu beträgt der Diederwinkel 60° , was den Beobachtungen entspricht.

Es soll hier erwähnt werden, dass sich die Addition von Diazomethan im Gegensatz zu der Addition von MeLi und der Grignard-Alkylierung durch die Abwesenheit von Komplexierungsmöglichkeiten unterscheidet. Der Angriff von Diazomethan geschieht somit aus der günstigsten Konformation des Aldehydes (R,S)-29 vom Fall A aus. Ein Angriff von der si-Seite ist ungünstig, da sterische Wechselwirkungen der Methylgruppe mit dem ankommenden Nukleophil entstehen. Die re-Seite hingegen ist frei. Die Addition wird somit preferentiell von der re-Seite geschehen.

Wie erwähnt gibt es auch bezüglich Diazomethan zwei verschiedene Angriffsmöglichkeiten, welche in der Folge besprochen werden sollen.

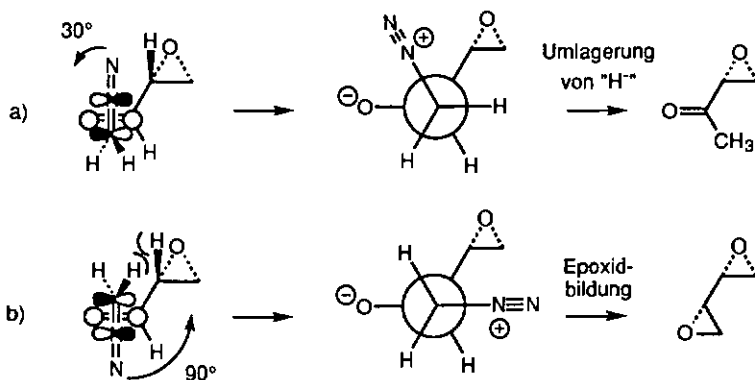


Abbildung 23 Die zwei Angriffsmöglichkeiten von Diazomethan an die Carbonyl-Gruppe des Aldehyds (R,S)-29 gefolgt von Umlagerung bzw. Epoxid-Bildung

In Analogie zur Kettenaddition an Cyclopentadien erfolgt der Angriff von Diazomethan ebenfalls aus einer senkrechten Anordnung der reagierenden Orbitale (vgl. Abbildung 23). Beim Fall a) wird bei der C-C-Bindungsknüpfung die Azo-gruppe um 30° gedreht, um zum gestaffelten Zwischenprodukt zu gelangen. Dieses alkyllische Diazoniumsalz ist bestrebt, sich durch Abgang von N₂ zu stabilisieren. Durch die antiperiplanare Anordnung wandert bevorzugt "H-" unter Elimination von N₂, wobei das Keton (R,S)-19 gebildet wird. Im Fall b) sind die Verhältnisse etwas anders. Drehung um 30° würde zu einer Anordnung führen, bei welcher die C1-C2-Bindung wandern müsste. Eine partiell positive Ladung, welche bei einer solchen Wanderung an C2 notwendig wäre, ist jedoch durch die Winkelspannung im Oxiran-Ring nicht stabilisiert. Die Azogruppe kann sich um 150° drehen, um zum Zwischenprodukt des Falles a) zu gelangen. Drehung jedoch um nur 90° führt zu einem Zwischenprodukt wie im Fall b) abgebildet. Dazu wird diese Drehung durch die sterische Wechselwirkung des Epoxi-Wasserstoffs mit dem Wasserstoff des Diazomethans induziert. Die Azo- und die Oxo-Gruppe kommen somit antiperiplanar zueinander zu liegen. Abgang von N₂ unter Ausbildung des Epoxides führt zum enantiomerenreinen Diepoxid (S,S,S)-36.

Die Produktverteilung von 1/1 zeigt, dass der Angriff von Diazomethan, um zum ersten Komplex zu führen, nicht selektiv ist, was durch die Linearität des Moleküls auch erklärbar ist.

2.2.3.5. Oxidation des Alkohols (S,S,S)-30 bzw. (R,S,S)-30

Swern-Oxidation des sekundären Alkohols mit Oxalylehlorid führt in einer Ausbeute von 88% zum Methylketon (R,S)-19 (Abbildung 15). Die Oxidation gelingt auch mit PDC, wobei auch in diesem Fall die Ausbeuten nicht gut sind (46%). Es wird angenommen, dass die mühsame Aufarbeitung bei der Oxidation des Alkohols mit PDC zu Verlusten des Produktes führt, denn auch in diesem Fall ist die Umsetzung vollständig.

2.2.3.6. Ozonolyse der endständigen Doppelbindung von (R,S)-19

Eine in der Literatur bekannte Transformation von Olefinen zu Carbonyl-Verbindungen ist die Oxidation der Doppelbindung mit Ozon mit anschliessender reduktiver bzw. oxidativer Aufarbeitung des Ozonides[48]. Bei nichtsubstituierten Doppelbindungen wird dadurch der Aldehyd bzw. die Carboxylverbindung erhalten. Es werden in der Literatur einige Vorschläge gemacht, wie durch oxidative Aufarbeitung des

Ozonides die freie Säure erhalten werden kann: Das Ozonid kann in Anwesenheit von H_2O_2 [49] oder durch Versetzen mit Ag_2O [50,51] gespalten werden, wobei die freie Säure entsteht. In Anwesenheit eines Alkohols kann das Ozonid durch Oxidation direkt zum Ester weiteroxidiert werden. So wird Cyclohexen in methanolischer HCl -Lösung nach zweimaliger Ozonolyse in 85% Ausbeute zum Dimethylester umgesetzt[52]. Ebenfalls führt Ozonolyse von trans-Stilben in Anwesenheit von Alkoholen und Basen oder DMSO[53] bzw. von Cyclohexen in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid und Triethylamin[54] zu Estern. Chlorolefine werden durch Ozonolyse in Methanol in fast quantitativen Ausbeuten zum Methylester umgesetzt[55].

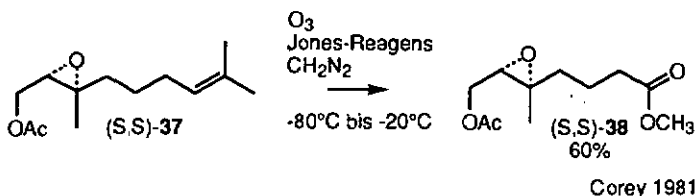


Abbildung 24 Direkte Umwandlung des Olefins (S,S)-37 zum Methylester (S,S)-38 mittels Ozonolyse und Veresterung in situ[56].

Ozonolyse des Olefins (S,S)-37 in EtOAc (Abbildung 24) ergibt nach Oxidation des entstandenen Ozonides mittels Jones Reagens und direkter Veresterung mit Diazomethan den Ester (S,S)-38[56].

Unter Variation des Oxidations- und Lösungsmittels wurden verschiedene Versuche unternommen, um direkt vom Olefin (R,S)-19 zur freien Carbonsäure (R,S)-18 zu gelangen. Es konnte jedoch nie das gewünschte Produkt isoliert werden. Alle durchgeführten Versuche, das Alken direkt zum Ester umzusetzen, schlugen ebenfalls fehl. Auch Oxidationsversuche mit KMnO_4 [57] oder mit einem Gemisch aus NaJO_4 in Anwesenheit von KMnO_4 [58] führten nicht zum gewünschten Produkt (R,S)-18.

Während der Diplomarbeit konnte der Aldehyd (S,S)-39 durch Behandeln des Ozonides mit TEA und AcOAc in 78% synthetisiert werden (vgl. Abbildung 25). Angespornt durch diese Resultate wurde versucht, das Ozonid, welches ausgehend von (R,S)-19 erhalten wurde, reduktiv aufzuarbeiten, um zum Aldehyd (S,R)-31 zu gelangen. In einer zweiten Stufe dann sollte dieser mittels bekannten Methoden oxidiert werden.

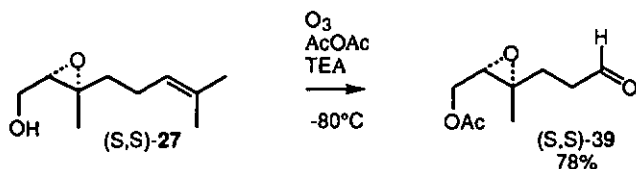


Abbildung 25 Ozonolyse des Alkohols (S,S)-27 und reduktive Aufarbeitung führt zum Aldehyd (S,S)-39. Die Hydroxifunktion wurde unter diesen Bedingungen acetyliert.

Zugabe von DMS[59] nach abgeschlossener Ozonolyse führt in Ausbeuten von 72% zum gewünschten Aldehyd (S,R)-31. Um die unangenehme Gerucherscheinung, welche die Reduktion mit DMS mit sich bringt, zu eliminieren, wurde versucht, die Reduktion mit Na_2SO_3 durchzuführen[60]. Dies ergab jedoch keinen Aldehyd.

2.2.3.7. Oxidation des Aldehydes (S,R)-31

Auch die Weiteroxidation des Aldehydes (S,R)-31 zur Säure verlief nicht problemlos. Versuche, den Aldehyd (S,R)-31 mit KMnO_4 unter basischen Bedingungen[61] oder in Aceton[62] zu oxidieren, ergaben keine befriedigenden Resultate, und die Säure (R,S)-18 wurde nie isoliert.

Abbildung 26 zeigt Vorversuche, welche unternommen wurden, um Aldehyde in Anwesenheit von Epoxiden zu oxidieren. Oxidation von (R,S)-29 mit H_2O_2 unter basischen Bedingungen[63] sowie auch mit in situ hergestelltem Ag_2O [64,65] führte in Ausbeuten von 13% bzw. 45% zur gewünschten Säure (R,S)-40.

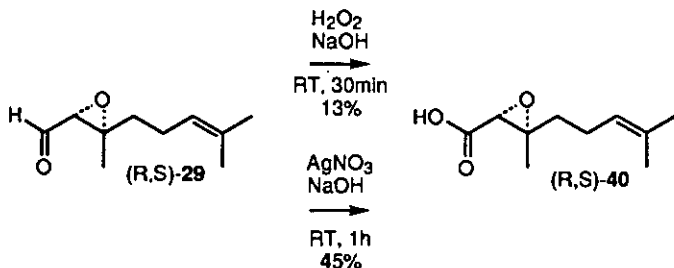


Abbildung 26 Vorversuch zur Oxidation von Epoxi-Aldehyden zur freien Säure.

Aldehyd (S,R)-31 konnte tatsächlich mit Ag_2O oxidiert werden, aber die so entstandene freie Säure cyclisierte unter sauren, neutralen und auch basischen Bedingungen zum korrespondierenden Lacton (R,R)-41 (vgl. Abbildung 27). In Spuren konnte - bedingt durch das Lösungsmittel - das Acetal (R,S)-42 isoliert werden.

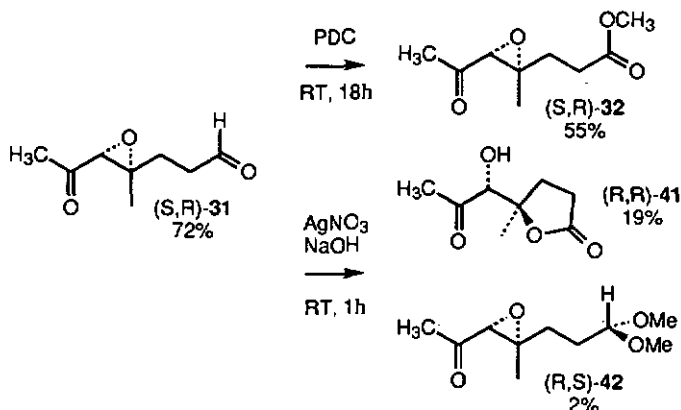


Abbildung 27 Synthese des Methylesters (S,R)-32 bzw. des Lactons (R,R)-41.

Es ist auch aus der Literatur bekannt, dass Epoxi-Säuren, aktiviert durch Lewis-Säuren[66] oder spontan[67,68], zum Lacton cyclisieren. Faber et al. machten ähnliche Beobachtungen bei γ -Alkoholaten. Durch enzymatische Esterspaltung öffnete das so entstandene γ -Alkoholat spontan den Oxiran-Ring, wobei ein Tetrahydrofuranerivat Pityol entstand[69]. Auch die Oxidation von (S,S)-37 zu (S,S)-38 führt über die freie Säure. Die Cyclisierung zum korrespondierenden sechsgliedrigen Lacton wurde jedoch nicht beobachtet. Die Bildung des 5-gliedrigen Ringes ist sicher günstiger als die Bildung des 6er-Rings. Dazu wird die Ketofunktion die Öffnung des Oxiran-Ringes beschleunigen.

Es wurde versucht, statt der freien Säure direkt aus dem Aldehyd (S,R)-31 den Methylester (S,R)-32 herzustellen. In der Literatur sind einige Oxidationen beschrieben, welche Aldehyde direkt in Ester umwandeln. Elektrochemische Oxidation von Aldehyden in methanolischer Lösung ergibt Methylester[70]. Oxidation von in situ gebildeten Hemiacetalen werden mit PDC oxidiert[71]. Des weiteren können Aldehyde mit Ozon in basischem Methanol[72] oder über das Säurechlorid mit *t*-BuOCl[73] bzw. über das Bisulfataddukt mit anschließender Oxidation mit DMSO [74] oxidiert werden.

Abbildung 28 zeigt die elektrochemische Oxidation von (S,S)-39[75]. Während der Diplomarbeit konnte Methylester (S,S)-43 auf diese Weise in 47% hergestellt werden.

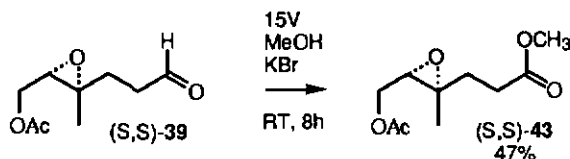


Abbildung 28 Elektrochemische Oxidation des Aldehydes (S,S)-39 zum Methylester (S,S)-43.

Die relativ aufwendige Apparatur für die elektrochemische Oxidation bewog uns, die Oxidation von Aldehyd (S,R)-31 mittels PDC in Anwesenheit von 6 Äquivalenten Methanol zu versuchen. Es konnte daraus das Endprodukt (S,R)-32 in guten Ausbeuten von 55% isoliert werden (vgl. Abbildung 27). Es ist absolut notwendig, für die Oxidation reinen Aldehyd (S,R)-31 zu verwenden (Reinigung durch Säulenchromatographie), ansonsten die Oxidation schlecht oder überhaupt nicht abläuft. Die Anwesenheit von Methanol erlaubt die Bildung des Hemiacetals, welches durch die Oxidation der Hydroxigruppe den Methylester ergibt[71]. Es konnte auch bei der Oxidation des Aldehydes (S,R)-31 mit PDC in Anwesenheit von Methanol in Spuren das Lacton (R,R)-41 isoliert werden, was zeigt, wie heikel die Oxidation des Aldehydes (S,R)-31 ist.

Es zeigte sich, dass der potentielle Inhibitor (S,R)-32 in 16% - ausgehend von Geraniol - in sechs Stufen hergestellt werden kann.

2.2.4. Retrosynthese eines Nitro-Zwischenproduktanalogons

Angeichts der Lactonisierung der freien γ -Carbonsäure (R,S)-18 und der Tatsache, dass Methylester schlechtere Inhibitoren als deren Carbonsäure sind (vgl. 7 Abbildung 5), wurde versucht, die Säurefunktion durch eine Nitrofunktion zu ersetzen. Es zeigte sich nämlich bei Inkubationsversuchen von Substratanaloga, dass die Nitroverbindung 9 ein besserer Inhibitor ist als ihr Carboxylat-Analogon (vgl. 9 mit 6 Abbildung 5). Dazu ist bekannt, dass bei Inhibitoren die Carboxylgruppe durch die isoelektronische Nitrogruppe gut imitiert wird[76,77]. Die Substitution der Carboxylgruppe von Ester (S,R)-32 durch die Nitrogruppe muss jedoch unter Decarboxylierung statfinden, da sonst die C-Kette um ein Kohlenstoff zu lang ist. Es ist möglich, Halodecarboxylierungen mittels $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Anwesenheit von LiCl [78] oder NCS [79] ins korrespondierende Chlorid umzuwandeln. Das Bromid wird erhalten durch Umsetzen der Säure mit HgO und Brom [80]. Bekannte Substitution des Halogens mit Nitralsalzen würde zur Nitroverbindung führen, welche die gewünschte Kettenlänge

besitzt. Die Tatsache, dass die freie Säure nicht zur Verfügung stand, und die Funktionalisierung von (S,R)-32 bewog uns, die Nitroverbindung auf eine andere Art herzustellen. Zur Diskussion standen drei Wege:

1. Wie in Abbildung 29 dargestellt, könnte, ausgehend vom käuflichen Produkt 22, durch bekannte Oxidation und Dehydrierung das α,β -ungesättigte Keton 46 synthetisiert werden. Enantioselektive Epoxidierung und bekannte Substitution des Halogens sollte zur gewünschten Nitroverbindung (R,S)-44 führen.

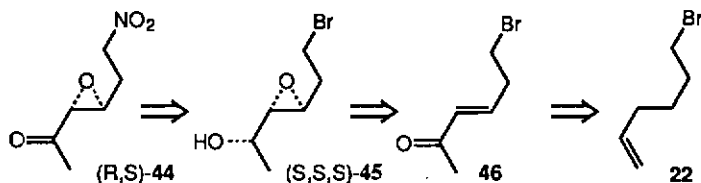


Abbildung 29 Retrosynthese von (R,S)-44, ausgehend von 22.

2. Beim Entwickeln einer Synthese von enantiomerenreiner 2,3-Epoxy-Lävulinsäure (Substratanalogon) mittels Sharpless-Epoxidierung stellte Bernard Orsat das Zwischenprodukt (S,S,R)-53 bzw. (R,S,R)-53 als enantiomerenreines Diastereomergemisch in 21% Ausbeuten in der cis-Form her[81](Abbildung 30). In der gleichen Art synthetisierte auch Procter et al. den Alkohol rac(S,S,R)-53[44] bzw. rac(R,S,R)-53. Oxidation des Alkohols, Entschützen der Benzylgruppe und Oxidation dieses primären Alkohols würde zu (R,R)-54 führen. Durch Umsetzen dieses Aldehydes mit Nitromethan und Reduktion der Doppelbindung würde die gewünschte Nitroverbindung (R,S)-44 entstehen.

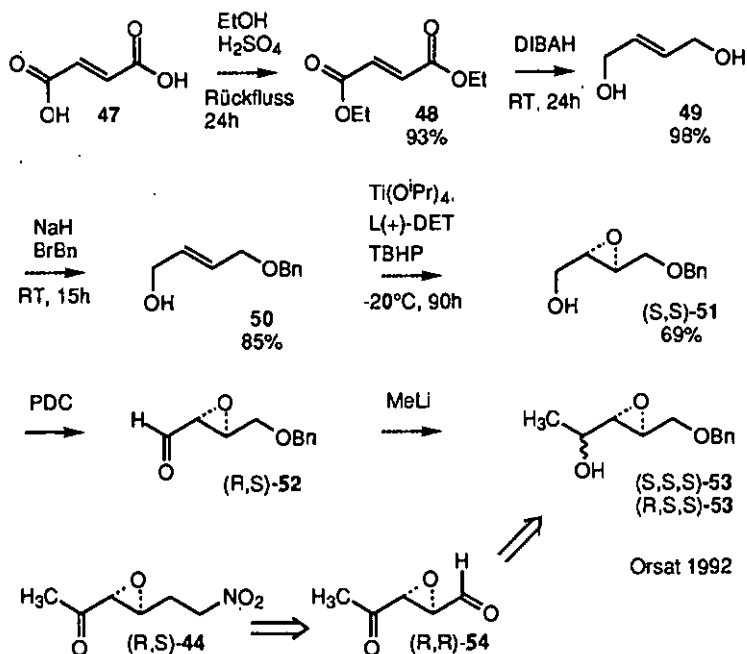


Abbildung 30 Synthese von (S,S,S)-53 und (R,S,S)-53 und Retrosynthese der Nitroverbindung (R,S)-44, ausgehend von (S,S,S)-53 und (R,S,S)-53.

- Reduktion der Dreifachbindung von käuflichem trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol (59, Abbildung 31) mittels z.B. Lindlar Katalysator[82,83] sollte zum entsprechenden 2,3-Dien führen. Sharpless-Epoxidierungen von Dienen, über welche man zum Epoxid (S,S)-58 gelangen könnte, sind bekannt[84]. Einführung des Methylketons analog der Synthese von (R,S)-19, Ozonolyse der endständigen Doppelbindung und Einführung der Nitrogruppe durch Nitromethan mit anschließender Reduktion würde zum Zwischenproduktanalogon (R,S)-55 führen.

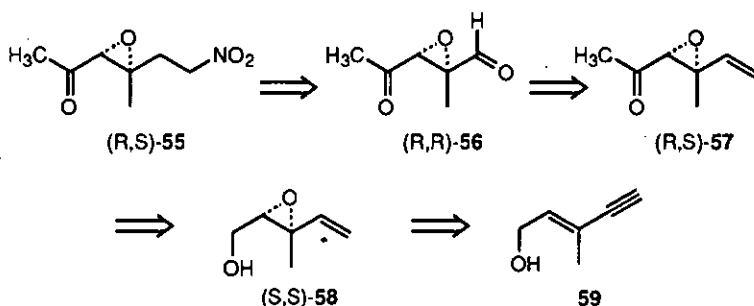


Abbildung 31 Retrosynthese der Nitroverbindung (R,S)-55, ausgehend von käuflichem trans-3-Methyl-2-penten-4-in-1-ol (59).

2.2.4.1. Vorversuch zur Einführung einer Nitrofunktion

Um die Möglichkeit der Durchführung einer Nitroaldolkondensation unter Erhaltung der Epoxi-Funktion zu prüfen und so eine Nitrogruppe einzuführen, was bei den oben erwähnten Synthesen 2 oder 3 notwendig wäre, wurden Vorversuche an einem analogen α,β -Epoxi-Aldehyd (R,S)-29 gemacht.

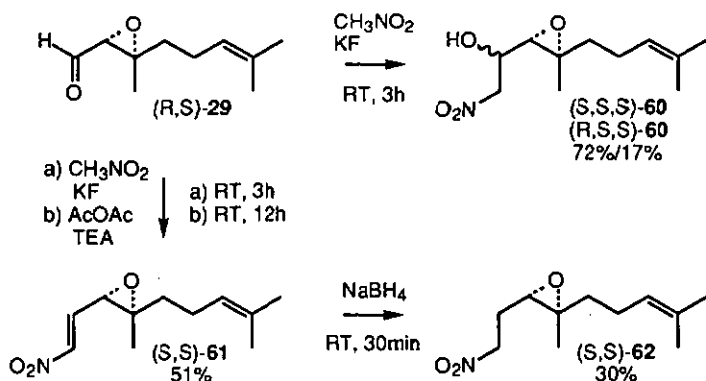


Abbildung 32 Vorversuch zur Einführung einer Nitrogruppe.

Literatursuche ergab, dass das Umsetzen von nicht funktionalisierten Aldehyden mit Nitromethan und NaOH z.B. bei n-Heptanal zu 1-Nitro-2-octanol in 88% Ausbeute führt[85]. Wesentlich mildere Bedingungen (KF in Isopropanol[86]) überführen in 86%

Heptanal zu Nitroheptan durch Acetylierung des entstandenen sekundären Alkohols, Eliminierung und Reduktion der Doppelbindung mit NaBH_4 [86-89], ohne Isolation der Zwischenprodukte. Hydrierung mit Wilkinson Katalysator reduziert α,β -ungesättigte Nitroverbindungen, wie z.B. p-Nitro- β -nitro-styren, ohne die Nitrofunktionen zu reduzieren[90].

Abbildung 32 zeigt die Nitroaldolkondensation in Isopropanol von (R,S)-29 mit Nitromethan und KF als Base. Dies führte zum gewünschten Nitroalkohol (S,S,S)-60 bzw. (R,S,S)-60 in einem Diastereoisomerengemisch von 81/19. Die Diastereoisomeren konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden; die relative Konfiguration des Alkohols zum Epoxid hingegen wurde nicht bestimmt. Umsetzen des Aldehydes (R,S)-29 mit Nitromethan und Elimination des Alkohols in situ durch Acetylierung in Gegenwart einer Base führte direkt zur α,β -ungesättigten Nitroverbindung (S,S)-61. Die Kopplungskonstante der olefinischen Protonen ($J=13.4$) zeigt, dass die olefinischen Protonen trans zueinander stehen. Durch Reduktion der Doppelbindung mit NaBH_4 in Methanol entstand (S,S)-62 in 30% Ausbeute.

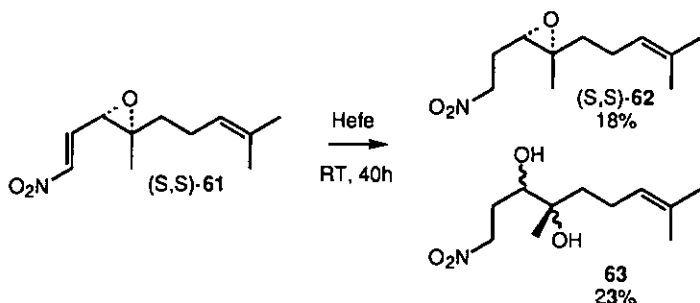


Abbildung 33 Reduktion der Doppelbindung α,β zur Nitrofunktion von (S,S)-61 mit Hefe zur Verbindung (S,S)-62 und Nebenprodukt 63.

Ohta et al. zeigten, dass α,β -ungesättigte Nitroverbindungen mit Hefe enantioselektiv reduziert werden können[91]. Anwendung dieser Vorschrift auf unseren Fall ergab ebenfalls die gewünschte gesättigte Nitroverbindung (S,S)-62 in 18% (vgl. Abbildung 33). Dazu konnte in 22% das Diol 63 isoliert werden, welches durch Öffnung des Epoxides entstand. Meth-Cohn et al. zeigten, dass Hefe imstande ist, α,β -Epoxi-Ketone diastereo-, aber nicht enantioselektiv zu öffnen[92]. Es ist somit nicht erstaunlich, dass in unserem Fall die Epoxi-Funktion ebenfalls hydrolysiert wurde. Die absolute wie auch die relative Konfiguration der zwei Hydroxigruppen von 63 wurden jedoch nicht bestimmt. Diese Vorversuche zeigen, dass die Herstellung von (R,S)-44 und (R,S)-55

über Synthese 2 oder 3 (vgl. Abbildung 34) durch Einführung der Nitrofunktion mittels Nitromethan prinzipiell möglich ist.

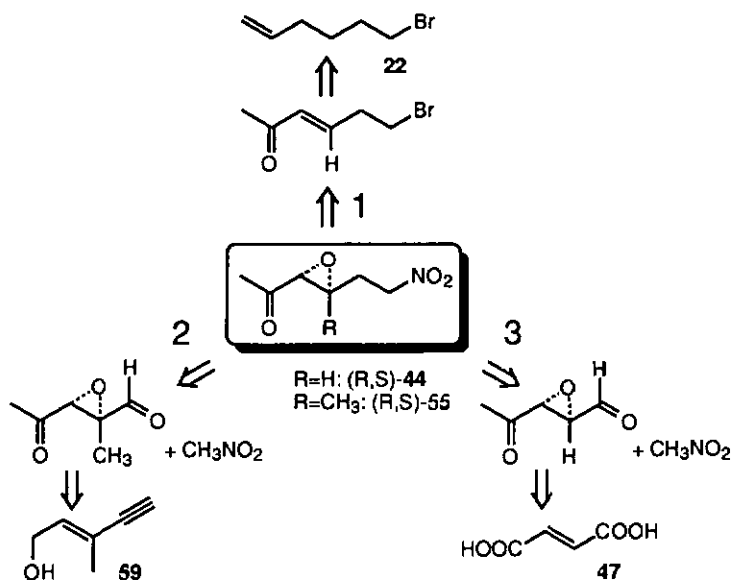


Abbildung 34 Zusammenfassung der Retrosynthese für das Zwischenproduktanalogon (R,S)-44 bzw. (R,S)-55 mittels Retrosynthese 1, 2 und 3.

Die Nitroaldolkondensation verläuft in guten Ausbeuten von 89%. Die Reduktionen der Doppelbindung mittels NaBH_4 und auch mittels Hefe jedoch haben Ausbeuten von 50% und tiefer ergeben. Angesichts dieser wenig befriedigenden Resultate wurde die Synthese des Nitroanalogon via Syntheseweg 1 vorgezogen (vgl. Abbildung 34). Ein weiterer Vorteil dieses Syntheseweges ist das Vorhandensein der gesamten Kohlenstoffkette des zu synthetisierenden Analogon. Dazu ist der Syntheseweg für beide Enantiomere über die ersten Stufen der gleiche, was den Arbeitsaufwand verringert.

2.2.5. Synthese des Zwischenproduktanalogon (R,S)-44

Die Synthese des enantiomerenreinen potentiellen Inhibitors ist in Abbildung 35 dargestellt. Sie wurde für beide Enantiomere durchgeführt, wobei am Schluss 500mg beider Enantiomere in reiner Form erhalten wurde.

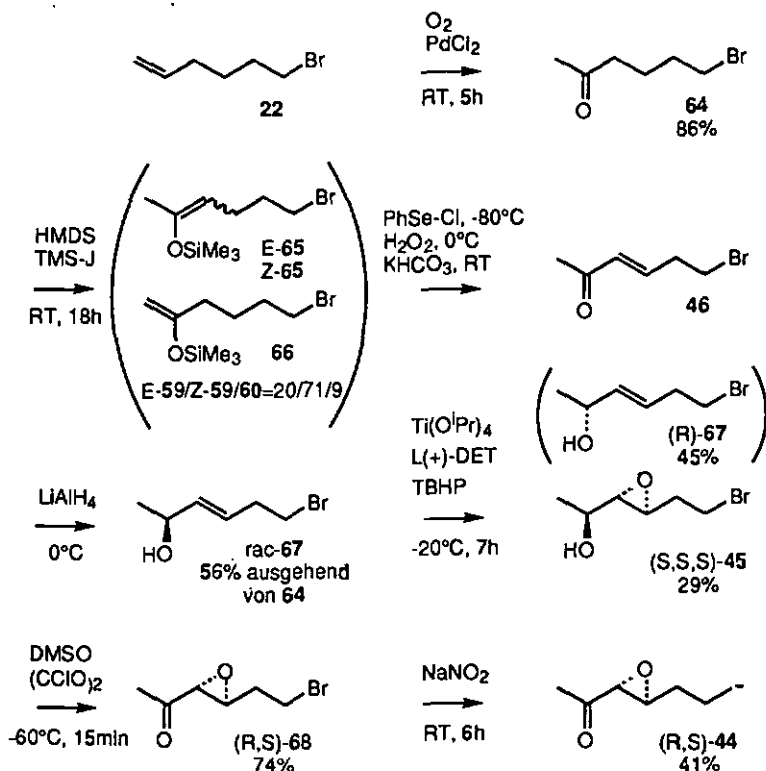


Abbildung 35 Synthese des Nitroanalogon (R,S)-44, ausgehend von 1-Bromo-5-hexen (22).

1-Bromo-5-hexen (22) wurde, wie in Abbildung 35 dargestellt, katalytisch mit Sauerstoff zu 5-Oxo-1-bromohexan (64) oxidiert (86%)[93,94]. Die Reaktion läuft schneller, wenn ein schwacher Sauerstoff-Strom durch die Lösung geleitet wird, statt bei lediglichem Rühren unter Sauerstoffatmosphäre.

2.2.5.1. Oxidation von Ketonen zu α,β -ungesättigten Verbindungen

Die Oxidation des Ketons, um zur α,β -ungesättigten Verbindung zu gelangen, verursachte einige Probleme. Das Ziel war, die Ketofunktion α -ständig zu funktionalisieren und durch Elimination zu 46 zu gelangen.

Methoden, welche über Selenierung mittels Phenylselenbromid[95,96] oder Diphenyldiselenid[97] und oxidativer Eliminierung die Doppelbindung einführen, sind aus der Literatur bekannt. Die Dehydrierung gelingt auch durch Eliminierung des entsprechenden Sulfoxids[98]. Bei symmetrischen Ketonen sind die Ausbeuten relativ hoch; ist das Keton jedoch unsymmetrisch substituiert, so fällt die Ausbeute drastisch. So wurde z.B. 2-Heptanon in 34% (29% wurde als Edukt zurückgewonnen) zu trans-2-Oxo-3-hepten oxidiert[99].

Wie in Abbildung 36 dargestellt, wurden durch Selenierung von 6-Brom-2-oxo-hexan mit Phenylselenchlorid in EtOAc zu rac-69 und spontaner Elimination bei der Oxidation des Sels mit H_2O_2 33% der Verbindung 46 erhalten. Es wird vermutet, dass die Selenierung nicht selektiv an der Stelle 3 ist oder dass Diselenierung die Ausbeute senkt. Dazu stellte man fest, dass das Produkt 46 - wahrscheinlich wegen der Eliminierung von HBr - nicht stabil ist.

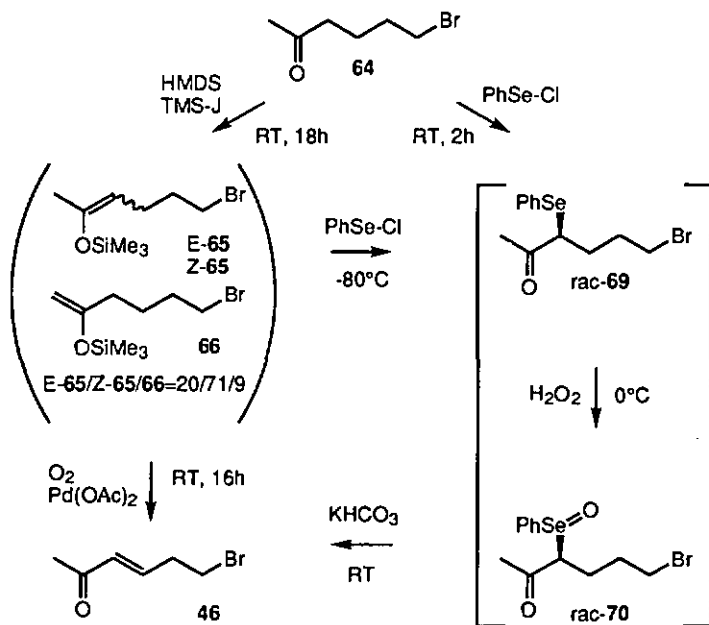


Abbildung 36 Synthese der α,β -ungesättigten Verbindung 46 über drei verschiedene Methoden, ausgehend vom Keton 64.

In der Literatur zeigt sich, dass Ketone selektiv zum Selenid umgewandelt werden, wenn der korrespondierende Silylenolether mit Phenylselenchlorid behandelt

wird[100]. In unserem Fall sollte der thermodynamisch stabilere Silylenolether seleniert werden. Literatursuche zeigte, dass NaBr / TMS-Cl in DMF mit TEA als Base von 2-Oxopropan in 95% bevorzugt (E/Z=10/90) den thermodynamisch stabileren Silylenolether ergibt[101]. Letzterer wird ebenfalls erhalten bei der Umsetzung von 2-Oxoctan mit in situ hergestelltem Fe(0) und TMS-Cl in 95% Ausbeuten und einer Regioselektivität von 80/20.

In unserem Arbeitskreis ist die Bildung des thermodynamisch stabileren Silylenolethers mittels HMDS und TMS-J gut bekannt[19]. Durch Anwendung dieser Methode auf das Keton **64** wurden die Produkte **E-6S**, **Z-6S** und **66** in quantitativen Ausbeuten gebildet (vgl. Abbildung 36). Das Verhältnis von **6S** zu **66** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt und beträgt 91/9. Selenierung des ungereinigten Silylenolethers bei -80°C , Oxidation mit H_2O_2 , Eliminierung und direkte Reduktion von **46** mit LiAlH_4 führt zum Alkohol **rac-67**. Zieht man die Reduktion des Ketons **46** zu **rac-67** ebenfalls in Betracht, welche in Ausbeuten von 81% mit LiAlH_4 gelang (vgl. Abbildung 37), so konnte durch die regioselektive Selenierung die Ausbeute über alle 5 Stufen, ohne Isolation des Zwischenproduktes, von 27% auf 56% mehr als verdoppelt werden.



Abbildung 37 Reduktion der α,β -ungesättigten Verbindung **46** zu **rac-67**.

Eine weitere aus der Literatur bekannte, direkte Methode, um aus Ketonen α,β -ungesättigte Verbindungen herzustellen, ist die Dehydrierung mit equimolaren Mengen an PdCl_2 oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Dioxan[102] oder konzentrierter HCl [103]. Larock et al. entwickelten eine neue Methode, mittels welcher Silylenolether mit katalytischen Mengen von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in guten Ausbeuten oxidieren[104].

Versuche, den Silylenolether **6S** mittels dieser neuen Methode umzuwandeln, ergab in 54% Ausbeuten ein Gemisch von **64/46**=70/30. NaOAc sollte die Ausbeuten an α,β -ungesättigtem Produkt erhöhen. In unserem Fall hingegen führte eine Zugabe von NaOAc zu keiner Erhöhung der Ausbeute, dafür wurde die Bromfunktion acetyliert.

2.2.5.2. Enantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Verbindungen

Es bestehen in der Literatur verschiedene Vorschläge für die enantioselektive Epoxidierung von α,β -ungesättigten Verbindungen. TBHP[105] oder H_2O_2 [106,107] in Anwesenheit von synthetischen oder natürlichen Polypeptiden in einem dreiphasigen

System epoxidieren elektronenarme Chalkone in guten Ausbeuten und mit ee von bis zu 90%. 2-Methyl-1,4-naphtochinon wird mit H_2O_2 ebenfalls zum optisch aktiven Oxiran überführt, wenn Chinin als Katalysator in einem Wasser/Ethanol-Gemisch verwendet wird[108]. Wynberg et al. verwenden Chinin auch in einem Zweiphasensystem als chiralen Phasentransferkatalysator und erhalten Epoxide in einem Enantiomerenüberschuss bis 54%[109]. Cyclodextrin induziert ebenfalls asymmetrische Epoxidation von Zimtaldehyd oder Chalkonen mit jedoch nur schwachen ee[110].

Die Epoxidation von α,β -ungesättigten Verbindungen ist durch die elektronenarme Doppelbindung erschwert. Die Epoxidierung wird erleichtert, wenn der Oxiran-Ring über drei Stufen eingeführt wird. Reduktion des Ketons ergibt den allylischen Alkohol, welcher nach erfolgter Epoxidierung des Olefins wieder zur Carbonyl-Gruppe oxidiert wird. Diese Variante der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Verbindungen eröffnet prinzipiell zwei Möglichkeiten, mittels welchen der Oxiran-Ring enantioselektiv eingeführt werden kann. Enantioselektive Reduktion führt zu einem Enantiomer des korrespondierenden Alkohols. Durch Epoxidation dieses Alkohols bilden sich zwei enantiomerenreine Diastereoisomere, falls die Epoxidierung nicht vollständig diastereoselektiv ist. Trennung dieser Isomere und separate Oxidation führt zu den enantiomerenreinen Epoxi-Ketonen. Die zweite Möglichkeit zur Einführung des enantiomer angereicherten Epoxides geht von einer unselektiven Reduktion der Carbonyl-Gruppe aus, wobei der allylische Alkohol erhalten wird. Mittels kinetischer Racematspaltung können beide Enantiomere über z.B. Sharplessepoxidierung oxidiert werden. Oxidation des Alkohols führt zum enantiomerenreinen Epoxid.



Abbildung 38 Selektivität der Reduktion von Carbonyl-Gruppen mit Hefe. Das Hydrid greift von der Rückseite an, wenn die kleine Gruppe (H, Me) links liegt und die Carbonyl-Gruppe nach unten zeigt.

Ketone können mit Hefe enantioselektiv reduziert werden[111], wobei die Anwendungsbreite dieser Reduktionen relativ beschränkt ist. Als kleine Gruppe wird fast nur H oder Me akzeptiert (vgl. Abbildung 38). In dieser Weise wird Acetessigsäure in 54% mit Hefe in den Alkohol überführt, wobei die Enantiomerenreinheit 81% beträgt.

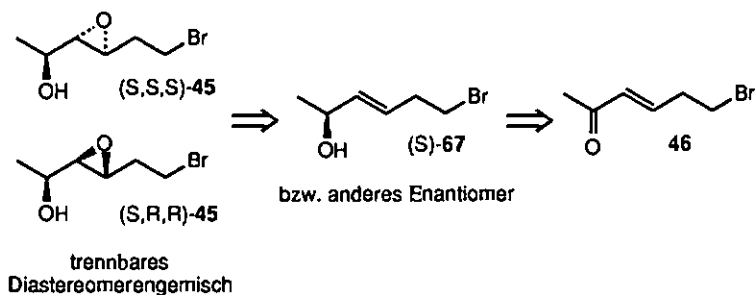


Abbildung 39 Retrosynthese der zwei Diastereoisomere (S,S,S)-45 bzw. (S,R,R)-45 durch enantioselektive Reduktion des Ketons 46 mit Hefe und Epoxidierung.

Die Retrosynthese der beiden Enantiomere von (S,S,S)-45 bzw. (S,R,R)-45 ist in Abbildung 39 dargestellt. Enantioselektive Reduktion des Ketons 46 mittels Hefe sollte zum enantiomerenreinen Alkohol (S)-67 führen. Epoxidation des allylischen Alkohols (S)-67 ergäbe ein Diastereoisomerengemisch aus (S,S,S)-4S bzw. (S,R,R)-4S. Die so entstandenen Diastereoisomere könnten dann getrennt und zum enantiomerenreinen Zwischenproduktanalogon (R,S)-68 bzw (S,R)-68 oxidiert werden. Die Frage, welches Enantiomer bei der Reduktion von 46 mit Hefe erhalten wurde, hätte durch kinetische Racematspaltung durch Sharpless-Epoxidierung gelöst werden können. Es zeigt sich jedoch, dass das Hydrid mit nur ganz wenigen Ausnahmen von der Rückseite des Ketons geliefert wird, wenn das Keton, wie in Abbildung 38 dargestellt, betrachtet wird[111].

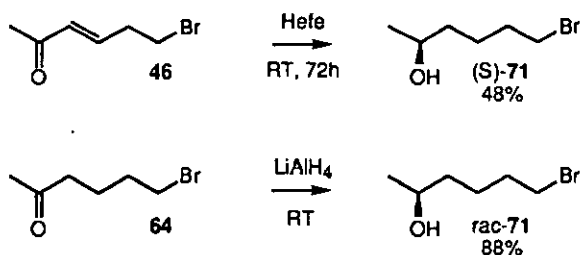


Abbildung 40 Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons 46 mittels Hefe und Beweis der Struktur durch Reduktion von 64 mit LiAlH₄.

Wie Abbildung 40 zeigt, ergab ein Versuch, das α,β -ungesättigte Keton mittels Hefe zu reduzieren, nicht (S)-67, sondern in guten Ausbeuten (48%) die völlig reduzierte Verbindung (S)-71. Zur vollständigen Charakterisierung wurde 6-Brom-2-oxohexan

(64) mit LiAlH_4 zum Alkohol **rac-71** reduziert. Die IR-Spektren der zwei Verbindungen sind völlig identisch.

2.2.5.3. Sharpless-Epoxidierung des Alkohols **rac-67**

Erfahrung mit Sharpless-Epoxidierung und die unbefriedigende Enantiomerenreinheiten bei der direkten Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen, die in der Literatur gefunden werden, führte dazu, das Oxiran mittels der Methode von Sharpless einzuführen (vgl. Abbildung 41).

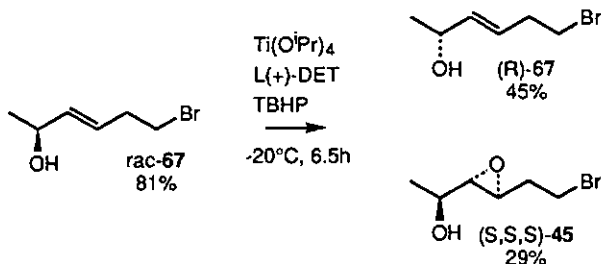


Abbildung 41 Sharpless-Epoxidierung von **rac-67** und Trennung des Produktgemisches von **(R)-67** und **(S,S,S)-45** mittels Säule.

Epoxidierung von **rac-67** gelang in 29% (maximale Ausbeute 50%). Vergleicht man die Epoxidierung von **rac-67** mit jener von *trans* 2-Hydroxi-3-nonen[28,31], so sollte die relative Epoxidierungsgeschwindigkeit der beiden Enantiomere 160 betragen und somit zu einer ee von mehr als 96% führen. Der Enantiomerenüberschuss wurde auch in diesem Falle mittels GC über chirales Trägermaterial des Endproduktes **(R,S)-44** bestimmt und beträgt wie in Abbildung 42 dargestellt 91%. Das Epoxid **(S,S,S)-45** (29%) wurde von nichtreagiertem Edukt **(R)-67** (45%) mittels Säulenchromatographie (Hept/EtOAc)=4/1) getrennt. Bei der Epoxidierung des anderen, nun angereicherten Enantiomers mit dem korrespondierenden chiralen Titankatalysator war die Ausbeute 85% und lag somit um 23% höher als bei der Epoxidierung des Racemates.

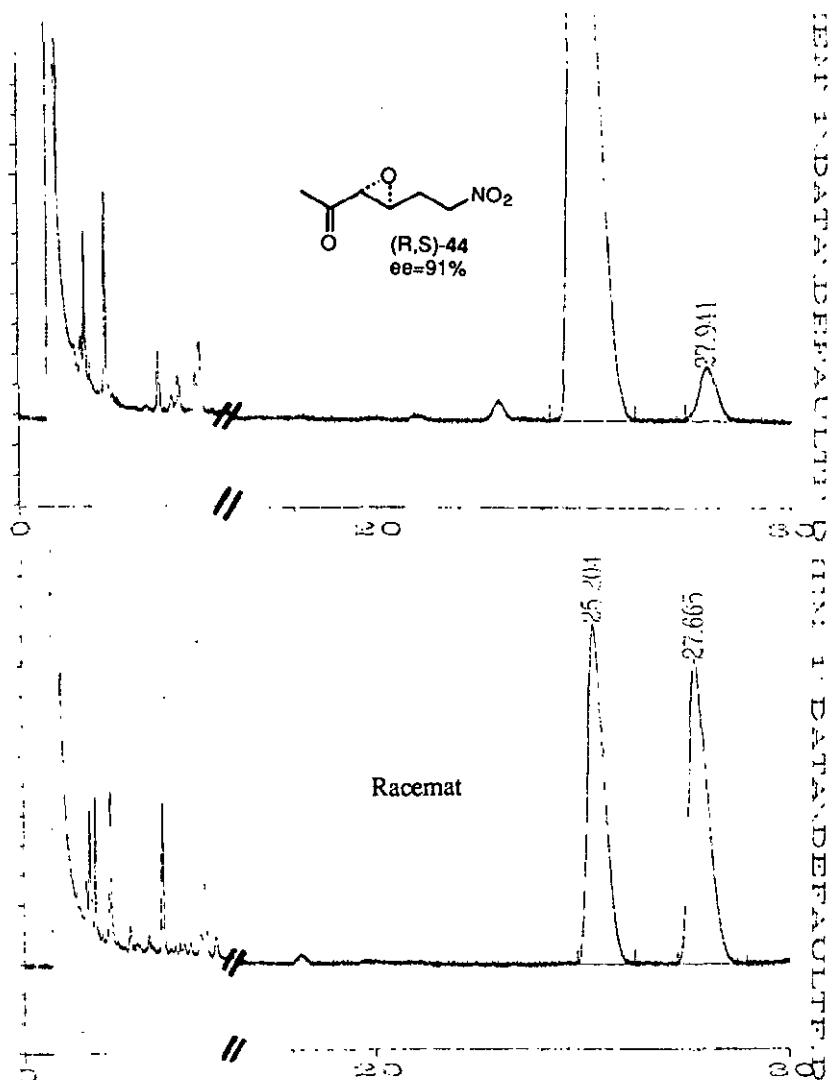


Abbildung 42 GC-Analyse von (R,S)-44 und rac-44 über chirales Trägermaterial

Um zu prüfen, ob die durch den chiralen GC detektierten Signale tatsächlich den zwei Enantiomeren entsprechen, wurde als Testreferenz die Nitroverbindung rac-44 als Racemat hergestellt. Epoxidierung von 46 in basischer H_2O_2 -Lösung ergab rac-68 in 26% Ausbeute (vgl. Abbildung 43). Substitution von Br^- mit NO_2^- bildete rac-44 als

Racemat. Analyse dieses Gemisches mittels GC über chiralem Trägermaterial zeigte zwei Signale in einem Verhältnis von genau 50/50 (vgl. Abbildung 42).

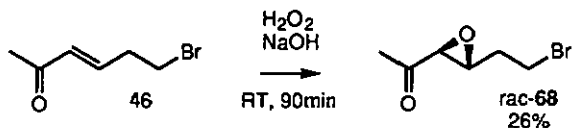


Abbildung 43 Epoxidation des Ketons 46 mit H_2O_2 .

2.2.5.4. Oxidation von (S,S,S)-45 und Nitrierung

Nach Swern-Oxidation des sekundären Alkohols (S,S,S)-45 in 74% wurde das Halogenid durch die Nitrofunktion substituiert (vgl. Abbildung 44). Die Einführung der Nitrogruppe bei (R,S)-68 gelang in schlechteren Ausbeuten als bei der Synthese von 5-Oxo-nitrohexan. In 49% entstand (R,S)-44 bei der Substitution mit AgNO_2 bzw. in 41% bei der Substitution mit NaNO_2 . Laut DC entstehen weitere Produkte, welche aber nicht identifiziert wurden.

Die beiden Enantiomeren der Zielverbindung (R,S)-44 konnten in einer Gesamtausbeute von 10% synthetisiert werden.

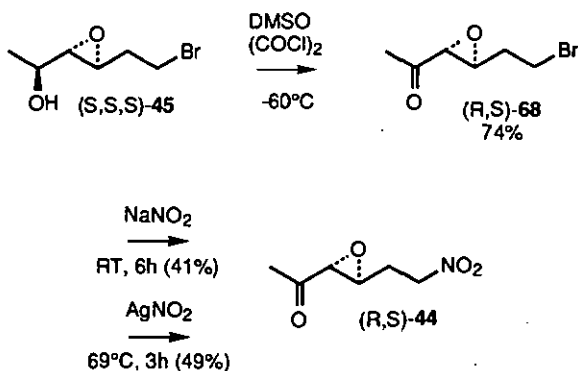


Abbildung 44 Swern-Oxidation von (S,S,S)-45 und Substitution des Halogens mit NaNO_2 bzw. AgNO_2 .

3. Pinakol-artige Umlagerung

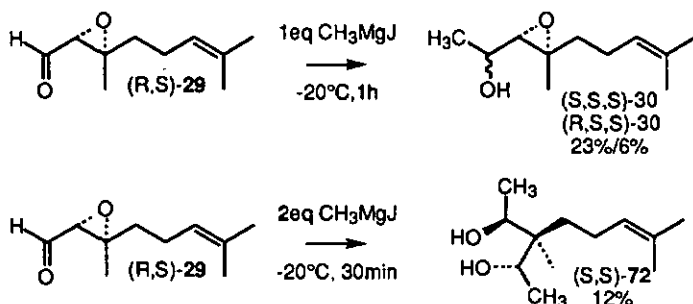


Abbildung 45 Methylierung des Aldehydes (R,S)-29, wodurch Methylalkohol (S,S,S)-30 bzw. (R,S,S)-30 und Produkt (S,S)-72 beim Umsetzen mit 1 bzw. 2 Equivalent Grignard-Verbindung entsteht.

Bei der Methylierung von (R,S)-29 mit Methylmagnesiumjodid konnte die Verbindung (S,S)-72 in kleinen Mengen isoliert werden (vgl. Abbildung 45). Durch Umsetzung des Aldehyds (R,S)-29 mit 2 Equivalenten Grignard-Verbindung wurde das Diol (S,S)-72 in 12% erhalten. Es sind grundsätzlich 4 Isomere des Diols möglich, welche in Abbildung 46 dargestellt sind.

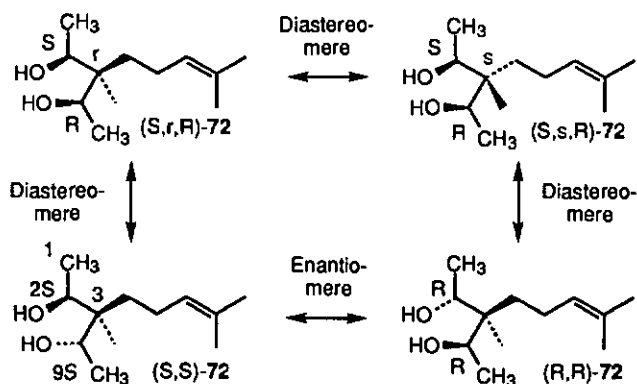


Abbildung 46 Mögliche Enantio- bzw. Diastereoisomere des Diols 72.

Die Methylgruppen, wie auch die zwei Protonen an C2 und C9 ergeben zwei verschiedene Signale. Die Tatsache, dass die chemische Umgebung der Methylgruppen bzw. des Protons an C2 und C9 verschieden ist, zeigt, dass die Chiralitätszentren in C2 und C9 die gleiche Konfiguration haben und dass das Produkt **72** nicht in einer der beiden meso-Formen vorliegt. Dies wurde auch bestätigt durch zusätzliche NOE-Experimente vom Diastereoisomerengemisch des Acetals ($2r_n, 5r_n, S, S$)-**73** bzw. $trans(S, S)$ -**73** und ($2s_n, 5s_n, S, S$)-**73** bzw. $cis(S, S)$ -**73** (vgl. Abbildung 47).

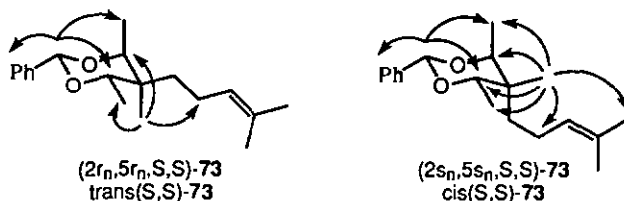


Abbildung 47 Die zwei im Reaktionsgemisch gefundenen Isomere des Acetals $trans(S, S)$ -**73** bzw. $cis(S, S)$ -**73** bei der Umsetzung des Diols (S, S)-**72** mit Benzaldehyd. Die NOE-Effekte, gemessen mittels 1H -NMR (200MHz), sind qualitativ mittels Pfeil eingezeichnet

(S, S)-**73** wurde in 69% in einem $cis/trans$ -Gemisch von 40/60 erhalten beim Umsetzen des Diols (S, S)-**72** mit Benzaldehyd und *para*-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Es sei auch darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Diastereoisomer SS (oder RR) gegenüber dem Diastereoisomer SR (bzw. RS) C3 kein Pseudo-Chiralitätszentrum ist, da dieses zwei identische Substituenten besitzt.

Auftrennung der Enantiomere von **72** mittels GC über eine chirale Phase deutete auf eine Racemisierung während der Reaktion, da - ausgehend vom angereicherten Enantiomer ($ee=74\%$) - ein Enantiomerengemisch von 44.6/55.4 erhalten wurde. Da die Kohlenstoffanzahl des Produktes von 10 auf 12 stieg, müssen zwei Methylgruppen an den Aldehyd (R, S)-**29** addiert haben. Aus diesen experimentellen Resultaten lassen sich zwei mögliche Reaktionsmechanismen vorschlagen:

3.1. Vorschläge des Reaktionsmechanismus

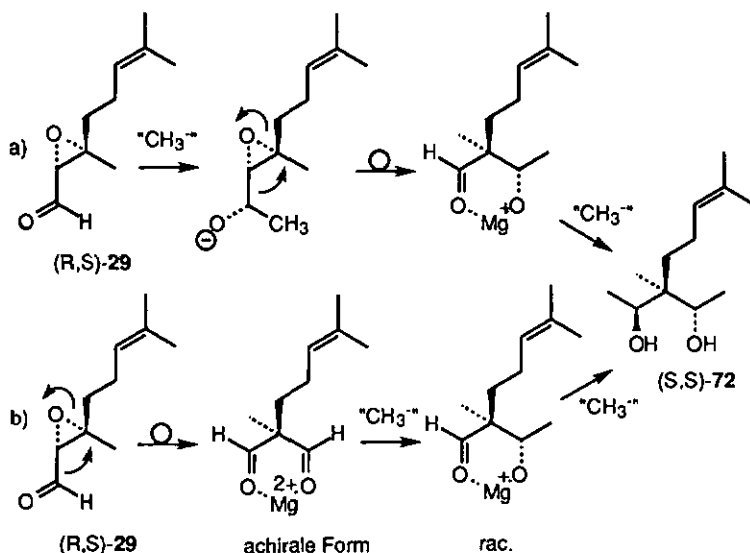


Abbildung 48 Zwei Vorschläge für den Reaktionsmechanismus von Aldehyd (R,S)-29 zum Produkt (S,S)-72. a) Methylierung und anschliessend Umlagerung. b) Umlagerung der Carbonyl-Gruppe und Methylierung der beiden Aldehyde.

Die Reaktionsmechanismen a) und b) in Abbildung 48 unterscheiden sich in der Folge des Reaktionsablaufes. Beim Vorschlag a) geschieht zuerst die Addition der Methylgruppe und dann die Umlagerung. Im Mechanismus b) folgt auf die Pinakol-Umlagerung die Addition der Methylgruppe. Es ist schwierig, angesichts der Racemisierung (ee des Produktes = 11%) eindeutige Rückschlüsse auf den Ablauf des Mechanismus zu machen.

In Hypothese a) kehrt die absolute Konfiguration am trisubstituierten Kohlenstoffatom um, unter Voraussetzung, dass die Umlagerung stereoselektiv erfolgt. Das letzte Zwischenprodukt vor der zweiten Methyl-Addition enthält noch zwei Chiralitätszentren. Das quarternäre Kohlenstoffatom sollte dem ee des Eduktes entsprechen, während die Enantiomerenreinheit am Alkoholat durch die Diastereoselektivität der Grignard-Reaktion bestimmt wird. Die zweite Grignard-Addition verläuft durch die Möglichkeit einer Chelatbildung mit dem Alkoholat und der Carbonyl-Gruppe sicher stereoselektiver. Die Enantiomerenreinheit sollte unter diesen

Voraussetzungen 37% betragen. Bei b) sollte Racemisierung beobachtet werden, da durch die Umlagerung ein achirales Zwischenprodukt entstehen würde.

Aus der Literatur ist die Umlagerung von α,β -Epoxi-Ketonen unter thermischen Bedingungen[112], wie auch unter Katalyse durch Lewis-Säure bekannt[36,113,114]. 1,2-Acyl-Wanderungen unter dem Einfluss verschiedener Lewis-Säuren wurden von Bach et al. untersucht[115]. So lagert das Keton (S,R)-74 mit 0.1 Equivalent $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ in 83% Ausbeute unter 100% Inversion in den Aldehyd (S)-75 um (vgl. Abbildung 49).

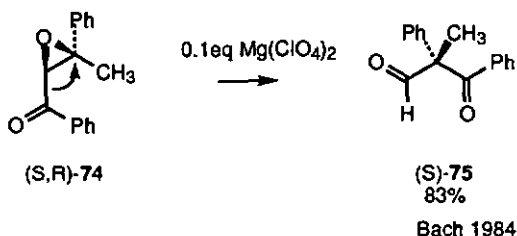


Abbildung 49 Umlagerung von 1,3-Diphenyl-2-buten-1-oneoxid ((S,R)-74) mit $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ unter Inversion[115].

Folgende Untersuchungen gaben weitere Einsichten in den Reaktionsmechanismus (vgl. Abbildung 50): Beim Versuch, ein Gemisch des Alkohols (S,S,S)-30 und (R,S,S)-30 - welche beim Reaktionsmechanismus a) ein postuliertes Zwischenprodukt darstellen - mit 2 Äquivalenten Grignard-Reagens umzusetzen, konnte ebenfalls das Umlagerungsprodukt (S,S)-72 in 33% erhalten werden.

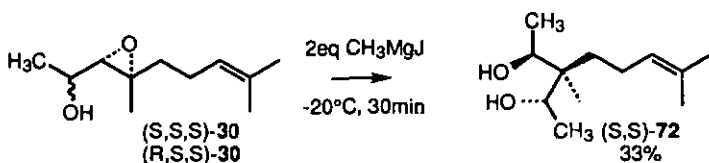


Abbildung 50 Pinakolartige Umlagerung beim Umsetzen eines Gemisches aus (S,S,S)-30 und (R,S,S)-30 mit 2 Äquivalenten Grignard-Verbindung.

Es gibt keinen Grund, warum das Grignard-Reagens nicht mit der Carbonyl-Gruppe reagieren, sondern zuerst eine Umlagerung induzieren sollte, zumal die Methylierung von (R,S)-29 mit CH_3MgBr bekannt ist. Das Methylalkoholat, welches beim Reaktionsmechanismus a) wandert, ist im Gegensatz zur wandernden Gruppe im Fall b) begünstigt, da die partiell positive Ladung der wandernden Gruppe durch das

Alkoholat stabilisiert wird. Dazu unterstützt das Chelat mit dem Magnesium die Wanderung. Die partielle Racemisierung ist mit dem Reaktionsmechanismus a) auch erklärbar. Diese Überlegungen und die Tatsache, dass ein postuliertes Zwischenprodukt (S,S,S)-30 bzw. (R,S,S)-30 unter den gleichen Bedingungen ebenfalls (S,S)-72 bildet, machen den Reaktionsmechanismus a), bei welchem zuerst die Methylierung stattfindet und erst dann die Wanderung abläuft, sehr wahrscheinlich.

3.1.1. Weiterer, erfolgloser Umlagerungsversuch

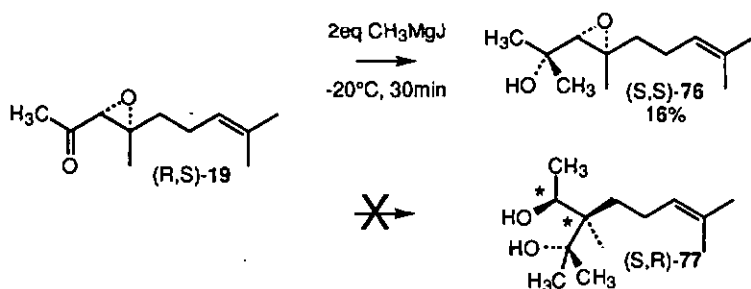


Abbildung 51 Versuch, Keton (R,S)-19 mit Methylmagnesiumbromid zu (S,R)-77 umzusetzen, und isoliertes Produkt (S,S)-76.

Um einen besseren Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurde analog Abbildung 51 versucht, Methylketon (R,S)-19 in das Produkt (S,R)-77 umzusetzen. Falls eine analoge Umlagerung ablaufen sollte, würde man ein Umlagerungsprodukt erhalten, bei dem das tetrasubstituierte Kohlenstoffatom ein Chiralitätszentrum darstellt. Es fand jedoch unter gleichen Bedingungen keine Umlagerung statt, wenn Epoxi-Keton (R,S)-19 mit 2 Äquivalenten Grignard-Verbindung behandelt wird. Das einzige isolierte Produkt war Dimethylalkohol (S,S)-76 in 16%.

4. Vorversuche zur Einführung der Acetat-Seitenkette

Weil im Rahmen des Synthesepplans eine Einführung der Acetat-Seitenkette geplant war, wurden Vorversuche unternommen, um eine solche unter Öffnung des Oxiran-Ringes einzuführen. Es gibt prinzipiell drei verschiedene Varianten, um Epoxide unter Öffnung zu alkylieren; diese sind in Abbildung 52 dargestellt. 1) Das Epoxid ist ein Elektrophil und wird durch einen nukleophilen Angriff selektiv am weniger substituierten Kohlenstoffatom geöffnet. 2) Der Oxiran-Ring wirkt als Vorläufer eines Radikals. Auch hier wird der Oxiran-Ring regioselectiv geöffnet. Die Acetat-Seitenkette kann nun über einen Radikalmechanismus eingeführt werden. 3) Das Epoxid wird geöffnet und dann reduktiv in das Enolat überführt, wobei dieses nun als Nukleophil wirkt. Angriff auf z.B. Bromessigsäure führt ebenfalls zum alkylierten Produkt.

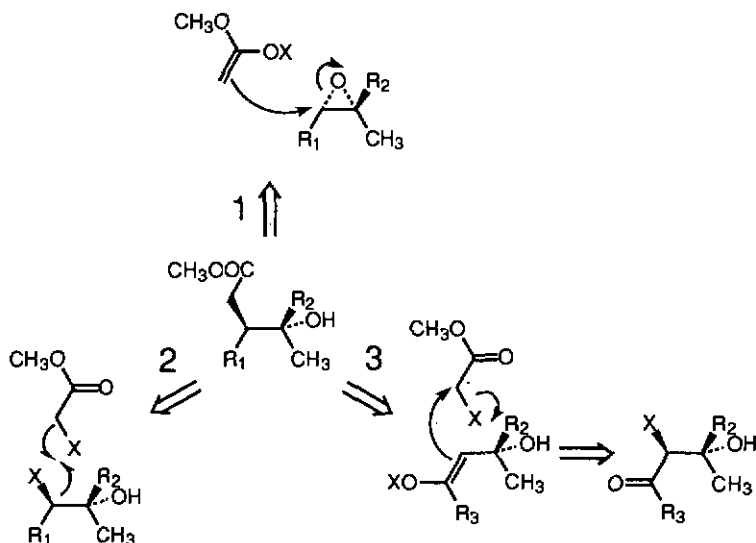


Abbildung 52 Drei verschiedene Varianten zur Einführung der Acetat-Seitenkette, ausgehend vom Epoxid (1), radikalisch (2) oder vom Enolat (3).

4.1. Allgemeines zur Öffnung von Oxiran-Ringen

Epoxide sind gute Vorläufer für eine Reihe anderer funktioneller Gruppen[116], denn sie lassen sich durch Nukleophile leicht öffnen und stellen Vorläufer für 1,2-disubstituierte Verbindungen dar. Die Tatsache, dass Epoxide über Sharpless-Epoxidierungen enantioselektiv synthetisierbar sind, hat die synthetische Bedeutung dieser funktionellen Gruppe noch erweitert.

Die Ringöffnung kann in neutralem, basischem oder saurem Milieu stattfinden; die Anwesenheit einer Säure beschleunigt die Öffnung. In neutralem oder basischem Milieu läuft die Reaktion über einen nukleophilen Angriff auf das neutrale Epoxid gemäss einem S_N2 -Mechanismus. In saurer Lösung scheint der Mechanismus durch eine Aktivierung des Oxiran-Ringes zwischen S_N2 und S_N1 zu liegen, wobei jedoch auch hier die relative Konfiguration durch eine trans-Öffnung erklärt werden kann[116].

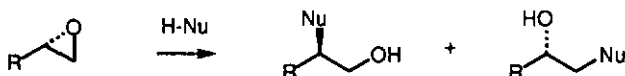


Abbildung 53 Zwei Möglichkeiten der regioisomeren Öffnung von Epoxiden mit Nukleophilen.

Bei asymmetrisch substituierten Epoxiden ist der Angriff durch die Struktur und die Reaktionsbedingungen gegeben. Bei einem monosubstituierten Epoxid kann der Angriff am weniger oder mehr substituierten Zentrum passieren (vgl. Abbildung 53). In neutralem oder basischem Milieu überwiegt der Angriff am sterisch weniger gehinderten Zentrum und ergibt den sekundären Alkohol. Unter sauren Bedingungen jedoch ist die Tendenz für einen nukleophilen Angriff am höher substituierten Kohlenstoff durch die Stabilisierung des Carbokations im Übergangszustand grösser. Es ergibt sich daraus eine Zunahme des primären Alkohols. Die Zunahme des Markovnikov'schen Produktes wird durch Substituenten, welche positive Ladungen stabilisieren können, noch vergrössert.

4.2. Überlegungen zur Einführung der Acetat-Seitenkette mittels Nukleophil (Fall 1)

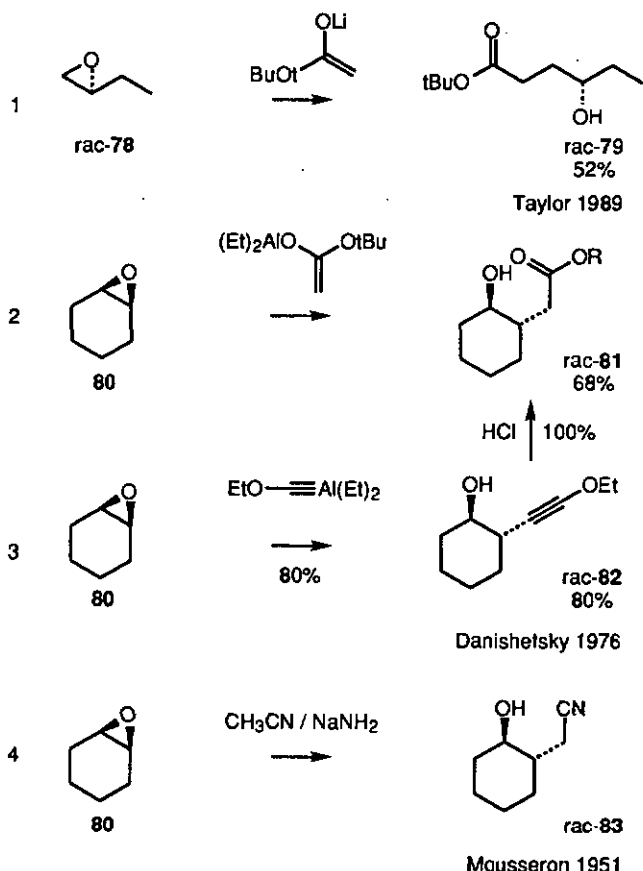


Abbildung 54 Öffnung von Epoxiden welche zu Acetyl-alkylierten Verbindungen führen.

Einführung der Acetat-Seitenkette als Nukleophil ist besonders interessant, da die Einführung direkt durchgeführt werden kann. Abbildung 54 zeigt einige Beispiele aus der Literatur, zum Alkylieren von Oxiranen. Lithiumenolate von Estern (Reaktion 1) alkylieren ungehinderte Epoxide in guten Ausbeuten[117], aber schon bei disubstituierten Epoxiden fallen die Ausbeuten drastisch. Auch Lithiumdianionen von Essigsäure alkylieren monosubstituierte Epoxide in der gleichen Art[118]. Alkylierung von Epoxi-

Cyclohexan (80) mit Lithiumenolaten von Essigsäuretertbutylester ergibt nur in 8% das gewünschte Produkt[119]. Wird das Lithiumenolat jedoch mit Diethylaluminiumchlorid behandelt, so fällt LiCl aus. Dieses Aluminiumenolat öffnet Epoxi-Cyclohexan (88) in wesentlich besseren Ausbeuten (68%) (Reaktion 2). Noch reaktiver ist die Alkylierung mit Ethoxyethylcarbinol. Die daraus entstehende Funktion ist einer Acetylkette äquivalent, welche durch eine nachträgliche Behandlung mit HCl in Methanol erhalten werden kann[119] (Reaktion 3). Auch Acetonitril öffnet Epoxide unter basischen Bedingungen. Das so entstehende Nitril rac-83 ist ebenfalls ein Vorläufer der gewünschten Acetylseitenkette[120] (Reaktion 4).

Metallorganische Verbindungen, wie Grignard-Verbindungen[116], öffnen Epoxide ebenfalls, wobei wegen des Auftretens von Konkurrenzreaktionen der Anwendungsbereich nicht sehr breit ist. CuI als Katalysator bei der Verwendung von Grignard-Verbindungen oder Kuprate[121] in stöchiometrischen Mengen (aus CuCN mit Alkylolithiumverbindungen) erhöhen oft die Ausbeuten der Alkylierung von Oxiranen[122].

4.3. Öffnung von Epoxiden mit Heteroatomen

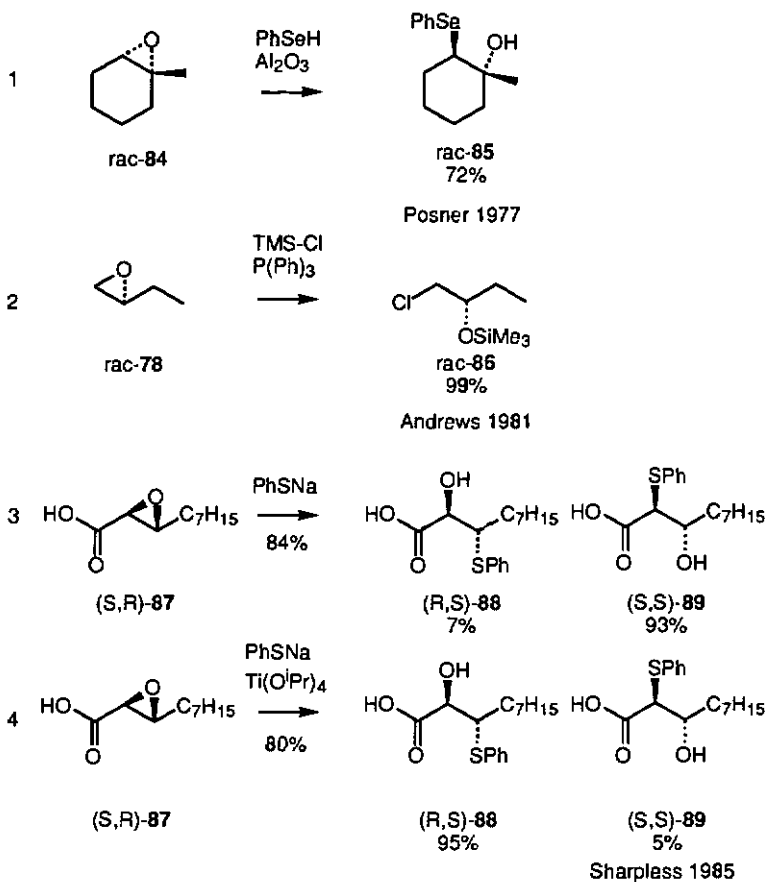


Abbildung 55 Verschiedene aus der Literatur bekannte regioselektive Öffnungen von Epoxiden mit Heteroatomen.

Um die Acetat-Seitenkette radikalisch (Fall 2) oder durch einen nukleophilen Angriff vom Epoxid aus (Fall 3) einführen zu können, muss der Oxiran-Ring durch ein Heteroatom geöffnet werden. Diese 1,2-disubstituierte Verbindung könnte in einem nächsten Schritt alkyliert werden. Es sind in der Literatur verschiedene Nukleophile bekannt, welche Epoxidringe zum Teil regioselektiv öffnen können. Eine Auswahl dieser Additionen ist in Abbildung 55 dargestellt.

Interessant bei der Öffnung von Epoxiden ist die Regioselektivität des Angriffs des Nukleophils. Al_2O_3 -Oberflächen sind Katalysatoren für die Einführung von Alkoholen, Thiolen oder Benzylselenolen[123]. Mit diesen Nukleophilen gedoptes Aluminiumoxid öffnet unsymmetrische Epoxide regioselektiv mit der nukleophilen Einführung am weniger substituierten Epoxid-Kohlenstoff. Der Angriff von Acetat, Phenylthiol oder Phenylselenol auf 1-Epoxi-1-methylcyclohexan (rac-84) ist regiospezifisch an der Stelle 2 und führt in Ausbeuten von 52% bis 72% zum disubstituierten Cyclohexanring rac-85 (Reaktion 1).

TMS-X ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) addiert ebenfalls an Oxirane (Reaktion 2). Laut Andrews et al.[124] führt der Angriff zum primären Halogen, wobei die Regioselektivität von der Art des Epoxides und der Reaktionstemperatur abhängt. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird erhöht, wenn Katalysatoren wie Triphenylphosphin oder tertiäre Amine beigelegt werden. 1-Epoxi-Butan wird mit TMS-Cl in 99% Ausbeute bei -50°C zum primären, geschützten Halohydrin umgesetzt.

Selenolether werden durch Öffnen von Oxiranen mit Selenolen unter Inversion hergestellt und finden breite Anwendung wegen ihrer vielseitigen Derivatisierungen. Selenolether können mit Raney Nickel reduziert werden. So wird ausgehend von Epoxiden der gesättigte Alkohol erhalten[125]. Oxidation von Selenolether ist meistens von einer Elimination gefolgt und führt zum allylischen Alkohol. Sharpless untersuchte die Regioselektivität der Öffnung von Epoxi-Alkoholen[126,127] bzw. -säuren[128] mit Phenylselenol und verschiedenen anderen Nukleophilen unter Einfluss von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Reaktion 3 und 4 (Abbildung 55) zeigt die Regioselektivität beim Umsetzen von Epoxi-Säuren mit Natriumthiolaten. Bei der unkatalysierten Reaktion wird das Epoxid an der α -Stelle geöffnet. So wird in 93% Selektivität aus (S,R)-87 das Regioisomer (S,S)-89 (84% Ausbeute) gebildet. Durch Zugabe von 1.5 Äquivalenten $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ kehrt die Selektivität um, und das Nukleophil addiert an die β -Stelle, wobei in 95% Regioselektivität und einer Ausbeute von 80% (R,S)-88 entsteht (Reaktion 4).

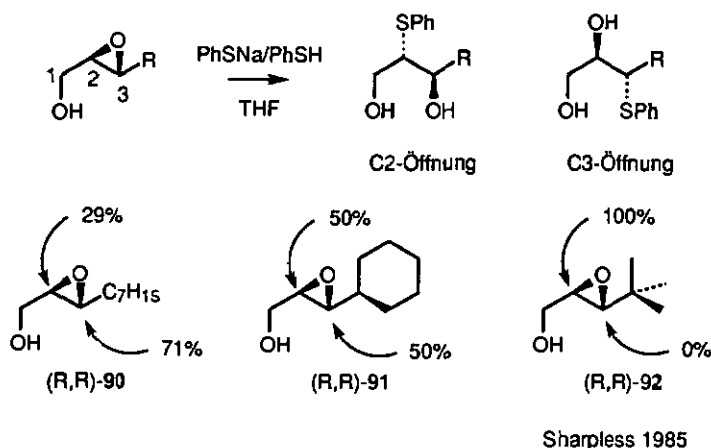


Abbildung 56 Regioselektivität bei der Öffnung verschiedener 2,3-Epoxy-Alkoholen.

Die Regioselektivität der Öffnung von 2,3-Epoxy-Alkoholen ist derjenigen von 2,3-Epoxy-Säuren ähnlich. Mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -katalysierte nukleophile Additionen geschehen in einer Selektivität von 90% bis 100% an der Stelle C3[126]. Die Regioselektivität nichtkatalysierter Öffnungen von 2,3-Epoxy-Alkoholen nimmt mit der sterischen Hinderung zu (vgl. Abbildung 56)[127]. Ungehinderte, langkettige Alkohole wie (R,R)-90 werden in 71% an der Stelle C-3 geöffnet. Der an der Stelle C4-disubstituierte Alkohol (R,R)-91 wird mit Phenylselenol in einer Selektivität von 50/50 geöffnet. Nur C2-Öffnung erhält man, wenn wie bei (R,R)-92 eine tert-Butylgruppe den Angriff an C3 hindert.

4.3.1. Öffnung des Oxiran-Ringes von Epoxi-Geraniol (S,S)-27

Die Öffnung des Epoxides von Epoxi-Geraniol (S,S)-27 ist bekannt. Die Ringöffnung geschieht am höchstsubstituierten Kohlenstoffatom beim Umsetzen von rac-27 mit TMS-OTf (Abbildung 57)[129]. In Anwesenheit einer Base eliminiert das Triflat sofort zum allylischen Silylether.

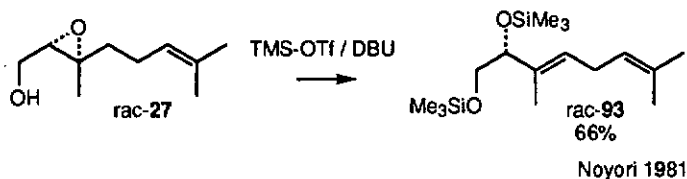


Abbildung 57 Öffnung von Epoxi-Geraniol (**rac-27**) mit Trimethylsilyltriflat und Elimination in Anwesenheit einer Base.

Red-al reduziert an C2 in 95% Ausbeute, wodurch ausschliesslich das 1,3-Diol entsteht[130]. In einem Verhältnis von 87/13 entsteht das 1,2-Diol bei der Reduktion von Epoxi-Geraniol mit Lithiumborhydrid in Anwesenheit von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ [131]. Die säurekatalysierte Hydrolyse und auch die enzymatisch katalysierte Wasseranlagerung wurde unter 2.2.2. bzw. 2.2.4. schon besprochen.

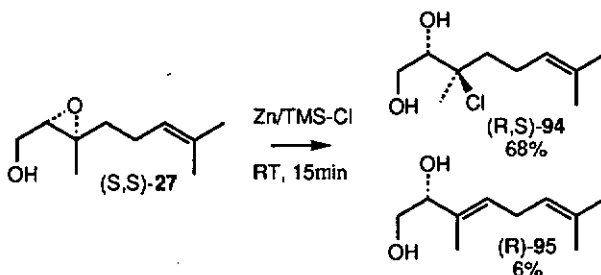


Abbildung 58 Synthese des Halohydrins (**(R,S)-94**) und Eliminationsprodukt (**(S)-95**).

Wird Epoxi-Geraniol (**(S,S)-27**) mit **TMS-Cl** und **Zn** behandelt, so wird der Oxiran-Ring schon nach 15min geöffnet (vgl. Abbildung 58). Der nukleophile Angriff des Halogens ist regiospezifisch und geschieht nur an C3. Es konnte 68% des kristallinen Halohydrins (**(R,S)-94**) und 6% des Eliminationsprodukts (**(S)-95**) isoliert werden. In Analogie zur Öffnung von Epoxi-Geraniol **rac-27** mit **TMS-OTf**[129] ist auch in unserem Fall die Elimination in Richtung der Alkylkette. Auch beim Behandeln des Ketons (**(R,S)-19**) oder der α,β -ungesättigten Nitroverbindung (**(S,S)-61**) mit **TMS-Cl** konnten Spuren des 1,4-Diens festgestellt werden, obwohl in beiden Fällen ein konjugiertes System entstehen würde.

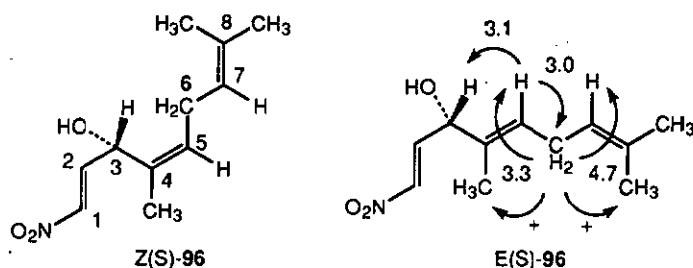


Abbildung 59 Mögliche Isomere von (S)-96 und quantitative NO-Effekte (200MHz).

Typisch für diese 1,4-Diene ist das Triplett im ^1H -NMR bei ca. 2.7ppm, welches dem Signal der CH_2 -Gruppe zwischen beiden Doppelbindungen entspricht. Die Z/E-Isomerie wurde beim Dien (S)-96 untersucht. Aus dem NO-Effekt von $\text{HC}(5)$ mit $\text{HC}(3)$ von 3.1% ist die Konfiguration festgelegt (vgl. Abbildung 59). Beim Z-Isomer wäre dieser Effekt nicht zu sehen, dafür sollte eine Wechselwirkung zwischen $\text{H}_2\text{C}(6)$ und $\text{HC}(3)$ zu sehen sein, was nicht der Fall ist. $\text{H}_2\text{C}(6)$ zeigt einen NO-Effekt mit den olefinischen Methylgruppen. Die Signale sind überlagert, so dass die Methylgruppen nicht eindeutig zugeordnet werden können.

Analog einer Vorschrift von Sharpless et al.[127] wurde Epoxi-Geraniol mit Diphenyldiselenid unter reduktiven Bedingungen geöffnet. Die Öffnung in Abwesenheit des $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ geschieht wie vermutet selektiv an der weniger gehinderten Position C2. So konnte Epoxi-Geraniol in 72% Ausbeute zum Phenylselenether (R,S)-97 umgesetzt werden (vgl. Abbildung 60).

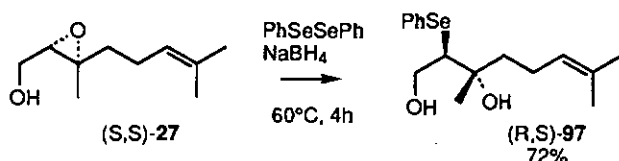


Abbildung 60 Öffnung des Oxiran-Ringes von Epoxi-Geraniol ((S,S)-27) selektiv an C2.

4.4. Überlegungen zur radikalischen Einführung der Acetat-Seitenkette (Fall 2)

(R,S)-**97** ist ein guter Vorläufer, um die Acetat-Seitenkette einzuführen. Über homolytische Spaltung der C-Se-Bindung könnte analog Fall 2 die Alkylierung radikalisch stattfinden. Aus der Literatur sind Alkylierungen von α -Selen-Ketonen durch Radikalreaktionen bekannt. Abbildung 61 zeigt die Alkylierung von rac(S,R)-**98** zu einem Diastereoisomergemisch aus rac(S,R)-**99** und rac(R,R)-**99**[132]. Analog dazu wird rac-**100** ebenfalls mit einem Tributyl-Zinn-Derivat umgesetzt, wobei das 1,4-Diketon rac-**101** in 82% entsteht[133].

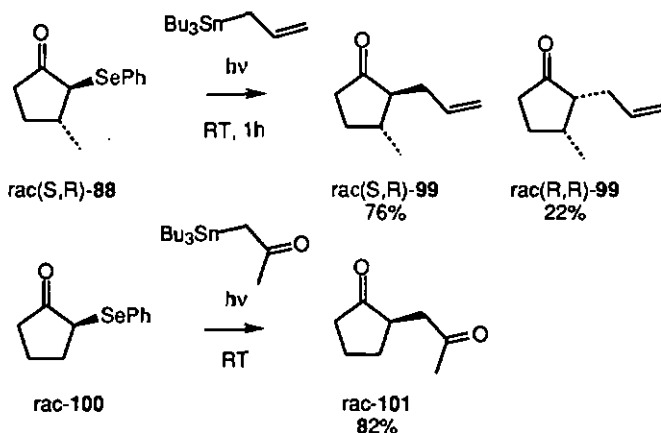


Abbildung 61 Radikalische Substitution von α -Ketoseleloverbindungen mit Alkylzinnverbindungen.

Wie in Abbildung 62 dargestellt, sollte analog zu obgenannten Radikalreaktionen eine Alkylierung des Aldehydes (S,S)-**103** möglich sein, welcher durch eine Oxidation des primären Alkohols (R,S)-**97** hergestellt werden könnte. Einführung einer Allylfunktion und Oxidation der Doppelbindungen durch z.B. Ozonolyse könnte zur bekannten Disäure (S,S)-**17** führen. Falls die Diastereoselektivität der Alkylierung schlecht ist, könnten auf diese Weise, durch Trennung der Isomeren, alle Dia- und Enantiomere von **17** hergestellt werden.

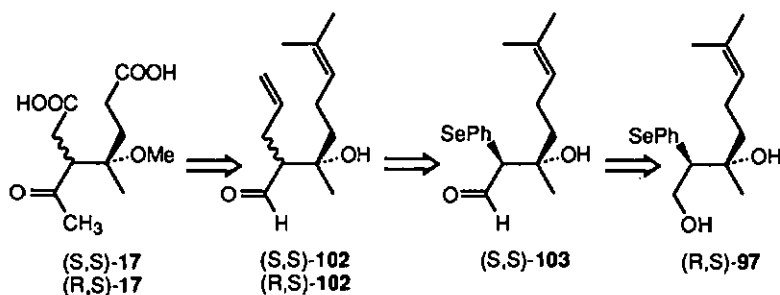


Abbildung 62 Retrosynthese zur radikalischen Einführung der Acetat-Seitenkette

4.5. Vorversuche zur Einführung der Acetat-Seitenkette mittels Elektrophil (Fall 3)

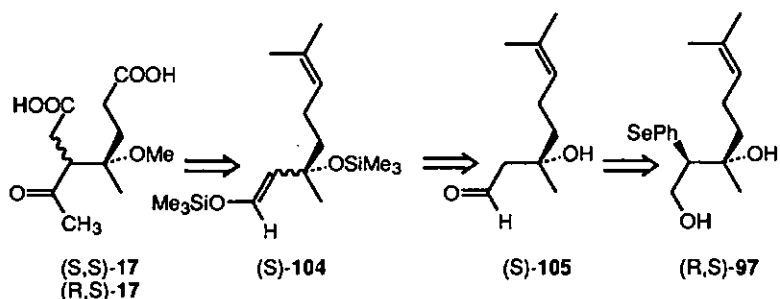


Abbildung 63 Retrosynthese von (S,S)-17 bzw. (R,S)-17 durch Addition eines Elektrophils an (S)-104 (Fall 3).

Ebenfalls zu (S,S)-17 bzw. (R,S)-17 sollte man gelangen, wenn der Aldehyd (S)-105 oder Silylenolether (S)-104 alkyliert werden (vgl. Abbildung 63). Umsetzen dieser Nukleophile mit Halogenverbindungen würde die Acetat-Seitenkette oder einen Vorläufer davon (z.B. 1-Bromo-3-Methyl-2-buten) einführen. Nachstehend werden eine Synthese von (S)-105, ausgehend von (R,S)-97, und ein Vorversuch der Synthese von (S)-104, ausgehend vom Aldehyd (R,S)-29 präsentiert:

4.S.1. Synthese des Aldehydes (S)-10S

Die Synthese von (S)-10S ist in der Literatur bekannt und in Abbildung 64 dargestellt. Regioselektive Reduktion von Epoxi-Geraniol mit Red-Al[130] und Oxidation des primären Alkohols mit O_2 in Anwesenheit von PtO_2 [134] oder mit Pyridiniumfluorochromat[135] ergibt über zwei Stufen den Aldehyd (S)-10S.

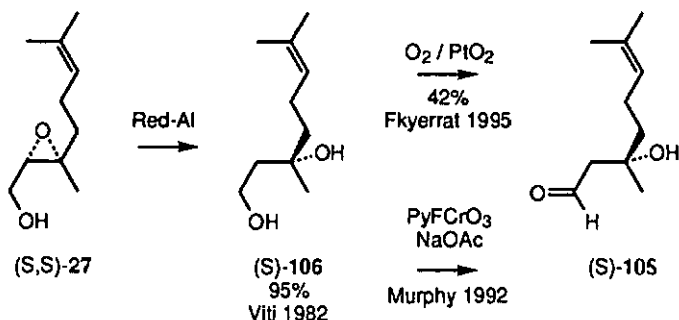


Abbildung 64 Synthese von (S)-10S, ausgehend von Epoxi-Geraniol ((S,S)-27).

Da die Verbindung (R,S)-97 zur Hand war und es bekannt ist, dass oxidierte Selenverbindungen spontan eliminieren, wurde eine Synthese von (S)-10S, ausgehend von (R,S)-97 in Betracht gezogen. Da eine Elimination gegen den tetrasubstituierten Kohlenstoff nicht möglich ist, sollte Eliminierung von Phenylselenhydroxid ausschliesslich Aldehyd (S)-10S ergeben.

Bei der Synthese des Aldehydes (S)-10S wurden folgende Beobachtungen gemacht: Ausgehend von der Selenverbindung (R,S)-97 konnte der gewünschte Aldehyd in 10% erhalten werden. In weit grösseren Ausbeuten jedoch wurde die Verbindung (S,S)-103 und (R,S)-103 in einem Diastereomerenverhältnis von 50/50 gebildet. Ebenfalls konnte in 2% das Eliminationsprodukt 107 isoliert werden. Die mögliche Bildung der zwei Produkte ist in Abbildung 65 dargestellt.

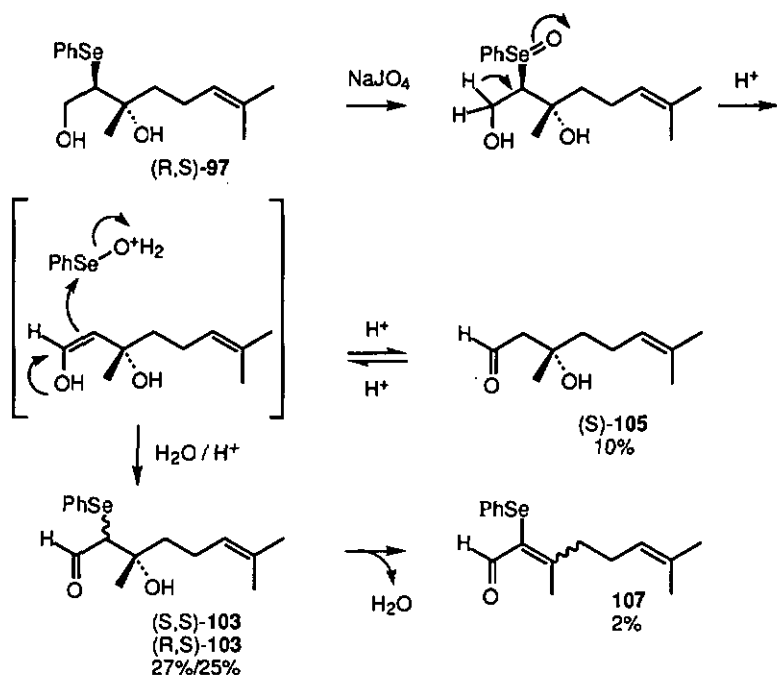


Abbildung 65 Möglicher Reaktionsmechanismus, um von (R,S)-97 zu den drei isolierten Produkten (S)-105, 103 und 107 zu gelangen.

Beim Erwärmen des Selenoxides in Anwesenheit einer Base wurde PhSe-OH eliminiert und das Enolat gebildet. Dieses reaktive Teilchen hat nun zwei Möglichkeiten weiterzureagieren: a) Tautomerisierung führt zum Aldehyd (S)-105, welcher nicht mehr weiterreagieren kann. b) Durch die Elimination befindet sich das gebildete Phenylhydroxiselenid noch in der Nähe der Enolverbindung. Protonierung aktiviert diese Spezies gegenüber einem nukleophilen Angriff des reaktiven Enolates. Addition führt unter Abgang von Wasser zum Selenolether (S,S)-103 (R,S)-103 in einem Diastereoisomerenverhältnis von 1/1. Bei Anwesenheit einer Base kann an der α -Stellung deprotoniert werden, da dieses Proton durch die Funktionalisierung noch azider wird. Eliminierung von Wasser führt dann zum α,β -ungesättigten Aldehyd 107.

Die Resultate zeigen, dass eine Synthese von (S)-105 prinzipiell über diesen Weg möglich ist. Der Addition von Phenylselenhydroxid könnte vorgebeugt werden, wenn ein Überschuss eines Elektrophils zur Lösung gegeben würde. Das gebildete Enolat könnte somit direkt abgefangen werden.

4.5.2. Versuch der Synthese des Silylenolethers (S)-104

Da der Aldehyd (S)-10S als Vorläufer des Silylenolethers (S)-104 in Ausbeuten von nur 7.2% (ausgehend von Epoxi-Geraniol (S,S)-27) synthetisiert werden konnte, wurde eine Synthese des Silylenolethers (S)-104 auf eine andere Art in Betracht gezogen. Epoxi-Aldehyd (R,S)-29 wäre ein Vorläufer von (S)-104, wenn die Carbonyl-Gruppe reduziert und gleichzeitig unter diesen Bedingungen das Oxiran geöffnet würde (vgl. Abbildung 66).

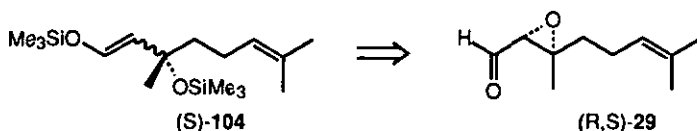


Abbildung 66 Retrosynthese des Silylenolethers (S)-104 unter reduktiven Bedingungen

Die Bildung von Silylenolether unter reduktiven Bedingungen ist in der Literatur bekannt:

Bei disubstituierten Ketonen ist es oft schwierig, selektiv nur ein Regioisomeres herzustellen. Zwar gibt es Präferenzen, indem bei hohen Temperaturen der thermodynamisch stabilere, unter kinetischen Bedingungen der kinetische Silylenolether gebildet wird. Eine elegante Art, selektiv nur in einer Richtung den Silylenolether zu bilden, ist in Abbildung 67 dargestellt.

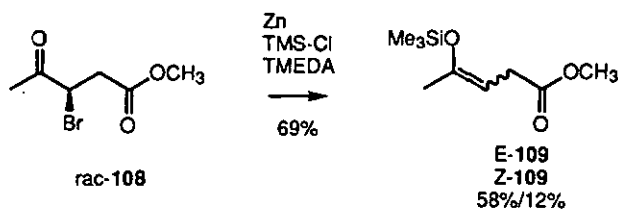


Abbildung 67 Bildung des Silylenolethers 109, ausgehend von 3-Bromävalinsäure (rac-108) unter reduktiven Bedingungen.

Wird 3-Bromävalinsäure (rac-108) mit Zn und TMS-Cl umgesetzt, so kann nach Aufbereitung mit TMEDA in fast quantitativen Rohausbeuten das Produkt 109 isoliert

werden[19]. Das Z/E-Verhältnis liegt bei 5/1. Auf die gleiche Art entsteht der Silylenolether von Campher[136,137] oder von Geraniolderivaten[138].

Da bei der Bildung des Silylenolethers aus α -Bromoketonen eine Reduktion stattfindet, stellt sich die Frage nach dem Reaktionsmechanismus. Im Prinzip stehen zwei mögliche Wege zur Diskussion. Die Reduktion kann an der Carbonyl-Gruppe stattfinden, oder Zn kann das Halogen reduzieren. Beide Reduktionen sind in der Literatur bekannt:

Reduktionen von Carbonyl-Verbindungen zum korrespondierenden Alkan sind als Clemmensen-Reduktionen bekannt, wobei die reduzierende Spezies ein Amalgam aus Zn/Hg ist (Reaktionsmechanismus[139]). Aber auch aktiviertes Zn unter sauren Bedingungen ist schon alleine wirksam. Keto-Stereoeide werden mit Zn in AcOAc zum Alkan reduziert[140]. Da bei der Reduktion von Androstan-3,17-dion 17 β -Acetoxyandrostan isoliert werden konnte[140], ist eine Zwischenstufe auf dem Oxidationsniveau Alkohol abfangbar. Auch Halogene können mit Zn reduziert werden, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit von Cl nach Br zunimmt[141]. Es lassen sich somit grundsätzlich zwei verschiedene Reaktionsmechanismen vorschlagen, um von α -bromierten Carbonyl-Verbindungen zum korrespondierenden Silylenolether zu gelangen. Diese sind in Abbildung 68 dargestellt. Bei beiden Vorschlägen wird davon ausgegangen, dass nach der Anlagerung eines ersten Elektrons eine chemische Reaktion zur Stabilisierung stattfindet. In einem zweiten Schritt wird dann das zweite Elektron übertragen.

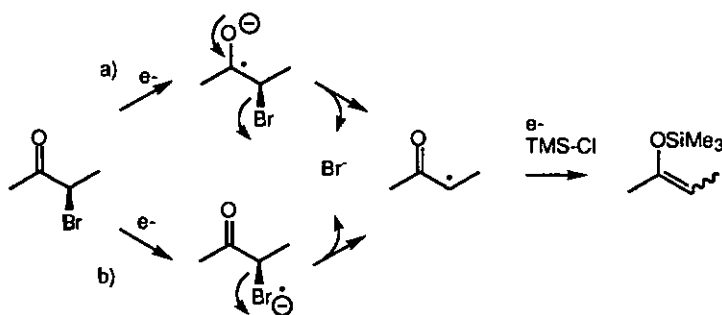


Abbildung 68 Zwei verschiedene Reaktionsmechanismen zur Darstellung von Silylenolethern, ausgehend von α -Bromverbindungen. a) Reduktion der Carbonyl-Gruppe b) Reduktion des Halogens.

Beim Vorschlag a) wird die Carbonyl-Gruppe durch Zn reduziert. Nach Anlagerung eines Elektrons stabilisiert sich dieses Zwischenprodukt durch Abgang von Br^- , wobei ein Allylsystem entsteht. Das gleiche Allylsystem wird erhalten, wenn die

Reduktion am Halogen stattfindet. Auch hier wird das Allylsystem durch den Abgang von Br⁻ gebildet. Anlagerung eines weiteren Elektrons und Silylierung des Enolates führt zum Silylenolether.

Es schien möglich, Silylenolether über einen Mechanismus analog a) auch ausgehend von α,β -Epoxi-Aldehyde zu erhalten, denn der Oxiran-Ring ist durch die Ringspannung eine gute Abgangsgruppe. Der Mechanismus, welcher zur Bildung von (S)-104 führen könnte, ist in Abbildung 69 dargestellt. Anlagerung des ersten Elektrons reduziert die Carbonyl-Gruppe. Öffnung des Epoxides führt zum allylischen System, welches nach Anlagerung eines weiteren Elektrons silyliert werden kann.

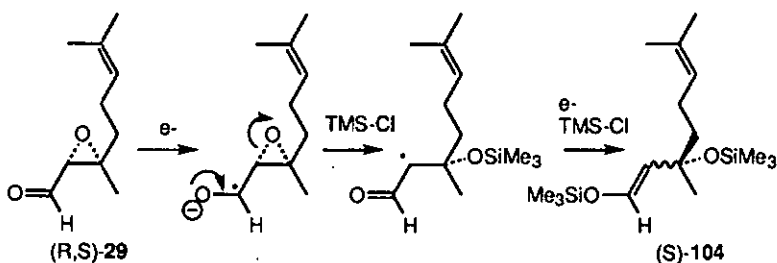


Abbildung 69 Möglicher Reaktionsmechanismus bei der Bildung von (S)-104, ausgehend vom Aldehyd (R,S)-29, unter dem Einfluss von Zn und TMS-Cl.

5. Prins-Reaktionen

5.1. Eine unerwartete Prins-Reaktion

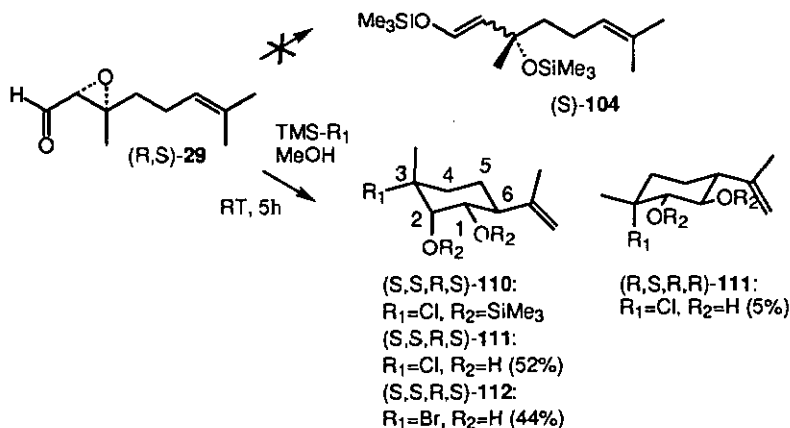


Abbildung 70 Cyclisierung des Aldehydes (R,S)-29 zum tetrasubstituierten Cyclohexanring (S,S,R,S)-110. Aufarbeitung des cyclisierten Produktes mit Methanol und Wasser führt direkt zum Diol (S,S,R,S)-111 und (R,S,R,R)-111.

Beim Umsetzen von 500mg (R,S)-29 mit TMS-Cl, Zn in THF konnten nach Aufarbeitung mit TMEDA und Säulenchreinigung 170mg eines weissen, kristallinen Produktes erhalten werden (vgl. Abbildung 70). Wie erwartet zeigte das ¹H-NMR zwei Trimethylsilylgruppen. Auch zwei olefinische Protonen waren bei 4.82ppm und 4.73ppm sichtbar. Die Singulets bei 1.71ppm und 1.61ppm sind typisch für zwei Methylgruppen, hingegen fehlte das Signal der dritten Methylgruppe. Dem ¹³C-NMR konnte entnommen werden, dass nur eine Doppelbindung vorhanden war und dass drei C-Atome an Heteroatome gebunden sein mussten (79.9ppm, 73.4ppm, 70.8ppm). Die Molekularmasse (348 und 350) des Produktes entsprach den erwarteten 314g/mol plus Cl. HETCOR- und APT-Experimente zeigten, dass die Doppelbindung endständig war. Auf Grund der Kopplungen, wie sie im long-range-HETCOR-Experiment zwischen HC(2) mit C1 und C3 sichtbar waren, mussten die Kohlenstoffe, welche ein Heteroatom tragen, miteinander verbunden sein. Das APT-Spektrum zeigte, dass C3 tertiär war. HC(6) koppelte mit C1, C7 der Isopropenyl-Gruppe und mit einem sekundären Kohlenstoff, durch welche die Substitution an C6 bestimmt war. Schliesslich führten die

long-range-Kopplungen auf den 6er-Ring. Alle diese Hinweise machten die Struktur (S,S,R,S)-110 sehr wahrscheinlich.

Durch Aufarbeitung der Cyclisierungsreaktion mit Methanol und HCl wurden die Silylethergruppen direkt gespalten und wurde das Diol (S,S,R,S)-111 erhalten. Die relative Konfiguration der Substituenten am Cyclohexanring konnte an C1, C2 und C6 aus den Kopplungskonstanten des $^1\text{H-NMR}$ von (S,S,R,S)-111 bestimmt werden. Die relative Konfiguration an C3 und den endgültigen Strukturbeweis lieferte eine Röntgenstrukturanalyse des Diols (S,S,R,S)-111, welche in Abbildung 71 dargestellt ist.

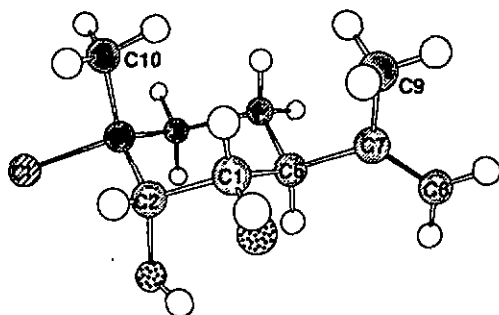


Abbildung 71 Röntgenstruktur des Diols (S,S,R,S)-111.

Die Röntgenstrukturanalyse zeigte auch, dass die Doppelbindung der Isopropenylgruppe in cis-Konformation zu HC(6) steht. Des weiteren konnte eine intermolekulare Wasserstoffbrücke von HOC(1) mit einem Nachbarmolekül beobachtet werden. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ist jedoch nicht vorhanden.

Bei sorgfältiger Trennung des Reaktionsgemisches konnte das Diastereoisomer (R,S,R,R)-111 isoliert werden. Die Inversion der Konfiguration an C1 und C6 bewirkt die Umklappung des Sessels. Dadurch befinden sich alle Substituenten equatorial, und nur das Chloratom steht axial. Dies konnte aus der Röntgenstrukturanalyse von (R,S,R,R)-111 bestimmt werden (vgl. Abbildung 72). Auch hier zeigt sich eine intermolekulare, aber keine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen HOC(2) und einem Nachbarmolekül. Erstaunlich ist die Konformationsumkehr. Beim Diastereoisomeren (S,S,R,S)-111 liegen HC(6) und die Doppelbindung syn planar, während beim Diastereoisomeren (R,S,R,R)-111 die Doppelbindung und HC(6) antiperiplanar liegen. Die chromatographische Trennung ergab 52% von (S,S,R,S)-111, und 5% von (R,S,R,R)-111 was einem Diastereomerenverhältnis von 91/9 entspricht.

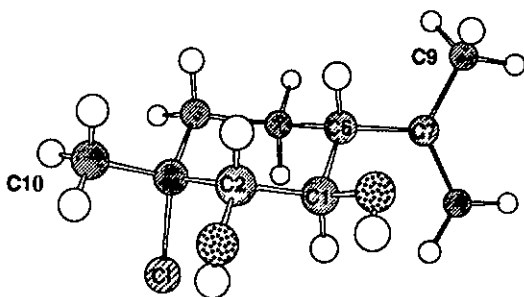


Abbildung 72 Röntgenstruktur des Diols (R,S,R,R)-111.

Reaktion mit nur einem Äquivalent TMS-Cl führte nicht zur totalen Umsetzung. Durch Isolation der Zwischenprodukte mittels Säulenchromatographie konnten diese charakterisiert werden (vgl. Abbildung 73).

Die Cyclisierung von (R,S)-29 wird auch von TMS-Br und Zn katalysiert, wobei wie vermutet Br addiert. Die Ausbeuten sind in der gleichen Größenordnung (44%), jedoch konnte nur das Diol (S,S,R,S)-112 isoliert werden. Im Gegensatz zu den Diolen (S,S,R,S)-111 und (R,S,R,R)-111 ist (S,S,R,S)-112 bei RT nicht stabil. Nach einem Monat war (S,S,R,S)-112 komplett zersetzt (Elimination von HBr ?).

5.1.1. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus

Verfolgen der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie ergibt einige Hinweise über den Verlauf der Reaktion (vgl. Abbildung 73). Gleich nach Zugabe des Aldehydes (R,S)-29 kann das Auftreten eines "spots" bei $R_f=0.59$ beobachtet werden. Dieser "spot" entspricht dem geöffneten und silylierten Oxiran-Ring. Es ist verständlich, dass das Epoxid in einem ersten Schritt geöffnet werden muss, denn nur so können sich die trans stehende Carbonyl-Gruppe und die Doppelbindung nähern. Chlor greift wie bei Epoxi-Geraniol am höchst substituierten C-Atom an. Beim weiteren Verlauf der Reaktion wird eine Zunahme der zwei "spots" bei 0.67 und 0.72 beobachtet. Diese "spots" sind auf die mono- und disilylierten Cyclisationsprodukte (S,S,R,S)-113 und (S,S,R,S)-110 zurückzuführen, welche durch eine Prins-Reaktion des Aldehydes (S,R)-114 entstanden sind. Diese kann konzertiert oder über ein Carbokation verlaufen. Auf die Frage, in welcher Art die Prins-Cyclisierung stattfindet, wird unter 5.6.1. genauer eingegangen. Aufarbeitung des Produktes (S,S,R,S)-113 bzw. (S,S,R,S)-110 mit Methanol in

Anwesenheit von Wasser oder HCl schützt den Silylether und führt zum Produkt (S,S,R,S)-111.

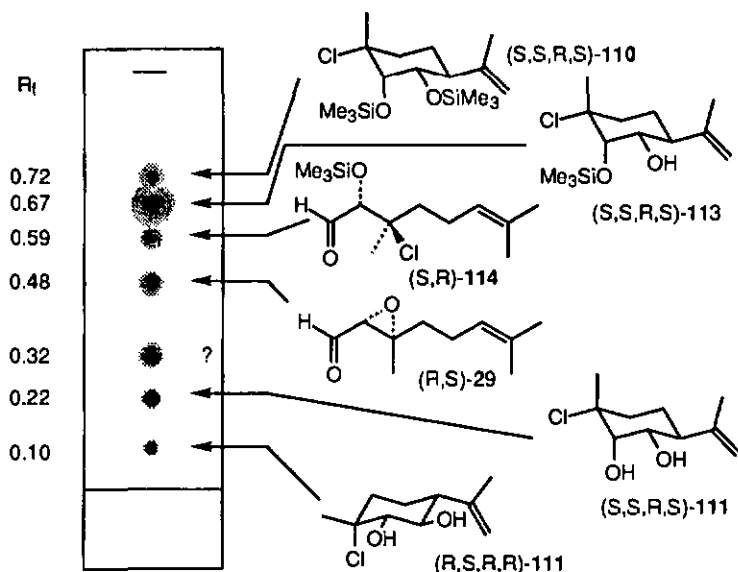


Abbildung 73 Dünnschichtchromatographie der Cyclisierung des Aldehydes (R,S)-29 mit 1eq TMS-Cl und 0.5eq Zn nach 3.5h, Laufmittel Hex/EtOAc = 2/1. Alle aufgeführten Produkte wurden säulenchromatographisch getrennt und charakterisiert.

5.2. Derivatisierung des Diols (S,S,R,S)-111.

Diese Cyclisierung eröffnet den Zugang zu einem chiralen Baustein, welcher als Ausgangsmaterial für die Synthese von verschiedenen, zum Teil biologisch aktiven Naturstoffen verwendet werden könnte[142-145]. Um die chemische Reaktivität des neuen Produktes (S,S,R,S)-111 zu testen, wurden verschiedene Derivatisierungen durchgeführt (vgl. Abbildung 74):

Veresterung der Diole mit AcOAc und TEA als Base führte in 76% zu monoacetyliertem Produkt (S,S,R,S)-115 und in 16% zu (S,S,R,S)-116. Eliel et al. studierten Acetylierungen von equatorial und axial stehenden Alkoholfunktionen an Cyclohexanringen[146]. Es zeigte sich eine generelle Tendenz einer schnelleren Acetylierung der equatorialen Hydroxigruppe gegenüber der axialen. Wird die Acetylierungsgeschwindigkeit von trans-2-Isopropyl- mit derjenigen von trans-3-

Isopropyl-cyclohexanol verglichen, was den Konfigurationen der Hydroxigruppen an den Stellen C1 bzw. C2 gegenüber der Isopropenylgruppe entspricht, so ist die Geschwindigkeit des equatorialen Alkohols 3mal höher. Unsere Beobachtungen entsprechen diesen kinetischen Daten, bei denen die Acetylierungsgeschwindigkeit der equatorialen Hydroxigruppe höher ist. Es konnte auf diese Weise ein tetrasubstituierter enantiomer angereicherter Cyclohexanring in nur 4 Stufen und einer Ausbeute von 31%, ausgehend von käuflichem Geraniol, synthetisiert werden.

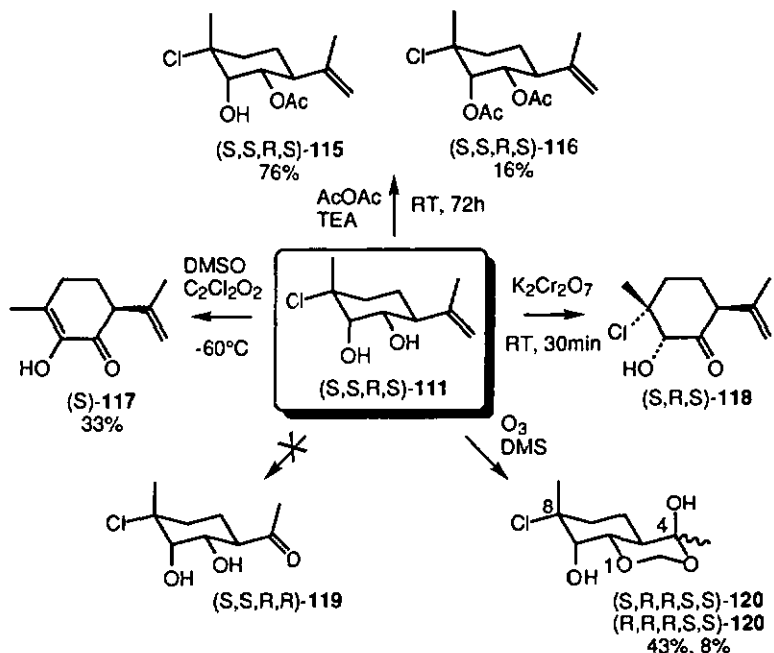


Abbildung 74 Derivatisierung des Diols (S,S,R,S)-111.

Ebenfalls reagiert die equatorial stehende Hydroxigruppe bei Oxidationen schneller. Beim Oxidieren von (S,S,R,S)-111 nach Swern mit (CClO)₂ konnte die Verbindung (S)-117 nach säulenchromatographischer Reinigung mit anschließender Sublimation in 33% erhalten werden. Es zeigte sich, dass unter basischen Bedingungen das Zwischenprodukt (S,R,S)-118 HCl eliminiert und zum α,β -ungesättigten Keton weiterreagiert.

Um das Zwischenprodukt (S,R,S)-118 zu isolieren, wurde die Oxidation unter sauren Bedingungen durchgeführt. Es gelang, ein Gemisch des oxidierten Produktes

(S,R,S)-118 und dessen Eliminationsprodukt (S)-117 als Gemisch zu isolieren. Auch säulenchromatographische Trennung führte nicht zu reinem Produkt (S,R,S)-118, da sich dieses auf der Säule zersetzt. 2-dimensionale Dünnschichtchromatographie zeigte diese Zersetzung von (S,R,S)-118 zu (S)-117.

Die endständige Doppelbindung kann auf verschiedene Weise derivatisiert werden. Ozonolyse würde zum Keton führen, welches durch Reduktion zur Hydroxi-Funktion führen würde, wobei ein weiteres chirales Zentrum eingeführt werden könnte. Wittig-Reaktion würde die C-Kette an dieser Stelle verlängern.

Ozonolyse des Diols (S,S,R,S)-111 und reduktive Aufarbeitung mit DMS ergab jedoch nicht das gewünschte Keton (S,S,R,R)-119. Aus einem Ansatz von 205mg konnten 101mg von einem Diastereoisomer und 19mg vom anderen isoliert werden. Das ^1H -NMR zeigte, dass der 6er-Ring vorhanden war, da dieses dem ^1H -NMR von (S,S,R,S)-111 sehr ähnelte. Die zwei Methylgruppen waren ebenfalls vorhanden. Bei 5.19ppm und 5.16ppm war ein AB-System aus zwei Singulets der Intensität von je 1H zu sehen. Das ^{13}C -Spektrum zeigte 10 Kohlenstoffatome. Aus einem DEPT 135-Spektrum konnte abgeleitet werden, dass 2 CH_3 , 3 CH_2 , 3 CH vorhanden sind. Der Vergleich mit dem ^{13}C -Spektrum ergab, dass zusätzlich noch 2 quarternäre C-Atome im Produkt auftraten. Im Bereich von 90-120ppm wurden 2 Signale beobachtet. Ein quarternäres C-Atom hatte eine chem. Verschiebung von 112.1ppm, eine CH_2 -Einheit von 94.7ppm. Chemische Verschiebungen von Acetalen und Ketalen sind in diesem Bereich. Ein HETCOR-Experiment zeigte einen Kreuzpeak bei 94.7 mit den Signalen des AB-Systems bei 5.19ppm bzw. 5.16ppm, das wahrscheinlich einem Formaldehydacetal zugeschrieben werden kann. Das CI-MS wies auf das Vorhandensein von Cl hin, da die Signale bei 270/272 und 253/255 Isotopenpeaks im Verhältnis von 100/31, 100/40 zeigen. Erstaunlich ist jedoch, dass der intensivste Peak bei 270 erscheint. Da die Massendifferenz von 270 zum Molekulargewicht 34 beträgt, könnte das Erscheinen dieses Peaks durch eine Anlagerung von zwei NH_3 an das Diol erklärt werden[147]. Ein weiterer Peak liegt bei 253. Dieses Signal könnte durch eine Substitution der Hydroxigruppe des Hemiacetals mit " NH_2 " und Addition von NH_4^+ erklärt werden. Eine dritte Gruppe von Peaks ist bei 236 bzw. 238 zu sehen, was dem Molekulargewicht von (R,R,R,S,S)-120 bzw. (S,R,R,S,S)-120 entsprechen würde. Die Intensitäten sind jedoch <1%. Obwohl keine eindeutige Erklärung für das Erscheinen des intensivsten Peaks des MS gefunden werden konnte, betrachten wir die Struktur (R,R,R,S,S)-120 bzw. (S,R,R,S,S)-120 durch das Übereinstimmen mit den ^1H -, ^{13}C -NMR-Experimenten und den weiteren Experimenten wie APT, HETCOR und Entkopplungsexperimenten als gesichert.

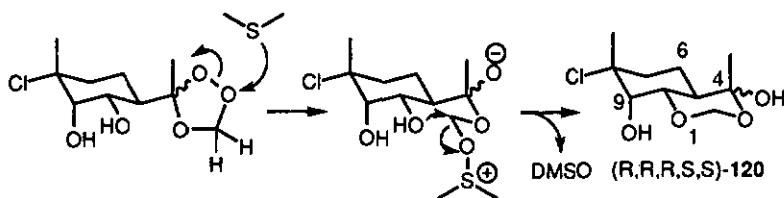


Abbildung 75 Möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung des Acetals (R,R,R,S,S)-120.

Ein möglicher Mechanismus für die Bildung von (R,R,R,S,S)-120 aus dem Ozonid ist in Abbildung 75 dargestellt. Das Ozonid wird durch DMS reduziert. Es wird jedoch nicht das Keton gebildet, sondern durch einen nucleophilen Angriff der Hydroxyl-Gruppe entsteht das Acetal in einem Diastereomerenverhältnis von 4/16. Die relative Konfiguration der Diastereomere wurde nicht bestimmt.

5.3. Die En- und Prins-Reaktion (Literatur)

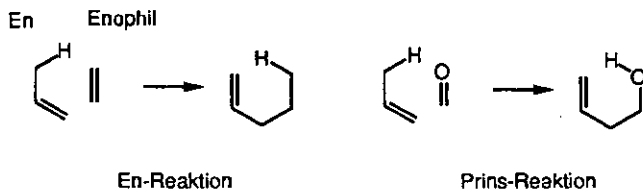


Abbildung 76 Links: Die En-Reaktion. Rechts: Die Prins-Reaktion.

(Abbildung 76) Als En-Reaktion wird die inter- oder intramolekulare Reaktion zwischen einer Doppelbindung an einem Olefin mit allylischem Wasserstoff verstanden (Übersichtsartikel[148]). Unter C-C-Verknüpfung und Wanderung einer Doppelbindung wird ein H-Atom einer allylischen Position auf eine Doppelbindung übertragen. Das Enophil kann auch eine Dreifachbindung sein, wobei in diesem Zusammenhang nicht auf diese Art von En-Reaktionen eingegangen wird[149].

Beim Annähern der Reaktanden entstehen die größten Wechselwirkungen zwischen a) dem LUMO der Carbonyl-Gruppe und dem HOMO des allylischen Systems bzw. b) dem LUMO des allylischen Systems und dem HOMO der Carbonyl-Gruppe (vgl. Abbildung 77). Der Unterschied zwischen den zwei in Abbildung 77 dargestellten Wechselwirkungen liegt darin, dass Fall b) eine bindende π - σ Wechselwirkung

stattfindet, die C-H-Bindung jedoch antbindend ist. Im eingerahmten Fall a) ist die π - σ -Bindung antbindend, die C-H- σ -Bindung dagegen bindend. Diese bindende σ -Bindung senkt das Niveau der Wechselwirkung entsprechend mehr ab, wodurch diese Wechselwirkung mehr an Bedeutung gewinnt.

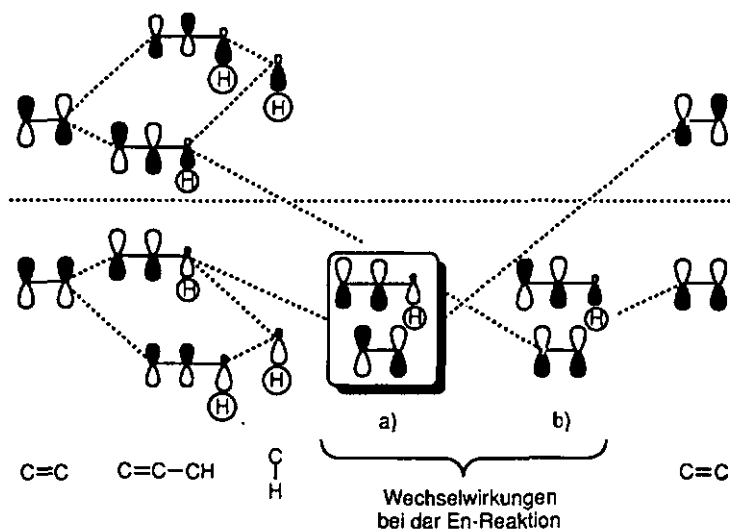


Abbildung 77 Wechselwirkungen bei der En-Reaktion (oben). Änderung der Orbitale bei der En-Reaktion (unten).

Der weitere Reaktionsablauf ist in Abbildung 77 unten dargestellt. Die C-H-Bindung wird homolytisch gespalten, wobei ein Übergangszustand, bestehend aus Allylsystem, der Doppelbindung und einem Wasserstoffatom, entsteht. Es bilden sich zwei neue Bindungen zwischen der Doppelbindung und dem H-Atom und zwischen der Doppelbindung und dem Allylsystem aus. Das p-Orbital des mittleren Kohlenstoffatoms des Allylsystems wechselt das Vorzeichen und bildet die Doppelbindung des Produktes.

Es sei jedoch hier darauf hingewiesen, dass nicht in jedem Fall die Reaktion konzertiert verläuft. Wenn der gleichzeitige Bindungsschluss am C- und H-Terminus geometrisch ungünstig ist, kann die Reaktion schrittweise über ein Biradikal vor sich gehen[148].

Wenn als Enophil eine C=O-Gruppe auftritt, wird diese als Prins-Reaktion bezeichnet (vgl. Abbildung 76 rechts)[150]. Auch diese kann inter- oder intramolekular ablaufen, wobei die intramolekulare Prins-Reaktion in drei Typen eingeteilt wird (vgl. Abbildung 78)[150,151].

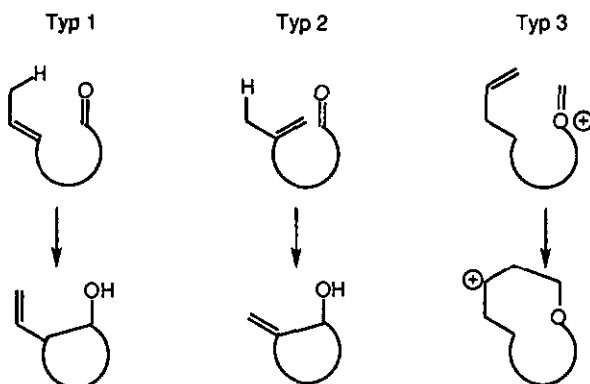


Abbildung 78 Einteilung der Prins-Reaktion in drei verschiedene Typen.

Typ 1-Prins-Reaktionen limitieren sich auf 5- und 6-gliedrige Ringe. In Typ 2-Reaktionen bildet die Carbonyl-Gruppe zum endständigen Kohlenstoff der Doppelbindung eine Bindung. Mit diesem Typ können 6- und 7-gliedrige Ringe gebildet werden. Bei Typ 3-Reaktionen ist die Alkylkette am Carbonyl-Sauerstoff angebracht. Dieser Typ der Prins-Reaktion bildet cyclische Ether, ausgehend von Kationen. Da es sich bei der entdeckten Prins-Reaktion um Typ 1 handelt, wird in diesem Zusammenhang nicht auf die zwei weiteren Typen eingegangen.

Abbildung 79 zeigt Prins-Reaktionen, welche inter- (Reaktion 1[152]) oder intramolekular verlaufen und thermisch oder Lewis-Säure-katalysiert sind.

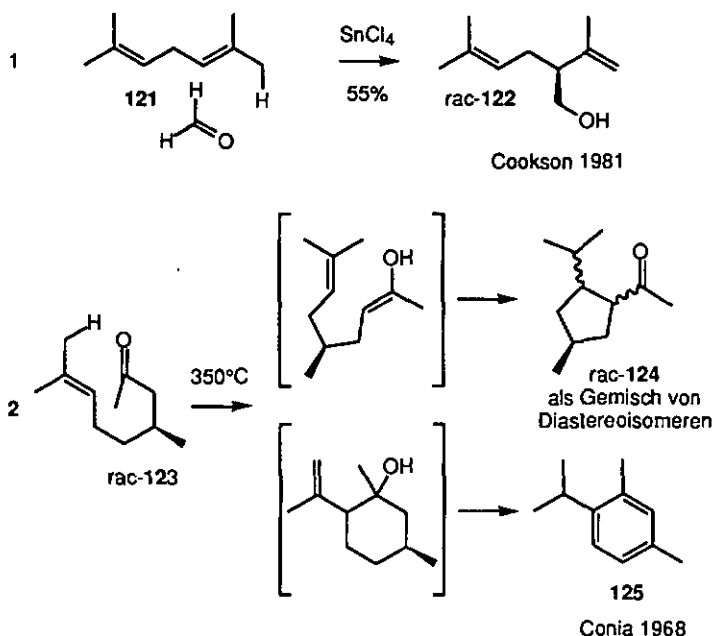


Abbildung 79 Inter- und intramolekulare Prins-Reaktionen, die durch Katalyse einer Lewis-Säure bzw. thermisch stattfinden.

Breit angewendet sind intramolekulare En- oder Prins-Reaktionen, welche zu fünf- [153,154] oder sechsgliedrigen Ringen führen. Interessant ist das Beispiel der Reaktion 2 (vgl. Abbildung 79). Erhitzt man rac-123 in einer Ampulle, so konkurrieren durch die Enolisierbarkeit des Ketons zwei Reaktionen, was zu einem Produktgemisch führt. Die En-Reaktion des Enols als En-Komponente mit dem Enophil führt zum 5er-Ring rac-124 als Diastereoisomerengemisch. Prins-Reaktion der Doppelbindung als En-Komponente mit der Carbonyl-Gruppe als Enophil ergibt den 6er-Ring, welcher unter diesen Bedingungen zum Aromaten 125 oxidiert wird (Reaktion 2 [155,156]).

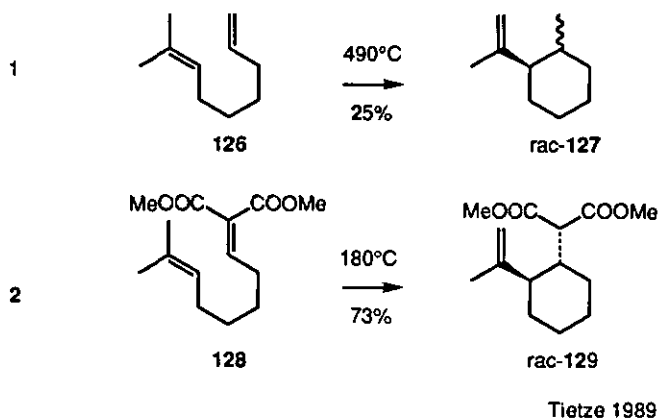


Abbildung 80 Intramolekulare En-Reaktionen von aktivierten und nichtaktivierten Enophilen.

Wird die Elektronendichte des Enophils erniedrigt, so senkt sich das Energieniveau des LUMO. Die Energiedifferenz zwischen dem HOMO des Ens und dem LUMO des Enophils wird dadurch erniedrigt und als Folge davon die Wechselwirkung erhöht. En- oder Prins-Reaktionen, welche nur unter extremen Bedingungen ablaufen, finden dadurch schon unter milderen Umständen statt. Die Erniedrigung der Elektronendichte kann durch elektronenziehende Substituenten bei der En-Reaktion oder mit Lewis-Säuren (Prins-Reaktion) erfolgen. 490°C sind erforderlich, um 8-Methyl-1,7-nonadien (126) in einer En-Reaktion zu cyclisieren[157]. Addition von elektronenziehenden Gruppen, wie z.B. Carboxylgruppen, führt bei niedrigeren Temperaturen (180°C), in guten Ausbeuten und in einer hohen Diastereoselektivität zum Produkt rac-129[157-159] (vgl. Reaktion 1 und 2, Abbildung 80).

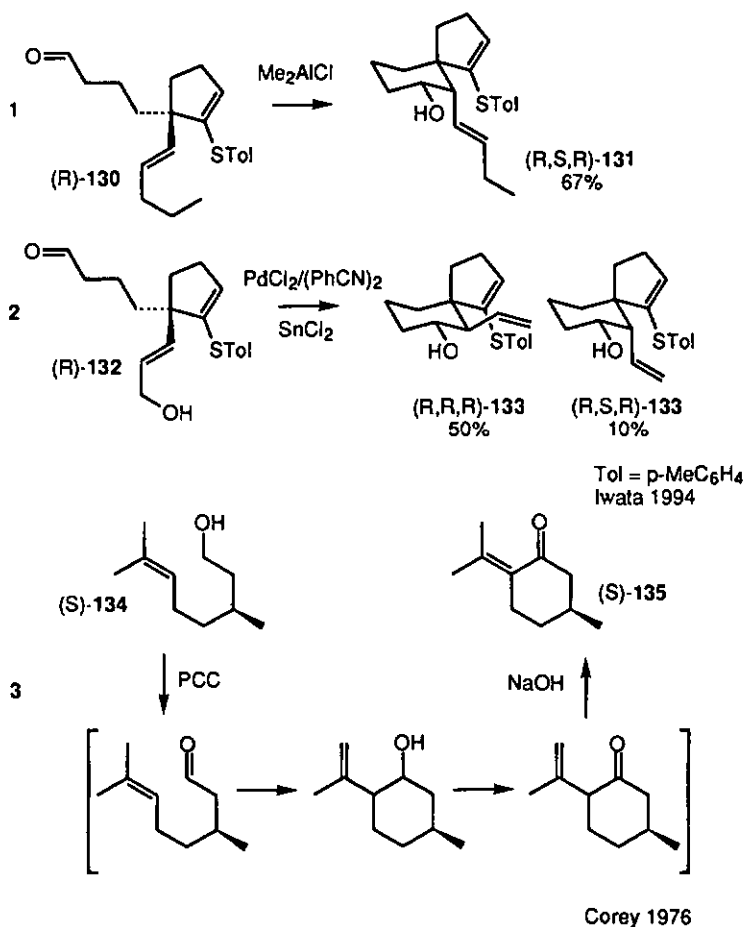


Abbildung 81 intramolekulare Prins-Reaktionen, katalysiert durch Lewis-Säuren

Bei Prins-Reaktionen können Lewis-Säuren das LUMO des Enophils erniedrigen, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird und die Stereoselektivität zunimmt. So führt die Me_2AlCl -katalysierte Prins-Reaktion von (R)-130 zum 6er-Ring in der cis-Konfiguration, wobei die $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{SnCl}_2$ -katalysierte Reaktion von (R)-132 das ähnliche Produkt in der trans-Konfiguration ergibt[160] (vgl. Reaktion 1 und 2, Abbildung 81). Auch Rh-Komplexe[161] oder Zn-Salze[162] können als Lewis-Säuren eingesetzt werden. Einen Vergleich der Effizienz von verschiedenen Lewis-Säuren

(Me_2AlCl , SnCl_4 , EtAlCl_2 , Et_2AlCl , TiCl_4) für die Cyclisierung von 5-gliedrigen Ringen haben Andersen et al. durchgeführt[163].

S (-)-Pulegon ((S)-135) kann in 70% aus (-)-Citronellol ((S)-134) über 4 Stufen, ohne Isolieren der Zwischenprodukte, hergestellt werden[164,165] (vgl. Reaktion 3). Oxidation des Alkohols mit PCC führt zum Aldehyd, der über Prins-Reaktion zum entsprechenden Cyclohexan cyclisiert, wobei PCC als Lewis-Säure dient. Nach erneuter Oxidation des entstandenen Alkohols mit PCC entsteht nach Isomerisierung durch Behandeln mit NaOH S (-)-Pulegon ((S)-135).

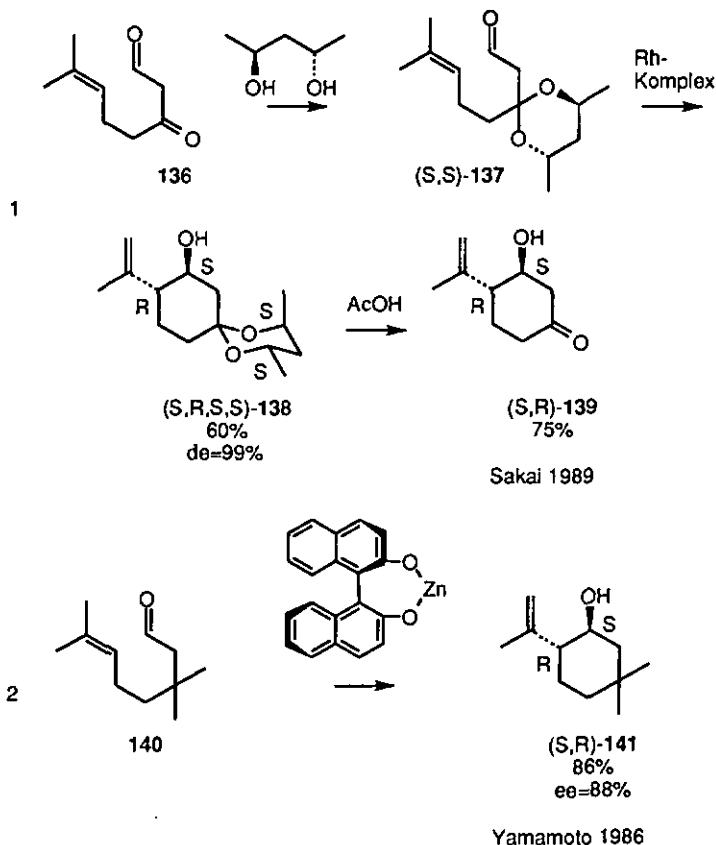


Abbildung 82 Enantioselektive Prinsreaktionen, induziert durch enantiomerenreine Schutzgruppen (Reaktion 1) oder enantiomerenreine Katalysatoren (Reaktion 2).

Bei intramolekularen Prins-Reaktionen entstehen meistens zwei neue Chiralitätszentren, was das Interesse für enantioselektive Cyclisierungen erweckt. Es wurden demzufolge schon verschiedene Versuche unternommen, um Prins-Cyclisierungen von prochiralen Aldehyden enantioselektiv zu machen. Dazu bieten sich zwei Methoden an: (vgl. Reaktion 1, Abbildung 82) Das achirale Keton **136** wird mit einer chiralen Schutzgruppe versehen und bildet das enantiomerenreine Ketal (S,S)-**137**. Cyclisierung von (S,S)-**137**, welche durch einen Wilkinson-Komplex katalysiert ist, führt in einer Diastereoselektivität von 99% zum cyclisierten Produkt (S,R,S,S)-**138** und nach Entschützen des Ketals mit wässriger Essigsäure zum Keton (S,R)-**139** in einer Gesamtausbeute von 45%[166] (vgl. Reaktion 2, Abbildung 82). Ein enantiomerenreiner Katalysator kann Diastereoselektivität im Übergangszustand induzieren. Es ist bekannt, dass Zn-Salze die Cyclisierung von Citronellal zu Isopulegol katalysieren[162]. Durch einen chiralen Zn-Komplex konnte der achirale analoge Aldehyd **140** zu Citronellal enantioselektiv cyclisiert werden. Obwohl das Verwenden von katalytischen Mengen Zn-Komplex nicht zum gewünschten Enantiomerenüberschuss führte, konnte beim Verwenden von 3 Äquivalenten des Katalysators die optische Reinheit bis auf 88% gesteigert werden[167].

5.4. Weitere Cyclisierungsversuche

Um die Anwendungsbreite des Zn/TMS-Cl-Katalysensystems zu untersuchen wurden das Keton (R,S)-**19** und die Nitroverbindung (S,S)-**61** diesen Reaktionsbedingungen unterworfen. Die Resultate sind in Abbildung 83 zusammengefasst.

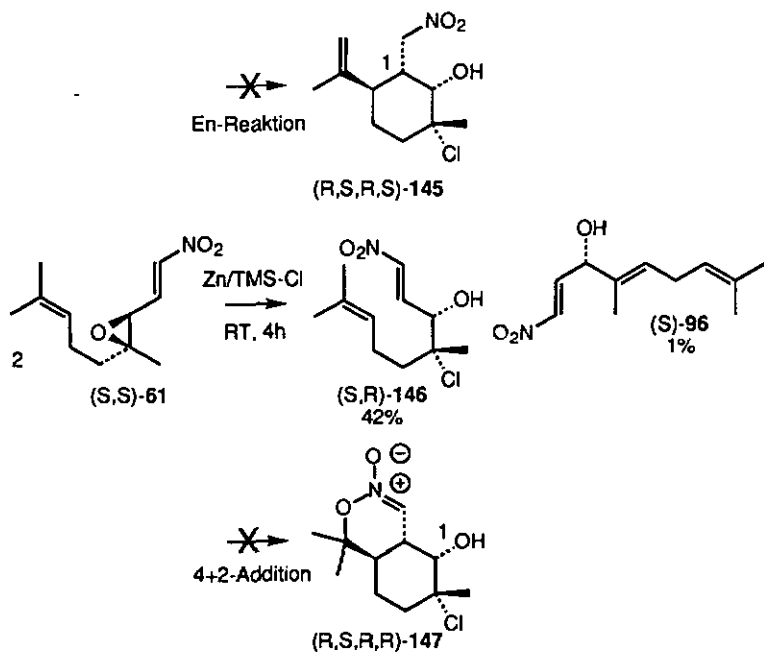
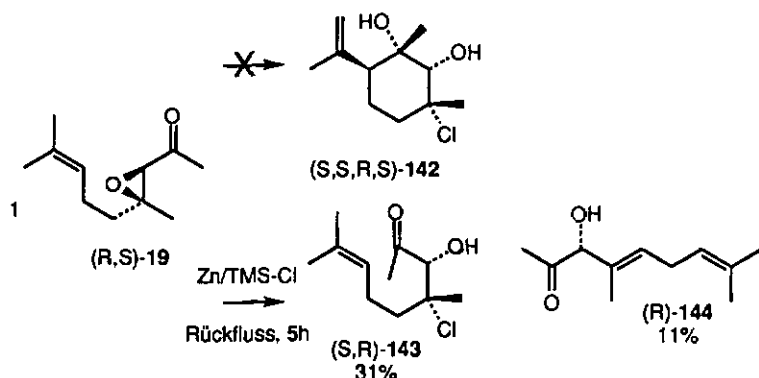


Abbildung 83 Erfolgreiche Versuche der Cyclisation von Keton $(R,S)\text{-}19$ und der α,β -ungesättigten Nitroverbindung $(S,S)\text{-}61$ mit Zn/TMS-Cl .

5.4.1. Versuch zur Cyclisation von Keton (R,S)-19

Lewis-Säure katalysierte Prins-Reaktionen von Ketonen zu tertiären Alkoholen sind bekannt, obwohl diese weniger elektrophil als Aldehyde sind[150]. Zudem ist die sterische Hinderung grösser, was ebenfalls zu einer Verminderung der Reaktivität führt. Starke Lewis-Säuren, wie Me_2AlCl , sind notwendig, um 4,8-Dimethyl-2-oxo-7-nonen (rac-123) in 58% zu cyclisieren [168]. Die durch Zn/TMS-Cl katalysierte Prins-Reaktion des Ketons (R,S)-19 (vgl. Abbildung 83) führte wohl zu einer Öffnung des Oxiran-Ringes, es fand jedoch keine Cyclisierung statt. In Ausbeuten von 31% konnte das Keton (S,R)-143 isoliert werden. Auch hier entstanden in Spuren Eliminationsprodukte. Wahrscheinlich findet die Elimination - wie schon bei der Öffnung der Epoxide mit TMS-Cl berichtet - in Richtung der endständigen Doppelbindung statt, obwohl die Elimination in Richtung auf das Keton zu einer α,β -ungesättigten Verbindung führen würde. Es zeigte sich, dass die Lewis-Säure Zn/TMS-Cl nicht genügend stark ist, um eine Prins-Reaktion von (R,S)-19 zu induzieren.

5.4.2. Versuch zur Cyclisation von Nitroverbindung (S,S)-61

Denmark et al. untersuchten Lewis-Säure katalysierte 4+2-Additionen von Olefinen an α,β -ungesättigten Nitroverbindungen[169]. Im Falle von intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen entstanden Heterobicyclen. Auch in unserem Fall wäre eine solche 4+2-Addition bei der Nitroverbindung (S,S)-61 a priori möglich. Es kann aber auch eine En-Reaktion formuliert werden (vgl. Abbildung 83). Es wurde untersucht, ob das System Zn/TMS-Cl eine Cyclisierung katalysieren würde. Wie auch bei Keton (R,S)-19 wurde das Epoxid sofort geöffnet. Eine En-Reaktion fand jedoch nicht statt, obwohl das Enophil durch die Nitrofunktion aktiviert wäre. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die sterische Hinderung der trans stehenden Nitrofunktion mit der Methylgruppe sein, so dass sich die reaktiven Teile nicht genügend nähern können. Es wurden auch keine Produkte einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion entdeckt. In einer Ausbeute von 42% konnte die Nitroverbindung (S,R)-146 isoliert werden. Auch hier entstand in isolierten Ausbeuten von 1% das Eliminationsprodukt (S)-96.

5.5. Cyclisierung des Ethers 151

Um zu testen, ob das System Zn/TMS-X auch Cyclisationen katalysiert, welche zu Ringen mit Heteroatomen führen, wurde der Ether **151** synthetisiert. Von besonderem Interesse war es, die Diastereoselektivität dieser durch Zn und TMS-X ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) induzierten Prins-Reaktion experimentell abzuklären.

5.5.1. Synthese des Ethers 151

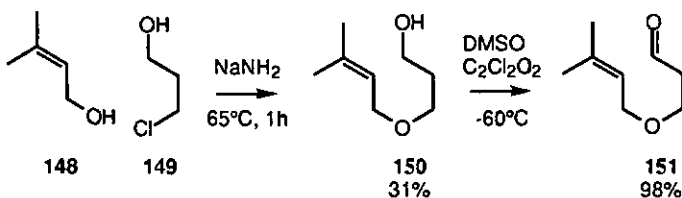


Abbildung 84 Synthese des Ethers 151.

Billiges 3-Methyl-2-buten-1-ol (**148**) wurde in einer Williams-Veretherung mit 3-Chlor-1-propanol (**149**) kondensiert (vgl. Abbildung 84). Die Ausbeute war nur 31%, da viele Nebenprodukte durch Elimination und Selbstkondensation entstanden. Der Alkohol **150** konnte jedoch durch Destillation ohne Probleme gereinigt werden. Swern-Oxidation führte in hohen Ausbeuten zum gewünschten Aldehyd **151**. Die Reaktionslösung des Aldehydes **151** musste vor dem Einrotieren absolut säurefrei gewaschen werden, ansonsten sich das Produkt im Rotavap zersetzte. Aldehyd **151** war nach Einrotieren NMR-rein. Trotzdem wurde für die Prins-Reaktionen **151** säulenchromatographisch gereinigt.

5.5.2. Thermische Prins-Cyclisierung des Ethers 151

Die thermische Cyclisierung wurde in einer geschlossenen Glasampulle durchgeführt. Man erhitze Ether **151** während 45min bei 140°C und analysierte das Produktgemisch mittels GC (vgl. Abbildung 85). Für die Charakterisierung der Produkte wurden diese säulenchromatographisch gereinigt.

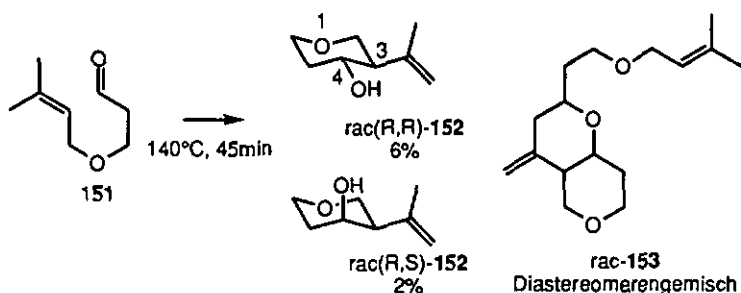


Abbildung 85 Thermische Cyclisierung des Ethers 151.

Die zwei Diastereoisomeren *rac(R,R)*-152 und *rac(R,S)*-152 wurden in einer Gesamtausbeute von 8% isoliert. Das mittels GC analysierte Produktgemisch zeigte ein Diastereoisomerenverhältnis von 57/43 zugunsten des thermodynamisch stabileren Produktes *rac(R,R)*-152 mit der equatorialen Hydroxi-Gruppe. Die Identifikation der Peaks wurde durch "Dopen" des Produktgemisches mit dem reinen, charakterisierten Produkt durchgeführt. Die GC-Analyse zeigte, dass neben den Produkten *rac(R,R)*-152 und *rac(R,S)*-152 eine Reihe weiterer Nebenprodukte entstehen. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund für die kleine Ausbeute der Pyrrolyse. In Ausbeuten von 8% und 2% konnten zwei weitere Cyclisationsprodukte isoliert werden. Dem ^{13}C -NMR und dem Massenspektrum ($M^{+}+1 = 266 = 100\%$) konnte entnommen werden, dass es sich um ein Dimeres von 152 handeln muss. Dazu zeigte das ^{13}C -Spektrum 6 Kohlenstoffatome zwischen 60ppm und 80ppm. Dies ist der Bereich für Kohlenstoffatome, welche an Heteroatome gebunden sind. Ein APT-Spektrum zeigt, dass von diesen 6 wahrscheinlich an O gebundenen Atomen 2 CH- und 4 CH₂-Kohlenstoffatome sein müssen. Aus dem ^1H -NMR konnte auf das Vorhandensein einer Kette der Struktur $\text{OCH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ geschlossen werden. Sicher zugeordnet werden konnte auch eine zusätzliche endständige $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung. Dazu ergibt sich aus der Bruttoformel $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ ein Unsatigkeitsgrad von 4, was abzüglich der zwei Doppelbindungen ebenfalls auf einen Bicyclus hinweist. Mit grosser Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei den isolierten Produkten um zwei Diastereoisomere des Bicyclus *rac*-153, wobei die relative Konfiguration aus den spektralen Daten nicht abgeleitet werden konnte.

5.5.3. Cyclisierung von 151 mit Zn/TMS-X (X=Cl, Br)

Als nächsten Schritt wurde die mit Zn/TMS-X-katalysierte Cyclisierung von **151** untersucht. Es sollte sich zeigen, welche Diastereomerenverteilung die katalysierte Prins-Reaktion ergibt.

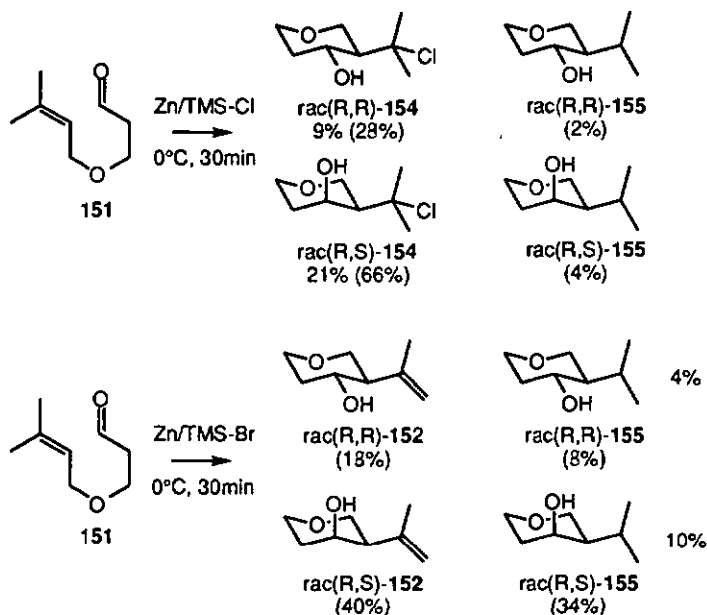


Abbildung 86 Katalytische Cyclisierung des Ethers **151**. In Klammern ist die mittels GC analysierte Produktverteilung angegeben. Die Ausbeuten bei der Cyclisierung mit Zn/TMS-Br beziehen sich auf ein Gemisch des gesättigten und ungesättigten Produktes.

Eine andere Diastereoselektivität als bei der thermischen Cyclisierung wird erhalten bei der Cyclisierung des Ethers **151** mit dem Katalysesystem Zn/TMS-X. In einer Ausbeute von 21% und 9% konnten die halogenierten Produkte rac(R,S)-**154** und rac(R,R)-**154** isoliert werden (vgl. Abbildung 86). Im Gegensatz zu der Cyclisierung von (R,S)-**29** resultierte nicht die Doppelbindung, sondern entstanden die Produkte der Addition von HCl an die Doppelbindung. GC-Analyse des Produktgemisches zeigte eine ähnliche Diastereoisomerenverteilung wie diejenige der isolierten Produkte (61/39). Dieses Diastereomerenverhältnis von 2/3 zu 1/3 ist bei allen durchgeführten Ansätzen

relativ stabil. Durch direkte Elimination von HCl im GC wurden die Produkte als *rac*(R,S)-152 und *rac*(R,R)-152 detektiert. Die relative Konfiguration der Produkte wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt. Dazu konnte die relative Konfiguration des Diastereoisomeren *rac*(R,S)-154 mittels Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden (vgl. Abbildung 87).

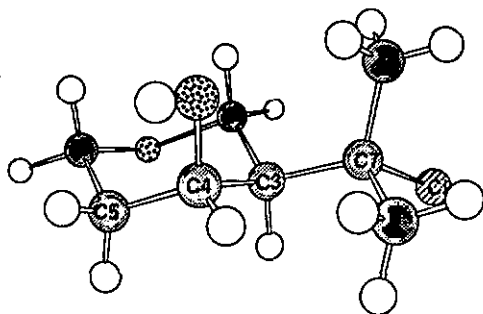


Abbildung 87 Röntgenstruktur des cyclischen Ethers *rac*(R,S)-154.

Ebenfalls bevorzugt wird der axiale Alkohol bei der Cyclisierung des Ethers 151 mit Zn/TMS-Br . GC-Analyse zeigte ein Verhältnis der zwei Diastereoisomeren *rac*(R,S)-152/*rac*(R,R)-152 = 70/30. In nicht vernachlässigbaren Mengen entstanden zwei weitere Produkte, welche als die Reduktionsprodukte der ungesättigten Verbindungen identifiziert werden konnten (*rac*(R,S)-155 und *rac*(R,R)-155). Im Gegensatz zur Cyclisation von 151 mit TMS-Cl wurden keine halogenierten Produkte entdeckt. Dafür konnte säulenchromatographisch ein Gemisch aus den jeweils entsprechenden Diastereoisomeren des gesättigten und ungesättigten Produktes in 14% isoliert werden. Nachträgliche genauere Analyse des Chromatogramms der Cyclisierung mit Zn/TMS-Cl ergab, dass auch in diesem Fall eine Reduktion stattfand, wobei diese Reduktionsprodukte nur in 6% vorkamen.

Der Vergleich der Resultate der Pyrolyse von 151 mit der katalysierten Reaktion zeigt eine Änderung der Diastereoisomerenverteilung. Dazu sind die Reaktionsbedingungen wesentlich milder (0°C). Auch die Ausbeuten sind bei der katalytischen Cyclisierung mit bis zu 30% wesentlich höher als bei der thermischen Cyclisierung mit 8%. Interessant ist die Addition von HCl bei der Cyclisierung mit Zn/TMS-Cl . Ob diese Addition des Halogens bei der mit Zn/TMS-Br -katalysierten Reaktion nicht stattfindet oder ob dieses halogenierte Produkt nicht stabil ist und eliminiert bzw. reduziert wird, wurde nicht eindeutig abgeklärt.

5.6. Cyclisierung des demethylierten Epoxi-Geranials

Um zu untersuchen, welche der diastereoisomeren CH_3 -Gruppen an der En-Reaktion beteiligt ist, wurde der Aldehyd (R,S)-159 synthetisiert (vgl. Abbildung 88). Falls (R,S)-159 im Sinne einer Prins-Reaktion reagiert, sollte das cis und trans Isomer unterschiedliche Reaktivität aufweisen.

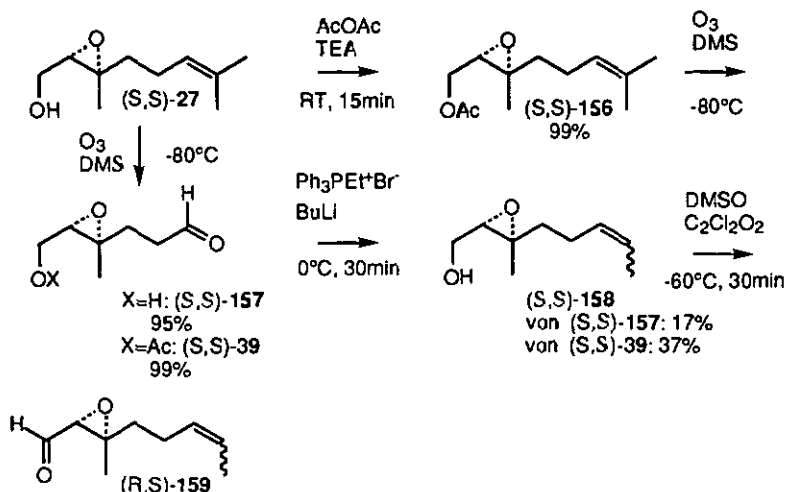


Abbildung 88 Synthese des demethylierten Epoxi-Geranials 166.

Durch Ozonolyse wurde (S,S)-27 in 95% in Aldehyd (S,S)-157 überführt. Beim Versuch, diesen Aldehyd in einer Wittig-Reaktion in ein cis/trans-Gemisch (S,S)-158 zu überführen zeigte sich, dass die Ausbeute äusserst dürftig war (17%). Auf Grund dieser Beobachtung wurde der Alkohol (S,S)-27 acetyliert. Excellente Ausbeuten über die ersten zwei Stufen der Acetylierung und Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung führte in 98% Gesamtausbeute zum Aldehyd (S,S)-39. Die Wittig-Reaktion des käuflichen Ethyltriphenylphosphoniumbromids mit dem Aldehyd (S,S)-39 in THF führte laut DC zu vollständiger Umsetzung. Die Ausbeuten jedoch waren nach Entschützen des Alkohols in situ mit NaOH nur noch 37% und führten zu (S,S)-158, einem Z/E-Gemisch von 69/31. Die cis/trans-Verteilung in unserem Fall deckt sich mit den Beobachtungen aus der Literatur, wo nichtstabilisierte Phosphor Ylide meistens zur cis-Olefinierung führen[170,171]. Swern-Oxidation von (S,S)-158 führte schliesslich in einer Ausbeute von 60% zum Aldehyd (R,S)-159.

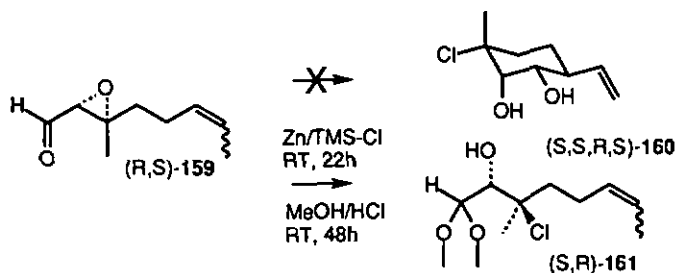


Abbildung 89 Cyclisierungsversuch des demethylierten Epoxi-Geraniols (R,S)-159.

Die Cyclisierungsversuche wurden unter Standardbedingungen durchgeführt, wobei 1 Äquivalent Zn und 2.5 Äquivalenten TMS-Cl eingesetzt wurden (vgl. Abbildung 89). Die Reaktion wurde mittels DC verfolgt, da man davon ausging, dass das Laufverhalten der Cyclisierungsprodukte demjenigen der Produkte ausgehend vom Aldehyd (R,S)-29 ähnelt. Es konnte tatsächlich die Öffnung des Epoxides festgestellt werden (vgl. DC Abbildung 73). Aber auch nach 22h konnte jedoch kein dem cyclisierten mono- bzw. disilylierten Produkt entsprechender "spot" entdeckt werden. Abbruch der Reaktion durch Addition von Methanol und HCl ergab als einziges isoliertes Produkt in 9% Ausbeute Acetal (S,R)-161.

Die verminderte Reaktivität könnte auf die elektronenärmere Doppelbindung zurückgeführt werden. Bei der Prins-Reaktion würde an Position C7 eine partielle positive Ladung entstehen. Im vorliegenden Fall entspricht das formal dem Auftreten eines sekundären Carbokations im Gegensatz zum tertiären Carbokation, welches bei den vorangehenden Fällen entsteht. Diese verminderte Nukleophilie von monomethylierten Doppelbindungen konnte auch von Snider et al. bei der Cyclisierung von 6-Nonenal beobachtet werden[172].

5.7. Cyclisierung von Citronellal

Die Cyclisierung von Citronellal stellt einen Paradeffall für die intramolekulare Prins-Reaktion dar. Die thermische Cyclisierung führt zu einem Pulegol-Gemisch, welches seinerseits Ausgangsstoff zu verschiedenen Terpenen ist. Unter anderem wird in industriellem Mass durch Cyclisierung von Citronellal (-)-Menthol synthetisiert. Der Weltverbrauch an (-)-Menthol wurde für 1988 auf 5600t geschätzt[173]. Da Citronellal in beiden enantiomeren Formen erhalten werden kann, und da durch die intramolekulare

Prins-Reaktion zwei weitere chirale Zentren entstehen, sind die Pulegole synthetisch interessante chirale Ausgangsverbindungen. Z.B. kann Mintlacton in 4 Stufen, ausgehend von Isopulegol, synthetisiert werden[174]. Ebenso kann Menthofuran, ausgehend von Isopulegol, direkt oder über Pulegon hergestellt werden[175].

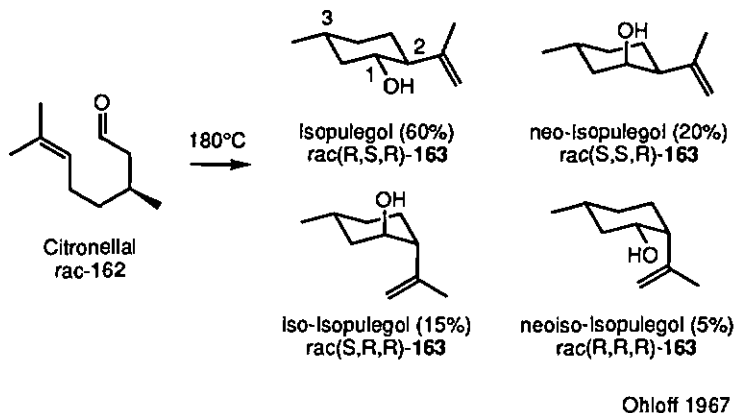


Abbildung 90 Thermische Cyclisierung von Citronellal (rac-162) bei 180°C[176].

Abbildung 90 zeigt die 4 verschiedenen Diastereoisomere, die bei der Cyclisierung von Citronellal entstehen, wobei Isopulegol (rac(R,S,R)-163) mit 60% das Hauptprodukt darstellt[176]. Lewis-Säure katalysierte Bedingungen sind nicht nur milder, sondern oft wird auch die Selektivität für ein Diastereoisomer erhöht. So entsteht fast ausschliesslich Isopulegol bei der Cyclisierung mit ZnX_2 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)[162] in Toluol bei 0°C. Umkehr der Selektivität erhält man, wenn $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ als Katalysator verwendet wird. In einem Verhältnis von 75/25 werden neo-Isopulegol (rac(S,S,R)-163) und Isopulegol gebildet.

Wir entschieden uns, diese intramolekulare Prins-Reaktion als Testreaktion zu verwenden, um die Diastereoselektivität des Katalysators Zn/TMS-X ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) zu testen[177]. Tabelle 4 im experimentellen Teil (15.5.4.) zeigt die Verteilung der 4 möglichen Diastereoisomere und zusätzlich die reduzierten Produkte Menthol und Neomenthol. Die Analyse wurde mittels GC der Rohprodukte durchgeführt (Abbildung 91) und die Peaks über Vergleich des Massenspektrums - welches über GC-MS erhalten wurde - mit einer Datenbank oder durch "dopen" mit den bekannten Produkten zugeordnet.

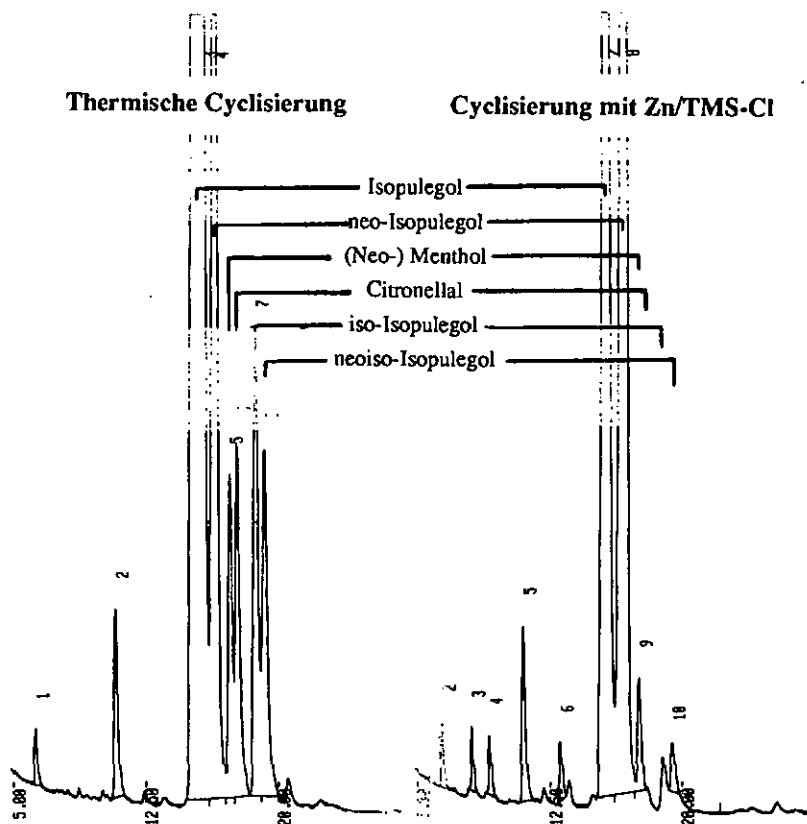


Abbildung 91 GC (Typ 2) der thermischen und der mit Zn/TMS-Cl katalysierten Cyclisierung von Citronellal.

Pyrrolyse von Citronellal ergab die gleiche Isomerenverteilung wie bei Ohloff et al.[176]. Ebenfalls als Kontrollreaktion wurde die Cyclisierung mit einem Zink-Salz in Toluol durchgeführt, welche zu den gleichen Resultaten führte, wie jene, über die Nakatani et al.[162] berichtet haben. Die gleichen Salze in THF ergaben keine Prins-Reaktion. Unter den Bedingungen Zn/TMS-Cl konnten 51% cyclisierter Produkte isoliert

werden, wobei Isopulegol und Neoisopulegol in einem Verhältnis von 1/1 entstanden. Durch Ändern des TMS-Halogenides von TMS-Cl nach TMS-Br nach TMS-J fand die Cyclisierung immer noch statt, die Isomerenverteilung jedoch veränderte sich drastisch. Beim Verwenden von TMS-I waren die reduzierten Produkte die Hauptprodukte. Hingegen entstand Neoisopulegol als Hauptprodukt, wenn TMS-Br verwendet wurde. Ebenfalls getestet wurde das System Zn/TMS-X in Toluol. Die Reaktion lief etwas weniger schnell, und die Selektivität für Neoisopulegol nahm auch etwas ab. Die Cyclisierung fand auch statt, wenn Zn weggelassen wurde, wobei auch hier die Reaktion wesentlich langsamer war und die Produkte sich rasch zersetzten. Des weiteren wurde der Einfluss der Temperatur auf die mit Zn/TMS-Cl-katalysierte Reaktion getestet. Es zeigte sich jedoch, dass sich bei tieferen Temperaturen die Selektivität nicht wesentlich änderte.

Der Vergleich von ZnCl_2 mit dem System Zn/TMS-Cl zeigte eindeutig, dass sich unser System anders verhält als einfaches ZnCl_2 . Die Tatsache, dass Zink-Halogenide in THF die intramolekulare Prins-Reaktion nicht induzierten und dass Zn/TMS-Cl in Toluol nur schwach wirkte, zeigt, dass zwei verschiedene katalytische Spezies vorhanden sein müssen. Das Wechseln von TMS-Cl nach TMS-J hatte eine starke Zunahme der reduzierten Produkte von 3% auf 39% zur Folge. Dazu wechselte die Diastereoselektivität gegenüber der thermischen Cyclisierung, bei welcher Isopulegol in einer Selektivität von 3/1 gegenüber Neoisopulegol erhalten wurde. Beim Verwenden von TMS-Br wurde Neoisopulegol in einem Verhältnis von 2/1 bevorzugt. Der Grund dafür, dass beim Verwenden von TMS-J die Selektivität zugunsten von Neoisopulegol nicht noch stärker wurde, könnte die Reduktion zum gesättigten Neomenthol sein.

5.7.1. Mögliche Reaktionsmechanismen

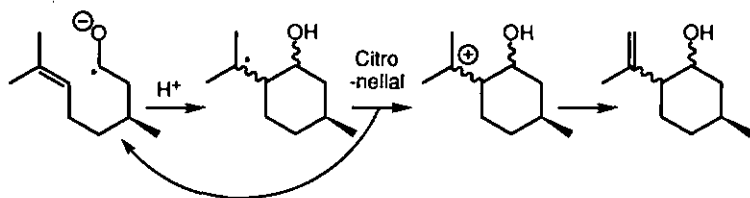


Abbildung 92 Möglicher radikalischer Reaktionsmechanismus der Cyclisierung von Citronellal.

Wie schon angedeutet, stellt sich die Frage, ob die Cyclisierung konzertiert oder nicht konzertiert ist bzw. ob sie radikalisch oder ionisch verläuft. Corey et al. veröffentlichten Cyclisierungen von 5-gliedrigen Ringen mit 20eq Zn und 6eq TMS-Cl in

Anwesenheit von Lutidin als Base[178] und schlug einen radikalischen Mechanismus vor. Da unsere Reaktionsbedingungen denjenigen Corey sehr ähnlich sind (mit Ausnahme der von Corey zugegebenen Base), lag es nahe, einen ähnlichen Mechanismus ins Auge zu fassen. Corey's Bedingungen führen gleichzeitig zu Cyclisierungen als auch zur Reduktion. In unserem Fall jedoch ist die Reduktion nur eine Nebenreaktion, vor allem beim Verwenden von TMS-Cl. Um die Bildung der Pulegol-Diastereoisomere über einen Radikalmechanismus zu erklären, muss eine Oxidation des cyclisierten Isopropyl-Radikals zum Kation angenommen werden (vgl. Abbildung 92).

Das Kation kann sich dann durch Deprotonierung stabilisieren, wobei die Isopropenylgruppe gebildet wird. Um völlige Umsetzung zum nichtreduzierten Produkt zu erhalten, muss der Radikalmechanismus eine Radikalkette und muss der Oxidationsprozess sehr effizient sein. Das einzige Reagenz, welches den Isopropenylradikal (RedOx-Pot. von *ter*-Butyl-Radikal: 1.3V in Wasser) oxidieren kann, ist das Edukt selber. Das RedOx-Potential des Aldehydes (RedOx-Pot. von Acetaldehyd: -1.81V in Wasser) jedoch zeigt ganz klar, dass eine solche Oxidation unwahrscheinlich ist. Um abzuklären, ob ein Mechanismus in Form einer Radikalkette möglich ist, wurde die Cyclisation in Anwesenheit von 1 Equivalent 2,6-Di-*ter*-butyl-*p*-kresol (BHT) als Radikalfänger durchgeführt. Es konnte dabei kein Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt werden, und auch die Produktverteilung veränderte sich nicht.

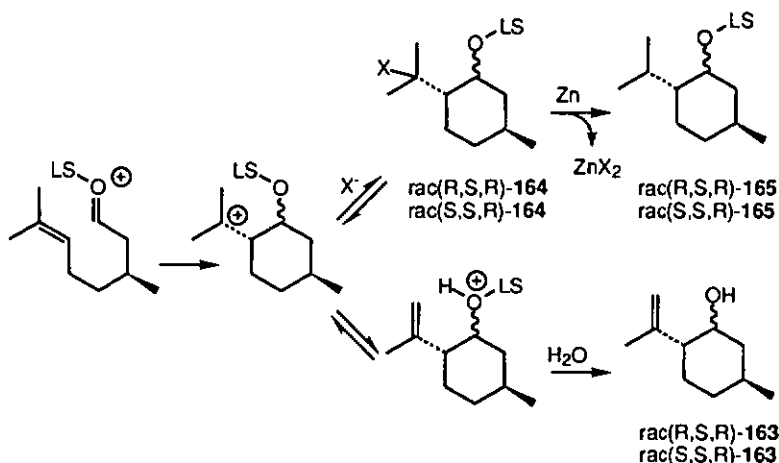


Abbildung 93 Möglicher Lewis-Säure (LS) katalysierter Mechanismus der Prins-Cyclisierung von Citronellal analog Snider[168,172], welcher zu allen im Reaktionsgemisch gefundenen Produkten führt.

Es wird demzufolge ein Lewis-Säure katalysierter Mechanismus bevorzugt, analog zum Vorschlag von Snider et al.[168,172]. Nach Snider sind Lewis-Säure katalysierte intramolekulare Prins-Reaktionen nicht konzertiert, sondern verlaufen über ein Carbokation-Zwischenprodukt (vgl. Abbildung 93).

Dieses Carbokation kann sich durch Deprotonierung stabilisieren, wobei die Doppelbindung entsteht. Eine andere Möglichkeit ist die Addition eines Halogenids, wobei die Produkte vom Typ 164 entstehen. Bei der Cyclisierung des Ethers 151 konnten halogenierte Produkte isoliert und charakterisiert werden. Ist das Halogenid Cl⁻, so ist die Reduktion zur gesättigten Verbindung relativ langsam. Im Falle der TMS-Br katalysierten Cyclisierung jedoch kann sich Br⁻ anlagern, welches durch Zn zu den Mentholen 165 reduziert wird. Die Beobachtung, dass beim Verwenden von TMS-Br und vor allem bei TMS-J der Anteil der reduzierten Produkte zunahm, untermauert diese Hypothese. Beim Einsatz von Zn/TMS-X ist nicht klar, welches die Lewis-Säure-Spezies ist. Eine Aktivierung der Carbonyl-Gruppe durch TMS⁺ oder durch eine Art Komplex aus Zn und TMS wäre vorstellbar. Unterstützt wird dieser Vorschlag durch eine Arbeit von Beak et al.[179].

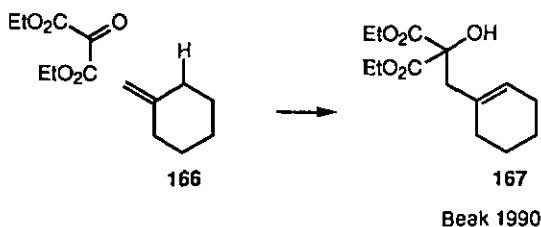


Abbildung 94 Prins-Reaktion des En's 166 mit Carbonsäurediethylester. Beak et al. konnten durch Deuterierungsversuche zeigen, dass die thermische Cyclisierung konzertiert ist, die LS-katalysierte jedoch über ein Carbokation abläuft[179].

Beak schloss aus Isotopeneffekten von deuterierten Produkten, dass die thermische Cyclisierung der intermolekularen Prins-Reaktion von 166 mit Mesoxilsäurediethylester eher konzertiert abläuft (vgl. Abbildung 94). Wird diese Reaktion jedoch durch SnCl₄ katalysiert, so zeigt sich aus den Isotopeneffekten, dass die Reaktion nicht konzertiert ist und über ein Carbokation abläuft. Ebenfalls zeigten ZnCl₂-katalysierte Prins-Reaktionen das gleiche Verhalten. Auch in diesen Fällen entstand ein Carbokation als Zwischenprodukt.

Warum bei der Cyclisierung von Epoxi-Geranal (R,S)-29 keine halogenierte Produkte und keine Reduktion beobachtet werden konnte, ist nicht genau geklärt. Der Grund dafür könnte jedoch der langsamere Cyclisierungsprozess sein.

5.7.2. Diastereoselektivität der Prins-Reaktion

Die Erklärung der Diastereoselektivität ist recht komplex. Wie in Abbildung 95 dargestellt, wird als Konvention der Cyclohexanring, welcher gebildet wird, als Ring A bezeichnet und der 6er-Ring-artige Übergangszustand als Ring B. Die beiden Ringe A und B können in der Sessel-, Boot- oder Twist-Konformation vorliegen. Die Carbonyl- wie die Isopropenylgruppe können equatorial bzw. axial sein, und die H-Wanderung kann von der cis- bzw. trans-Methylgruppe ausgehen. Dies ergibt eine grosse Anzahl theoretisch möglicher Konfigurationen für den Übergangszustand.

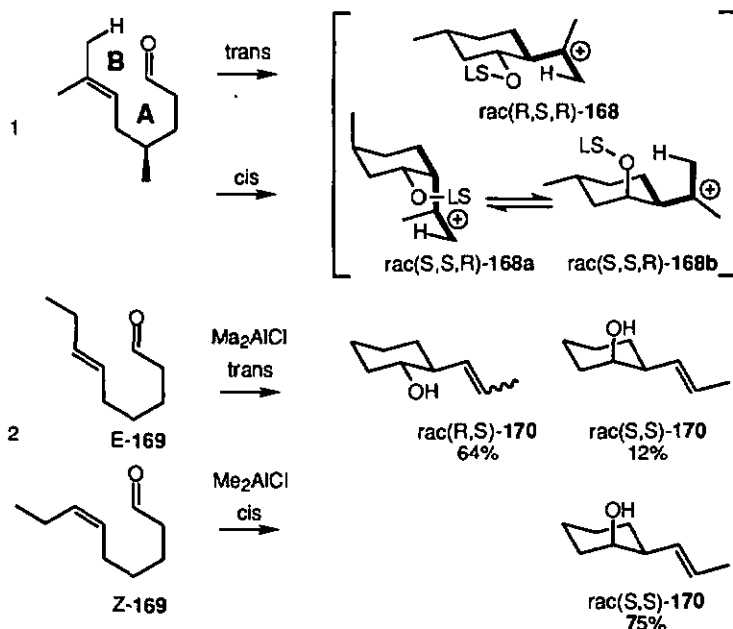


Abbildung 95 Mögliche Zwischenprodukte, welche zum trans-Produkt (Isopulegol) und zum cis-Produkt (Neo-isopulegol) führen. Cyclisierung des Aldehydes E-169 bzw. Z-169 mit Me_2AlCl .

Aus Abbildung 95 ist gut ersichtlich, dass beim Übergangszustand ein decalinähnliches Grundgerüst entsteht. Beim Decalin ist bekannt, dass die bevorzugten Konfigurationen je zwei Sessel darstellen, die trans- bzw. cis-verknüpft sein können. Die Energiedifferenz zwischen diesen zwei bevorzugten Konfigurationen beträgt 2.69kcal/mol, was einem Gleichgewichtsverhältnis von ca. 100/1 entspricht. Nimmt man eine solche trans-Decalin Konformation für den Übergangszustand der thermischen Cyclisierung von Citronellal an, so entsteht als Produkt ein Sechsering in der Sesselkonformation, bei dem alle Substituenten equatorial stehen, was experimentell bestätigt wird. Isopulegol ist mit 60% das meistgebildete Produkt. Auch in der Literatur wird für die Bildung des thermodynamisch stabilsten Produktes ein trans-Decalin Übergangszustand angenommen[135,155,180]. Anders sehen die Verhältnisse bei den Lewis-Säure katalysierten Prins-Reaktionen aus. Im Fall der Cyclisierung von Citronellal (rac-162), wie auch bei der Cyclisierung des Ethers 151 konnte eine Zunahme des Cyclisierungs-Produktes verzeichnet werden, bei welchem die Hydroxi-Funktion und der Isopropylrest cis zueinander stehen. Auch Sakai et al. entdeckten eine Zunahme von Neoisopulegol bei der Lewis-Säure katalysierten Reaktion[161].

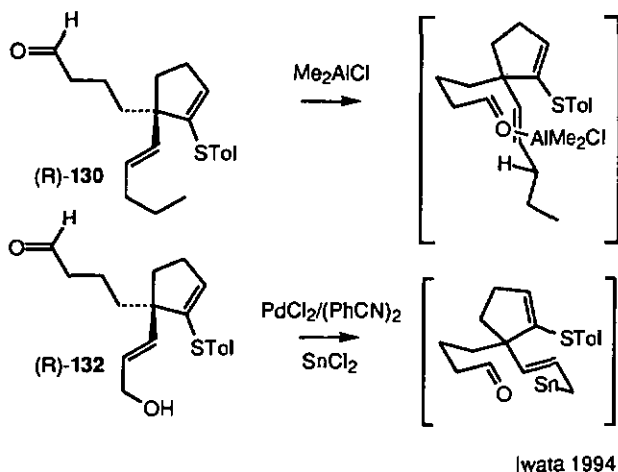


Abbildung 96 Vorgeschlagene Übergangszustände bei der Prins-Reaktion, Oben: Lewis-Säure katalysierte Cyclisierung. Unten: Cyclisierung der Sn-metallorganischen Verbindung[160].

Erstaunlich ist auch die Umkehr der Diastereoselektivität bei Reaktion 1 und 2 in Abbildung 81[160]. Bei der durch Me_2AlCl katalysierten Prins-Reaktion entsteht ausschliesslich das cis-Produkt (R,S,R)-131. Im Falle der Pd/Sn-katalysierten Reaktion

wird angenommen, dass das Sn wandert und damit in das Decalingerüst miteinbezogen werden muss. Es entsteht somit der in Abbildung 96 dargestellte Übergangszustand.

Für Me_2AlCl wird postuliert, dass eine Komplexierung des Aldehydes stattfindet, welche die Cyclisierung induziert. Der von Iwata vorgeschlagene Übergangszustand ist in Abbildung 96 dargestellt. Die Funktion des Me_2AlCl ist nur die Aktivierung des Aldehydes, ohne dass diese Lewis-Säure weiter an der Reaktion beteiligt ist. Der Einsatz von $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ und SnCl_2 führt in einer Stereoselektivität von 83/27 zum trans-Produkt (R,R,R)-133, weil in diesem Fall eine Analogie zur konzertierten thermodynamisch kontrollierten Reaktion vorliegt, bei welcher die Lewis-Säure im Decalin-Grundgerüst miteinbezogen ist[160]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Keck et al. bei Sn-metallorganischen Verbindungen gemacht, wo eine Abnahme des thermodynamischen trans-Produktes stattfand, wenn die Grösse der Lewis-Säure zunahm[181].

Beim Zwischenprodukt, welches zu neo-Isopulegol führt, muss diese cis-Relation der Carbonyl- bzw. Isopropenyl-Gruppe schon vorhanden sein (vgl. Abbildung 95). Es kann die Hydroxi-Gruppe axial und der Isopropenylrest equatorial sein, oder die beiden Substituenten können die umgekehrte Konformation einnehmen. Durch die Komplexierung des Sauerstoffs mit einer Lewis-Säure wird dieser Substituent deutlich grösser. Damit ist es möglich, dass der komplexierte Hydroxi-Substituent die equatoriale Position bevorzugt. Das Zwischenprodukt $\text{rac}(\text{S},\text{S},\text{R})$ -168a entsteht, wenn die Lewis-Säure trans zum Alkylrest von Citronellal komplexiert. Diese Bevorzugung der trans-Komplexierung wurde schon in verschiedenen Fällen nachgewiesen[182,183]. Für die Zwischenprodukte $\text{rac}(\text{R},\text{S},\text{R})$ -168 und $\text{rac}(\text{S},\text{S},\text{R})$ -168b muss hingegen angenommen werden, dass die Lewis-Säure cis zum Alkylrest des Aldehydes komplexiert. Daraus folgt, dass bei der Reaktion, die über $\text{rac}(\text{S},\text{S},\text{R})$ -168a läuft, die bevorzugte trans-Komplexierung bei der ganzen Reaktion erhalten werden kann, während bei der Reaktion die über $\text{rac}(\text{S},\text{S},\text{R})$ -168b läuft, man annehmen muss, dass entweder die thermodynamisch ungünstige cis-Komplexierung auftritt oder dass der Komplex aus der Lewis-Säure und dem Sauerstoff eine Drehung durchlaufen muss.

Snider et al. untersuchten Cyclisationsversuche von Z- und E-disubstituierten Olefinen. Die experimentellen Resultate zeigten, dass das Z-Olefin 169 ausschliesslich zur cis-Verbindung führt, wobei beim E-Olefin 169 vorwiegend das trans-Produkt gebildet wird[172]. Diese Beobachtung würde für die Übergangszustände $\text{rac}(\text{R},\text{S},\text{R})$ -168 und $\text{rac}(\text{S},\text{S},\text{R})$ -168b sprechen, bei welchen das Proton von der trans- bzw. cis-stehenden Methylgruppe übertragen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die thermische Cyclisierung zum thermodynamisch stabileren trans-Produkt führt. Der Anteil des thermodynamischen Produktes nimmt bei der Lewis-Säure katalysierten intramolekularen Prins-Cyclisierung zugunsten des kinetischen cis-Produktes ab[151]. Es gibt zwei Möglichkeiten für den

Übergangszustand, welcher zum thermodynamischen ungünstigeren *cis*-Produkt führt, wobei jedoch nicht eindeutig ist, welcher der bevorzugte Weg ist.

Bei der Cyclisierung des Epoxi-Aldehydes (R,S)-29 entsteht nicht wie erwartet das kinetische Produkt, sondern mehrheitlich das thermodynamisch stabilere. Der Grund dafür könnte eine in Abbildung 97 dargestellte Chelatisierung der Lewis-Säure durch die zwei Hydroxi-Gruppen sein, welche zu den Produkten (S,S,R,S)-111 und (R,S,R,R)-111 führt. Eine solche Chelatisierung ist beim Aldehyd 151 und bei Citronellal nicht möglich.

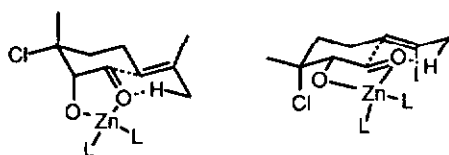


Abbildung 97 Mögliche Chelatisierung bei der Cyclisierung des Aldehydes (R,S)-29 mit Zn^{2+} .

6. Schlussfolgerung

Über sechs Stufen und einer Gesamtausbeute von 16% ($ee=88\%$) konnten 500mg beider Enantiomeren der Verbindung (S,R)-32 synthetisiert werden. Ebenfalls 500mg beider Enantiomeren der analogen Nitroverbindung (R,S)-44 wurden über 9 Stufen in 10% ($ee=91\%$) hergestellt. Die Inhibition dieser Zwischenproduktanaloga wurde noch nicht getestet. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass das Epoxid regioselektiv geöffnet werden kann. Eine Fortsetzung dieser Arbeit bestünde in der regioselektiven Alkylierung des Epoxides um so in enantiomerenreiner Form zu den Zwischenproduktanaloga (S,S)-17 bzw. (S,R)-17 zu gelangen.

Des weiteren wurde beim Versuch mit Zn und TMS-Cl aus (R,S)-29 den Silylenolether (S)-104 herzustellen eine unerwartete Prins-Reaktion entdeckt. Es konnte gezeigt werden, dass das System Zn/TMS-X ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) in THF generell verschiedene intramolekulare Prins-Reaktionen katalysiert. Erstaunlich ist, dass die Diastereoselektivität beim Verwenden dieses Systems ändert. So wurde in zwei Fällen ein Anstieg des Anteils an axialem Alkohol festgestellt. Eine genaue Erklärung für die Umkehr der Diastereoselektivität kann nicht gegeben werden. Es zeigt sich aber, dass die Grösse der Lewis-Säure eine Rolle spielt. Mit diesem Katalysatorsystem konnte in 3 Schritten ausgehend von Geraniol ein enantiomerenreiner tetrasubstituierter Cyclohexanring in 40% Ausbeuten synthetisiert werden. Des weiteren wurde auch die

Derivatisierung von (S,S,R,S)-111 untersucht. Es wäre interessant zu untersuchen, ob (S,S,R,S)-111 als Synthesebaustein für Naturstoffe eingesetzt werden könnte.



Experimenteller Teil

7. Allgemeines

7.1. Ozongenerator

Alle Ozonolysen wurden mittels eines Fischer Ozongenerators OZ-503 (Labor und Verfahrenstechnik, D-5309 Meckenheim/Bonn, Industriepark Kottenforst, Germany) durchgeführt. Der Sauerstoff, welcher in den Ozongenerator geleitet wird, muss zuvor in einem dreistufigen Trocknungsturm (Kieselgel blau, konz. H_2SO_4 , Molekularsieb) getrocknet werden. Den durch Ozon angereicherten Sauerstoff leitet man zuerst durch eine Sicherheitsgaswaschflasche, bevor er durch eine feinporige Fritte in die Gaswaschflasche mit der zu ozonisierenden Lösung geleitet wird. Die bei der Reaktion austretenden Gase werden nach dem Passieren einer leeren Sicherheitsgaswaschflasche in eine 5% KI-Lösung geleitet, durch deren Gelbfärbung das Ende der Reaktion festgestellt werden kann. Um nicht für jede Ozonolyse eine neue KI-Lösung herstellen zu müssen, kann diese mit einer ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung rücktitriert werden.

7.1.1. Bestimmung der Ozonleistung

20g Kaliumjodid werden in 110ml Wasser gelöst, mit 10ml Essigsäure angesäuert und in eine Gaswaschflasche gegeben. Nachdem der Ozongenerator ca. 30min in Betrieb stand, wird der Durchfluss von O_2 am Strömungsmesser auf eine bestimmte Menge (40 l/h) eingestellt und das Ozon bei RT 2-5min in die Lösung eingeleitet; diese färbt sich dabei dunkelgelb bis braun.

Mit einer 0.1M Natriumthiosulfatlösung wird die Lösung bis zum farblosen Umschlag rücktitriert. Durch Einsetzen der sich daraus ergebenden Menge Thiosulfatlösung (v) und der gemessenen Ozonisierungszeit (t) in folgende Formel lässt sich sofort die Ozonleistung in mg/h berechnen:

$$v(\text{ml } 0.1\text{MNa}_2\text{S}_2\text{O}_3) * 60/t(\text{min}) * 2.4 = x \text{ mg O}_3/\text{h}$$

Alle Messungen wurden bei einem Sauerstoffdruck im Gerät von 1 bar und einem Sauerstofffluss von 40 l/h (Messung an der Kugelunterseite) durchgeführt. Die Leistung des Gerätes variierte man von 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 bis 3.0 und führte die Messung bei jeder Einstellung je 2mal durch. Es ergibt sich daraus folgende Kurve:

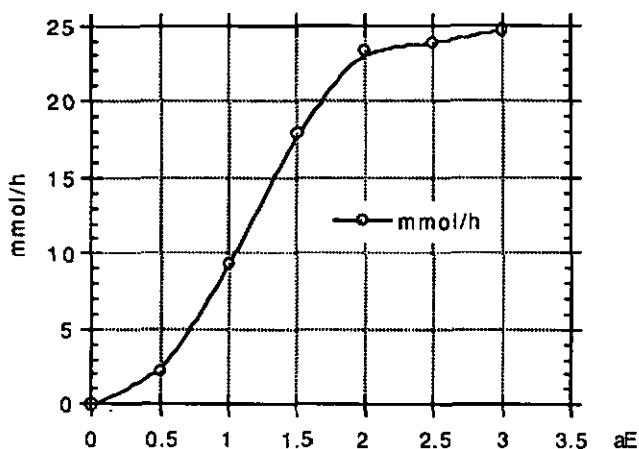


Abbildung 1 Ozonleistung des Ozongenerators (OZ 503).

7.2. Chromatographie

Die Mischungen der Lösungsmittel wurden hergestellt, indem zuerst das apolarere Lösungsmittel abgemessen und mit dem polareren Lösungsmittel auf das gewünschte Volumen aufgefüllt wurde.

7.2.1. Analytische Dünnschichtchromatographie (DC)

DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2mm), mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck, D-Darmstadt, oder DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.25mm), mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel, D-Düren. Als Anfärbemittel[184] wurden Lösungen von KMnO₄ oder Vanillin verwendet. In Klammer steht die jeweils beobachtete Farbreaktion des Produktes. Die durchschnittliche Laufweite der Lösungsmittelfront beträgt ca. 7cm.

7.2.2. Säulenchromatographie

Die in Klammer stehenden Angaben bedeuten: Kieselgel 60, Korngrösse 0.040-0.063mm (230-400mesh ASTM) für die Flash-Chromatographie der Firma Merck, D-

Darmstadt. Masse: Nassvolumen der durchgeführten Säule mit Füllhöhe und Durchmesser. Laufmittelgemisch: benutztes Laufmittel mit Verhältnis. Alle Säulenchromatographien wurden bei Normaldruck durchgeführt.

7.2.3. Präparative Schichtchromatographie (PSC)

PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F254, 20x20cm Glasplatten der Firma Merck, D-Darmstadt. Die verwendete Schichtdicke ist jeweils in Klammer angegeben.

7.2.4. Gaschromatographie (GC)

Für die Gaschromatographie wurden verschiedene Geräte verwendet:

GC Typ 1: Perkin Elmer, SIGMA 3B, Dual FID Chromatograph. Säule: SE 54-DF-0.25 von Macherey Nagel; ID: 0.32mm; L: 25m; df: 0.27µm. Vorsäule: SE54-MN; ID: 0.32mm; L: 1m; df: 0.25µm. Integrator: Perkin Elmer LCI-100; Laboratory computing integrator.

GC Typ 2: Dani 3900 gas chromatograph. Säule: Polydimethylsiloxan (hergestellt von Dr. Claude Saturnin). ID: 0.3mm; L: 30m; df: 0.3µm. Integrator: SIC Chromatocorder 12

GC-MS Typ 3: Hewlett Packard 5890 (SeriesII). Säule: Polymethylphenylsiloxan (95% Methyl, 5% Phenyl); ID: 0.25mm; L: 15m; df: 0.1µm. Integrator und EI-MS (70eV): Hewlett Packard Chemstation mit einer MS-Databank Wiley Library.

GC-MS Typ 4: Dani 6800 gas chromatograph. Säule: Polydimethylsiloxan (hergestellt von Dr. Claude Saturnin). ID: 0.32mm; L: 30m; df: 0.3µm. CI-MS: Nermag RC 30-10.

chir. GC Typ 5: Hewlett Packard 5890/1. Säule mit chiralem Trägermaterial: 30% Diacetoxygamma in OV-1701; ID: 0.3mm; L: 15m; df: 0.25µm. Integrator: Hewlett Packard 5890/1.

Die in Klammern stehenden Angaben bedeuten: Inj: Injektionstemperatur; flow: Trägergas und Fließgeschwindigkeit; Det: Detektionstemperatur; prog.: Durchgeführtes Programm mit Anfangstemperatur - Zeit, Temperaturanstieg in °C/min und Endtemperatur - Zeit.

7.3. Schmelzpunkte (Smp)

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät Gallenkamp MFB-595 der Firma Carouge CH-Genf gemessen. In Klammer steht das für die Umkristallisation verwendete Lösungsmittel.

7.4. Brechungsindex (n_D)

Der Brechungsindex wurde mit einem Gerät der Marke Zeiss (Germany) gemessen.

7.5. Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Infrarotspektren wurden auf einem Gerät des Typs Perkin Elmer FT-IR Spektrometer 1720 X gemessen. Die Auflösung der Spektren beträgt 10cm⁻¹ zwischen 4000 und 2000cm⁻¹ und 4cm⁻¹ zwischen 2000 und 400cm⁻¹. Die Verbindungen wurden als Film zwischen NaCl-Platten (Film) oder als Pillenpressling in KBr (Pille) gemessen. Die Banden sind in cm⁻¹ angegeben, wobei s: stark, m: mittel und w: schwache Banden bedeuten.

7.6. NMR-Spektroskopie

¹H-NMR und ¹³C-NMR wurden mit einem Varian Gemini 200 (200MHz für ¹H-NMR und 50MHz für ¹³C-Spektren) oder mit einem Bruker AMX-400 (400MHz für ¹H-NMR und 100MHz für ¹³C-NMR) gemessen.

In Klammer stehen jeweils die Messfrequenz, das verwendete Lösungsmittel (meistens CDCl₃ 99.8 Atom % D der Firma CIL USA-Andover) sowie auch spezielle Experimente wie COSY, APT, HETCOR usw.

Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm bezüglich Tetramethylsilan TMS (0ppm) und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Als interner Standard diente im ¹H-NMR CHCl₃ (7.24 ppm) und im ¹³C-NMR CDCl₃ (77.0 ppm). ¹³C Experimente wurden immer BB-entkoppelt. Die Multiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett q=Quartett, quint=Quintett, sept=Septett, m=Multiplett und br.=breit.

Die Resultate der NOE-Experimente wurden in Tabellen aufgelistet. Vertikal sind die Nummern der eingestrahnten H-Atome, horizontal die Nummern der H-Atome mit dem NOE-Effekt aufgelistet. Die Zunahme der Signalintensitäten sind relativ zum jeweiligen Proton (100%), auf welches eingestrahlt wurde, angegeben.

7.7. Massenspektroskopie (MS)

Alle Massenspektren wurden auf einem Gerät des Typs Nermag RC 30-10 mit einer MS-Datenbank Wiley-Library gemessen. EI-MS ist die Abkürzung für Elektronenstoss-Ionisation mit 70 eV, CI-MS diejenige für eine chemische Ionisation mittels Ammoniak (NH_4^+). Die Signale wurden in m/e und % zum Basis-Peak (100%) angegeben.

7.8. Elementaranalysen

Die CHN Elementaranalysen wurden durch Ciba-Geigy SA (Abteilung Kunststoffe und Additive) in CH-Marly FR durchgeführt.

7.9. Röntgenstrukturaufnahmen

Für die Röntgenstrukturbestimmung wurde ein Gerät des Typs Stoe AED2 4-Kreis-Diffraktometer ($\text{MoK}\alpha$, Graphit-Monochromator, $\lambda=0.71073\text{\AA}$) verwendet. Für (S,S,R,S)-**111** und rac(R,S)-**154** wurden die Strukturen mittels direkter Methoden mit Hilfe des Programms NRCVAXS[185] gelöst. Auch alle weiteren Routineberechnungen erfolgten mit Hilfe dieses Programmpaketes. Wasserstoffatome wurden aus Differenzkarten lokalisiert und isotropisch verfeinert. Nichtwasserstoffatome wurden anisotropisch mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F verfeinert. Die Daten für (R,S,R,R)-**111** wurden bei -60°C gesammelt und die Struktur mittels direkten Methoden mit Hilfe des Programms SHELXS-86 gelöst[186]. Die Hydroxyl-Wasserstoffatome wurden aus Differenzkarten lokalisiert und isotropisch verfeinert. Nichtwasserstoffatome wurden anisotropisch mittels dem Programm SHELXL-93[187] mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf F^2 verfeinert.

Die vollständigen Tabellen der Kristallstrukturen können von Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (UK) erhalten werden.

Die Röntgenstrukturen wurden von Prof. Helen Stoeckli-Evans, Universität Neuchâtel, durchgeführt.

7.10. Apparaturen

Apparaturen für Reaktionen unter Stickstoff wurden mit einem Heissluftfön in einem Stickstoffgegenstrom während ca. 2min ausgeheizt und dann im Stickstoffgegenstrom auf RT abgekühlt.

Tieftemperaturreaktionen wurden mit einem Kühlbad aus Aceton und flüssigem Stickstoff auf die gewünschte Temperatur gebracht.

7.11. Standardlösungsmittel

Standardlösungsmittel wurden für die Aufarbeitung chem. Reaktionen, Extraktionen sowie für Chromatographien (DC, Säulen oder PSC) verwendet.

Lösungsmittel	im Text	Destillation über:
Aceton	Aceton	K ₂ CO ₃
Chloroform	CHCl ₃	CaCl ₂
Cyclohexan	Cyclohexan	CaO
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	CaCl ₂
Diethylether	Ether	CaCl ₂
Essigsäureethylester	EtOAc	K ₂ CO ₃
Ethanol	EtOH	CaO
Heptan	Hept	CaCl ₂
Hexan	Hex	CaCl ₂
Isopropanol	Isopropanol	CaO
Methanol	MeOH	CaO

7.12. Trockene Lösungsmittel

Für alle Reaktionen unter Stickstoff wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Ausgehend von den Standardlösungsmitteln wurden diese ein zweites Mal unter Stickstoff über dem angegebenen Trocknungsmittel destilliert.

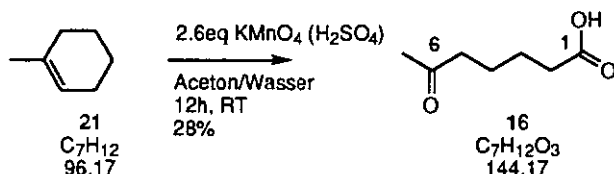
Lösungsmittel	im Text:	Trocknungsmittel
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	CaH ₂
Diethylether	Ether	LiAlH ₄
Dimethylformamid	DMF	Phthalsäureanhydrid
Heptan	Hept	Natrium
Pentan	Pentan	CaH ₂
Tetrahydrofuran	THF	Kalium
Toluol	Toluol	Natrium

7.13. Chemikalien

Chemikalien	Abkürzung	Qualität
1-Brom-5-hexen		Fluka pract
1-Methylcyclohexen		Fluka pract
3-Chloro-1-propanol		Fluka purum
3-Methyl-2-buten-1-ol		Fluka purum
Benzaldehyd		Fluka puriss
Butyllithium (Lösung)	nBuLi	Fluka pract (1.6M in Hexan)
Chromtrioxid		Siegfried techn
Citronellal		Fluka techn 85-90%
Dimethylsulfid	DMS	Fluka purum
Dimethylsulfoxid	DMSO	Fluka puriss (über Mol.-sieb)
Diphenyldiselenid		Fluka purum
Essigsäureanhydrid		Fluka puriss
Ethyltriphenylphosphoniumbromid		Fluka purum
Geraniol		Fluka purum (dest.)
Glucose		Fluka for microbiology >99%
Harnstoff		Fluka purum
Hefe		Migros
Hexamethyldisilazan	HMDS	Fluka purum
Kaliumdichromat	K ₂ Cr ₂ O ₇	Fluka purum
Kaliumfluorid	KF	Fluka purum
Kaliumpermanganat	KMnO ₄	Siegfried rein
Kupfer(I)-chlorid	CuCl	Fluka puriss
Lithiumaluminiumhydrid	LiAlH ₄	Fluka purum (Pulver)
Lithiumaluminiumhydrid (Lösung)	LiAlH ₄	Fluka purum (1M in Ether)
Magnesium	Mg	Fluka purum (Späne)
Mangandioxid	MnO ₂	Fluka pract (activated)
Methylaminhydrochlorid		Fluka purum
Methyljodid		Fluka puriss
Methylolithium (Lösung)		Fluka (1.6M in Ether)
N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid		Fluka purum
Natriumamid (Suspension)	NaNH ₂	Fluka purum (50% in Toluol)
Natriumborhydrid	NaBH ₄	Fluka purum
Natriumnitrat	NaNO ₃	Merck p.a.
Natriumnitrit	NaNO ₂	Merck p.a.

Natriumperjodat	NaIO ₄	Fluka purum
Nitromethan		Fluka puriss
Oxalylchlorid		Fluka purum
Palladiumdichlorid	PdCl ₂	Fluka purum (wasserfrei)
Phenylselenchlorid	PhSe-Cl	Fluka purum
Pyridin		Fluka purum
Pyridiniumdichromat	PDC	Fluka purum
Pyridiniumdichromat auf Polymer	PVPDC	Fluka ~2.2mmol Cr ₂ O ₇ ²⁻ /g
Sauerstoff		Carbagas
Silbernitrit	AgNO ₂	Metalor
Tertbutylhydroperoxid (Lösung)	TBHP	Fluka purum 3M in Isooctan
Titantetraisopropylat	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Fluka pract (dest.)
Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat		Fluka puriss
Triethylamin	TEA	Fluka purum
Trimethylsilylbromid	TMS-Br	Fluka purum (stab. mit Ag)
Trimethylsilylchlorid	TMS-Cl	Fluka purum (dest. über CaH ₂)
Trimethylsilyljodid	TMS-J	Fluka purum (stab. mit Cu)
Wasserstoffperoxid	H ₂ O ₂	ELFA Oxychemie
Weinsäure L(+)		Fluka puriss
Weinsäurediethylester D(-)	D(-)-DET	Fluka purum (dest.)
Weinsäurediethylester L(+)	L(+)-DET	Fluka purum ee = 99% (dest.)
Zink		Fluka puriss (Pulver)
Zinkbromid	ZnBr ₂	Riedel de Haën AG
Zinkchlorid	ZnCl ₂	Fluka puriss
Zinkjodid	ZnI ₂	Fluka purum

8. Synthese des Analogon 6-Oxo-heptansäure (16)



1-Methylcyclohexen (21) (5.0g, 52.0mmol, 1eq) wird in einem 500ml-Einhalskolben in 150ml Aceton gelöst. Daneben löst man pulverisiertes KMnO₄ (21.36g, 135.18mmol, 2.6eq) in 250ml Wasser und gibt zu dieser Lösung vorsichtig 5ml konz. Schwefelsäure. Während 30min wird die KMnO₄-Lösung aus einem Tropftrichter zur 1-Methylcyclohexen-Lösung getropft, so dass sich das Reaktionsgemisch nicht zu stark erwärmt, und lässt dann über Nacht bei RT rühren. Das entstandene MnO₂ wird über einen Faltenfilter filtriert und der Rückstand mit ca. 100ml Wasser gewaschen. Man rotiert das Aceton am Rotationsverdampfer ab, bringt mit Natronlauge auf pH=14 und extrahiert 2mal mit je 20ml CH₂Cl₂. Mit HCl wird auf pH=1 gebracht und die wässrige Phase mit NaCl gesättigt. Es wird 3mal mit je ca. 20ml CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavap abdestilliert und das Produkt am HV getrocknet (Rohprodukt 2.07g). Zur Reinigung wird das Rohprodukt im Kugelrohr destilliert (10⁻²mbar, 180°C Ofentemperatur); **Ausb.** 1.66g (22%).

Physikalische Daten

Smp. 27.0° - 28.5°C. pK_S 4.44. IR (Film) 3420w (breit, COOH); 2945m; 1713s (C=O); 1411w; 1364m; 1179m. ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) 10 (sehr breit, 1H, COOH); 2.49-2.43 (m triplettähnlich, 2H, H₂C(5)); 2.40-2.33 (m triplettähnlich, 2H, H₂C(2)); 2.14 (s, 3H, H₃C(7)); 1.67-1.60 (m, 4H, H₂C(3 und 4)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT) 209.3 (C6); 179.9 (C1); 43.9 (C5); 34.4 (C2); 30.6 (C7); 24.8 (C3); 23.7 (C4). EI-MS 145 (6, M⁺+1); 127 (31, M⁺+1-H₂O); 109 (15); 83 (20); 58 (46, CH₃C(O+H)=CH₂); 55 (47); 43 (60, CH₃C=O⁺); 42 (100); 41 (29).
Elementaranalyse ber. C: 58.32, H: 8.39; gef. C: 57.84, H: 8.45

8.1. Titration der Säure 16

Man löst in einem breithalsigen 100ml-Erlenmeyer-Kolben 6-Oxo-heptansäure (16) (0.1495g, 1.037mmol) in 50ml Wasser und titriert mittels 0.1M NaOH gegenüber einer Metrohm pH-Elektrode bis pH=11.0. Aus der Titrationskurve ergibt sich ein pK_s von 4.45.

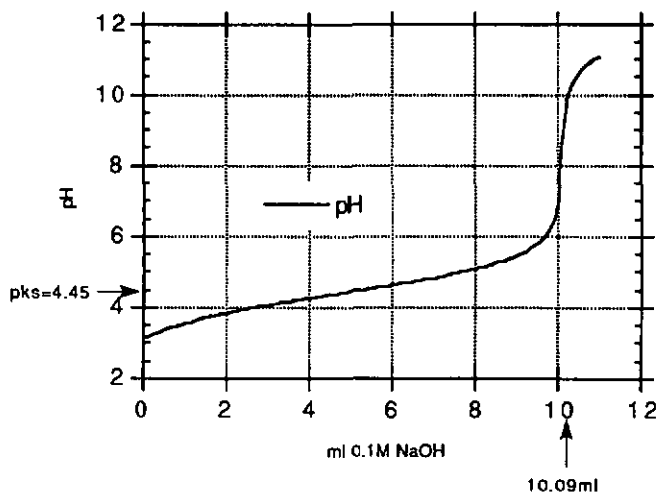
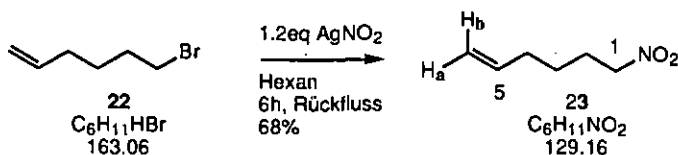


Abbildung 2 Titration von 6-Oxo-heptansäure

9. Synthese des Analogon 6-Oxo-1-nitrohexan (24)

9.1. 1-Nitro-5-hexen (23)



Herstellung von AgNO_2 : Zwei Lösungen aus NaNO_2 (6.1g, 88.41mmol, 3eq) und AgNO_3 (5.08g, 29.90mmol, 1eq) in je 20ml Wasser werden miteinander gemischt und

das ausfallende AgNO_2 abgenutscht. Man wäscht mit MeOH und dann mit Ether nach und trocknet am HV. Ausb. 3.97g (86%).

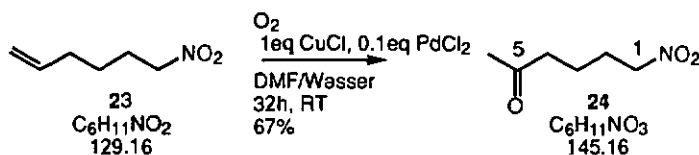
In einem 50ml 2-Halskolben wird AgNO_2 (4.643g, 30.17mmol, 1.2 eq) in 20ml Hexan aufgeschlämmt und 1-Brom-5-hexen (22) (4.100g, 25.15mmol, 1eq) dazugegeben. Während 6h wird rückflusiert und das entstandene, graue AgBr abgenutscht. Man wäscht mit Hexan nach und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab, wobei 2.557g Rohprodukt entsteht.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 9cm x 2.5cm, Hept/EtOAc=3/1; Ausb. 2.195g (68%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=3/1, KMnO_4) 0.48. n_D 1.440(0). IR (Film) 3080w; 2932m; 2864w; 1641w (C=C); 1553s (NO_2); 1458w; 1436m; 1383m; 996w; 916m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.76 (ddt, $^3J(5,6b)=17.1$, $^3J(5,6a)=10.2$, $^3J(5,4)=6.7$, 1H, HC(5)); 5.03 (dq, $^3J(6b,5)=17.2$, $^3J(6b,6a) = ^4J(6b,4)=1.6$, 1H, HbC(6)); 5.00 (dq, $^3J(6a,5)=10.2$, $^2J(6a,6b) = ^4J(6a,4)=1.6$, 1H, HaC(6)); 4.38 (t, $^3J(1,2)=7.0$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.11 (qt, $^3J(4,5) = ^3J(4,3)=7.1$, $^4J(4,6a) = ^4J(4,6b)=1.2$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 2.02 (Ψ quint, $^3J(2,1) = ^3J(2,3)=7.4$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.49 (Ψ quint, $^3J(3,2) = ^3J(3,4)=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 138.0 (C5); 116.2 (C6); 76.2 (C1); 33.4 (C4); 27.4 (C2); 26.0 (C3). CI-MS 149 (<1); 130 (<1 $\text{M}^+ + 1$); 97 (10); 81 (52); 67 (30); 55 (100, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2^+$); 41 (49, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^+$).

9.2. 6-Oxo-1-nitrohexan (24)



In einem 50ml offenen Einhalskolben werden PdCl_2 (0.238g, 1.34mmol, 0.1eq) und CuCl (1.331g, 13.44mmol, 1eq) in 20ml Lösungsmittel (DMF/ H_2O =9/1) aufgeschlämmt. Bei RT wird während 15min O_2 mit einer Pasteur-Pipette in die Lösung eingeleitet, bevor 1-Nitro-5-hexen (23) (1.736g, 13.44mmol, 1eq) dazugegeben wird. Es wird während 32h unter Sauerstoffatmosphäre heftig gerührt, bis eine Grünfärbung der Lösung eintritt. Man giesst das Reaktionsgemisch auf 200ml 0.5M HCl-Lösung und

extrahiert 5mal mit ca. 20ml Ether. Die vereinigten org. Phasen werden mit 30ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Einrotieren der Lösung ergibt 1.507g Rohprodukt.

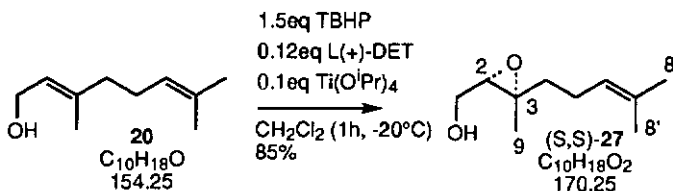
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 28cm x 2cm, Hex/EtOAc=3/1); Ausb. 1.298g (67%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=2/1, Vanillin (schwarz), KMnO_4) 0.22. IR (Film) 2941w; 1715s (C=O); 1552s (NO_2); 1436m; 1374m; 1245w; 1164m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 4.38 (t, $^3J(1,2)=6.9$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.50 (t, $^3J(4,3)=7.0$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 2.14 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(6)$); 2.00 (Ψquint, $^3J(2,3)=^3J(2,1)=7.4$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.65 (Ψquint, $^3J(3,4)=^3J(3,2)=7.5$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 208.2 (C5); 76.0 (C1); 43.0 (C4); 30.6 (C2); 27.3 (C6); 20.9 (C3). EI-MS 146 (16, M^++1); 99 (45, M^+-NO_2); 81 (8); 55 (19); 43 (100, $\text{CH}_3^+\text{C}=\text{O}$). Elementaranalyse ber. C: 49.65, H: 7.64, N: 9.65; gef. C: 49.61, H: 7.67, N: 9.47.

10. Synthese des Analogon (4S,5R)-Epoxi-4-Methyl-6-oxo-octansäuremethylester ((S,R)-32)

10.1. (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27)



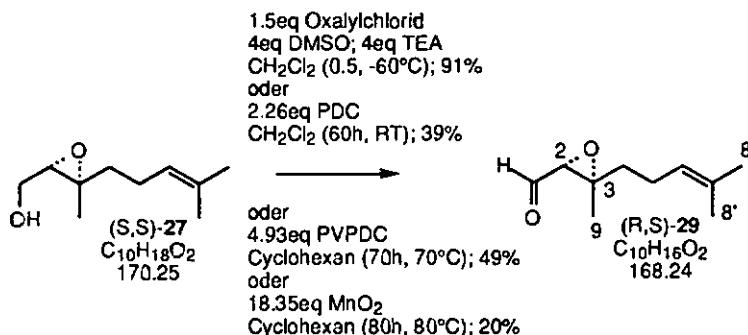
4g pulverisiertes A4 Molekularsieb werden in einem 250ml Dreihalskolben 3h bei 130°C und 10⁻²mbar getrocknet. Nach Ausrüsten des Kolbens mit einem Magnetrührer, Stickstoffballon, Thermometer und Septum werden 60ml CH₂Cl₂ in einem Stickstoffgegenstrom hineinpipettiert. Man kühlt auf -20°C und spritzt frisch destilliertes L(+)-DET (2.406g, 11.67mmol, 0.12eq, Sdp. 70°-71°C, 10⁻²mbar) und Ti(OⁱPr)₄ (2.764g, 9.72mmol, 0.1eq, 35°-36°C, 10⁻²mbar) in den Kolben. Nach Zugabe von TBHP (48.62ml, 145.87mmol, 1.5eq) wird 1/2h bei -20°C gerührt. Mit einer Spritze tropft man Geraniol (20) (15g, 97.24mmol, 1eq, Sdp. 47°-48°C, 10⁻²mbar), gelöst in 10ml CH₂Cl₂, so zur Lösung, dass die Temperatur nicht über -20°C steigt (ca. 1/2h). Nach 1h ist die Reaktion beendet, und man gibt 150ml einer 10% Weinsäurelösung zum Reaktionsgemisch und lässt 30min unter starkem Rühren auf RT aufwärmen. Nach Abtrennen der org. Phase wird die wässrige Phase nochmals 3mal mit je 50ml CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abdestilliert und der Rückstand in 150ml Ether aufgenommen. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und nach Zugabe von 100ml 1M NaOH während 30min heftig gerührt. Die abgetrennte org. Phase wird 3mal mit je ca. 50ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavp abdestilliert. Der Rückstand wird ohne Vigreux destilliert (90°C, 10⁻²mbar). Ausb. 14.27g (85%).

Physikalische Daten

$[\alpha]_D$ ($c=0.0303\text{g/ml}$ in CHCl_3) -4.36° . R_f (DC Kieselgel, EtOAc, KMnO_4) 0.55. n_D 1.458. JR (Film) 3420s (OH); 2970s; 2920s; 1460s; 1390s; 1250m (Oxiran); 1200m; 1160w; 1100m; 1080m; 1035s; 960w; 910w; 870m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , COSY) 5.07 (t sept, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,7)=^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 3.85-3.79 (m, 1H, HaC(1)); 3.70-3.64 (m, 1H, HbC(1)); 2.97 (dd, $^3J(2,1a)=6.7$, $^3J(2,1b)=4.2$, 1H, HC(2)); 2.07 (Pq, $J=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.98 (dd, $^3J(\text{OH},1a)=7.2$, $^3J(\text{OH},1b)=4.9$, 1H, OH); 1.67 (ddd, $^2J(4a,4b)=13.7$, $^3J(4a,5a)=8.6$, $^3J(4a,5b)=6.9$, 1H, HaC(4)); 1.67 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.60 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.46 (ddd, $^2J(4b,4a)=13.7$, $^3J(4b,5a)=9.1$, $^3J(4b,5b)=7.4$, 1H, HbC(4)); 1.29 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , HETCOR) 132.8 (C7); 124.0 (C6); 63.7 (C2); 62.1 (C1); 61.9 (C3); 39.2 (C4); 26.3 (C8); 24.3 (C5); 18.3 (C8'); 17.4 (C9). EI-MS 170 (<1 , M^+); 152 (1, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 139 (2, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$); 121 (6); 95 (36); 82 (36); 109 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 69 (58, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$); 55 (20, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}^+$); 41 (61). Ret.Zeit GC Typ5 (inj: 220° ; flow: Helium 1ml/min; det: 280°C ; 100°C isotherm) (2S, 3S) Epoxigeraniol: 33.74. (2R, 3R) Epoxigeraniol: 32.46. Ret.Zeit GC Typ1 (Inj: 200°C ; flow: Helium, 1ml/min; det: 200°C ; prog: 100°C -5min, $5^\circ/\text{min}$, 150°C -10min) 5.37min.

*ee mittels Drehwert: 73.96%[188]. ee mittels GC Typ 5: 73.60%

10.2. (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29)

10.2.1. Oxidation mit DMSO / Oxalylchlorid in CH_2Cl_2 

a) Reinigung durch Filtration über Kieselgel:

In einem 250ml Dreihalskolben (Stickstoffballon, Septum, Thermometer) wird 200ml CH_2Cl_2 im Stickstoffgegenstrom hineinpipettiert. Bei -60°C wird Oxalylchlorid (9.817g, 77.34mmol, 1.5eq) und DMSO (16.921g, 216.57mmol, 4.2eq) langsam (Gasentwicklung!) zur Lösung gegeben und 15min rühren gelassen. Während 1min wird (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (8.778g, 51.56mmol, 1eq) dazugegeben und das Reaktionsgemisch während 15min. gerührt. Nach Zugabe von 30ml TEA lässt man unter heftigem Rühren auf RT aufwärmen und giesst dann auf 500ml Wasser. Das Gemisch wird 3mal mit je 50ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit 200ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abdestilliert (Rohprodukt 9.63g). Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 8cm x 1.5cm, Hexan); Ausb. 7.900g (91%).

b) Reinigung durch Destillation:

Ansatz: (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (15.1g, 88.8mmol, 1eq); Oxalylchlorid (16.9g, 133mmol, 1.5eq); DMSO (27.75g, 355mmol, 4eq); TEA (35.9g, 355mmol, 4eq).

Die Reaktion wird wie oben angegeben durchgeführt. Nach Zugabe von 300ml Wasser bringt man den pH mit 2M HCl auf ca. 1 und extrahiert nach Abtrennen der org. Phase noch 2mal mit je 50ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden in Portionen von 100ml mit 2% NaHCO_3 (pH der wässrigen Phase ca. 8) und 150ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abdestilliert (Rohprodukt 16.479g). Das Rohprodukt wird bei 10^{-1} mbar und 56°C - 58°C über eine 10cm Vigreux fraktioniert destilliert; Ausb. 10.004g (67%)

10.2.2. Oxidation mit PDC in CH_2Cl_2 **Herstellung von PDC:**

In einem 100ml Zweihalskolben (Thermometer und Tropftrichter) werden CrO_3 (10g, 100mmol, 1eq) in 10ml Wasser gelöst. Man tropft Pyridin (8.1ml, 102mmol, 1.02eq) so langsam zur Lösung, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt (ca. 15min). Zum Reaktionsgemisch werden 40ml Aceton gegeben, wobei ein oranger Niederschlag entsteht. Man friert drei Stunden bei -20°C aus, filtriert ab und trocknet im Exikator

(Rohprodukt 15.6g). Für die Umkristallisation löst man das Produkt in möglichst wenig Wasser und gibt soviel warmes Aceton dazu, dass sich die Lösung leicht trübt. Es wird langsam abgekühlt und 2 Stunden bei -20°C ausgefroren, wobei grosse orange-braune Plättchen entstehen; Ausb. 10.15g (54%).

Smp. (Aceton/Wasser) $150\text{--}152^{\circ}\text{C}$.

In einem 100ml Einhalskolben wird (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (10g 58.74mmol, 1eq) in 200ml CH_2Cl_2 gelöst und PDC (50g, 132.90mmol, 2.26eq) dazugegeben. Man lässt 60h unter Lichtausschluss rühren, filtriert über Kieselgel 60 (5cm x 2cm) und wäscht mit ca. 20ml CH_2Cl_2 nach. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abrotiert, das überschüssige Pyridin während 1h am HV abgezogen (Rohprodukt 4.65g) und das Produkt im Kugelrohr destilliert (Ofentemperatur: 90°C , 10^{-1}mbar); Ausb. 3.88g (39%).

10.2.3. Oxidation mit PVPDC in Cyclohexan

Herstellung von feuchtem PVPDC:

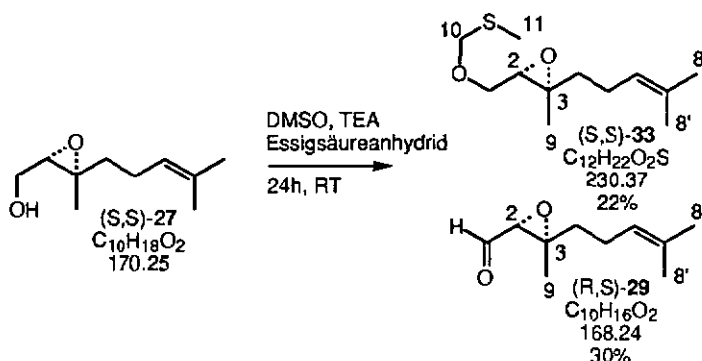
Das eingewogene PVPDC (Fluka, ca. 2.2mmol $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}/\text{g}$ Harz) wird in einem Erlenmeyer-Kolben in Wasser kurz aufgeschlämmt und dann abgenutscht.

In einem 100ml Einhalskolben wird (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (10.5g, 2.94mmol) in 40ml Cyclohexan vorgelegt und feuchtes PVPDC (6.6g, 14.52mmol, 4.93eq) zugegeben. Nach 70h Rückflussieren bei 70°C filtriert man das Harz über einen Faltenfilter ab, trocknet über MgSO_4 , rotiert ein und trocknet am HV; Ausb. 0.24g (49%)

10.2.4. Oxidation mit MnO_2 in Cyclohexan

In einem 25ml Einhalskolben wird (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (0.5g, 2.94mmol, 1eq) in 10ml Cyclohexan gelöst und aktiviertes MnO_2 (4.69g, 53.95mmol, 18.35eq) dazugegeben. Man rückflusiert 18h bei 80°C und filtriert das Reaktionsgemisch über Kieselgel (9cm x 2cm). Es wird mit EtOAc nachgewaschen, das Lösungsmittel am Rotavap eingeengt und das Produkt am HV getrocknet; Ausb. 0.10g (20%)

10.2.5. Oxidation mit DMSO / Essigsäureanhydrid



(2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (4.34g, 25.49mmol, 1eq) wird in 30ml DMSO und 20ml Essigsäureanhydrid gelöst und 24h bei RT gerührt. Man gibt 10ml TEA zur Lösung, rührt weitere 5min und löst das Reaktionsgemisch in 40ml CH_2Cl_2 . Nach Zugabe von 150ml Wasser wird der pH mit K_2CO_3 auf ca. 9 gebracht und die org. Phase abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase noch 2mal mit je 30ml CH_2Cl_2 , trocknet über $MgSO_4$ und engt am Rotavap ein. Man löst das Produkt in 10ml Hexan, filtriert über Kieselgel (5cm x 2cm) und wäscht mit Hexan nach. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 4.41g) und die zwei entstandenen Produkte säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 33cm x 2cm, Hexan/EtOAc=9/1); **Ausb.** (S,S)-33: 1.29g (22%); (R,S)-29 1.27g (30%).

Das Verhältnis von (R,S)-29 zu (S,S)-33 wurde mittels 1H -NMR (400MHz) des Rohproduktes bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale für HC(2) bei 3.17ppm von (R,S)-29 und die Signale für $H_2C(1)$ bei 3.74 und 3.60ppm von (S,S)-33 verwendet. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von (R,S)-29/(S,S)-33 = 54/46

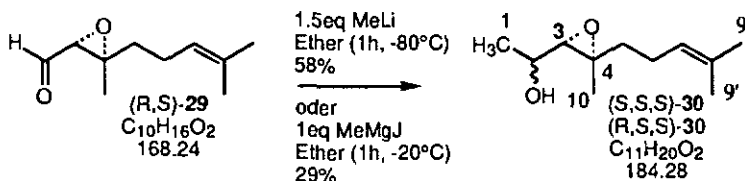
Physikalische Daten

(R,S)-29: R_f (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, $KMnO_4$) 0.44. n_D 1.464(8). IR (Film) 3426w; 2970s; 2921s; 2858s; 2729w; 1723 (C=O); 1678w (C=C); 1452m; 1408m; 1385s; 1239w (Oxiran); 1110m; 1074m; 800w. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.44 (d, $^3J(1,2)=5.0$, 1H, HC(1)); 5.05 (br.t, $^3J(6,5)=7.1$, 1H, HC(6)); 3.17 (d, $^3J(2,1)=5.0$, 1H, HC(2)); 2.09 (Ψq, $J=7.6$, 2H, $H_2C(5)$); 1.71 (dt, $^2J(4a,4b)=14.1$, $^3J(4a,5)=7.6$, 1H, HaC(4)); 1.68 (s, 3H, $H_3C(8)$); 1.59 (s, 3H, $H_3C(8')$); 1.54 (dt, $^2J(4b,4a)=14.0$, $^3J(4b,5)=8.1$, 1H, HbC(4)); 1.43 (s, 3H, $H_3C(9)$). ^{13}C -NMR

(100MHz, CDCl_3) 200.2 (C1); 133.4 (C7); 123.3 (C6); 64.8 (C3); 64.2 (C2); 39.0 (C4); 26.3 (C8); 24.1 (C5); 18.3 (C8'); 17.9 (C9). **C1-MS** 190 (17); 186 (59, $\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$); 169 (16, $\text{M}^+ + 1$); 151 (16, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$) 139 (38); 123 (30); 109 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 69 (29, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$) 58 (17); 55 (7, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}^+$).

(*S,S*)-33: **R_f** (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO_4) 0.53. **np** 1.484(5). **IR** (Film) 2967s; 2922s; 2859m; 1674w (C=C); 1437m; 1385m; 1303m; 1241m (Oxiran); 1070s; 952m; 916m; 732m; 684m. Zusätzliche Bande bei 1730m. **¹H-NMR** (400MHz, CDCl_3) 5.08 (br.t $^3\text{J}(6,5)=7.1$, 1H, HC(6)); 4.71 (d, $^2\text{J}(10a,10b)=11.5$, 1H, HaC(10)); 4.66 (d, $^2\text{J}(10b,10a)=11.5$, 1H, HbC(10)); 3.74 (dd, $^2\text{J}(1a,1b)=11.1$, $^3\text{J}(1a,2)=4.6$, 1H, HaC(1)); 3.60 (dd, $^2\text{J}(1b,1a)=11.1$, $^3\text{J}(1b,2)=6.2$, 1H, HbC(1)); 2.97 (dd, $^3\text{J}(2,1a)=4.7$, $^3\text{J}(2,1b)=6.0$, 1H HC(2)); 2.16 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(11)$); 2.08 (Pq, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.68 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.66 (ddd, $^2\text{J}(4a,4b)=13.7$, $^3\text{J}(4a,5a)=7.0$, $^3\text{J}(4a,5b)=8.4$, 1H, HaC(4)); 1.61 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.48 (ddd, $^2\text{J}(4b,4a)=13.8$, $^3\text{J}(4b,5a)=7.4$, $^3\text{J}(4b,5b)=9.1$, 1H, HbC(4)); 1.29 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$). **¹³C-NMR** (50MHz, CDCl_3) 132.1 (C7); 123.4 (C6); 75.5 (C10); 66.5 (C2); 60.8 (C1); 60.1 (C3); 38.4 (C4); 25.7 (C8); 23.7 (C5); 17.7 (C8'); 16.8 (C9); 13.9 (C11). **EI-MS** 231 (100, $\text{M}^+ + 1$); 213 (43, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$); 183 (52, $\text{M}^+ - \text{SCH}_3$); 165 (38); 153 (45, $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{SCH}_3$); 147 (36); 137 (71); 135 (62); 109 (60, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (36); 69 (42, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$); 61 (60, $\text{CH}_3\text{S}^+\text{CH}_2$).

10.3. (2*S*,3*S*,4*S*) und (2*R*,3*S*,4*S*) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen ((*S,S,S*)-30; (*R,S,S*)-30)



10.3.1. Methylierung mit MeLi in Ether

In einem 250ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) wird (2*R*,3*S*)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((*R,S*)-29) (20.2g, 120.07mmol 1eq) in 200ml Ether gelöst und auf -80°C gekühlt. Mit einer Spritze wird unter Stickstoff langsam

Methylolithiumlösung in Ether (112.6ml, 180.10mmol, 1.5eq) dazugetropft. Nach 1h Reaktionszeit lässt man auf -20°C aufwärmen und hydrolysiert langsam mit 500ml Wasser. Man trennt die org. Phase ab und extrahiert die wässrige Phase nochmals 3mal mit je 100ml Ether. Nach Trocknen über MgSO_4 zieht man das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 20.91g).

Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 35cm x 4cm, Hept/EtOAc=3/1) gereinigt; Ausb. 12.75g (58%).

Das Verhältnis des Diastereomeren 1 ($R_f=0.38$) zum Diastereomeren 2 ($R_f=0.48$) wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale für HC(3) bei 2.69ppm des Diastereomeren 1 und für HC(3) bei 2.62ppm des Diastereomeren 2 benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von Diastereomer 1 / Diastereomer 2 = 24/76.

Physikalische Daten

Diastereomer 1: R_f (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO_4) 0.38. IR (Film) 3426s (OH), 2970s; 2927s; 2859m; 1650w (C=C); 1451m; 1384m; 1251w; 1109m; 1067s (C-O); 902w; 875m; 819m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.07 (br.t, $^3J(7,6)=7.1$, 1H, HC(7)); 3.64 (quint, $^3J(2,1) = ^3J(2,3)=7.1$, 1H, HC(2)); 2.69 (d, $^3J(3,2)=8.0$, 1H, HC(3)); 2.21 (br. s, H, OH); 2.08-2.04 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.73 (ddd, $^2J(5a,5b)=13.8$, $^3J(5a,6a)=8.1$, $^3J(5a,6b)=6.3$, 1H, HaC(5)); 1.68 (d, $^4J(9,7)=0.8$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.60 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9')$); 1.39 (ddd, $^2J(5b,5a)=13.6$, $^3J(5b,6a)=8.7$, $^3J(5b,6b)=7.8$, 1H, HbC(5)); 1.28 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$); 1.22 (d, $^3J(1,2)=6.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 132.8 (C8); 124.0 (C7); 68.5 (C2); 67.6 (C3); 62.3 (C4); 39.4 (C5); 26.4 (C9); 24.5 (C6); 19.8 (C1); 18.3 (C9'); 17.6 (C10). CI-MS 202 (21, $\text{M}+\text{NH}_4^+$), 185 (19, M^++1); 167 (100, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 149 (34, $\text{M}^++1-2\text{H}_2\text{O}$); 123 (70); 109 (60, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (19); 82 (8).

Diastereomer 2: R_f (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO_4) 0.48. IR (Film) 3430s (OH); 2971s; 2929s; 2860m; 1642w (C=C); 1452m; 1385m; 1266w; 1143w; 1074m (C-O); 948m; 915m; 799w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.09 (tsept $^3J(7,6)=7.1$, $^4J(7,9) = ^4J(7,9')=1.4$, 1H, HC(7)); 3.70 (qd, $^3J(2,3)=7.5$, $^3J(2,1)=6.4$, 1H, HC(2)); 2.62 (d, $^3J(3,2)=7.7$, 1H, HC(3)); 2.10 (Ψ_q , $J=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.71-1.64 (m, 1H, HaC(5)); 1.68 (d, $^4J(9,7)=0.8$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.61 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9')$); 1.45 (dt, $^2J(5b,5a)=14.0$, $^3J(5b,6)=8.1$, 1H, HbC(5)); 1.36 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$); 1.34 (d, $^3J(1,2)=6.2$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 132.8 (C8); 124.2 (C7); 67.0 (C2); 66.8 (C3); 62.2 (C4); 39.2 (C5); 26.3 (C9); 24.5 (C6); 21.4 (C1); 18.3 (C9'); 17.2 (C10). CI-MS 202 (86, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 185 (11, M^++1); 167 (100, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 149 (22, $\text{M}^++1-2\text{H}_2\text{O}$); 123 (84); 109 (48, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (16); 82 (10).

10.3.2. Methylierung mit Methyl-Grignardreagenz

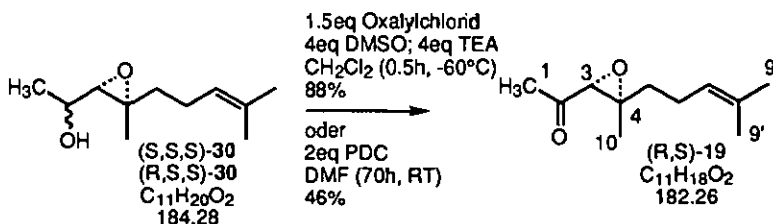
In einem getrockneten Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) wird Magnesium (0.072g, 2.98mmol, 1eq) vorgelegt und mit ca. 10ml Ether übergossen. Es wird mittels Spritze Methyljodid (0.42g, 2.98mmol, 1eq) langsam dazugetropft bis die Reaktion anspringt und dann so schnell, dass der Ether gelinde siedet. Man kühlt auf -20°C und tropft (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (0.50g, 2.98mmol, 1eq) langsam zum Reaktionsgemisch. Nach 1h Rühren bei -20°C wird langsam (!) Wasser dazugetropft und nach Hydrolyse auf 150ml ges. NaCl-Lösung gegossen. Es wird 3mal mit je ca. 30ml EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.476g).

Die entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 36cm x 2cm, Hept/EtOAc=3/1); Ausb. Edukt: 0.046g (9%); Diastereomer 1: 0.032g (6%); Diastereomer 2: 0.125g (23%).

Physikalische Daten

Die physikalischen Daten der Produkte decken sich mit denjenigen, welche durch Methylierung mit MeLi erhalten wurden.

10.4. (3R,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-oxo-7-octen ((R,S)-19)



10.4.1. Oxidation von (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen mit DMSO und Oxalylchlorid

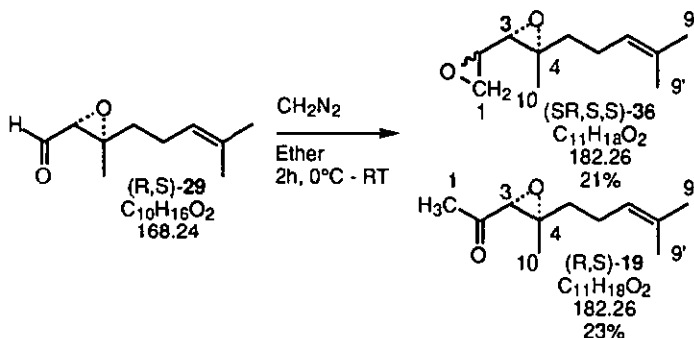
In einem 250ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) werden in 200ml CH_2Cl_2 Oxalylchlorid (11.57g, 91.17, 1.5eq) gelöst und auf -60°C abgekühlt. Es wird langsam (Gasentwicklung!) DMSO (18.99g, 243.11mmol, 4eq) dazugetroppt. Nach 15min Rühren gibt man ein Gemisch aus (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen ((S,S,S)-**30** und (R,S,S)-**30**) (11.20g, 60.78mmol, 1eq), gelöst in 5ml CH_2Cl_2 , zur Lösung, lässt 30min bei -60°C rühren und gibt danach TEA (24.60g, 243.11mmol, 4eq) zum Reaktionsgemisch. Unter heftigem Rühren lässt man auf RT aufwärmen, wobei die milchig gewordene Lösung klar wird, sich dann aber ein weisser dicker Niederschlag bildet. Es wird auf 300ml 1M HCl gegossen (wässrige Phase muss sauer sein) und die wässrige Phase 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wäscht man 2mal mit je 50ml 1% NaHCO_3 -Lösung und danach mit 200ml Wasser. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 12.158g).

Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 37cm x 4cm, Hept/EtOAc=5/1) gereinigt; Ausb. 9.778g (88%).

10.4.2. Oxidation von (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen mit PDC in DMF

In einem 50ml Einhalskolben wird ein Gemisch aus (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxi-7-nonen ((S,S,S)-**30** und (R,S,S)-**30**) (1.10g, 6.0mmol, 1eq) in 10ml DMF vorgelegt und PDC (4.5g, 12.0mmol, 2eq) dazugegeben. Man lässt während 70h bei RT rühren und gibt dann 50ml Wasser zum Reaktionsgemisch. Es wird über wenig Celite abgenutscht und 3mal mit je 20ml Ether extrahiert. Man trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 , engt am Rotavap ein und trocknet am HV; Ausb. 0.50g (46%).

10.4.3. Methylierung von (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal mit Diazomethan



Herstellung von N-Methyl-N-nitrosoharnstoff: Harnstoff (100g, 1.67mol, 1eq) und Methylaminhydrochlorid (112.42g, 1.67mol, 1eq) werden in einem 500ml Einhalskolben in 150ml Wasser gelöst und unter Rückfluss 3 1/2h erhitzt. Nach Zulösen von NaNO_2 (36.87g, 0.53mol, 0.32eq) kühlt man auf 10°C ab und gibt diese Lösung zu einem Gemisch von 35g konz. H_2SO_4 und 200g Eis (grosses Gefäss!), wobei sich unter starkem Schäumen ein weisser Niederschlag bildet. Nach Abfiltrieren und Waschen des Produktes mit Eiswasser trocknet man nur so lange im Exikator, dass das Produkt immer noch leicht feucht ist; Ausb. 45.65g (27%)

Herstellung der Diazomethanolösung: Alle verwendeten Apparaturen sollten generell keine Verbindungsstücke mit Schliff beinhalten, da Diazomethan stark explosiv ist. Das Arbeiten mit Schutzbrille ist absolut notwendig!

a) In einem 250ml Erlenmeyer-Kolben werden 150ml 40% Natronlauge und 50ml Diethylether gegeben und mit Eis gekühlt. In kleinen Portionen wird nun N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (5g, 48.51mmol) langsam dazugegeben, wobei sich das sich bildende Diazomethan in der Etherphase löst. Nach ca. 1h dekantiert man die gelbe org. Phase in einen anderen 250ml Erlenmeyer-Kolben ab und trocknet diese Lösung unter Kühlung mit Eis 3h über festem NaOH . Es entsteht dabei eine ca. 1M Diazomethanolösung.

b) N-Methyl-N-nitrosotoluolsulfonamid (2.14g, 10.0mmol, 1eq) werden in einem 100ml Einhalskolben in 30ml Ether gelöst und die Lösung mit Eis gekühlt. Es wird unter Rühren langsam eine Lösung aus NaOH (0.4g, 10.0mmol, 1eq) in 10ml 96% Ethanol dazugegeben und 10min gerührt. Man ersetzt das Eisbad durch ein Wasserbad (55°C) und

destilliert ca. 10ml Diazomethanolösung in einen Erlenmeyer-Kolben. Dabei erhält man eine ca. 1M Diazomethanolösung

Die Diazomethanolösung (ausgehend von 5g N-Methyl-N-nitrosoharnstoff) wird unter Eiskühlung in kleinen Portionen zu (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (1.0g, 5.94mmol, 1eq) gegeben, welcher in einem 100ml Einhalskolben (Blasenzähler) in 5ml Ether vorgelegt worden ist. Man gibt so lange Diazomethanolösung zum Aldehyd, bis die - am Anfang heftige - Reaktion abklingt und sich die Diazomethanolösung nicht mehr entfärbt. Beim Beobachten des Blasenzählers zeigt sich, dass die Reaktion nach ungefähr 1h beendet ist. Man lässt danach noch 1h bei RT rühren und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab.

Die zwei Produkte werden säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 40cm x 3cm, Hept/EtOAc=9/1) voneinander getrennt; **Ausb.** (R,S)-19: 0.25g (23%), (SR,S,S)-36: 0.23g (21%).

Das Verhältnis von (R,S)-19 zu (2SR,3S,4S) (SR,S,S)-36 wurde mittels ^1H -NMR (400MHz) des Rohproduktes bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale für HC(3) bei 3.40ppm des Methylketons und die Signale für HC(3) bei 2.56ppm des Diepoxids verwendet. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von (R,S)-19 / (SR,S,S)-36 = 48/52.

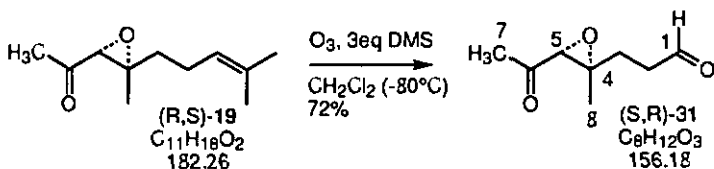
Physikalische Daten

(R,S)-19: **R_f** (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO₄) 0.35. **IR** (Film) 2969s; 2926s; 2859s; 1723s (C=O); 1451m; 1403m; 1384m; 1357m; 1243w; 1187m; 1079w; 831w. ^1H -NMR (400MHz, CDCl₃) 5.09 (br.t, $^3\text{J}(7,6)=7.0$, 1H, HC(7)); 3.40 (s, 1H, HC(3)); 2.21 (s, 3H, H₃C(1)); 2.12 (Ψq, $\text{J}=7.5$, 2H, H₂C(6)); 1.77 (dt, $^2\text{J}(5a,5b)=13.9$, $^3\text{J}(5a,6)=7.1$, 1H, HaC(5)); 1.70 (s, 3H, H₃C(9)); 1.61 (s, 3H, H₃C(9')); 1.55 (dt, $^2\text{J}(5b,5a)=13.9$, $^3\text{J}(5b,6)=8.1$, 1H, HbC(5)); 1.25 (s, 3H, H₃C(10)). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl₃, APT) 205.1 (C2); 133.3 (C8); 123.6 (C7); 65.6 (C3); 64.0 (C4); 38.9 (C5); 28.6 (C1); 26.4 (C9); 24.4 (C6); 18.4 (C9'); 16.9 (C10). **CI-MS** 200 (18, M+NH₄⁺); 183 (7, M⁺+1); 165 (57, M⁺+1-H₂O); 149 (10); 139 (16); 123 (56); 109 (100, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃); 99 (55); 82 (73). **Elementaranalyse** ber. C:72.49, H: 9.95; gef. C: 71.3, H: 9.91.

(SR,S,S)-36: **R_f** (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO₄) 0.41. **IR** (Film) 2969s; 2927s; 2859; 1724m; 1675w; (C=C); 1452s; 1386s; 1252 (Oxiran); 1110w; 1075m; 857s; 809s; 735w. ^1H -NMR (400MHz, CDCl₃, COSY) 5.07 (br.t $^3\text{J}(7,6)=7.1$, 1H, HC(7)); 2.92 (ddd, $^3\text{J}(2,3)=6.0$, $^3\text{J}(2,1a)=3.9$, $^3\text{J}(2,1b)=2.6$, 1H,

HC(2)); 2.86 (dd, $^2J(1a,1b)=5.2$, $^3J(1a,2)=4.0$, 1H, HaC(1)); 2.76 (dd, $^2J(1b,1a)=5.2$, $^3J(1b,2)=2.5$, 1H, HbC(1)); 2.56 (d, $^3J(3,2)=6.1$, 1H, HC(3)); 2.08 (Ψq, $J=7.6$, 2H, H₂C(6)); 1.69-1.61 (m, 1H, HaC(5)); 1.68 (d, $^4J(9,7)=0.3$, 3H, H₃C(9)); 1.60 (s, 3H, H₃C(9')); 1.49 (ddd, $^2J(5b,5a)=13.8$, $^3J(5b,6a)=8.8$, $^3J(5b,6b)=7.6$, 1H, HbC(5)); 1.39 (s, 3H, H₃C(10)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT, HETCOR) 132.9 (C8); 123.9 (C7); 62.2 (C3); 61.8 (C4); 50.0 (C2); 46.6 (C1); 38.7 (C5); 26.3 (C9); 24.3 (C6); 18.3 (C9'); 17.7 (C10). CI-MS 200 (14, M+NH₄⁺); 183 (13, M⁺+1); 165 (25, M⁺+1-H₂O); 147 (13, M⁺+1-2H₂O); 137 (18); 123 (19); 109 (100, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃).

10.5. (4S,5R)-Epoxi-4-methyl-6-oxo-octal ((R,S)-31)



(2R,3S) 4,8-Dimethyl-2,3-epoxi-2-oxo-7-octen ((R,S)-19) (4.0g, 21.95mmol, 1eq) wird in 80ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -80°C gekühlt und so lange ozonolysiert, bis sich eine KJ-Lösung - durch welche die aus dem Reaktionsgefäß austretenden Gase geleitet werden - gelb verfärbt. Nach Zugabe von DMS (4.091g, 65.85, 3eq) lässt man auf RT aufwärmen und giesst auf 200ml Wasser. Die wässrige Phase wird nochmals 2mal mit je 40ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Einrotieren des Lösungsmittels ergibt 3.571g Rohprodukt.

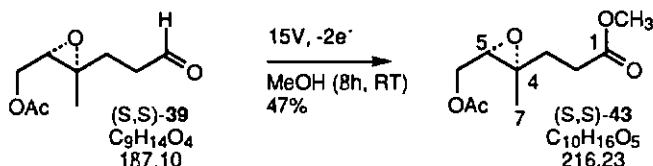
Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 31cm x 2.5cm, Hept/EtOAc=1/1) gereinigt; Ausb. 2.45g (72%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=3/1, KMnO₄) 0.41. IR (Film) 2934w, 2734w, 1719s (C=O), 1388m, 1359m, 1245w, 1191m, 1094m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 9.77 (s, 1H, HC(1)); 3.40 (s, 1H, HC(5)); 2.56 (t, $^3J(2,3)=7.3$, 2H, H₂C(2)); 2.20 (s, 3H, H₃C(7)); 2.02 (dt, $^2J(3a,3b)=14.7$, $^3J(3a,2)=7.4$, 1H, HaC(3)); 1.96 (dt, $^2J(3b,3a)=14.7$, $^3J(3b,2)=7.3$, 1H, HbC(3)); 1.24 (s, 3H, H₃C(8)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT) 204.7 (C6); 201.2 (C1); 65.0 (C5); 62.9 (C4); 39.5 (C3); 30.4

(C2); 28.7 (C7); 17.2 (C8). CI-MS 174 (28, $M+NH_4^+$); 157 (39, M^++1); 139 (16, M^++1-H_2O); 111 (31); 99 (23); 97 (100); 85 (7).

10.6. (4S,5S)-Epoxi-4-methyl-hexansäuremethylester-6-acetat ((S,S)-43)

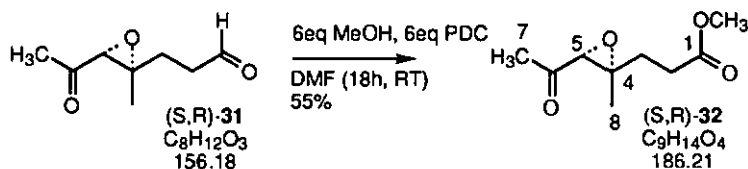


Ein 25ml Zweihalskolben wird mit einer Platin-Anode ($\varnothing$ 3mm = 7.07 mm²) und einer Graphit-Kathode ($\varnothing$ 4.8mm = 18.1 mm²) ausgerüstet und in ein bei RT gehaltenes Wasserbad getaucht. Es wird (4S,5S) 4,5-Epoxi-6-hydroxy-4-methylhexanal (S,S)-39 (0.19g, 1.02mmol, 1eq) und KBr (0.06g, 0.50mmol, 0.5eq) in 10ml MeOH gelöst. Durch die Lösung lässt man während 8h einen Strom von 15V und 0.01-0.02A (= 1.4 - 2.8 mA/mm²) fließen, wobei sich die Lösung leicht gelblich färbt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Methanol am Rotavap abgezogen und das Produkt am HV getrocknet; Ausb. 0.1g (47%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, EtOAc, $KMnO_4$) 0.79. IR (Film) 2960m; 1740s (C=O); 1440m; 1380m; 1240s (Oxiran); 1170m; 1100m; 1040s; 870s. ¹H-NMR (360MHz, $CDCl_3$) 4.26 (dd, ²J(6a,6b)=12.2, ³J(6a,5)=4.36, 1H, HaC(6)); 4.00 (dd, ²J(6b,6a)=12.2, ³J(6b,5)=6.7, 1H, HbC(1)); 3.64 (s, 3H, H₃C(8)); 2.97 (dd, ³J(5,6a)=4.4, ³J(5,6b)=6.7, 1H, HC(5)); 2.36 (t, ³J(2,3)=7.7, 2H, H₂C(2)); 2.07 (s, 3H, H₃C(OAc)); 1.89 (t, ³J(3a,2)=7.4, 1H, HaC(3)); 1.88 (t, ³J(3b,2)=8.0, 1H, HbC(3)); 1.28 (s, 3H, H₃C(7)). ¹³C-NMR (50MHz, $CDCl_3$) 172.9 (C1); 170.5 (OAc); 62.8 (C6); 59.4 (C4); 59.2 (C5); 51.4 (C8); 32.7 (C3); 29.1 (C2); 20.4 (OAc); 16.6 (C7).

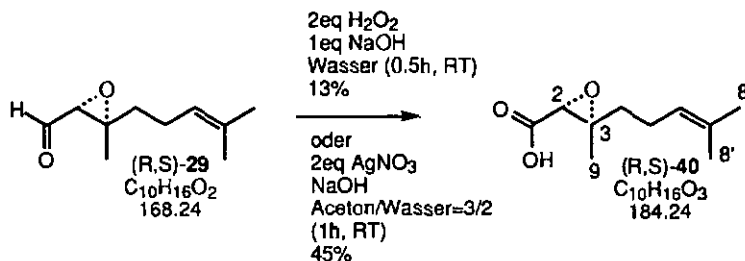
10.7. (4S,5R)-Epoxi-4-Methyl-6-Oxo-octansäuremethylester ((S,R)-32)



In einem 25ml Einhalskolben wird (4S,5R)-Epoxi-4-methyl-6-oxo-octal ((S,R)-31) (1.024g, 6.56mmol, 1eq) in Methanol (1.26g, 39.36mmol, 6eq) gelöst und bei RT während 15min gerührt. Man gießt 20ml DMF zum Reaktionsgemisch und unter Kühlung in einem Wasserbad PDC (14.8g, 39.36mmol, 6eq). Es wird während 18h bei RT (Kühlung mit Wasserbad!) gerührt und das Reaktionsgemisch auf 300ml Wasser gegossen. Mit je ca. 50ml EtOAc wird 6mal extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 200ml 0.1M HCl und dann mit 200ml 1% NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen. Ausb. 0.668g (55%).

R_f (DC Kieselgel 60, Hept/EtOAc=2/1, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ /Molybdat: blau) 0.21. IR (Film) 2955m; 1738s (C=O); 1439m; 1407m; 1386m; 1359m; 1297m; 1195s; 1089m; 1051w; 1028w; 885w; 840m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 3.69 (s, 3H, CH_3O); 3.42 (s, 1H, HC(5)); 2.41 (br.t, $^3\text{J}(2,3)=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.21 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(7)$); 2.00 (dt, $^2\text{J}(3a,3b)=14.3$, $^3\text{J}=(3a,2)=7.2$, 1H, HaC(3)); 1.99 (dt, $^2\text{J}(3b,3a)=14.3$, $^3\text{J}(3b,2)=7.9$, 1H, HbC(3)); 1.25 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 204.6 (C6); 173.6 (C1); 65.1 (C5); 62.9 (C4); 52.5 (CH_3O); 33.4 (C3); 30.0 (C2); 28.6 (C7); 17.0 (C8). EI-MS 187 (100, M^++1); 186 (66, M^+); 169 (16, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 155 (6, M^+-OCH_3); 145 (15); 127 (10); 113 (9); 99 (15). Elementaranalyse ber. C: 58.05, H: 7.58; gef. C: 57.81, H: 7.63.

10.8. (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octensäure ((R,S)-40)

10.8.1. Oxidation mit H_2O_2

In einem 25ml Einhalskolben werden unter Eiskühlung zu (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (0.5g, 2.97mmol, 1eq) 5M Natronlauge (0.59ml, 2.97mmol, 1eq) pipettiert, wobei sich die Lösung leicht gelblich färbt. Es wird gleich danach 30% H_2O_2 (0.67ml, 4.45mmol, 2eq) so schnell dazugetropft, dass sich die Lösung nicht zu stark erwärmt; dabei entfärbt sie sich wieder. Nach 30min Rühren gibt man 25ml ges. NaCl-Lösung und 25ml 5% KHCO_3 -Lösung zum Reaktionsgemisch und extrahiert 1mal mit ca. 25ml EtOAc. Mit 1M HCl wird auf pH=3 angesäuert, und es wird 4mal mit 30ml EtOAc extrahiert. Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und Einrotieren der Lösung ergibt ein zähes durchsichtiges Öl; Ausb. 0.068g (13%).

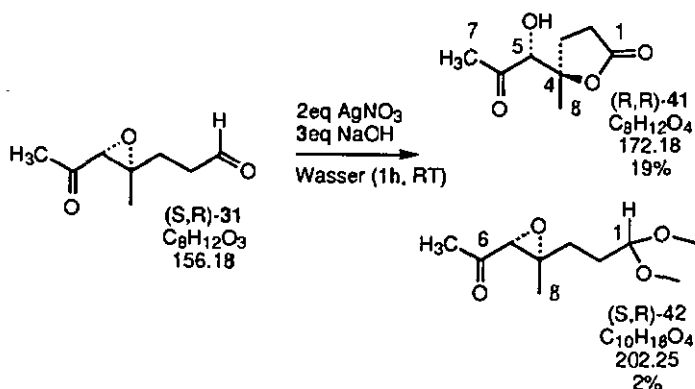
10.8.2. Oxidation mit Ag_2O

In einem 50ml Einhalskolben werden in 15ml Aceton/Wasser=3/2 (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (0.5g, 2.97mmol, 1eq) und AgNO_3 (1g, 5.944mmol, 2eq) gelöst. Während 1h tropft man bei RT eine 0.5% NaOH-Lösung so dazu, dass der pH auf ca. 9 zu stehen kommt (ca. 9ml NaOH-Lösung). Nach 15min Rühren extrahiert man 3mal mit je 10ml Hexan, bringt den pH mit 2M H_2SO_4 auf 4 und extrahiert 3mal mit je ca. 10ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavap abdestilliert und das entstandene Rohprodukt am HV getrocknet; Ausb. 0.245g (45%). Einengen der Hexanphase ergibt 0.011g Produkt.

Physikalische Daten

IR (Film) 3456m (COOH); 2971s; 2930s; 2580w; 1734s (C=O); 1451m; 1386m; 1217s; 1110m; 1081m; 920w; 829w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.85 (sbr. 1H, COOH); 5.08 (br.t, $^3\text{J}(6,5)=7.1$, 1H, HC(6)); 3.40 (s, 1H, HC(2)); 2.12 (Ψ q, $\text{J}=7.2$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.75 (quint, $^2\text{J}(4a,4b)=14.6$, $^3\text{J}(4a,5)=7.3$, 1H, HaC(4)); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.61 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.62-1.54 (m, 1H, HbC(4)); 1.41 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$). $^{13}\text{C-NMR}$ 173.4 (C1); 132.3 (C7); 122.7 (C6); 63.4 (C3); 58.3 (C2); 37.8 (C4); 25.7 (C8); 23.6 (C5); 17.7 (C8'); 12.2 (C9). C1-MS 202 (20, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 185 (M^++1); 171 (41); 167 (18, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 143 (28); 139 (14); 123 (31); 109 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (17), 82 (38).

10.9. (4R,5R)-5-Hydroxi-6-oxo-octansäure-4-lacton ((R,R)-41)



Zwei Lösungen in je 20ml Wasser aus AgNO_3 (1.951g, 11.49mmol, 2eq) und NaOH (0.689g, 17.23mmol, 3eq) werden gemischt, wobei sich sofort Ag_2O als schwarzer Niederschlag bildet (pH der Lösung ca. 14). Nach 5min Rühren tropft man (4S,5R)-Epoxi-4-methyl-6-oxo-octal ((S,R)-31) (0.897g, 5.743mmol, 1eq), gelöst in 1ml MeOH, während 2min zum Reaktionsgemisch, wobei sich dieses leicht erwärmt und der pH auf ca. 8 fällt. Es wird noch 1h bei RT gerührt (pH=7) und das Reaktionsgemisch 3mal mit je ca. 30ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 0.262g). Eine zweite

Extraktion der wässrigen Phase bei pH=1 ergibt nach Abrotieren des Lösungsmittels weitere 0.050g Produkt.

Die entstandenen Produkte werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 12cm x 2cm, Hept/EtOAc=1/1) getrennt; Ausb. (R,R)-41 0.185g (19%); (S,R)-42 0.050g (2%).

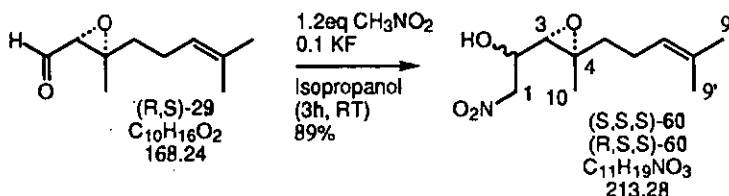
Physikalische Daten

(R,R)-41: R_f (DC Kieselgel 60, Hex/EtOAc=1/1, $KMnO_4$) 0.27. IR (Film) 3449s (OH); 2981m; 2940m; 1774s (C=O, Lacton); 1713s (C=O, Keton); 1420m; 1386m; 1361m; 1142s; 1081s; 946s; 898w; 806w. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 4.10 (d, $^3J(5,OH)=5.0$, 1H, HC(5)); 3.83 (d, $^3J(OH,5)=5.0$, 1H, OH)*; 2.64 (dd, $^3J(2a,3a)=9.7$, $^3J(2a,3b)=7.1$, 1H, HaC(2)); 2.63 (t, $^3J(2b,3a) = ^3J(2b,3b)=7.7$, 1H, HbC(2)); 2.52 (ddd, $^2J(3a,3b)=13.2$, $^3J(3a,2a)=9.6$, $^3J(3a,2b)=7.6$, 1H, HaC(3)); 2.38 (s, 3H, $H_3C(7)$); 2.05 (ddd, $^2J(3b,3a)=13.2$, $^3J(3b,2b)=8.7$, $^3J(3b,2a)=7.2$, 1H, HbC(3)); 1.22 (s, 3H, $H_3C(8)$). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, APT) 208.5 (C6); 176.7 (C1); 85.9 (C4); 80.8 (C5); 32.7 (C2); 28.6 (C7); 28.4 (C3); 21.1 (CH_3). EI-MS 173 (<1, M^++1); 155 (<1, M^++1-H_2O); 112 (22); 99 (65, $M^+-CH_3C=OCHOH$); 84 (17); 71 (16); 55 (12); 43 (100, $CH_3C=O^+$); 42 (95). Elementaranalyse ber. C: 55.81, H: 7.03; gef. C: 53.23, H: 6.95. * tauscht mit D_2O

(S,R)-42: R_f (DC Kieselgel 60, Hex/EtOAc=1/1, $KMnO_4$) 0.34. IR (Film) 2940s; 2832m; 1723s (C=O); 1452m; 1403m; 1384s; 1359s; 1190s; 1129s; 1062s; 924w; 878w. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 4.36-4.34 (m, 1H, HC(1)); 3.39 (s, 1H, HC(5)); 3.31 (s, 6H, OCH_3); 2.20 (s, 3H, $H_3C(7)$); 1.74-1.63 (m, 4H, $H_2C(2)$ und $H_2C(3)$); 1.25 (s, 3H, $H_3C(8)$). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, APT) 205.0 (C6); 104.6 (C1); 65.3 (C5); 63.6 (C4); 53.9 (OCH_3); 53.6 (OCH_3); 33.6 (C3); 28.7 (C2); 17.0 (C8). CI-MS 220 (2, $M+NH_4^+$); 203 (4, M^++1); 199 (10); 188 (16, M^++1-CH_3); 171 (100, M^+-OCH_3); 155 (34); 143 (21); 97 (16); 75 (22, $(CH_3O)C^+H$); 71 (67).

11. Synthese von (3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-7-nonen ((S,S)-62)

11.1. (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-2-hydroxy-1-nitro-7-nonen ((S,S,S)-60, (R,S,S)-60)



In einem 10ml-Einhalskolben werden zu 2ml Isopropanol nacheinander KF (0.0103g, 0.18mmol, 0.1eq), Nitromethan (0.131g, 2.14mmol, 1.2eq) und (2R,3S)-3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal ((R,S)-29) (0.300g, 1.78mmol, 1eq) gegeben und 3h bei RT gerührt. Man engt das Lösungsmittel am Rotavap ein und gibt 50ml Wasser zum Reaktionsgemisch. Die wässrige Phase wird 3mal mit je ca. 20ml EtOAc extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen, wobei 0.365g (89%) Produkt entsteht.

Die entstandenen Diastereoisomeren werden säulenchromatographisch voneinander getrennt (50g Merck Kieselgel 60, 32cm x 2cm, Hexan/EtOAc=4/1).

Das Diastereomerenverhältnis von Diastereoisomer 1 ($R_f=0.60$) zu Diastereomer 2 ($R_f=0.47$) (Hex/EtOAc=2/1) wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ (200MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 2.75ppm für HC(3) von Diastereomer 1 und 2.83ppm für HC(3) von Diastereomer 2 benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von Diastereomer 1 / Diastereomer 2 = 81/19.

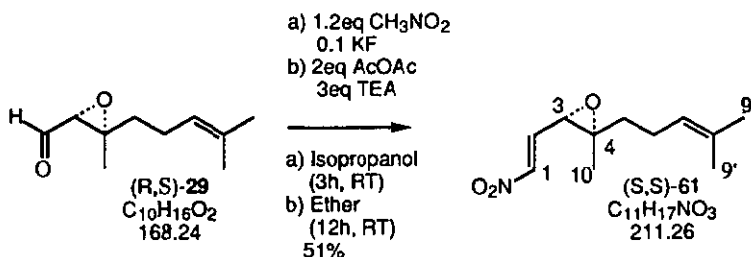
Physikalische Daten

Diastereoisomer 1: R_f (Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.60. IR (Film) 3436m (OH); 2970m; 2927m; 2860w; 1558s (NO_2); 1426w; 1382m; 1291w; 1111w; 1073m; 919w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.08 (br.t $^3\text{J}(7,6)=7.1$, 1H, HC(7)); 4.63 (dd, $^2\text{J}(1a,1b)=13.8$, $^3\text{J}(1a,2)=2.7$, 1H, $\text{H}_a\text{C}(1)$); 4.55 (dd, $^3\text{J}(1b,1a)=13.8$, $^3\text{J}(1b,2)=8.6$, 1H, $\text{H}_b\text{C}(1)$); 4.19 (ddt, $^3\text{J}(2,\text{OH})=4.6$, $^3\text{J}(2,1a)=2.8$, $^3\text{J}(2,1b)=^3\text{J}(2,3)=8.3$, 1H, HC(2)); 2.75 (d, $^3\text{J}(3,2)=8.1$, 1H, HC(3)); 2.71 (br.s, 1H, OH); 2.10 (Ψ q, $J=7.6$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.71 (dt, $^2\text{J}(5a,5b)=13.9$, $^3\text{J}(5,6)=7.5$, 1H $\text{H}_a\text{C}(5)$);

1.69 (s, 3H, H₃C(9)); 1.61 (s, 3H, H₃C(9')); 1.49 (td, ³J(5,6)=8.1, ²J(5b,5a)=14.0, 1H, H_bC(5)); 1.39 (s, 3H, H₃C(10)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT, HETCOR) 133.2 (C8); 123.7 (C7); 79.0 (C1); 67.9 (C2); 62.7 (C4); 62.0 (C3); 38.8 (C5); 26.3 (C9); 24.4 (C6); 18.4 (C9'); 17.3 (C10). CI-MS 247 (63, M+NH₄⁺); 230 (28, M⁺+1); 212 (32, M⁺+1-H₂O); 199 (7); 186 (100); 183 (20, M⁺-NO₂); 169 (25, M⁺-CH₂NO₂); 151 (36); 147 (22); 123 (29); 109 (48, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃).

Diastereoisomer 2: R_f (Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=2:1, KMnO₄) 0.47. IR (Film) 3432m (OH); 2969m; 2928m; 2860w; 1558s (NO₂); 1430w; 1382s; 1109w; 1070m; 896w; 822w. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.04 (br.t ³J(7,6)=7.1, 1H, HC(7)); 4.55 (dd, ²J(1a,1b)=12.8, ³J(1,2)=8.1, 1H, H_aC(1)); 4.42 (dd, ²J(1b,1a)=12.8, ³J(1b,2)=4.3, 1H, H_bC(1)); 4.23 (Ψsept, J=3.8, 1H, HC(2)); 2.83 (d, ³J(3,2)=7.4, 1H, HC(3)); 2.90-2.74 (m, 1H, OH); 2.08 (Ψq, J=7.5, 2H, H₂C(6)); 1.73 (dt, ²J(5a,5b)=13.9, ³J(5a,6)=7.2, 1H, H_aC(5)); 1.69 (s, 3H, H₃C(9)); 1.61 (s, 3H, H₃C(9')); 1.44 (dt, ²J(5b,5a)=13.6, ³J(5b,6)=8.0, 1H, H_bC(5)); 1.35 (s, 3H, H₃C(10)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 133.3 (C8); 123.7 (C7); 78.2 (C1); 68.3 (C2); 63.9 (C4); 62.7 (C3); 38.9 (C5); 26.4 (C9); 24.3 (C6); 18.4 (C9'); 17.5 (C10). CI-MS 247 (4, M+NH₄⁺); 230 (6, M⁺+1); 212 (8, M⁺+1-H₂O); 186 (100); 183 (3, M⁺-NO₂); 169 (19, M⁺-CH₂NO₂); 151 (14); 127 (10); 109 (2, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃).

11.2. (3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-1,7-nonadien ((S,S)-61)



In einem 25ml-Einhalsskolben werden zu 6ml Isopropanol KF (0.035g, 0.59mmol, 0.1eq), Nitromethan (0.435g, 7.13mmol, 1.2eq) und (2R,3S)-3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal ((R,S)-29) (1g, 5.94mmol, 1eq) gegeben und 3h bei RT gerührt. Man engt die Lösung am Rotavap ein und nimmt den Rückstand in 10ml Ether auf. Nach Zugabe von TEA (1.804g, 17.83mmol, 3eq) und Essigsäureanhydrid (1.213g, 11.89mmol, 2eq)

lässt man 12h bei RT rühren und giesst dann auf 100ml Wasser. Die wässrige Phase wird 4mal mit ca. 30ml EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet. Einengen der Lösung am Rotavap gibt 1.267g Rohprodukt.

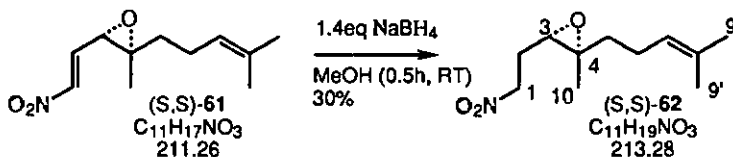
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 19cm x 2cm, Hexan/EtOAc = 4/1); Ausb. 0.636g (51%)

Physikalische Daten

R_f (Hexan/EtOAc=2/1, UV, KMnO_4) 0.79. n_D 1.495(3). IR (Film) 2970m; 2929m; 2860w; 1651w (C=C); 1530s (NO_2); 1452w; 1386w; 1352s; 957m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.20 (dd, $^3J(2,1)=13.3$, $^3J(2,3)=5.3$, 1H, HC(2)); 7.11 (d, $^3J(1,2)=13.5$, 1H, HC(1)); 5.07 (br.t, $^3J(7,6)=7.1$, 1H, HC(7)); 3.40 (d, $^3J(3,2)=5.3$, 1H, HC(3)); 2.12 (Ψq, $J=7.7$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.77 (ddd, $2J(5a,5b)=14.8$, $^3J(5,6b)=8.1$, $^3J(5,6a)=6.8$, 1H, $\text{H}_a\text{C}(5)$); 1.70 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.61 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9')$); 1.63-1.56 (m, 1H, $\text{H}_b\text{C}(5)$); 1.29 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 142.5 (C1); 138.1 (C2); 133.4 (C8); 123.5 (C7); 65.9 (C4); 58.9 (C3); 38.9 (C5); 26.4 (C9); 24.3 (C6); 18.4 (C9'); 17.1 (C10). CI-MS 229 (48, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 212 (13, M^{++1}); 199 (16); 186 (22); 127 (46); 109 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (41).

11.3. (3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-7-nonen ((S,S)-62)

11.3.1. Reduktion mit NaBH_4

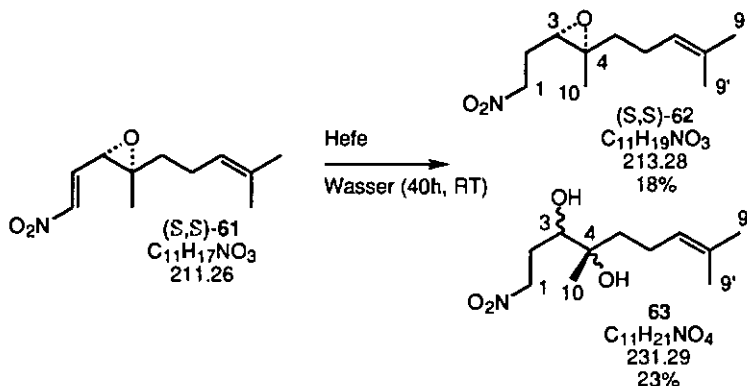


In einem 25ml Einhalskolben wird bei RT (3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-1,7-nonadien ((S,S)-61) (0.220g, 1.04mmol, 1eq) in 10ml Methanol vorgelegt und während ca. 1min eine Lösung aus NaBH_4 (0.047g, 1.50mmol, 1.44eq) in 5ml Methanol dazugetroffen. Nach weiterem Rühren während ca. 30min bis zum Nachlassen der Blasenbildung wird der Alkohol am Rotavap abgezogen und der Rückstand in ca. 20ml CH_2Cl_2 aufgenommen. Man giesst auf 100ml Wasser und extrahiert nach Abtrennen der org. Phase noch 2mal mit je 30ml CH_2Cl_2 (Brechen der event.

entstehenden Emulsion durch Zugabe von NaCl). Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und Einrotieren ergibt 0.174g Rohprodukt.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Pasteur-Pipette, Hex/EtOAc=4/1). Ausb. 0.068g (30%).

11.3.2. Reduktion mit Hefe



In einem 250ml Einhalskolben wird 15g Hefe und 5g Glucose in 100ml Leitungswasser aufgeschlämmt und nach 10min Rühren bei RT (3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxy-1-nitro-1,7-nonadien ((S,S)-61) (0.104g, 0.49mmol, 1eq), gelöst in 1ml Ethanol, dazugegeben. Nach 40h Rühren an der Luft bei RT filtriert man über Celite, sättigt mit NaCl und extrahiert 4mal mit 30ml EtOAc aus. Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und Einengen am Rotavap ergibt nach Filtration über 2g Kieselgel in einer Pasteur-Pipette 0.066g Produkt. Die entstandenen zwei Produkte werden mittels PSC (Kieselgel 60, Schichtdicke 1mm, Laufmittel: Hexan/EtOAc=4:1) getrennt. Ausb. (S,S)-62: 0.0184g (18%), 3,4-Dihydroxy-4,8-dimethyl-1-nitro-7-nonen (63): 0.025g (23%).

Physikalische Daten

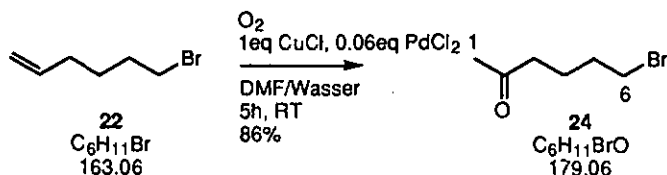
(S,S)-62: R_f (Hexan/EtOAc=3/1, KMnO_4) 0.49. IR (Film) 2969m; 2927s; 2859w; 1715w ($\nu \text{ C}=\text{C}$); 1557s ($\nu \text{ NO}_2$); 1436m; 1380s; 1110w; 1077w; 914w; 884w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.06 (tsept, $^3J(7,6)=7.1$, $^4J(7,9) = ^4J(7,9')=1.3$, 1H, HC(7)); 4.53 (dd, $^3J(1,2a)=7.5$, $^3J(1,2b)=6.3$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.82 (dd, $^2J(3,2a)=5.0$, $^3J(3,2b)=7.5$, 1H, HC(3)); 2.35 (ddt, $^2J(2a,2b)=14.7$, $^3J(2a,3)=5.0$, $^3J(2a,1)=7.5$,

1H, H_aC(2)); 2.14-2.04 (m, 3H, H_bC(2) und H₂C(6)); 1.68 (d, ⁴J(9,7)=0.9, 3H, H₃C(9)); 1.67 (ddd, ²J(5a, 5b)=13.7, ³J(5a,6a)=8.4, ³J(5a,6b)=6.6, 1H, H_aC(5)); 1.61 (s, 3H, H₃C(9')); 1.44 (ddd, ²J(5b,5a)=13.7, ³J(5b,6a)=9.1, ³J(5b,6b)=7.3, 1H, H_bC(5)); 1.29 (s, 3H, H₃C(10)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT) 133.0 (C8); 123.9 (C7); 73.4 (C1); 62.0 (C4); 60.2 (C3); 39.0 (C5); 27.5 (C2); 26.3 (C9); 24.4 (C6); 18.3 (C9'); 17.3 (C10). CI-MS 231 (82, M+NH₄⁺); 214 (83, M⁺+1); 196 (39, M⁺+1-H₂O); 167 (100, M⁺-NO₂); 149 (12); 109 (11, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃).

63: R_f (Hexan/EtOAc=3/1, KMnO₄) 0.11. **IR** (Film) 3421m (OH); 2972m; 2931m; 1754w; 1714w; 1554s (NO₂); 1435m; 1381s; 1342m; 1190m; 1075m; 951w; 759w. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.12 (tsept, ³J(7,6)=7.1, ⁴J(7,9) = ⁴J(7,9')=1.4, 1H, HC(7)); 4.60 (ddd, ²J(1a,1b)=13.5, ³J(1a,2a)=8.3, ³J(1a,2b)=6.4, 1H, HaC(1)); 4.56 (ddd, ²J(1b,1a)=13.4, ³J(1b,2a)=7.0, ³J(1b,2b)=5.6, 1H, HbC(1)); 3.48 (dd, ³J(3,2b)=10.9, ³J(3,2a)=2.3, 1H, HC(3)); 2.4-1.9 (m, 2H, OH); 2.26 (dddd, ²J(2a,2b)=14.4, ³J(2a,1a)=8.2, ³J(2a,1b)=7.1, ³J(2a,3)=2.4, 1H, HaC(2)); 2.15-1.95 (m, 3H, H₂C(6) und HbC(2)); 1.69 (d, ⁴J(9,7)=0.9, 3H, H₃C(9)); 1.68-1.58 (m, 1H, HaC(5)); 1.63 (s, 3H, H₃C(9')); 1.41 (ddd, ²J(5b,5a)=13.9, ³J(5b,6a)=10.1, ³J(5b,6b)=5.8, 1H, HbC(5)); 1.22 (s, 3H, H₃C(10)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, DEPT 135, HETCOR) 133.3 (C8); 124.6 (C7); 75.4 (C3); 75.3 (C4); 73.7 (C1); 36.8 (C5); 29.4 (C2); 26.4 (C9); 24.2 (C10); 22.7 (C6); 18.4 (C9'). CI-MS 249 (100, M+NH₄⁺); 232 (25, M⁺+1); 214 (25, M⁺+1-H₂O); 196 (35, M⁺+1-2H₂O); 181 (10); 167 (22); 109 (19, CH₃C⁺=CHCH₂CH=C(CH₃)₂).

12. Synthese des Analogon (3S, 4R) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxy-hexan ((S,S)-44)

12.1. 6-Brom-2-oxo-hexan (64)



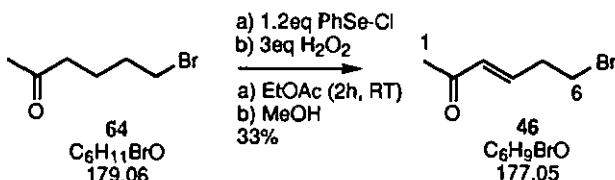
In einem offenen Einhalskolben werden PdCl₂ (0.366g, 2.58mmol, 0.06eq) und CuCl (4.308g, 43.52mmol, 1eq) in 100ml Lösungsmittel (DMF/H₂O=9/1) aufgeschlämmt, und es wird während 15min durch eine Pasteur-Pipette ein O₂-Strom in die Lösung geleitet. Nach Zugabe von 1-Brom-5-hexen (22) (7.097g, 43.52mmol, 1eq) wird heftig gerührt, wobei weiterhin ein leichter O₂-Strom in die Lösung geleitet wird. Nach ca. 5h ist die Reaktion beendet, was sich in einer Grünfärbung der Lösung und im Verschwinden des typischen Pilzgeruches des Eduktes manifestiert. Man giesst auf 500ml 2M HCl und extrahiert 6mal mit je ca. 50ml Ether. Die vereinigten org. Phasen werden 2mal mit je 50ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen; Ausb. 6.72g (86%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=4/1, KMnO₄) 0.24. n_D 1.464(2). IR (Film) 2943m; 1714s (C=O); 1434w; 1411w; 1361m; 1256w; 1164m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, Entkopplungsexperiment) 3.39 (t, ³J(6,5)=6.6, 2H, H₂C(6)); 2.46 (t, ³J(3,4)=7.2, 2H, H₂C(3)); 2.13 (s, 3H, H₃C(1)); 1.85 (Ψquint, ³J(5,4) = ³J(5,6)=7.1, 2H, H₂C(5)); 1.71 (quint, ³J(4,3) = ³J(4,5)=7.6, 2H, H₂C(4)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, HETCOR) 208.8 (C2); 43.2 (C3); 33.9 (C6); 32.7 (C5); 30.5 (C1); 22.9 (C4). CI-MS 197, 199 (2, 1, M+NH₄⁺+1); 196, 198 (14, 14, M+NH₄⁺); 179, 181 (3, 2, M⁺+1); 163, 165 (1, 1, M⁺-CH₃); 135, 137 (3, 3, M⁺-CH₃C=O); 99 (100, M⁺-HBr).

12.2. 6-Brom-2-oxo-3E-hexen (46)

12.2.1. Ausgehend von 6-Brom-2-oxo-hexan



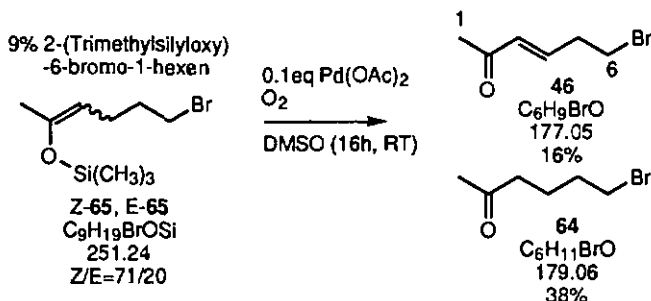
In einem Einhalskolben wird 6-Brom-2-oxo-hexan (64) (8.59g, 47.98mmol, 1eq) in 250ml EtOAc gelöst und Phenylselenchlorid (11.03g, 57.58mmol, 1.2eq) dazugegeben. Man rührt 2h bei RT bis zur Entfärbung der Lösung und wäscht die org. Phase mit 200ml Wasser. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen und der Rückstand in 100ml THF gelöst. Mit einem Eisbad kühlt man auf ca. $0^\circ C$ und gibt dann vorsichtig(!) H_2O_2 (16.3ml, 143.76mmol, 3eq) zur Lösung, so dass sich das Reaktionsgemisch nicht über $20^\circ C$ erwärmt. Nach 30min Rühren bei RT wird 200ml 5% K_2CO_3 -Lösung dazugegeben und 3mal mit je 50ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen, wobei 5.60g Rohprodukt entsteht.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 16cm x 2.5cm, Hept/EtOAc=4/1); Ausb. 2.797g (33%).

Physikalische Daten

46: R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=3/1, $KMnO_4$) 0.23. IR (Film) 3005w; 2967w; 1698s; 1676s (C=O); 1630s (C=C); 1425m; 1362s; 1257s; 1212w; 1185w; 981m. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 6.74 (dt, $^3J(4,3)=16.0$, $^3J(4,5)=6.7$, 1H, HC(4)); 6.15 (dt, $^3J(3,4)=16.0$, $^4J(3,5)=1.4$, 1H, HC(3)); 3.47 (t, $^3J(6,5)=6.7$, 2H, $H_2C(6)$); 2.80 (dq, $^4J(5,3)=1.4$, $^3J(5,4)=^3J(5,6)=6.7$, 2H, $H_2C(5)$); 2.27 (s, 3H, $H_3C(1)$). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, APT) 198.7 (C2); 144.1 (C4); 133.8 (C3); 35.8 (C5); 30.7 (C6); 27.7 (C1). EI-MS 178, 180 (19, 19, M^++1); 177, 179 (74, 63, M^+); 161, 163 (9, 10); 133, 135 (9, 10, $M^++1-CH_3C=O$); 97 (22, M^+-HBr); 53 (25); 43 (100, $CH_3C=O^+$). Elementaranalyse ber. C: 40.71, H: 5.12, Br: 45.13; gef. C: 40.37, H: 5.04, Br: 43.58.

12.2.2. Ausgehend von 6-Brom-2-trimethylsilyloxy-2-hexen



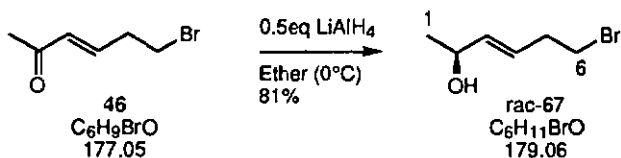
In einem Einhalskolben wird $Pd(OAc)_2$ (0.178g, 0.40mmol, 0.1eq) in 10ml DMSO gelöst und ein Gemisch des Silylenolethers E-65, Z-65 und 66 (1g, 3.97mmol, 1eq, vgl. 12.3.2.) dazugegeben. Während 16h lässt man bei RT rühren, wobei dauernd ein schwacher Sauerstoffstrom durch die Lösung geleitet wird. Man giesst das Reaktionsgemisch auf 100ml 1M HCl, extrahiert 6mal mit je 40ml Ether und wäscht die vereinigten org. Phasen mit 200ml 2% $NaHCO_3$ -Lösung und dann mit 100ml ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen der org. Phase über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen. Ausb. 0.382g (54%).

Das Verhältnis von 64 zu 46 wurde mittels 1H -NMR (200MHz) des Rohproduktes bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale für $H_3C(1)$ bei 2.13ppm von 64 und die Signale für $H_3C(1)$ bei 2.27ppm von 46 verwendet. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von 64 / 46 = 70/30.

Physikalische Daten

Die 1H -NMR-Daten des Gemisches deckt sich mit denjenigen, welche durch Oxidation mit $PhSeCl$ erhalten wurden.

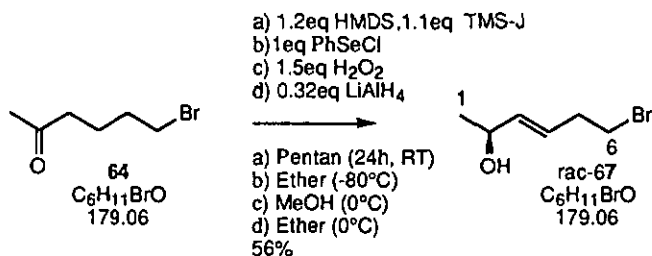
12.3. 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen (rac-67)



12.3.1. Reduktion von 6-Brom-2-oxo-3-hexen

LiAlH_4 (0.273g, 7.19mmol, 0.5eq) wird in einem 100ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) in 50ml Ether aufgeschlämmt und mit einem Eisbad auf ca. 0°C abgekühlt. Man löst 6-Brom-2-oxo-3-hexen (46) (2.546g, 14.383mmol, 1eq) in 2ml Ether und tropft die Lösung so dazu, dass die Temperatur nicht über 10°C steigt. Nach 15min Rühren wird ebenfalls bei 0°C langsam (!) soviel Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben, dass sich ein weisser Niederschlag bildet (ca. 3ml). Der Niederschlag wird über Celite® filtriert und mit 50ml Ether nachgewaschen. Man giesst auf 100ml Wasser und extrahiert 3mal mit je ca. 20ml Ether. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen; Ausb. 2.100g (81%).

12.3.2. One pot Transformation, ausgehend von 6-Brom-2-oxohexan



6-Brom-2-oxo-hexan (64) (24.14g, 134.81mmol, 1eq) wird in einem 500ml Zweihalskolben (Stickstoffballon, Septum) in ca. 300ml Pentan gelöst und bei RT HMDS (26.11g, 161.78mmol, 1.2eq) dazugegeben. Nach 10min Rühren kühlt man mit einem Eisbad auf ca. 0°C und tropft TMS-J (29.67g, 148.29mmol, 1.1eq) zur Lösung, wobei sofort ein weisser Niederschlag entsteht. Man lässt während 24h unter Lichtausschluss bei RT rühren, friert bei 4°C 1h im Kühlschrank aus, filtriert unter Stickstoff über Celite® in einen 500ml Einhalskolben und wäscht mit Pentan nach. Man zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt: 34.73g) und gibt 300ml Ether dazu*. Nach Ausrüsten des Kolbens mit einem Septum und einem Stickstoffballon (über Spritzenkanüle durch das Septum) wird auf -80°C gekühlt. Es wird eine ges. Lösung aus PhSe-Cl (25.82g, 134.81mmol, 1eq) in Ether langsam dazugetropft, wobei sich die Lösung tief rot färbt. Man gibt langsam 300ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zum Reaktionsgemisch, lässt auf RT aufwärmen und extrahiert 3mal mit je 50ml Ether. Die

org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt: 49.27g), das Rohprodukt in 130ml MeOH gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Man gibt nun langsam (!) eine 30% H_2O_2 -Lösung (22.93ml, 202.22mmol, 1.5eq) zum Reaktionsgemisch, so dass sich dieses nicht über 20°C erwärmt, lässt bei RT während 15min rühren und fügt dann 300ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung dazu (CO_2 -Entwicklung!). Es wird 3mal mit je 100ml CHCl_3 extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt: 26.5g). Das entstandene Rohprodukt wird in einem 100ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) in 100ml Ether gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wird nun soviel einer 1M LiAlH_4 -Lösung (in Ether) dazugetroffen, bis auf dem DC kein Edukt mehr vorhanden ist (27ml, 27.00mmol, 0.20eq). Es wird langsam mit Wasser hydrolysiert, bis ein weisser Niederschlag entsteht (ca. 10ml), welchen man über Celite® abfiltriert und mit 100ml Ether nachwäscht. Das Filtrat giesst man auf 200ml Wasser, extrahiert 3mal mit je 50ml Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 21.0g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 34cm x 4cm, Hept/EtOAc=4/1). Ausb. 13.44g (56%).

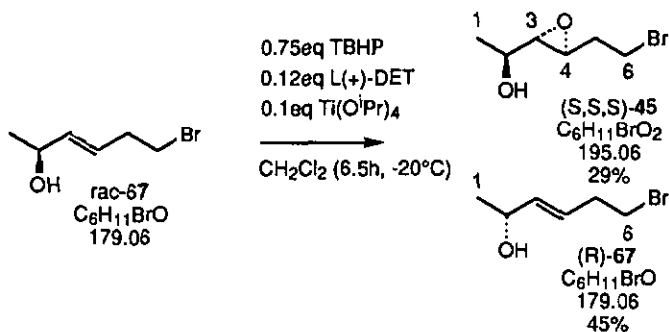
*Vom Rohprodukt wurde ein ^1H -NMR aufgenommen. Das Verhältnis von 66 zu Z-65 und E-65 wurde mittels ^1H -NMR (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 4.50 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(1)$) für 66, bei 4.40 (tq, $^2J(3,4)=7.1$, $^2J(3,1)=0.9$, 1H, $\text{HC}(3)$) für Z-65 und bei 4.59 (tq, $^2J(3,4)=7.7$, $^2J(3,1)=0.9$, 1H, $\text{HC}(3)$) für E-65 verwendet. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von 66 / Z-65 / E-65 = 9/71/20.

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=1/1, Vanillin (blau), KMnO_4) 0.37. IR (Film) 3360s (OH); 2970s; 2928s; 2873m; 1711w; 1669w (C=C); 1448m; 1426m; 1370m; 1269s; 1208m; 1153m; 1127m; 1062s; 970s; 924m; 863w; 844w. ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) 5.66-5.62 (m, 2H, $\text{HC}(3)$ und $\text{HC}(4)$); 4.36-4.29 (m, 1H, $\text{HC}(2)$); 3.40 (t, $^3J(6,5)=7.0$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.64-2.47 (m, 2H, $\text{HC}(5)$); 1.59 (brs, 1H, OH); 1.27 (d, $^3J(1,2)=6.4$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3 , APT) 138.0 (C3); 127.4 (C4); 69.2 (C2); 36.0 (C5); 32.8 (C6); 24.0 (C1). CI-MS 359 (27, grösster Peak einer Gruppe 2M^+ und 2M^++1); 279 (16, grösster Peak einer Gruppe 2M^+ -HBr und 2M^++1 -HBr); 244 (8); 197, 199 (83, 68, $\text{M}^++1+\text{NH}_4^+$); 179, 181 (100, 75, M^++1); 161, 163 (4, 4, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 99 (37, M^++1 -HBr); 82 (60).

12.4. (2S,3S,4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan ((S,S,S)-45)

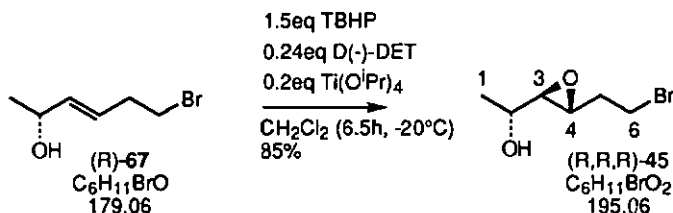
12.4.1. (2S, 3S, 4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan aus 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen



In einem 100ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) werden 6.7g pulverisiertes A4 Molekularsieb 1h bei 150°C am HV getrocknet. In einem Stickstoffgegenstrom werden 400ml CH₂Cl₂ hineinpipetiert und mittels Kryostat auf -20°C gekühlt. Nacheinander gibt man mittels Spritze L(+)-DET (1.854g, 8.99mmol, 0.12eq), Ti(OⁱPr)₄ (2.130g, 7.49mmol, 0.1eq) und TBHP (18.73ml, 56.20mmol, 0.75eq) zur Lösung und lässt während 30min bei -20°C den Katalysatorkomplex bilden. Es wird 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen (rac-67) (13.418g, 74.94mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch gespritzt und während 6h 30min bei -20°C gerührt. Man hydrolysiert mit 150ml 10% Weinsäurelösung und rührt heftig bei RT während 1h, wobei sich zwei Phasen bilden. Die org. Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 4mal mit je ca. 50ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgetrennt (Rohprodukt 17.00g).

(S,S,S)-45 wird säulenchromatographisch von nicht reagiertem (R)-67 getrennt (Kieselgel 60, 45cm x 4cm, Hept/EtOAc=4/1); Ausb. (S,S,S)-45: 4.58g (29%); (R)-67: 6.00g (45%).

12.4.2. (2R, 3R, 4R)-6-Brom-3,4-epoxi-2-hydroxyhexan aus (2R) 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen



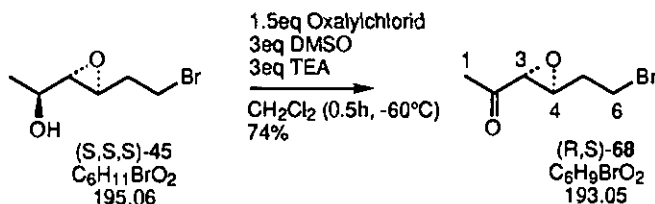
Die Epoxidierung wird wie oben angegeben durchgeführt. Es wird (2R) 6-Brom-2-hydroxy-3-hexen ((R)-67) 6.00g, 33.48mmol, 1eq) in Anwesenheit von D(-)-DET (1.66g, 8.04mmol, 0.24eq) und $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ (1.90, 6.67mmol, 0.2eq) mit TBHP (16.7ml, 50.22mmol, 1.5eq) epoxidiert (Rohprodukt 8.86g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 26cm x 2.5cm, Hept/EtOAc=4/1); Ausb. 5.54g (85%)

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=1/1, Vanillin (braun), KMnO_4) 0.27. IR (Film) 3418s (OH); 2976s; 2932m; 2901m; 1445m; 1418m; 1372m; 1353m; 1266s (Oxiran); 1148m; 1104m; 1068m; 1024m; 949m; 930s; 898s; 877m; 757s. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 3.98 (dq, $^3J(2,3)=3.1$, $^3J(2,1)=6.4$, 1H, HC(2)); 3.54-3.43 (m, 2H, HaC(6) und HbC(6)); 3.15 (dt, $^3J(4,3)=2.3$, $^3J(4,5a) = ^3J(4,5b)=5.7$, 1H, HC(4)); 2.88 (t, $^3J(3,2) = ^3J(3,4)=2.7$, 1H, HC(3)); 2.16 (dq, $^2J(5a,5b)=14.8$, $^3J(5a,4) = ^3J(5a,6a) = ^3J(5a,6b)=5.9$, 1H, HaC(5)); 2.11 (dddd, $^2J(5b,5a)=14.7$, $^3J(5b,6b)=7.6$, $^3J(5b,6a) = ^3J(5b,4)=6.8$, $^3J(5b,4)=6.3$, 1H, HbC(5)); 1.91 (sbr. s, 1H, OH); 1.28 (d, $^3J(1,2)=6.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 65.5 (C2); 62.3 (C3); 54.0 (C4); 35.4 (C5); 29.5 (C6); 19.4 (C1). CI-MS 212, 214 (100, 85, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 195, 197 (5, 4, M^++1); 177, 179 (4, 4, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 162, 164 (1, 1); 115 (3, M^++1-HBr); 97 (4); 69 (7); 58 (14).

12.5. (3R, 4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-oxohexan ((R,S)-68)

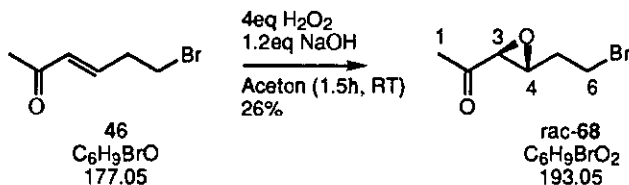


In einem 100ml Dreihalskolben (Septum, Thermometer, Stickstoffballon) werden 100ml CH_2Cl_2 auf -60°C gekühlt. Es wird Oxalylchlorid (4.47g, 35.22mmol, 1.5eq) und dann langsam (Gasentwicklung!) DMSO (5.50g, 70.44mmol, 3eq) dazugegeben. Man lässt 15min bei -60°C rühren und tropft langsam (2S,3S,4S) 6-Brom-3,4-epoxy-2-hydroxyhexan ((S,S,S)-45) (4.58g, 23.48mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch. Nach 30 minütigem Rühren wird zu der trüb gewordenen Lösung TEA (7.13g, 70.44mmol, 3eq) zugefügt und unter heftigem Rühren auf RT aufgewärmt. Die Lösung wird zuerst durchsichtig, und danach bildet sich ein weißer Niederschlag. Man giesst auf 500ml 0.1M HCl-Lösung und extrahiert 3mal mit je 50ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit 500ml 2% NaHCO_3 -Lösung und 100ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 und destilliert das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 4.722g). Ausb. nach Trocknen des Rohproduktes während 1h am HV 4.40g (97%)

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.51. IR (Film) 3002w; 2972w; 1712s (C=O); 1430m; 1361m; 1268m; 1252m (Oxiran); 1185m; 924w; 879m; 848m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , COSY) 3.503 (dd, $^3J(6a,5a)=6.7$, $^3J(6a,5b)=5.8$, 1H, HaC(6)); 3.502 (dd, $^3J(6b,5a)=7.8$, $^3J(6b,5b)=5.6$, 1H, HbC(6)); 3.29 (d, $^3J(3,4)=2.0$, 1H, HC(3)); 3.25 (ddd, $^3J(4,5a)=4.7$, $^3J(4,5b)=6.2$, $^3J(4,3)=2.0$, 1H, HC(4)); 2.23 (dddd, $^2J(5a,5b)=14.9$, $^3J(5a,4)=4.7$, $^3J(5a,6a)=6.8$, $^3J(5a,6b)=7.7$, 1H, HaC(5)); 2.14 (dq, $^2J(5b,5a)=15.0$, $^3J(5b,4)=^3J(5b,6a)=^3J(5b,6b)=5.9$, 1H, HbC(5)); 2.10 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 205.5 (C2); 60.3 (C3); 57.0 (C4); 35.4 (C5); 28.8 (C6); 25.3 (C1). CI-MS 211, 213 (9, 6, $\text{M}+\text{NH}_4^++1$); 210, 212 (100, 87, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 174 (<1, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 166, 168 (2, 1); 113 (1, M^++1-HBr); 85 (11, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$).

12.6. 6-Brom-(3,4)-epoxi-2-oxo-hexan (rac-68)



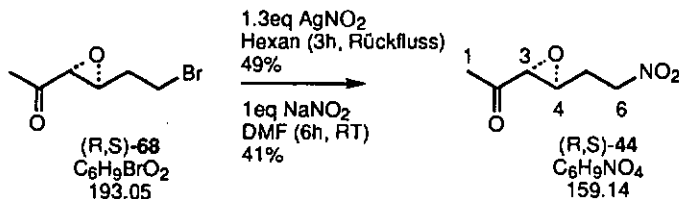
6-Brom-2-oxo-3-hexen (46) (0.328g, 1.852mmol, 1eq) wird in 3ml Aceton gelöst und dann ein Gemisch aus H_2O_2 (0.84ml, 7.408mmol, 4eq) und eine 2M NaOH-Lösung (1.11ml, 2.22mmol, 1.2eq) dazugegeben. Bei RT wird während 90min gerührt und dann auf 100ml Wasser gegossen. Man extrahiert 3mal mit je ca. 30ml EtOAc, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 0.269g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 11cm x 1cm, Hept/EtOAc=5/1); Ausb. 0.093g (26%).

Physikalische Daten

Die physikalischen Daten decken sich mit denen von (3R, 4S)-6-Brom-3,4-epoxi-2-oxohexan (R,S)-68

12.7. (3R, 4S) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxi-hexan ((R,S)-44)

12.7.1. Nitrierung mit AgNO_2

In einem 25ml Zweihalskolben (Glasstopfen, Rückflusskühler) wird AgNO_2 (0.163g, 1.06mmol, 1.3eq) in 20ml Hexan aufgeschlämmt und nach Zugabe von (3R,

4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-oxohexan ((R,S)-68) (0.158g, 0.82mmol, 1eq) während 3h rückflusiert. Das entstandene grau-braune AgBr wird in einer Pasteur-Pipette über Watte filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.114g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Pasteur-Pipette, Hept/EtOAc=4/1); Ausb. 0.064g (49%).

12.7.2. Nitrierung mit NaNO_2

In einem Einhalskolben wird (3R, 4S) 6-Brom-3,4-epoxi-2-oxohexan ((R,S)-68) (0.642g, 3.33mmol, 1eq) in 8ml DMF gelöst und nach Zugabe von NaNO_2 (0.276g, 4.00mmol, 1.2eq) während 6h bei RT gerührt. Es wird mit 50ml Ether versetzt und das Reaktionsgemisch auf 150ml Wasser gegossen. Man extrahiert 8mal mit je 30ml Ether, wäscht die vereinigten org. Phasen 2mal mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 0.3357g).

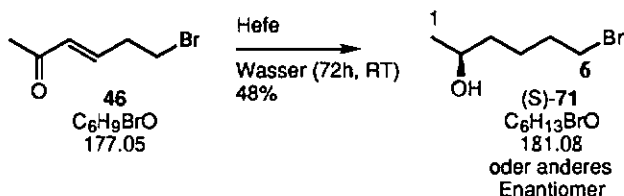
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 12cm x 1cm, Hept/EtOAc=4/1); Ausb. 0.217g (41%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=2/1, Vanillin (gelb-braun)) 0.29. IR (Film) 3013w; 2924w; 1713s (C=O); 1555s (NO_2); 1434m; 1381s; 1363s; 1252m; 1187w; 1119w; 871m; 758m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 4.55 (ddd, $^2J(6a,6b)=13.8$ $^3J(6a,5a)=8.2$, $^3J(6a,5b)=5.6$, 1H, HaC(6)); 4.54 (dt, $^2J(6b,6a)=13.8$ $^3J(6b,5a)=^3J(6b,5b)=6.3$, 1H, Hb(6)); 3.28-3.24 (m, 2H, HC(3) und HC(4)); 2.53 (dddd, $^2J(5a,5b)=15.2$, $^3J(5a,6a)=7.9$, $^3J(5a,6b)=6.5$, $^3J(5a,4)=4.1$, $^4J(5a,3)=1.4$, 1H, HaC(5)); 2.15 (dq, $^2J(5b,5a)=15.2$, $^3J(5b,6a)=^3J(5b,6b)=^3J(5b,4)=6.1$, 1H, HbC(5)); 2.09 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 205.0 (C2); 72.1 (C6); 59.9 (C3); 55.0 (C4); 29.8 (C5); 25.3 (C1). EI-MS 160 (<1, $\text{M}^{+}+1$); 159 (<1, M^{+}); 157 (1); 116 (19, $\text{M}^{+}-\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 85 (9, $\text{M}^{+}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$); 69 (1); 43 (100, $\text{CH}_3\text{C}^{+}=\text{O}$); 41 (19); 30 (11). Ret.Zeit GC Typ 5 (Inj: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det: 280°C, 150°C isotherm) (3R, 4S) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxi-hexan: 25.20 (50.0%); (3S, 4R) 6-Nitro-2-oxo-3,4-epoxi-hexan: 27.67 (50.0%).

12.8. 6-Brom-2-hydroxy-hexan (rac-71)

12.8.1. Reduktion von 6-Brom-2-oxo-3-hexen mit Hefe

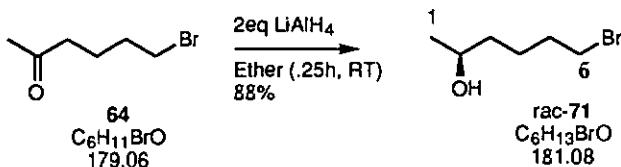


Hefe (7g) und Glucose (2.5g) werden in einem 100ml Erlenmeyer-Kolben in 50ml Leitungswasser gelöst, und nach 10min Rühren bei RT wird 6-Brom-2-oxo-3-hexen (46) (0.055g, 0.31mmol), gelöst in 1ml EtOH, dazugegeben. Man rührt während 3 Tagen bei RT an der Luft und filtriert über Celite®. Die wässrige Phase wird 4mal mit EtOAc extrahiert (Emulsion mit MeOH brechen), die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.046g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Pasteur-Pipette, Hex/EtOAc=1/1); Ausb. 0.027g (48%).

Physikalische Daten

Die physikalischen Daten des Produktes deckt sich mit denjenigen, welche durch Reduktion mit LiAlH_4 erhalten wurden.

12.8.2. Reduktion von 6-Brom-2-oxo-hexan mit LiAlH_4 

LiAlH_4 (0.127g, 3.35mmol, 2eq) wird in einem 50ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) in ca. 15ml Ether aufgeschlämmt und das 6-Brom-2-oxo-hexan (64)

(0.3g, 1.68mmol, 1eq) bei RT dazugetropft, so dass sich die heftig reagierende Lösung nicht zu stark erwärmt. Man lässt 15min rühren und gibt unter Eiskühlung langsam (!) soviel Wasser zum Reaktionsgemisch, dass sich ein weisser Niederschlag bildet (ca. 3ml). Der entstandene Niederschlag wird über einen Faltenfilter abfiltriert, mit Ether nachgewaschen und das Filtrat auf 100ml Wasser gegossen. Die org. Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch 2mal mit je 30ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab. Ausb. 0.266g (88%).

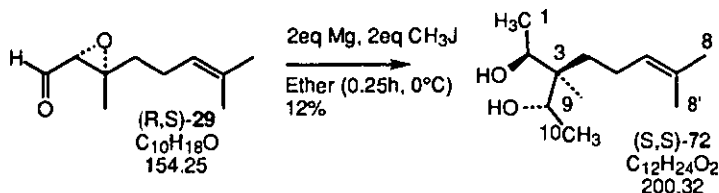
Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.21. n_D 1.473(8). IR (Film) 3366s (OH); 2965s; 2937s; 2865m; 1461m; 1432m; 1375m; 1239m; 1203w; 1153w; 1124m; 1075m; 1030w; 998w; 933w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 3.80 (s, 3H, $\text{H}_2\text{C}(2,3)$); 3.41 (t, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1.92-1.85 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.60-1.54 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 1.53-1.41 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(3)$, OH*); 1.20 (d, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT, HETCOR) 68.5 (C2); 38.9 (C3); 34.4 (C6); 33.4 (C5); 25.1 (C4); 24.2 (C1). CI-MS 199, 201 (8, 9, $\text{M}+\text{NH}_4^{+}+1$); 198, 200 (100, 100, $\text{M}+\text{NH}_4^{+}$); 180, 182 (1, <1, M^{+}); 163, 165 (8, 8, $\text{M}^{+}+1-\text{H}_2\text{O}$); 100 (2, $\text{M}^{+}-\text{HBr}$); 83 (6). * tauscht mit D_2O

13. Pinakol-artige Umlagerung

13.1. (2S) 3,7-Dimethyl-2-hydroxy-2-((1S) 1-hydroxy)-ethyl-6-octen ((S,S)-72)

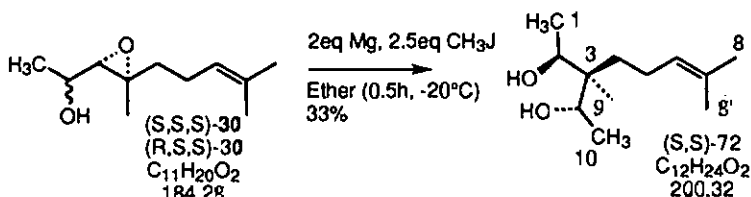
13.1.1. Grignard mit (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal



In einem getrockneten Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) wird Magnesium (0.539g, 22.18mmol, 2eq) vorgelegt und mit ca. 15ml Ether übergossen. Es wird mittels Spritze Methyljodid (3.15g, 22.18mmol, 2eq) langsam dazugetropft, bis die Reaktion anspringt, und dann so schnell, dass der Ether gelinde siedet. Mit einem Eisbad kühlt man auf 0°C und tropft (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal ((R,S)-29) (1.866g, 11.09mmol, 1eq) langsam zum Reaktionsgemisch. Nach 15min Rühren bei 0°C wird langsam (!) Wasser dazugetropft und nach Hydrolyse auf 100ml Wasser gegossen. Es wird 3mal mit je ca. 30ml EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen.

Die entstandenen Hauptprodukte ($R_f=0.28$ und $R_f=0.22$, (Hept/EtOAc=1/1)) werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 35cm x 2cm, Hept/EtOAc=4/1) und das Produkt mit $R_f=0.28$ charakterisiert; Ausb. 0.275g (12%)

13.1.2. Grignard mit (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-2-hydroxy-3,4-epoxy-7-nonen



In einem 25ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) wird Mg (0.263g, 10.85mmol, 2eq) mit ca. 5ml Ether überdeckt und soviel Methyljodid (1.93g, 13.56mmol, 2.5eq) dazugegetropft, bis die Reaktion anspringt. Der Rest des Methyljodids wird nun so dazugegeben, dass der Ether gelinde siedet. Nach Zugabe lässt man 30min bei RT rühren, wobei sich das Grignard-Reagenz unter Auflösung des Mg bildet. Es wird auf -20°C gekühlt und ein Gemisch aus (2S,3S,4S) und (2R,3S,4S) 4,8-Dimethyl-2-hydroxy-3,4-epoxy-7-nonen ((S,S,S)-30 und (R,S,S)-30) (Diastereomer 1 / Diastereomer 2 = 24/76, 1.0g, 5.42mmol, 1eq) langsam dazugegeben. Nach 30min Rühren bei -20°C lässt man auf RT aufwärmen und hydrolysiert langsam (!) mit ca. 10ml Wasser. Man giesst auf 300ml ges. NaCl und extrahiert die wässrige Phase 4mal mit je 50ml Ether. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über MgSO_4 zieht man das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 0.831g). Es entstehen laut DC mehrere Produkte.

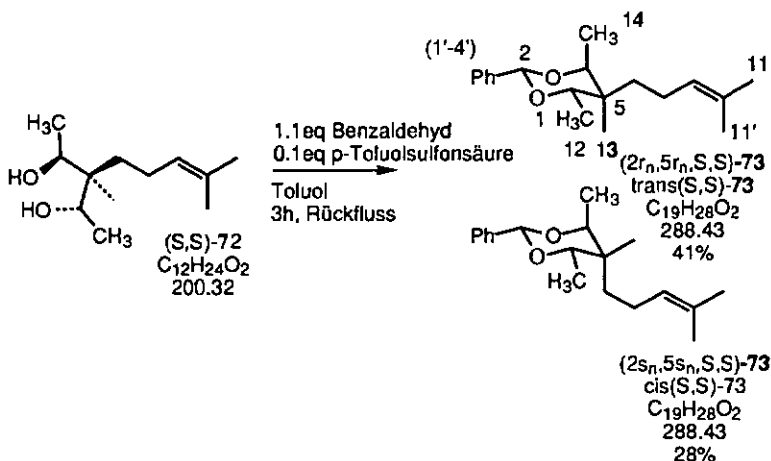
Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 30cm x 2cm, Hept/EtOAc=3/1) gereinigt und das Produkt mit $R_f=0.28$ (Heptan/EtOAc=1/1) isoliert; Ausb. 0.358g (33%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, Heptan/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.28. IR (Film) 3328s (OH); 2971s; 2927s; 1646w (C=C); 1455s; 1378s; 1325m; 1134m; 1108m; 1069s; 1036m; 1012m; 916m; 891m; 834w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , COSY) 5.12 (dsept, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8)=^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 3.97 (q, $^3J(2,1)=6.5$, 1H, HC(2))*; 3.92 (q, $^3J(9,10)=6.5$, 1H, HC(9))*; 2.44 (br.s, 2H, OH); 2.09-1.99 (m, 1H, HaC(5)); 1.95-1.87 (m, 1H, HbC(5)); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.61 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.58 (ddd, $^2J(4a,4b)=12.1$, $^3J(4a,5a)=13.6$, $^3J(4a,5b)=5.1$, 1H, HaC(4)); 1.19 (d, $^3J(10,9)=6.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$)*; 1.48 (d, $^3J(1,2)=6.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$)*; 1.15 (ddd, $^3J(4b,4a)=12.5$, $^3J(4b,5a)=11.7$, $^3J(4b,5b)=4.4$, 1H, HbC(4)); 0.84 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(11)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) APT, DEPT, HETCOR, Long range HETCOR) 132.3 (C7); 125.5

(C6); 73.8 (C2)*; 73.4 (C9)*; 42.7 (C3); 33.2 (C4); 26.4 (8); 22.5 (C5); 19.5 (C11); 18.5 (C10)*; 18.4 und 18.3 (C1* und C8'). CI-MS (NH_4^+) 201 (16, M^++1); 183 (7, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 182 (8, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 165 (9, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 139 (6); 109 (7); 95 (21); 82 (18); 69 (29); 67 (28); 54 (24); 52 (17); 41 (44); 39 (100). Ret.Zeit GC Typ 5 (Inj: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det: 280°C; 100°C isotherm) Enantiomer 1: 138.07min (44.6%); Enantiomer 2: 142.81min (55.4%). *Zuordnung im ^1H - bzw. ^{13}C -NMR von C2 und C9 bzw. C1 und C10 können vertauscht werden.

13.2. $(2r_n, 5r_n, 4S, 6S)$ und $(2s_n, 5s_n, 4S, 6S)$ 2-Phenyl-4,5,6-Trimethyl-5-(4-methyl-3-pentenyl)-1,3-dioxan $((2r_n, 5r_n, S, S)$ -73 und $(2s_n, 5s_n, S, S)$ -73)



Benzaldehyd (0.118g, 1.12mmol, 1.1eq), Paratoluolsulfonsäure (0.019g, 0.10mmol, 0.1eq) und (2S) 3,7-Dimethyl-2-hydroxy-2-((1S) 1-hydroxy-ethyl-6-octen ((S,S)-72) werden in 10ml Toluol gelöst und während 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100ml 1% K_2CO_3 -Lösung gegossen und 3mal mit ca. 30ml EtOAc extrahiert. Trocknen über MgSO_4 und Abrotieren des Lösungsmittels am Rotavap ergibt 0.288g Rohprodukt.

Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 16cm x 1.3cm, Hept/EtOAc=19/1) gereinigt. Ausb. 0.202g (69%).

Das Diastereomerenverhältnis von cis(S,S)-73 zu trans(S,S)-73 wurde mittels ^1H -NMR (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 5.19ppm für

HC(9) von cis(S,S)-**73** und 5.07ppm für HC(9) von trans(S,S)-**73** benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von cis(S,S)-**73** / trans(S,S)-**73** = 40/60.

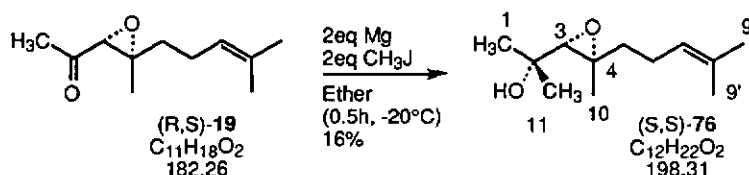
Physikalische Daten (D1: Diastereomer 1, D2: Diastereomer 2)

R_f (DC Kieselgel 60, Heptan:EtOAc=9:1, UV, KMnO₄) 0.44. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, COSY, NOE-Diff.) 7.51-7.48 (m, 2H, HC(2' trans, 2' cis)); 7.38-7.29 (m, 3H, HC(3' trans, 3' cis, 4' trans, 4' cis)); 5.85 (s, 1H, HC(2 cis)); 5.84 (s, 1H, HC(2 trans)); 5.19 (tsept, ³J(9,8)=7.0, ⁴J(9,11)=⁴J(9,11')=1.4, 1H, HC(9 cis)); 5.07 (tsept, ³J(9,8)=7.1, ⁴J(9,11)=⁴J(9,11')=1.6, 1H, HC(9 trans)); 4.23 (q, ³J(4,14)=7.0, 1H, HC(4 cis)); 4.11 (q, ³J(6,12)=6.5, 1H, HC(6 cis)); 4.04 (q, ³J(4,14)=6.6, 1H, HC(4 trans)); 4.03 (q, ³J(6,12)=6.6, 1H, HC(6 trans)); 2.23 (dt, ²J(7a, 7b) = ³J(7a, 8a)=13.2, ³J(7a, 8b)=5.2, 1H, HaC(7 cis)); 2.14-1.93 (m, 3H, HaC(8 cis), HbC(8 cis), HaC(8 trans)); 1.88-1.79 (m, 1H, HbC(8 trans)); 1.71 (d, ⁴J(11,9)=1.1, 3H, H₃C(11 cis)); 1.70 (d, ⁴J(11,9)=1.1, 3H, H₃C(11 trans)); 1.64 (d, ⁴J(11',9)=0.6, 3H, H₃C(11' cis)); 1.63 (d, ⁴J(11',9)=0.5, 3H, H₃C(11' trans)); 1.48 (d, ³J(14,4)=7.0, 3H, H₃C(14 trans)); 1.42 (d, ³J(14,4)=7.0, 3H, H₃C(14 cis)); 1.31 (ddd, ²J(7b,7a)=13.6, ³J(7b,8a)=12.3, ³J(7b,8b)=4.0, 1H, HbC(7 cis)); 1.30 (s, 3H, H₃C(13 trans)); 1.23 (dt, ²J(7a,7b)=12.6, ³J(7a,8a)=12.6, ³J(7a,8b)=4.6, 1H, HaC(7 trans)); 1.17 (d, ³J(12,6)=6.5, 3H, H₃C(12 cis)); 1.16 (d, ³J(12,6)=6.4, 3H, H₃C(12 trans)); 1.09 (dt, ²J(7b,7a)=12.6, ³J(7b,8a)=12.6, ³J(7b,8b)=4.6, 1H, HbC(7 trans)); 0.75 (s, 3H, H₃C(13 cis)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃ DEPT, HETCOR) 140.0 (C1' trans); 139.9 (C1' cis); 132.3 (C10 trans); 131.9 (C10 cis); 129.4 (Ar); 129.0 (Ar); 127.1 (Ar); 127.0 (Ar); 125.8 (C9 cis); 125.0 (C9 trans); 95.2 (C2 cis); 95.0 (C2 trans); 78.1 (C4 trans); 76.1 (C6 cis); 75.3 (C6 trans); 74.5 (C4 cis); 38.5 (C5 trans); 37.8 (C5 cis); 35.6 (C7 trans); 32.3 (C7 cis); 26.4 (C11 trans und C11 cis); 23.1 (C8 cis); 21.9 (C8 trans); 20.2 (C13 cis); 18.5 (C13 trans); 18.3 (C11' trans); 18.3 (C11' cis); 15.8 (C12 trans); 15.4 (C12 cis); 14.0 (C14 cis); 13.7 (C14 trans). **EI-MS** 289 (<1, M⁺+1); 288 (3, M⁺); 287 (4, M⁺+1); 206 (5); 138 (25); 123 (42); 105 (39); 95 (94); 82 (78); 69 (100, CH₂⁺-CH=C(CH₃)₂); 55 (18); 41 (45).

	trans					cis, trans	cis					
	4	6	8	14	12	2'	14	4	6	8	11(*)	12
2 cis, trans		5.8		3.3		6.5	2.5		3.6			
13 trans	1.6		1.7		1.9							
13 cis							1.9	1.2	3.0	1.9	1.7	2.2

Tabelle 2 NOE-Effekt: Eingestrahlt wurde bei 2 cis, 2 trans, 13 trans und 13 cis. Die Effekte sind in % gegenüber dem eingestrahlenen Peak (100%) angegeben.

13.3. (3S,4S)-3,4-Epoxi-2-hydroxy-2,4,8-trimethyl-7-nonen ((S,S)-76)



Magnesium (0.079g, 3.27mmol, 2eq) wird in einem 25ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) vorgelegt und mit Ether (ca. 5ml) bedeckt. Es wird Methyljodid (0.464g, 3.27mmol, 2eq) langsam dazugetropft, bis sich das Grignard-Reagenz unter Erwärmung zu bilden beginnt, und dann so schnell, dass der Ether gelinde siedet. Man lässt noch 15min bei RT rühren und kühlt dann auf -20°C ab. Nach langsamer Zugabe von (3R,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxy-2-oxo-7-octen ((R,S)-19) (0.300g, 1.64mmol, 1eq) rührt man 30min bei dieser Temperatur und lässt dann langsam auf RT aufwärmen. Man hydrolysiert langsam mit Wasser und giesst dann auf 200ml Wasser. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 30ml Ether extrahiert (falls sich die Phasen nicht trennen, gibt man etwas NaCl zur wässrigen Phase), es werden die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.187g).

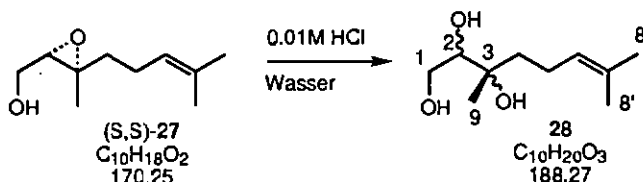
Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 16cm x 2cm, Hept/EtOAc=9/1) gereinigt und das Produkt mit $R_f=0.33$ (Heptan/EtOAc=3/1) isoliert; Ausb. 0.051g (16%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, Heptan/EtOAc=3/1, Vanillin (violett), $KMnO_4$) 0.33. IR (Film) 3474m (OH); 2972s; 2930s; 2860m; 1675w (C=C); 1452m; 1384s; 1325w; 1253m (Oxiran); 1181m; 1151m; 1093m; 1076m; 965m; 900m; 820w. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 5.07 (tsept, $^3J(7,6)=7.1$, $^4J(7,9) = ^4J(7,9')=1.4$, 1H, HC(7)); 2.63 (s, 1H, HC(3)); 2.12-2.04 (m, 2H, $H_2C(6)$); 1.99 (s, 1H, OH); 1.69 (ddd, $^2J(5a,5b)=13.6$, $^3J(5a,6a)=8.2$, $^3J(5a,6b)=6.3$, 1H, HaC(5)); 1.68 (d, $^4J(9,7)=0.9$, 3H, $H_3C(9)$); 1.61 (s, 3H, $H_3C(9')$); 1.49 (s, 3H, $H_3C(10)$); 1.36 (ddd, $^2J(5b,5a)=13.5$, $^3J(5b,6a)=9.1$, $^3J(5b,6b)=7.6$, 1H, HbC(5)); 1.34, 1.26 (2s, 2x3H, $H_3C(1)$ und $H_3C(11)$); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, HETCOR) 132.8 (C8); 124.1 (C7); 70.0 (C3); 68.5 (C2); 63.1 (C4); 40.6 (C5); 31.6, 25.4 (C1 und 11); 26.4 (C9); 24.7 (C6); 18.4 (C9'); 16.6 (C10). C1-MS 225 (11); 216 (67, $M+NH_4^+$); 198 (27, M^+); 181 (54, $M^+ + 1-H_2O$); 163 (27); 139 (18, $M^+ - (CH_3)_2COH$); 123 (100); 109 (50, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH=C+CH_3$).

14. Öffnung von Epoxiden

14.1. 3,7-Dimethyl-1,2,3-trihydroxy-6-octen (28)



In einem 10ml Einhalskolben wird (2S,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxy-1-hydroxy-6-octen ((S,S)-27) (0.5g 2.93mmol) während 4h bei RT in 5ml 0.01M HCl_{aq} gerührt, wobei sich das entstehende Produkt in der wässrigen Phase löst. Man verdünnt mit 10ml Wasser und extrahiert 2mal mit je 10ml CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen. Ausb; 0.34g (63%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, EtOAc, KMnO₄) 0.22. **IR** (Film) 3369s (OH); 2970s; 2927s; 1673w mÄ9 mp1 m'9 mP1377m; 1187m; 1083m (C-O); 1032m; 879w; 837w; 803w. **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃/D₂O) 5.09 (br. t, ³J(6,5)=6.9, 1H, HC(6)); 3.75 (dd, ²J(1a,1b)=11.6, ³J(1a,2)=3.5, 1H, HaC(1)); 3.70 (dd, ²J(1b,1a)=11.5, ³J(1b,2)=6.2, 1H, HbC(1)); 3.46 (dd, ³J(2,1b)=5.9, ³J(2,1a)=3.6, 1H, HC(2)); 2.12-1.98 (m, 2H, H₂C(5)); 1.67 (s, 3H, H₃C(8)); 1.63-1.55 (m, 1H, HaC(4)); 1.61 (s, 3H, H₃C(8')); 1.38 (ddd, ²J(4b,4a)=13.7, ³J(4b,5a)=11.3, ³J(4b,5b)=5.5, 1H, HbC(4)); 1.21 (s, 3H, H₃C(9)). In CDCl₃ erscheinen die drei OH-Protonen bei: 3.37, 3.05 und 2.73 ppm. **¹³C-NMR** (50MHz, CDCl₃, APT) 132.0 (C7); 124.2 (C6); 76.9 (C3); 74.6 (C2); 63.2 (C1); 37.8 (C4); 25.7 (C8); 23.3 (CH₃); 22.2 (C5); 17.7 (C8'). **CI-MS** 206 (25, M+NH₄⁺); 189 (100, M⁺+1); 171 (25, M⁺+1-H₂O); 153 (64, M⁺+1-2H₂O); 135 (23); 127 (10); 109 (32, (CH₃)₂C=CHCH₂CH=C⁺CH₃); 95 (8). **Ret.Zeit GC Typ1** (Inj: 200°C; flow: Helium, 1ml/min; det: 200°C; prog: 100°C-5min, 5°/min, 150°C-10min) 10.45min.

14.1.1. Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit mittels GC

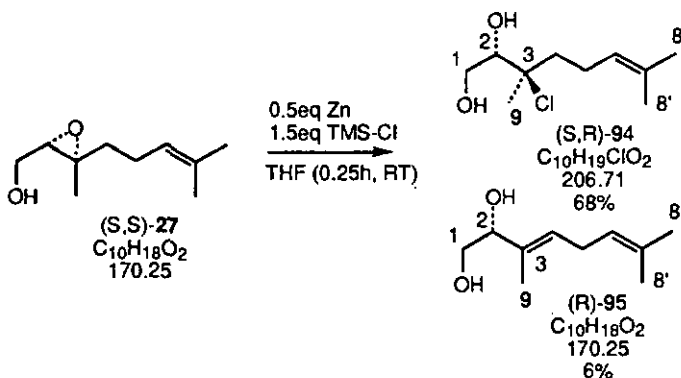
In einem Einhalskolben werden bei RT 0.05g (2S,3S)-3,7-Dimethyl-1,3-epoxi-1-hydroxy-6-octen ((S,S)-27) in 2.5ml MeOH gelöst. Die Reaktion wird nach schneller Zugabe von 7.5ml Wasser (pH=2.0, 2.5, 2.8, 3.0) mittels GC verfolgt. Die Proben werden direkt der Reaktionslösung entnommen und jeweils 1µl eingespritzt.

Zeit (min)	Edukt % (pH=2.0)	Edukt % (pH=2.5)	Edukt % (pH=2.8)	Edukt % (pH=3.0)
0	100			
5	69			
21	9			
36	3			
51	0			
0		100		
5		100		
21		76		
37		38		
67		22		
82		15		
98		12		
129		8		
187		4		
0			100	
22			100	
47			92	
73			85	
93			79	
119			53	
154			38	
184			18	
226			13	
289			9	
341			5	
403			2	
0				100
36				100

65	100
127	95
172	84
208	64
270	44
302	33
360	24
390	20
450	17
465	12
500	10

Tabelle 1 Resultate der Abnahme des Eduktes im Vergleich zur Zeit und zum pH. Die Werte wurden aus dem Verhältnis der Integrale der GC-Peaks bei 5.37min (Epoxid) und bei 10.45min (Diol) erhalten.

14.2. (2S,3R) 3-Chlor-1,2-dihydroxi-3,7-dimethyl-6-octen ((S,R)-94)



In einem 100ml Zweihalskolben (Stickstoffballon, Septum) werden Zn (0.096g, 1.47mmol, 0.5eq) mit ca. 10ml THF überdeckt und TMS-Cl (0.476g, 4.39mmol, 1.5eq) dazugetropt. Nach Rühren während 15min wird bei RT (2S,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-1-hydroxy-6-octen ((S,S)-27) (0.500g, 2.93mmol, 1eq) dazugegeben und das Reaktionsgemisch während 2h gerührt. Nach Zugabe von 20ml Wasser und 5 Tropfen konz. HCl-Lösung lässt man während 24h bei RT rühren und gießt dann auf 100ml ges.

NaCl-Lösung. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 30ml Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und am Rotavap eingeengt (Rohprodukt 0.648g).

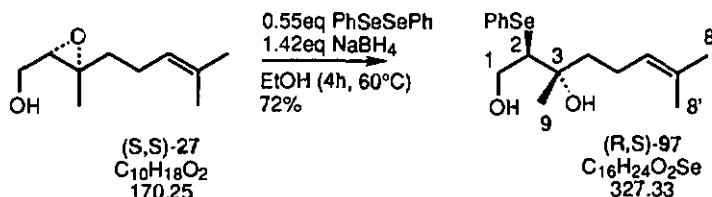
Die entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 18cm x 1.5cm, Hept/EtOAc=1/1); Ausb. (S,R)-94: 0.386g (68%); (R)-9S: 0.030g (6%), wobei (S,R)-94 nach dem Einengen am Rotavap auskristallisiert.

Physikalische Daten

(S,R)-94: R_f (DC Kieselgel 60, Hept/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.27. Smp. 37.9°-39.1°C. IR (Pille) 3403s (OH); 2970s; 2931s; 1648w (C=C); 1450s; 1378m; 1287w; 1271w; 1093s (C-O); 1071s (C-O); 1037s; 894w; 858w; 826w; 749w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , COSY) 5.11 (tsept, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8) = ^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 3.88 (dd, $^3J(2,1a)=10.7$, $^3J(2,1b)=2.8$, 1H, HC(2)); 3.74 (dd, $^2J(1b,1a)=8.1$, $^3J(1b,2)=2.8$, 1H, HbC(1)); 3.68 (dd, $^3J(1a,1b)=8.1$, $^3J(1a,2)=10.6$, 1H, HaC(1)); 2.29-2.04 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(5)$ und 2 OH); 1.91 (ddd, $^2J(4a,4b)=14.2$, $^3J(4a,5a)=11.5$, $^3J(4a,5b)=5.0$, 1H, HaC(4)); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.67 (ddd, $^2J(4b,4a)=14.2$, $^3J(4b,5a)=9.1$, $^3J(4b,5b)=5.3$, 1H, HbC(4)); 1.63 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.57 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 133.3 (C7); 123.8 (C6); 78.5 (C2); 76.8 (C3); 63.4 (C1); 40.8 (C4); 26.5, 26.3 (C8 und C9); 23.7 (C5); 18.4 (C8'). C1-MS 247 (12); 224, 226 (100, 34, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 207, 209 (16, 4, M^++1); 188 (34, $\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{HCl}$); 171 (29, $\text{M}^++1-\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$); 153 (85, $\text{M}^++1-\text{HCl}-2\text{H}_2\text{O}$); 135 (35); 109 (36 ($\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}^+=\text{CH}_2$); 95 (23); 82 (32).

(R)-9S: R_f (DC Kieselgel 60, Hept/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.16. IR (Film) 3369s (OH); 2974s; 2929s; 2880s; 1722m (C=C); 1673w (C=C); 1673w (C=C); 1450m; 1378m; 1319m; 1264m; 1152m; 1070s; 971m; 894w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 5.47 (tt, $^3J(4,5)=7.2$, $J=1.3$, 1H, HC(4)); 5.09 (tsept, $^3J(6,5)=7.2$, $^4J(6,8) = ^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 4.12 (dd, $^3J(2,1a)=7.6$, $^3J(2,1b)=3.8$, 1H, HC(2)); 3.63 (dd, $^2J(1b,1a)=11.1$, $^3J(1b,2)=3.7$, 1H, HbC(1)); 3.54 (dd, $^2J(1a,1b)=11.1$, $^3J(1a,2)=7.7$, 1H, HaC(1)); 2.73 (t, $^3J(5,4) = ^3J(5,6)=7.2$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.28-1.94 (m, 2H, 2OH); 1.69 (d, $^4J(8,6)=1.2$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.64 (d, $^4J(9,4)=0.5$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.62 (br.s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 134.2, 132.8 (C3 und C7); 127.0, 122.9 (C4 und C6); 77.9 (C2); 66.0 (C1); 27.3 (C5); 26.3 (C8); 18.4 (C8'); 13.3 (C9). C1-MS 188 (65, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 185 (37); 171 (44, M^++1); 170 (40, M^+); 153 (100, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 135 (65, $\text{M}^++1-2\text{H}_2\text{O}$); 123 (16); 109 (49, ($\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$); 95 (33); 81 (35); 69 (24); 51 (55).

14.3. (2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen ((R,S)-97)



In einem 100ml Dreihalskolben (Thermometer, Rückflusskühler, Stopfen) werden Diphenyldiselenid (2.02g 6.46mmol, 0.55eq) in 30ml Ethanol gelöst und auf 60°C erwärmt. Man gibt nun soviel NaBH₄ zur Lösung, bis die charakteristische gelbe Farbe der Lösung verschwindet (ca. 0.63g, 16.65mmol, 1.42eq), und tropft dann (2S,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxy-1-hydroxy-6-octen ((S,S)-27) (2.0g, 11.75mmol, 1eq) zur Lösung. Während 4h rührt man bei 60°C und lässt dann auf RT abkühlen. Nach Zugabe von 200ml Wasser extrahiert man 3mal mit je 30ml CHCl₃, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und engt am Rotavap ein (Rohprodukt 3.709g).

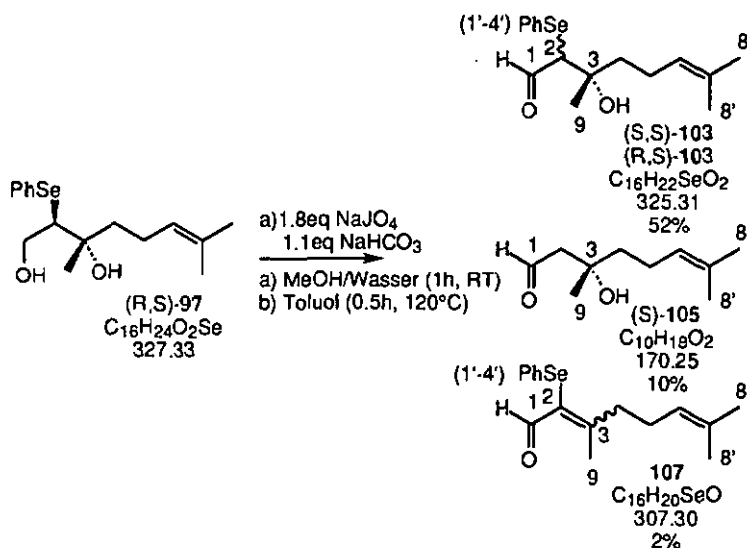
Das Produkt wird säulenchromatographisch von restlichem Diphenyldiselenid (*R_f* 0.64 Hexan/EtOAc=1/1) und nicht reagiertem Edukt (*R_f* 0.32 Hexan/EtOAc=1/1) getrennt (Kieselgel 60, 27cm x 3cm, Hexan/EtOAc=3/1; Ausb. 2.77g (72%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=1/1, UV, KMnO₄) 0.47. *n_D* 1.557(7). IR (Film) 3350s (br. OH); 3072w (ArH); 3057w (ArH); 2969s; 2927s; 1579m (C=C und Ar); 1477s; 1438s; 1377s; 1176w; 1067m; 1023s; 1000m; 739s (H-Ar); 692s (Ar); 667m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59-7.57 (m, 2H, Ar); 7.29-7.23 (m, 3H, Ar); 5.11 (br. t, ³J(6,5)=7.1, 1H, HC(6)); 4.00-3.91 (m, 2H, H₂C(1)); 3.33 (dd, ³J(2,1a)=6.5, ³J(2,1b)=5.1, 1H, HC(2)); 3.27 (br.s, 1H, OH); 3.08 (br.s, 1H, OH); 2.16-2.03 (m, 2H, H₂C(5)); 1.79 (ddd, ²J(4a,4b)=14.0, ³J(4a,5a)=10.4, ³J(4a,5b)=5.8, 1H, HaC(4)); 1.70 (ddd, ²J(4b,4a)=nicht bestimmbar, ³J(4b,5a)=10.9, ³J(4b,5b)=5.9, 1H, HbC(4)); 1.68 (s, 3H, H₃C(8)); 1.60 (s, 3H, H₃C(8')); 1.35 (s, 3H, H₃C(9)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, DEPT) 134.8 (C3' und C5'); 132.8 (C7); 130.0 (C1'); 129.9 (C2' und C6'); 128.4 (C4'); 124.6 (C6); 76.5 (C3); 64.1 (C1); 59.5 (C2); 41.8 (C4); 26.3, 25.7 (C8 und C9); 22.9 (C5); 18.4 (C8'). CI-MS 328, 326 (10, 5, M⁺)*, 311, 309 (100, 50, M⁺+1-H₂O), 293, 291 (24, 11)*; 184, 182 (24, 12)*; 170 (13, M⁺-PhSeH); 153 (60, M⁺-PhSeH₂O); 135 (43, M⁺-H₂O-PhSe); 123 (16); 109 (7,

$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}^+\text{CH}_3$. *Die Isotopenverteilung entspricht der Isotopenverteilung von Se.

14.3.1. (3S) 3,7-Dimethyl-3-hydroxy-6-octenal ((S)-10S)



14.3.1.1. Oxidation von (2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen:

a) (2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen ((R,S)-97) (0.1g, 0.31mmol, 1eq) werden in 1ml THF gelöst, und es wird bei RT langsam 40% H_2O_2 (0.1ml, 1.18mmol, 3.8eq) dazugetropt. Man verdünnt mit 20ml Wasser und extrahiert 3mal mit je 10ml Ether. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Rotavap eingengt.

Das DC zeigte, dass die Umsetzung nicht vollständig war.

b) Zu einer Lösung aus NaJO_4 (2.35g, 11.00mmol, 1.8eq) und NaHCO_3 (0.56g, 6.72mmol, 1.1eq) in 70ml eines Gemisches aus Methanol/Wasser=6:1 wird (2R,3S) 1,3-Dihydroxy-3,7-dimethyl-2-phenylseleno-6-octen ((R,S)-97) (2.0g, 6.11mmol, 1eq) gegeben und 1h bei RT gerührt, wobei sich schnell ein weißer Niederschlag bildet. Man verdünnt mit 400ml Wasser und extrahiert 4mal mit 50ml CH_2Cl_2 . Trocknen über

MgSO₄, Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen am HV ergibt 2.16g (103%) eines sehr viskosen Öls.

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel 60, EtOAc/MeOH=1/1, UV, KMnO₄) 0.53 ((R,S)-97: 0.68); (DC Kieselgel 60, Hex/EtOAc=1/1, UV, KMnO₄) 0.05 ((R,S)-97: 0.47).

14.3.1.2. Elimination von Phenylselenoxid

oxidiertes (R,S)-97 (2.16g, 6.30mmol) wird in 20ml Toluol und 5ml Pyridin gelöst, 30min bei 120°C rückflusiert und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 1.951g). Die entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 27cm x 3cm, Hexan/EtOAc=9/1). **Ausb.** (2-Phenylselenoaldehyd) 1.03g (52%); (3-Hydroxialdehyd) 0.10g (10%); (eliminierter 2-Phenylselenoaldehyd) 0.03g (2%).

Das Verhältnis der Diastereomeren von **103** wurde mittels ¹H-NMR bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 1.49ppm (Diastereomer 1 H₃C(9)) und 1.40ppm (Diastereomer 2 H₃C(9)) benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von Diastereomer 1 zu Diastereomer 2 = 49/51.

Physikalische Daten

(S,S)-**103** Diastereomergemisch: **R_f** (DC Kieselgel 60, Hexan/EtOAc=4:1, UV, KMnO₄) 0.30. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃). 9.60 (d, ³J(1,2)=4.7, 1H, HC(1)); 9.58 (d, ³J(1,2)=5.0, 1H, HC(1)); 7.59-7.57 (m, 4H, Ar); 7.33-7.27 (m, 6H, Ar); 5.13 (br.t, ³J(6,5)=7.0, 1H, HC(6)); 5.10 (br.t, ³J(6,5)=7.1, 1H, HC(6)); 3.65 (d, ³J(2,1)=4.9, 1H, HC(2)); 3.61 (d, ³J(2,1)=4.6, 1H, HC(2)); 2.55 (br.s, 2H, OH); 2.14-2.05 (m, 4H, H₂C(5)); 1.81 (t, ³J(4,5)=8.3, 2H, H₂C(4)); 1.73 (t, ³J(4,5)=8.2, 2H, H₂C(4)); 1.69 (s, 3H, H₃C(8)); 1.68 (s, 3H, H₃C(8)); 1.61 (s, 3H, H₃C(8)); 1.60 (s, 3H, H₃C(8)); 1.49 (s, 3H, H₃C(9)); 1.40 (s, 3H, H₃C(9)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, DEPT) 193.8, 193.5 (C1); 135.6, 130.2, 129.3 (C4', C3' und C2'); 133.3 133.2 (C7); 128.4, 128.1 (C1'); 124.2 (C6); 74.3, 73.6 (C3); 66.2, 65.5 (C2); 41.6, 41.5 (C4); 26.5 (C8); 26.4 (C9); 23.3, 23.1 (C5); 18.4 (C8'). **EI-MS** 326 (<1, M⁺); 200, 198 (79, 41, PhSeCH=CHOH⁺)*; 171, 169 (46, 26)*; 157, 155 (36, 21, PhSe⁺)*; 91 (96); 77 (46, C₆H₅⁺); 69 (74, (CH₃)₂C=CHCH₂⁺); 55 (43, (CH₃)₂C=CH⁺); 43 (100). *Die Isotopenverteilung entspricht der Isotopenverteilung von Se.

(S)-105: R_f (DC Kieselgel 60, EtOAc/Hexan=4/1, KMnO_4) 0.14. n_D 1.457(1). IR (Film) 3451s (OH); 2971s; 2927s; 2858s; 2740w; 1719s (C=O); 1452m; 1377s; 1244s; 1119m; 1047m; 936w; 840w; 740w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 9.85 (t, $^3J(1,2)=1.9$, 1H, HC(1)); 5.08 (br.t, $^3J(6,5)=7.1$, 1H, HC(6)); 2.61 (dd, $^2J(2a,2b)=16.3$, $^3J(2a,1)=1.9$, 1H, HaC(2)); 2.54 (s, 1H, OH); 2.53 (dd, $^2J(2b,2a)=16.3$, $^3J(2b,1)=2.1$, 1H, HbC(2)); 2.07-2.02 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.66 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.60 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$); 1.59-1.54 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 1.28 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 203.1 (C1); 132.2 (C7); 123.7 (C6); 71.9 (C3); 54.0 (C2); 42.3 (C4); 27.3 (C9); 25.6 (C8); 22.5 (C5); 17.6 (C8'). EI-MS 200 (7); 184 (13); 171 (5, $\text{M}+1$); 157 (10); 109 (29, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}^+=\text{CH}_2$); 69 (53, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$); 55 (30, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}^+\text{H}$); 43 (100, CHO^+CH_2).

I07: R_f (DC Kieselgel 60, EtOAc/Hexan=4/1, UV, KMnO_4) 0.48. IR (Film) 3342w; 3057w; 2969m; 2913m; 2858m; 2733w (CO-H); 1682s (C=O); 1579s (C=C, Ar); 1477s; 1438s; 1376m; 1239w; 1086m; 1022m; 736s (HAr); 691s (Ar); 668w. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 9.83 (s, 1H, HC(1)); 7.29-7.27 (m, 2H, Ar); 7.20-7.12 (m, 3H, Ar); 5.08 (br.t, $^3J(6,5)=7.3$, 1H, HC(6)); 2.78 (t, $^3J(4,5)=7.4$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 2.27 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 2.26 (q, $^3J(5,6) = ^3J(5,4)=7.3$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.66 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.56 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 188.8 (C1); 169.1 (C3); 134.6 (C1'); 131.8 (C7); 131.4 (Ar); 131.0 (C2, unsicher); 129.8 (Ar); 127.2 (Ar); 122.8 (C6); 35.8 (C4); 28.2 (C5); 27.7 (C9); 26.3 (C8); 18.4 (C8'). EI-MS 308, 306 (25, 12, M^+)*; 157, 155 (37, 20, PhSe^+); 107, 105 (25, 17); 91 (42); 77 (40, C_6H_5^+); 69 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$), 41 (90). *Die Isotopenverteilung entspricht der Isotopenverteilung von Se.

15. Intramolekulare Prins-Reaktionen

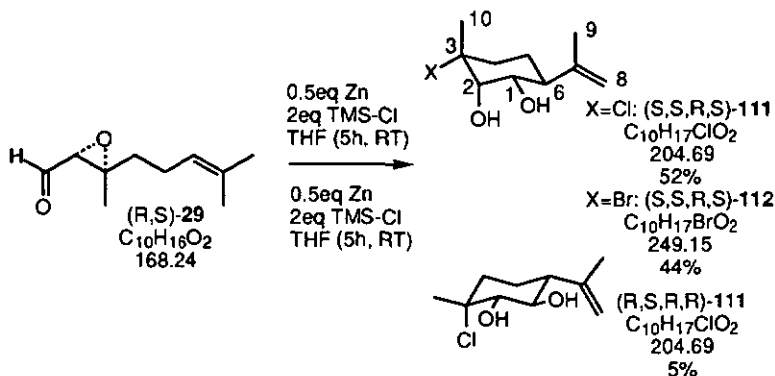
Die Zuordnung der Methylgruppen 9 und 10 der Cyclisierungsprodukte im ^{13}C wurden analog der Zuordnung bei (S,S,R,S)-111 und (S,S,R,S)-110 gemacht. Über HETCOR und long range HETCOR wurden diese eindeutig bestimmt. Einen weiteren Beweis liefert das NOESY von (R,S,R,R)-111. Aus dem gleichen Experiment konnten auch die H-Atome an C8 der endständigen Doppelbindung eindeutig zugeordnet werden. Das cis zur Methylgruppe stehende Wasserstoffatom wird als Ha, das trans stehende als Hb bezeichnet.

Es wurden die axialen H-Atome immer als Ha und die equatorialen Atome als Hb bezeichnet, wo eine solche Zuordnung möglich war.

15.1. Aktivierung von elementarem Zink

Elementares, pulverisiertes Zink wird ca. 10min bei RT in 1M HCl gerührt. Man nutschts über eine Fritte ab und spült mit Wasser, MeOH und anschließend mit Ether nach. Das pulverisierte Zink wird am HV während 1h getrocknet.

15.2. Cyclisierung von (2R,3S) 3,7-Dimethyl-2,3-epoxi-6-octenal



15.2.1. Cyclisierung mit Zn und TMS-Cl (Aufarbeitung mit MeOH)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einen 25ml Zweihalskolben (Septum, Sockstoffballon) wird aktiviertes Zn (0.389g, 5.9mmol, 0.5eq) gegeben und der Kolben mit dem Heissluftfön unter Sockstoffgegenstrom ausgeheizt. Das Zn wird mit ca. 5ml THF bedeckt. Bei RT wird mittels Spritze TMS-Cl (2.58g, 23.8mmol, 2eq) dazugegeben und nach 10min Rühren (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (2g, 11.9mmol, 1eq) so zur Lösung getropft, dass sich das Reaktionsgemisch nicht zu stark erwärmt. Man lässt 5h bei RT rühren und hydrolysiert mit 10ml MeOH/HCl=9:1. Nach 1h Rühren werden 50ml Wasser dazugegeben und die wässrige Phase 3mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 2.531g). Die entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 45cm x 2cm, Hexan/EtOAc=2/1); Ausb. (S,S,R,S)-111: 1.255g (52%). (R,S,R,R)-111: 0.119g (5%).

Physikalische Daten

(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan (S,S,R,S)-111: R_f (Hexan/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.22. Smp 94°-95°C. IR (Pille) 3458s (OH); 3071w; 2976s; 2944s; 1645m (C=C); 1449m; 1378s; 1107s; 1025s; 896s; 703m; 673m. ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) 4.92 (dq, ²J(8b,8a)=1.6, ⁴J(8b,9)=1.6, 1H, HbC(8)); 4.88-4.87 (m, 1H, HaC(8)); 3.93-3.91 (m, 1H, HC(2)); 3.69 (ddd, ³J(1,6)=11.0, ³J(1,2)=2.6, ³J(1,OH)=2.3, 1H, HC(1)); 2.67 (m, 1H, HOC(2))*; 2.48 (ddd, ³J(6,5a)=12.4, ³J(6,1)=10.8, ³J(6,5b)=4.5, 1H, HC(6)); 2.31 (ddd, ²J(4a,4b)=13.4, ³J(4a,5a)=13.4, ³J(4a,5b)=4.7, 1H, HaC(4)); 2.21 (d, ³J(OH,1)=7.7, 1H, HOC(1))*; 1.85 (dddd, ²J(4b,4a)=13.1, ³J(4b,5a)=4.0, ³J(4b,5b)=2.7, ⁴J(4b,2)=1.3, 1H, HbC(4)); 1.74 (d, ⁴J(9,8b)=1.4, 3H, H₃C(9)); 1.67 (s, 3H, H₃C(10)); 1.63 (dddd, ²J(5b,5a)=14.1, ³J(5b,4a)=4.5, ³J(5b,6)=4.5, ³J(5b,4b)=3.0, 1H, HbC(5)); 1.40 (dddd, ²J(5a,5b)=13.8, ³J(5a,4a)=13.8, ³J(5a,6)=12.5, ³J(5a,4b)=3.8, 1H, HaC(5)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 146.0 (C7); 113.9 (C8); 77.6 (C2); 75.2 (C3); 70.7 (C1); 46.4 (C6); 36.0 (C4); 27.4 (C5); 27.3 (C10); 19.9 (C9). EI-MS 204, 206 (2,1, M⁺); 186, 188 (22, 7, M⁺-H₂O); 151 (70, M⁺-H₂O-Cl), 109 (32); 95 (46); 84 (59); 67 (72); 55 (47); 43 (100). Elementaranalyse ber. C: 58.68, H: 8.37; Cl: 17.32; gef. C: 58.61, H: 8.49, Cl: 17.32. Ret.Zeit GC Typ5 (inj: 220°; flow: Helium 1ml/min; det: 280°C; prog: 100°C isotherm) Enantiomer 1: 9.35min (81%). Enantiomer 2: 8.90min (19%). Das Produkt zersetzt sich teilweise im GC. Röntgenstrukturdaten monoklin, Raumgruppe I2/a, a = 10.708(1), b = 10.880(1), c

= 19.028(2) Å, β = 104.03(1)°, V = 2150.7 Å³, Z = 8, 1407 beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], final R = 0.042, R_w = 0.078, Restdichte : max. 0.21, min. -0.18 e Å⁻³.

(Kartesische Koordinaten)

Cl	1	2.422360	0.006940	4.343840	12
O	2	3.681200	0.272950	1.686100	6
O	3	6.310880	-0.587540	1.042570	6
C	4	4.517840	-0.377550	2.644070	1
C	5	5.492740	-1.335600	1.942730	1
C	6	4.750240	-2.425340	1.184900	1
C	7	3.785130	-3.174240	2.130760	1
C	8	2.852040	-2.230160	2.889560	1
C	9	3.634250	-1.162060	3.624990	1
C	10	5.684320	-3.395910	0.493630	2
C	11	5.543140	-3.683450	-0.786050	2
C	12	6.759380	-4.009320	1.334330	1
C	13	4.443620	-1.694480	4.804920	1
H	14	4.203480	0.474320	1.072960	21
H	15	7.049300	-0.535590	1.424520	21
H	16	5.010790	0.319680	3.089520	5
H	17	6.015490	-1.726710	2.669750	5
H	18	4.200180	-1.989480	0.526270	5
H	19	3.276860	-3.819340	1.637660	5
H	20	4.257880	-3.656100	2.727570	5
H	21	2.333960	-2.713920	3.502630	5
H	22	2.261830	-1.884820	2.317790	5
H	23	6.162850	-4.287550	-1.192880	5
H	24	4.864530	-3.255210	-1.305760	5
H	25	7.456660	-3.422010	1.461450	5
H	26	6.426740	-4.372870	2.206740	5
H	27	7.174870	-4.810190	0.851490	5
H	28	5.143520	-2.429270	4.503560	5
H	29	4.954870	-0.940940	5.222060	5
H	30	3.846400	-2.116150	5.324240	5

(1R, 2S, 3R, 6R) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan
 ((R,S,R,R)-111: R_f (Hexan/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.10. Smp 103.5°-104.6°C. 1R
 (Pille) 3477s (OH); 2973m; 2936s; 2902m; 2889m; 1652m (C=C); 1448m; 1379m;
 1286m; 1255m; 1219w; 1188w; 1174w; 1114s; 1072s; 1039s; 1019s; 988m; 895s;

869w; 849w; 833w; 821w; 587s. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz, NOESY) 4.92 (quint, $J=1.6$, 1H, HaC(8)); 4.88 (sept, $J=0.8$, 1H, HbC(8)); 3.66 (dd, $^3J(1,6)=10.3$, $^3J(1,2)=8.8$, 1H, HC(1)); 3.24 (d, $^3J(2,1)=8.8$, 1H, HC(2)); 2.15-1.7 (br.s, 2H, OH); 2.14-2.08 (m, 2H, HaC(4), HC(6)); 1.89 (ddt, $^2J(5a,5b)=13.5$, $^3J(5a,4b)=3.3$, $^3J(5a,4a) = ^3J(5a,6)=12.7$, 1H, HaC(5)); 1.77 (dd, $^4J(9,8a)=1.4$, $^4J(9,8b)=0.8$, 3H, H₃C(9)); 1.75 (ddd, $^2J(4b,4a)=14.5$, $^3J(4b,5a)=3.8$, $^3J(4b,5b)=1.6$, 1H, HbC(4)); 1.69 (s, 3H, H₃C(10)); 1.57 (ddt, $^2J(5b,5a)=13.5$, $^3J(5b,4b)=2.9$, $^3J(5b,4a) = ^3J(5b,6)=3.8$, 1H, HbC(5)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , HETCOR) 145.9 (C7); 113.8 (C8); 80.9 (C2); 75.9 (C3); 73.4 (C1); 52.1 (C6); 40.2 (C4); 30.7 (C10); 26.4 (C5); 19.8 (C9). **CI-MS** 223, 225 (15, 7, $\text{M}+\text{NH}_4^{+}+1$); 222, 224 (85, 41, $\text{M}+\text{NH}_4^{+}$); 187 (1); 170 (1); 151 (1); 133 (8); 91 (6); 82 (51); 68 (100). **Röntgenstrukturdaten** trigonal, Raumgruppe R3, $a = 21.101(1)$, $c = 6.215(1)$ Å, $V = 2396.5$ Å³, $Z = 9$, 813 beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], final R1 = 0.030, wR2 = 0.057, Residichte : max. 0.16, min. -0.13 e Å⁻³.

(Kartesische Koordinaten)

Cl	1	0.078580	-1.379320	-2.634850	12
O	2	-2.159070	1.062380	0.492790	6
H	3	-2.722820	1.110180	-0.021940	21
O	4	-2.532770	-1.317920	-0.953570	6
H	5	-2.437560	-1.168200	-1.633920	21
C	6	-1.047830	0.461950	-0.202980	1
H	7	-0.967420	0.851480	-1.109620	5
C	8	-1.301470	-1.041910	-0.303100	1
H	9	-1.416050	-1.355790	0.628900	5
C	10	-0.124440	-1.851880	-0.871150	1
C	11	1.156200	-1.490210	-0.142450	1
H	12	1.121120	-1.863900	0.762830	5
H	13	1.912380	-1.905900	-0.607020	5
C	14	1.400520	-0.007330	-0.046550	1
H	15	1.554390	0.351810	-0.945240	5
H	16	2.209510	0.151660	0.483470	5
C	17	0.227880	0.731940	0.594780	1
H	18	0.095940	0.343470	1.495770	5
C	19	0.581300	2.196140	0.786450	2
C	20	0.452840	3.118780	-0.241200	2
H	21	0.727130	4.008500	-0.111000	5
H	22	0.091740	2.854810	-1.067800	5
C	23	1.119470	2.551370	2.045550	1

H	24	0.465080	2.372540	2.738890	5
H	25	1.342600	3.495330	2.047100	5
H	26	1.919690	2.029650	2.213970	5
C	27	-0.393620	-3.338760	-0.852510	1
H	28	-1.159300	-3.535840	-1.414470	5
H	29	-0.578000	-3.622670	0.056500	5
H	30	0.383940	-3.812370	-1.187620	5

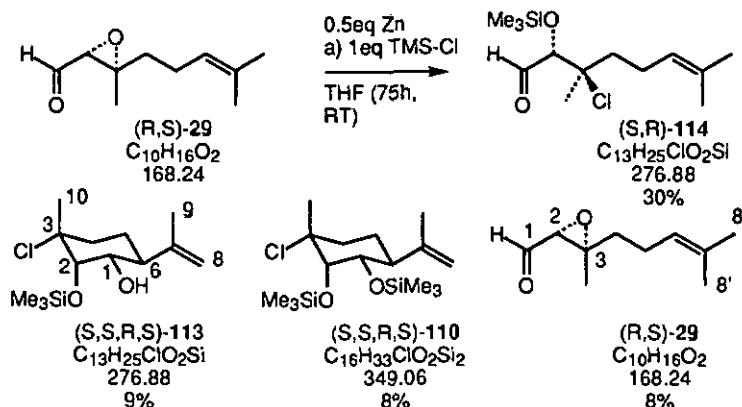
15.2.2. Cyclisierung mit Zn und TMS-Br (Aufarbeitung mit MeOH)

Ansatz: (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (1g, 5.94mmol, 1eq); TMS-Br (1.820g, 11.89mmol, 2eq); Zn (0.194g, 2.97mmol, 0.5eq); Reaktionstemperatur: RT; Reaktionszeit: 5h; Reinigung: säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 16cm x 1cm, Hexan/EtOAc=4:1), Umkristallisation aus Hexan: Transparente, würfelförmige Kristalle. Ausb. 0.653g (44%).

Physikalische Daten

(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Bromo-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan (S,S,R,S)-112: R_f (Hexan/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.29. Smp. 97.5°-99°C (Zersetzung ca. 130°C). IR (Pille) 3560m; 3376s (OH) 3079w; 2946s; 2892m; 1645m (C=C); 1446m; 1403s; 1379s; 1108s; 1083m; 1042s; 888m; 653m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, COSY, Entkopplungsexperiment). 4.91-4.90 (m, 1H, H_aC(8)); 4.86 (m, 1H, H_bC(8)); 4.01 (br. s, 1H, HC(2)); 3.74 (ddd, ³J(1,6)=10.6, ³J(1,OH)=7.6, ³J(1,2)=2.8, 1H, HC(1)); 2.70 (br.s, 1H, HOC(2))*; 2.52 (dt, ³J(4a,5b)=4.8, ²J(4a,4b) = ³J(4a,5a)=13.3, 1H, H_aC(4)); 2.49 (ddd, ³J(6,5b)=4.6, ³J(6,1) = 11.0, ³J(6,5a)=12.3, 1H, HC(6)); 2.33 (d, ³J(OH,1)=7.7, 1H, HOC(1))*; 2.01 (dddd, ²J(4b,4a)=13.1, ³J(4b,5a)=3.9, ³J(4b,5b)=2.8, ⁴J(4b,2)=1.2, 1H, H_bC(4)); 1.90 (s, 3H, H₃C(10)); 1.73 (dd, ⁴J(9,8a)=1.3, ⁴J(9,8b)=0.8, 3H, H₃C(9)); 1.54 (ddt, ²J(5b,5a)=14.1, ³J(5b,4b)=3.0, ³J(5b,4a) = ³J(5b,6)=4.7, 1H, H_bC(5)); 1.44 (dddd, ²J(5a,5b)=14.0, ³J(5a,4a)=13.4, ³J(5a,6)=12.6, ³J(5a,4b)=3.8, 1H, H_aC(5)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT) 146.1 (C7); 114.0 (C8); 78.2 (C2); 73.4 (C3); 69.9 (C1); 46.5 (C6); 37.4 (C4); 28.6 (C10); 28.0 (C5); 19.9 (9). EI-MS 249, 251 (3, 3, M⁺+1); 248, 250 (2, 3, M⁺); 231, 233 (5, 6, M⁺+1-H₂O); 230, 232 (4, 4, M⁺-H₂O); 169 (7, M⁺-Br); 151 (70); 123 (100); 107, 109 (52,53); 93, 95 (43, 43); 81 (87); 67 (41). *tauscht mit D₂O aus.

15.2.3. Cyclisierung mit Zn und TMS-Cl und Bestimmung der Zwischenprodukte



Ansatz: (2R,3S)-Epoxi-3,7-dimethyl-6-octenal ((R,S)-29) (0.5g, 2.97mmol, 1eq); TMS-Cl (0.323g, 2.97mmol, 1eq); Zn (0.097g, 1.49mmol, 0.5eq); Reaktionstemperatur: RT; Reaktionszeit: 75h; Rohprodukt 0.692g. Trennung der Zwischenprodukte säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 16cm x 1cm, Hexan/EtOAc=9:1). Ausb. (S,R)-114 0.250g; (30%); (S,S,R,S)-113: 0.071g (9%); (S,S,R,S)-110: 0.078g (8%); (R,S)-29: 0.040g (8%).

Physikalische Daten

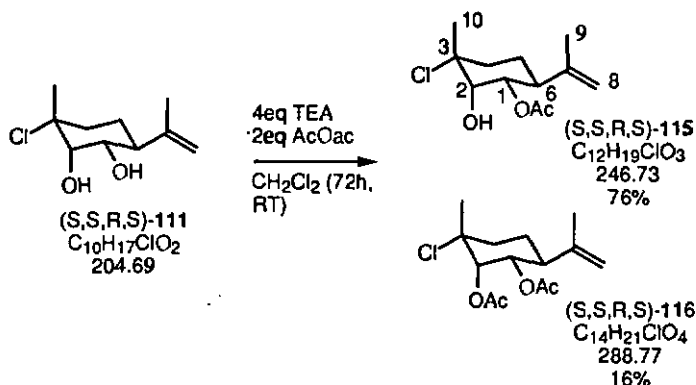
(2S,3R) 3-Chloro-3,7-dimethyl-2-trimethylsilyloxy-6-octenal ((S,R)-114): R_f (Hexan/EtOAc=2/1, $KMnO_4$) 0.67. IR (Film) 2960s; 2937s; 2729w; 1736s (C=O); 1646w; 1450m; 1379m; 1253s; 1137s; 1111s; 884s; 845s; 754m. 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9.79 (d, $^3J(1,2)=1.7$, 1H, HC(1)); 5.08 (tsept, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8) = ^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 4.01 (d, $^3J(2,1)=1.8$, 1H, HC(2)); 2.17 (pq, 2H, $H_2C(5)$); 1.89 (ddd, $^2J(4a,4b)=14.3$, $^3J(4a,5a)=9.0$, $^3J(4a,5b)=7.4$, 1H, $H_aC(4)$); 1.70 (ddd, $^2J(4b,4a)=14.3$, $^3J(4b,5a)=9.6$, $^3J(4b,5b)=7.2$, 1H, $H_bC(4)$); 1.69 (d, $^4J(8,6)=0.9$, 3H, $H_3C(8)$); 1.63 (s, 3H, $H_3C(8')$); 1.52 (s, 3H, $H_3C(9)$); 0.15 (s, 9H, $(H_3C)_3SiO$). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, APT) 201.8 (C1); 133.3 (C7); 123.6 (C6); 82.7 (C2); 73.0 (C3); 41.3 (C4); 26.4 (C8); 25.9 (C9); 23.4 (C5); 18.4 (C8'); 0.8 ((CH_3) $_3SiO$). CI-MS 349, 351 (4, 2); 294, 296 (29, 11, $M+NH_4^+$); 277, 279 (26, 9, M^++1); 261, 263 (29, 7); 241 (7, M^+-Cl); 225 (17); 151 (17); 123 (16); 90 (100, $HO^+Si(CH_3)_3$); 73 (11, $Si^+(CH_3)_3$).

(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1-hydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-2-trimethylsilyloxy-cyclohexan ((S,S,R,S)-113): **R_f** (Hexan/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.59. **IR** (Film) 3475w (OH); 3074w; 2956s; 2901m; 1645w (C=C); 1450m; 1381m; 1250s; 1137s; 1040m; 889s; 843s; 753m. **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃) 4.88 (quint, ²J(8a,8b) = ⁴J(8a,9)=1.6, 1H, HaC(8)); 4.83 (m, 1H, HbC(8)); 3.89 (dd, ³J(2,1)=2.5, ⁴J(2,6)=0.9, 1H, HC(2)); 3.62 (ddd, ³J(1,6)=10.7, ³J(1,OH)=8.1, ³J(1,2)=2.6, 1H, HC(1))*; 2.38 (ddd, ³J(6,5a)=12.5, ³J(6,1)=10.8, ³J(6,5b)=4.5, 1H, HC(6)); 2.26 (dt, ³J(4a,5b)=4.6, ²J(4a,4b) = ³J(4a,5a)=13.3, 1H, HaC(4)); 1.71 (dd, ⁴J(9,8a)=1.9, ⁴J(9,8b)=0.8, 3H, H₃C(9)); 1.7 (m, 1H, HbC(4))**; 1.61 (s, 3H, H₃C(10)); 1.58 (ddt, ²J(5b,5a)=14.0, ³J(5b,4b)=2.8, ³J(5b,4a) = ³J(5b,6)=4.5, 1H, HbC(5)); 1.40 (ddt, ³J(5a,6)=12.6, ³J(5a,4b)=4.0, ²J(5a,5b) = ³J(5a,4a)=13.7, 1H, HaC(5)); 0.20 (s, 9H, (H₃C)₃SiO). **¹³C-NMR** (100MHz, CDCl₃) 146.4 (C7); 113.7 (C8); 79.9 (C2); 73.4 (C3); 70.8 (C1); 46.9 (C6); 36.0 (C4); 27.6 (C5 oder C10); 27.5 (C10 oder C5); 19.7 (C9); 1.4 ((CH₃)₃SiO). **CI-MS** 349, 351 (8, 3, M⁺+(CH₃)₃Si); 294, 296 (29, 11, M⁺NH₄⁺); 277, 279 (34, 14, M⁺+1); 261, 263 (100, 36, M⁺-CH₃); 241 (12, M⁺-Cl); 225 (48); 151 (53); 133 (50); 123 (62). *durch Zugabe von D₂O entsteht ein dd mit ³J(1,6)=10.7 und ³J(1,2)=2.2. **Zuordnung tentativ.

(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-di(trimethylsilyloxy)-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-110): **R_f** (Hexan/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.72. Smp. 55-57°C. **IR** (Pille) 3074w; 2960m; 2898m; 1646w (C=C); 1452w; 1251s; 1148s; 1113m; 938m; 881s; 841s; 749m. **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃, COSY) 4.82 (quint, ²J(8a,8b) = ⁴J(8a,9)=1.5, 1H, HaC(8)); 4.73 (br.s, 1H, HbC(8)); 3.66 (br.s, 1H, HC(2)); 3.56 (dd, ³J(1,6)=10.5, ³J(1,2)=2.1, 1H, HC(1)); 2.48 (ddd, ³J(6,5a)=13.0, ³J(6,1)=10.5, ³J(6,5b)=4.4, 1H, HC(6)); 2.29 (dt, ³J(4a,5b)=4.8, ²J(4a,4b) = ³J(4a,5a)=13.3, 1H, HaC(4)); 1.71-1.67 (m, 1H, HbC(4)); 1.69 (s, 3H, H₃C(9)); 1.63 (s, 3H, H₃C(10)); 1.52 (ddt, ²J(5b,5a)=13.8, ³J(5b,4b)=2.8, ³J(5b,6) = ³J(5b,4a)=4.6, 1H, HbC(5)); 1.40 (dq, ³J(5a,4b)=4.1, ²J(5a,5b) = ³J(5a,6) = ³J(5a,4a)=13.5, 1H, HaC(5)); 0.17 (s, 9H, (H₃C)₃SiO); 0.07 (s, 9H, (H₃C)₃SiO). **¹³C-NMR** (100MHz, CDCl₃, DEPT, Long range HETCOR) 147.5 (C7); 112.3 (C8); 81.6 (C2); 74.3 (C1); 74.1 (C3); 44.5 (C6); 35.9 (C4); 27.5 (C5 und C10); 23.2 (C9); 1.3 ((CH₃)₃SiO); 1.0 ((CH₃)₃SiO). **CI-MS** 348, 350 (1, <1, M⁺); 333, 335 (2, <1, M⁺-CH₃); 312 (4); 297 (11); 258 (19); 223 (60); 209 (32); 191 (47); 169 (37); 156 (100); 143 (37); 133 (36).

15.3. Derivatisierung von (1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111)

15.3.1. (1S, 2S, 3R, 4S) 1-Acetyl-3-chloro-2-hydroxy-3-methyl-6-isopropenylcyclohexan ((S,S,R,S)-115)



TEA (0.623g, 6.16mmol, 4eq) und Essigsäureanhydrid (0.314g, 3.08mmol, 2eq) werden mit 4ml CH₂Cl₂ in einem 25ml Einhalskolben vorgelegt und nach Zugabe von (1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111) (0.315g, 1.54mmol) während 72h bei RT gerührt. Die klare, farblose Reaktionslösung wird am Rotavap eingengt, und die zwei entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 30cm x 2cm Hexan/EtOAc=5/1) getrennt; Ausb. (S,S,R,S)-115: 0.287g (76%); (S,S,R,S)-116: 0.069g (16%).

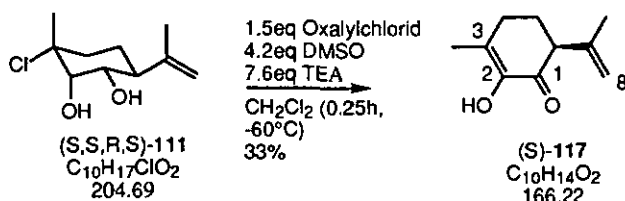
Physikalische Daten

(S,S,R,S)-115: R_f (Hexan/EtOAc=5/1, KMnO₄) 0.19. IR (Film) 3509m (OH); 3076w; 2969m; 2941m; 1733s (C=O); 1647w (C=C); 1450m; 1379s; 1245s; 1097m; 1038s; 896m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.04 (dd, ³J(1,6)=11.5, ³J(1,2)=2.1, 1H, HC(1)); 4.80-4.79 (m, 1H, HaC(8)); 4.78 (br.s, 1H, HbC(8)); 3.93 (br.s, 1H, HC(2)); 2.73 (dt, ³J(6,5b)=4.5, ³J(6,1) = ³J(6,5a)=12.1, 1H, HC(6)); 2.59 (s, 1H, OH)*; 2.34 (dt, ³J(4a,5b)=4.6, ²J(4a,4b) = ³J(4a,5a)=13.4, 1H, HaC(4)); 2.06 (s, 3H, OAc); 1.85 (dt, ²J(4b,4a)=13.2, ³J(4b,5a) = ³J(4b,5b)=2.9, 1H, HbC(4)); 1.73 (s, 3H, H₃C(9));

1.7 (m, 1H, H_bC(5)); 1.66 (s, 3H, H₃C(10)); 1.46 (dq, $^3J(5a,4b)=3.9$, $^2J(5a,5b) = ^3J(5a,6) = ^3J(5a,4a)=13.3$, 1H, H_aC(5)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, APT, HETCOR) 171.0 (OAc); 145.0 (C7); 113.6 (C8); 76.0 (C2); 75.3 (C3); 72.4 (C1); 42.9 (C6); 35.7 (C4); 27.6 (C5); 27.1 (C9); 21.7 (OAc); 20.2 (C10). EI-MS 247, 249 (36, 13, M⁺+1); 186 (29); 151 (100); 107 (36); 95 (54); 43 (98). *tauscht mit D₂O aus

(1S, 2S, 3R, 4S) 3-Chloro-1,2-Diacetyl-3-methyl-6-isopropenylcyclohexan ((S,S,R,S)-116): R_f (Hexan/EtOAc=5/1, KMnO₄) 0.31. IR (Film) 3077w; 2970m; 2943m; 1747s (C=O); 1649w (C=C); 1451m; 1440m; 1375s; 1240s; 1073s; 1041s; 898m. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.31 (br.d, $^3J(2,1)=1.5$, 1H, HC(2)); 5.05 (dd, $^3J(1,6)=11.7$, $^3J(1,2)=2.8$, 1H, HC(1)); 4.8 (m, 1H, HaC(8)); 4.76 (br.s, 1H, HbC(8)); 2.55 (dt, $^3J(6,5b)=4.5$, $^3J(6,1) = ^3J(6,5a)=12.2$, 1H, HC(6)); 2.27 (dt, $^3J(4a,5b)=4.5$, $^2J(4a,4b) = ^3J(4a,5a)=13.5$, 1H, H_aC(4)); 2.16 (s, 3H, OAc); 1.95 (s, 3H, OAc); 1.89 (br.d, $^2J(4b,4a)=13.3$, 1H, H_bC(4)); 1.76-1.67 (m, 1H, H_bC(5)); 1.74 (s, 3H, H₃C(10)); 1.66 (s, 3H, H₃C(9)); 1.49 (dq, $^3J(5a,4b)=3.9$, $^2J(5a,5b) = ^3J(5a,6) = ^3J(5a,4a)=13.6$, 1H, H_aC(5)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, HETCOR, APT) 170.3 (OAc); 170.1 (OAc); 144.1 (C7); 113.0 (C8); 75.0 (C2); 70.4 (C1); 69.1 (C3); 43.2 (C6); 36.3 (C4); 27.2 (C5); 27.0 (C10); 21.0 (OAc); 20.8 (OAc); 19.7 (C9). EI-MS 288, 290 (<1, <1, M⁺); 287, 289 (<1, <1); 228 (1); 192 (22); 150 (100); 135 (19); 43 (74).

15.3.2. (6S) 2-Hydroxy-6-isopropenyl-3-methyl-1-oxo-2-cyclohexen ((S)-117)



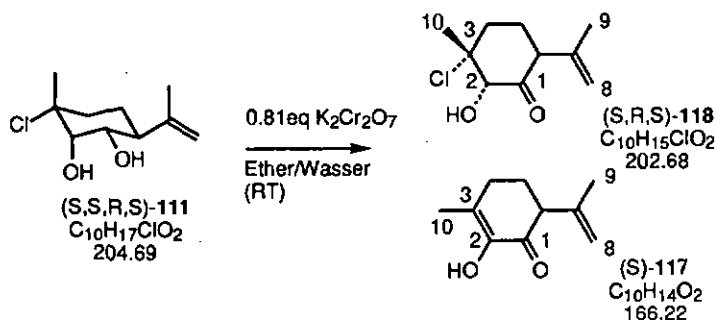
In einem 50ml Dreihalskolben (Septum, Thermometer, Stickstoffballon) werden 15ml CH₂Cl₂ vorgelegt und auf -60°C abgekühlt. Es wird Oxalylchlorid (0.186g, 1.466mmol, 1.5eq) und langsam (Gasentwicklung!) DMSO (0.320g, 4.104mmol, 4.2eq) mittels Spritzen zugegeben. Man rührt 10min bei -60°C und tropft danach (1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111) (0.200g, 0.977mmol, 1eq), gelöst in 2ml CH₂Cl₂, langsam dazu. Die allmählich trüb

werdende Reaktionslösung wird während 15min bei -60°C gerührt und dann mit TEA (1ml, 7.4mmol, 7.57eq) versetzt. Die Lösung entfärbt sich, und es entsteht ein neuer Niederschlag. Unter heftigem Rühren lässt man auf RT aufwärmen, gibt 70ml Wasser dazu, trennt die org. Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 20ml CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden 1mal mit 70ml Wasser gewaschen, und diese wässrige Phase wird nochmals mit 20ml CH₂Cl₂ rückextrahiert. Man trocknet über MgSO₄ und engt am Rotavap ein (Rohprodukt 0.314g).

Das braune Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 25cm x 2cm, Hexan/EtOAc=10/1) gereinigt und das leicht bräunliche kristalline Rohprodukt (0.078g) am HV sublimiert (5x10⁻³mbar, 55°C); **Ausb.** 0.054g (33%).

R_f (Hexan/EtOAc=5/1, KMnO₄) 0.45. **IR** (Film) 3413m (OH); 2946w; 2930w; 2836w; 1666s (C=O); 1651m; 1632s (C=C); 1436w; 1391m; 1358m; 1332w; 1306m; 1264w; 1213w; 1192m; 1168w; 1133s; 940w; 903m; 883w. **¹H-NMR** (400MHz, CDCl₃) 6.09 (s, 1H, OH)*; 4.96 (quint, ²J(8a,8b) = ⁴J(8a,9)=1.5, 1H, HaC(8)); 4.77 (quint, ²J(8b,8a) = ⁴J(8b,9)=0.8, 1H, HbC(8)); 3.09 (dd, ³J(6,5a)=11.2, ³J(6,5b)=4.9, 1H, HC(6)); 2.43 (ddddq, ²J(4a,4b)=18.0, ³J(4a,5a)=9.7, ³J(4a,5b)=4.7, ⁴J(4a,10)=1.5, J=0.5, 1H, HaC(4)); 2.32 (dtq, ²J(4b,4a)=18.0, ³J(4b,5a) = ³J(4b,5b)=4.7, ⁴J(4b,10)=1.0, 1H, HbC(4)); 2.08 (dddd, ²J(5a,5b)=13.2, ³J(5a,6)=11.2, ³J(5a,4a)=9.7, ³J(5a,4b)=4.8, 1H, HaC(5)); 1.97 (dq, ²J(5b,5a)=13.2, ³J(5b,6) = ³J(5b,4a) = ³J(5b,4b)=4.8, 1H, HbC(5)); 1.91 (t, ⁴J(10,4a) = ⁴J(10,4b)=1.2, 3H, H₃C(10)); 1.74 (dd, ⁴J(9,8a)=1.4, ⁴J(9,8b)=0.9, 3H, H₃C(9)). **¹³C-NMR** (100MHz, CDCl₃, APT) 195.0 (C1); 144.4 (C3 oder C7); 143.3 (C7 oder C3); 130.8 (C2); 114.8 (C8); 53.7 (C6); 30.0 (C4); 28.3 (C5); 21.0 (C9); 17.6 (C10). **EI-MS** 213 (7, M⁺+Aceton); 167 (100, M⁺+1); 166 (65, M⁺); 151 (24, M⁺-CH₃); 138 (26); 124 (60, M⁺-1-CH₂=C-CH₃); 95 (36); 69 (64); 67 (51); 55 (33). * tauscht mit D₂O aus.

15.3.3. (2S, 3R, 6S) 3-Chloro-2-hydroxy-6-isopropenyl-3-methyl-1-oxo-cyclohexen ((S,R,S)-118)



Chromsäurelösung: K₂Cr₂O₇ (1.942g, 6.60mmol) wird in 14ml Wasser gelöst und 97% H₂SO₄ (2.72g, 2.69mmol) dazugegeben. Anschliessend wird mit dest. Wasser auf 20ml verdünnt.

(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111) (0.500g, 2.44mmol, 1eq) wird in 12ml Ether vorgelegt. Es werden langsam bei RT unter heftigem Rühren Portionen von je 2ml Chromsäurelösung (6ml, 1.98mmol, 0.81eq) dazugegeben, bis kein Edukt mehr vorhanden ist (DC!). Die anfänglich orange Lösung verfärbt sich dabei grün-braun. Nach weiterem Rühren während 30min verdünnt man mit 100ml Wasser, trennt die org. Phase ab und extrahiert nochmals mit 50ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden mit 30ml ges. NaCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotavap eingeeengt (Rohprodukt 0.702g)

Das entstandene Rohprodukt mit dem Hauptprodukt R_f=0.37 (Hex/EtOAc=5/1) wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 45cm x 2cm, Hexan/EtOAc=5/1), wobei jedoch keine Fraktion rein erhalten wurde. Ein 2-Dim DC zeigt, dass sich das Produkt R_f=0.37 zum Produkt R_f=0.45 zersetzt.

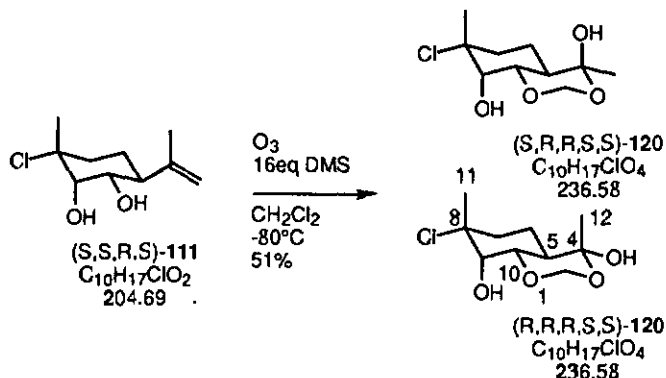
Physikalische Daten

Gemisch aus (S,R,S)-118 (62%) und (S)-117 (38%). Nur die eindeutig zugeordneten Peaks wurden angegeben.

R_f (Hexan/EtOAc=5/1, KMnO₄) 0.37. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.07 (br. s, 1H, HaC(8)); 4.96 (br. s, 1H, HbC(8)); 4.19 (d, ³J(2,OH)=6.4, 1H, HC(2)); 3.65 (d, ³J(OH,2)=6.5, 1H, OH); 3.23 (br. s, 1H, HC(6)); 1.72 (s, 3H, H₃C(10)); 1.70 (s, 3H,

H₃C(9)). Weitere Peaks konnten von (S)-117 nicht unterschieden werden. ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, DEPT 135) 208.6 (C1); 141.4 (C7); 113.7 (C8); 78.9 (C2); 78.4 (C3); 54.3 (C6); 36.3 (C5); 30.2 (C10); 25.3 (C4); 22.8 (C9).

15.3.4. (4S,5R,8R,9S,10S) und (4R,5R,8R,9S,10S) 8-Chloro-4,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-1,3-dioxodecalin ((S,R,R,S,S)-120 und (R,R,R,S,S)-120)



(1S, 2S, 3R, 6S) 3-Chloro-1,2-dihydroxy-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohexan ((S,S,R,S)-111) (0.205g, 1.00mmol, 1eq) werden in 60ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -80°C gekühlt und so lange ozonolysiert, bis sich eine KJ-Lösung - durch welche die aus dem Reaktionsgefäß austretenden Gase geleitet werden - gelb verfärbt. Man gibt vorsichtig (!) DMS (0.978g, 1.57mmol, 16eq) zur leicht bläulichen Lösung, wobei eine heftige Reaktion entsteht. Nach Zugabe von 150ml ges. NaCl-Lösung trennt man die org. Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch 2mal mit je ca 30ml CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen und die entstandenen Produkte säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 22cm x 2cm, Hept/EtOAc=1/1). Ausb. Diastereomer 1: 0.019g (8%); Diastereomer 2: 0.101g (43%).

Physikalische Daten

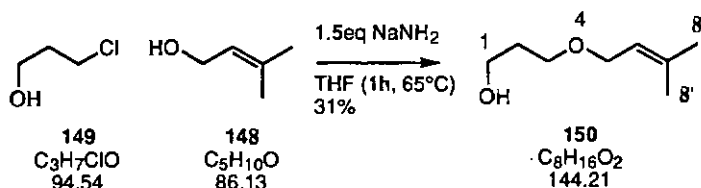
Diastereomer 1: R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.29. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.13 (s, 1H, H_AC(2)); 5.12 (s, 1H, H_BC(2)); 3.84 (dd, ³J(9,10)=2.9, J=1.0, 1H, HC(9)); 3.81 (dd, ³J(10,5)=10.4, ³J(10,9)=2.9, 1H,

HC(10)); 2.32-2.19 (m, 2H, HaC(7) und HC(5)); 1.91-1.82 (m, 2H, HbC(7) und HbC(6)); 1.63 (s, 3H, H₃C(11)); 1.50 (s, 3H, H₃C(12)); 1.25 (ddt, ²J(6a,6b)=14.2, ³J(6a,7b)=3.9, ³J(6a,5) = ³J(6a,7a)=12.6, 1H, HaC(6)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 111.9 (C4); 94.3 (C2); 77.7 (C9); 74.0 (C8); 70.5 (C10); 44.5 (C5); 35.5 (C7); 27.2 (C11); 23.5 (C6); 21.2 (C12).

Diastereomer 2: R_f (DC Kieselgel, Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.21. IR (Film) 3495s (OH); 2944m; 2890m; 1632w; 1451m; 1384s; 1234m; 1099s; 1073s; 1053s; 1020m; 974m; 956m; 894m; 833w; 814w; 797w. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, Entkopplungsexperiment) 5.19 (s, 1H, HaC(2)); 5.16 (s, 1H, HbC(2)); 3.88 (d, ³J(9,10)=2.7, 1H, HC(9)); 3.84 (dd, ³J(10,5)=10.5, ³J(10,9)=2.8, 1H, HC(10)); 3.5-2.5 (br.s, 2H, OH); 2.29 (dt, ³J(7a,6b)=4.3, ²J(7a,7b) = ³J(7a,6a)=13.0, 1H, HaC(7)); 2.25 (ddd, ³J(5,6a)=12.7, ³J(5,10)=10.5, ³J(5,6b)=4.0, 1H, HC(5)); 1.86-1.78 (m, 2H, HbC(7) und HbC(6)); 1.63 (s, 3H, H₃C(11)); 1.49 (s, 3H, H₃C(12)); 1.24 (ddt, ³J(6a,5)=12.8, ³J(6a,7b)4.2, ³J(6a,7a) = ²J(6a,6b)=14.6, 1H, HaC(6)). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, HETCOR, DEPT 135) 112.1 (C4); 94.7 (C2); 77.4 (C9); 73.5 (C8); 70.5 (C10); 43.9 (C5); 35.3 (C7); 27.3 (C11); 23.6 (C6); 20.3 (C12). EI-MS 271, 273 (11,4); 270, 272 (100, 30); 253, 255 (21, 8, M-OH+NH₂+NH₄⁺); 236, 238 (<1, <1, M⁺); 224, 226 (7,5).

15.4. Cyclisierung von 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151)

15.4.1. 1-(3-Methyl-2-buten)-3-hydroxypropanether (150)



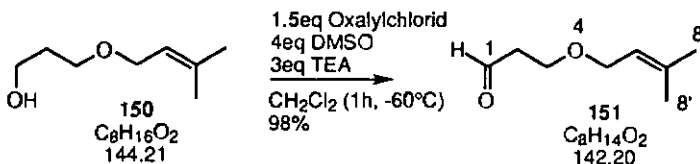
In einem 250ml Dreihalskolben (Septum, Rückflusskühler mit Stickstoffballon, Thermometer) wird feuchtes NaNH₂ (13.4g, ≈343mmol, 1.5eq) in 150ml THF vorgelegt und während ca. 10min 3-Methylbut-2-en-1-ol (148) (20.00g, 232mmol, 1eq) dazugetropft, wobei eine exotherme Reaktion und eine Gasentwicklung festgestellt werden kann. Man bringt die Innentemperatur auf 65°C und rührt 15min, wobei ein

flockiger Niederschlag entsteht. Mittels Spritze wird während ca. 15min 3-Chloro-1-propanol (149) (21.96g, 232mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch getropft. Die Lösung wird klar, wonach ein anderer, weisser Niederschlag entsteht. Es wird bei 65°C während 1h gerührt, das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und mit 10ml Wasser hydrolysiert. Man giesst auf 400ml Wasser, trennt die org. Phase ab und extrahiert 3mal mit 100ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen wäscht man mit 50ml ges. NaCl und trocknet über MgSO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotavap wird das entstandene Rohprodukt (28.83g) bei 12mbar destilliert; Ausb. Frakt. 1-5 (25°-75°C, nicht charakterisiert): 11.99g; Frakt. 6 (75°-105°C, 150): 10.36g (31%).

Physikalische Daten

R_f (Hexan/EtOAc=1:1, KMnO₄) 0.42. n_D 1.450(2). IR (Film) 3392s (OH); 2931s; 2868s; 1676w (C=C); 1447m; 1378m; 1083s. ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) 5.33 (sept, ³J(6,5)=6.9, ⁴J(6,8) = ⁴J(6,8')=1.4, 1H, HC(6)); 3.96 (d, ³J(5,6)=6.7, 2H, H₂C(5)); 3.76 (q, ³J(1,2) = ³J(1,OH)=5.5, 2H, H₂C(1)); 3.60 (t, ³J(3,2)=5.8, 2H, H₂C(3)); 2.44 (t, ³J(OH,1)=5.1, 1H, OH)* 1.83 (quint, ³J(2,1) = ³J(2,3)=5.7, 2H, H₂C(2)); 1.74 (s, 3H, H₃C(8)); 1.67 (s, 3H, H₃C(8')). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 137.8 (C7); 121.6 (C6); 69.9 (C3); 68.3 (C5); 62.8 (C1); 32.8 (C2); 26.4 (C8); 18.7 (C8'). E1-MS 145 (7, M⁺+1); 144 (4, M⁺); 143 (28); 128 (9); 85 (100, (CH₃)₂C=CHCH₂O⁺); 84(65); 83 (75); 71 (50); 69 (37, (CH₃)₂C=CHCH₂⁺); 55 (64, (CH₃)₂C=C⁺H); 41 (65). *tauscht mit D₂O aus

15.4.2. 1-(3-Methyl-2-buten)-propanaether (151)



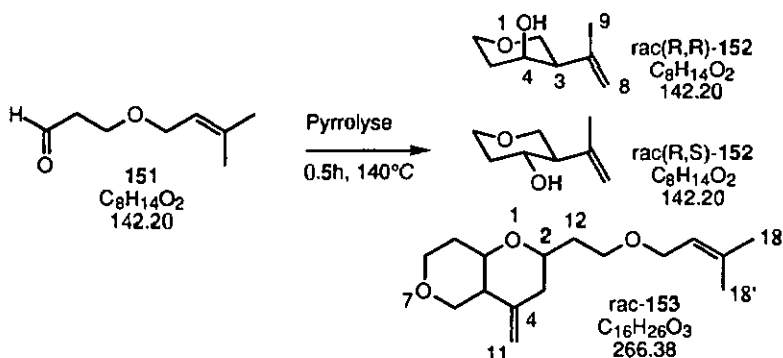
In einem Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Thermometer) wird Oxalylchlorid (12.00g, 94.55mmol, 1.5eq) in 250ml CH₂Cl₂ gelöst und auf -60°C abgekühlt. Es wird langsam DMSO (19.70g, 252.13mmol, 4eq) dazugegeben, wobei sich das Reagenz unter heftiger Gasentwicklung bildet. Man rührt 10min, tropft 1-(3-Methyl-2-buten)-3-hydroxypropanether (150) (9.10g, 63.10mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch und lässt 1h bei -60°C reagieren. Zur trüben Lösung wird TEA (19.16g, 189.30mmol, 3eq) gegeben, und man lässt unter heftigem Rühren auf RT

aufwärmen. Das dickflüssige Gemisch wird auf 150ml Wasser gegossen und die wässrige Phase nach Abtrennen der org. Phase nochmals 2mal mit je 50ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2mal mit 200ml 1M HCl, 2mal mit je 200ml 1% K_2CO_3 gewaschen und 2mal mit je 100ml Wasser. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen; Ausb. 8.78g (98%).

Physikalische Daten

R_f (Hexan/EtOAc=1:1, KMnO_4) 0.72. n_D 1.446(8). IR (Film) 3441w; 2972m; 2915s; 2863s; 2731w; 1728s (C=O); 1677w (C=C); 1449m; 1379m; 1328w; 1212w; 1089s. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 9.78 (t, $^3J(1,2)=1.8$, 1H, HC(1)); 5.32 (tsept, $^3J(6,5)=6.9$, $^4J(6,8)=1.4$, 1H, HC(6)); 3.97 (d, $^3J(5,6)=6.9$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 3.74 (t, $^3J(3,2)=6.1$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.66 (td, $^3J(2,3)=6.1$, $^3J(2,1)=1.8$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.73 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.66 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 201.9 (C1); 138.1 (C7); 121.3 (C6); 68.2 (C5); 64.2 (C3); 44.6 (C2); 26.4 (C8); 18.7 (C8'). E1-MS 143 (2, M^++1); 142 (1, M^+); 141 (3); 127 (41, M^+-CH_3); 85 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}^+$); 71 (98); 69 (78, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2^+$); 67 (34); 57 (38, $\text{CHO}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$); 55 (29, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}^+$); 41 (83).

15.4.3. Thermische Cyclisierung von 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151)



a) Isolierung der monocyclisierten Produkte: In einem Glasrohr wird 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) (0.977g, 6.87mmol, 1eq) eingeschmolzen und in einem Ölbad bei 140°C während 30min pyrolysiert. Nach Aufbrechen der Ampulle analysiert man das Produktgemisch mittels GC.

0,497g des Rohproduktes wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 30cm x 3cm, Hex/EtOAc=2/1). Ausb. rac(R,S)-152: 0.032g (6%); rac(R,R)-152: 0.010g (2%).

b) Isolierung der bicyclisierten Produkte: In einem 5ml Einhalskolben (Rückflusskühler) wird 1-(3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) (0.500g, 3.52mmol, 1eq) unter Rückfluss während 2h 45min bei 140°C erhitzt.

Das Rohprodukt, welches noch Edukt enthält, wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 38cm x 2cm, Hex/EtOAc=6/1). Ausb. rac-153 (Diastereomer 1) (R_f =0.49; Hept/EtOAc=1/1) 0.049g (8%). rac-153 (Diastereomer 2) (R_f =0.44; Hept/EtOAc=1/1) 0.015g (2%)

Physikalische Daten

rac(R,S)-152: R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.29. IR (Film) 3075s (=CH₂), 3408s (OH); 2944s; 2922s; 2855s; 1646m (C=C); 1442m; 1376m; 1143s; 1115m; 1084s; 1053m; 981m; 886s. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.00 (quint, ²J(8a,8b) = ⁴J(8a,9)=1.5, 1H, HaC(8)); 4.92 (m, 1H, HbC(8)); 4.02 (ddt, ²J(6b,6a)=11.7, ³J(6b,5a)=4.8, ³J(6b,5b)= ⁴J(6b,2b)=1.5, 1H, HbC(6)); 3.88 (ddd, ²J(2b,2a)=11.5, ³J(2b,3)=4.4, ⁴J(2b,6b)=1.2, 1H, HbC(2)); 3.73 (dt, ³J(4,5b)=4.6, ³J(4,3)= ³J(4,5a)=10.3, 1H, HC(4)); 3.43 (dt, ³J(6a,5b)=2.2, ²J(6a,6b)= ³J(6a,5a)=12.2, 1H, HaC(6)); 3.21 (t, ²J(2a,2b)= ³J(2a,3)=11.3, 1H, HaC(2)); 2.23 (dt, ³J(3,2b)=4.4, ³J(3,2a)= ³J(3,4a)=10.6, 1H, HC(3)); 1.98 (ddt, ²J(5b,5a)=12.8, ³J(5b,4)=4.7, ³J(5b,6a)= ³J(5b,6b)=2.0, 1H, HbC(5)); 1.88 (br.s, 1H, OH); 1.75 (t, ⁴J(9,8a)= ⁴J(9,8b)=1.1, 3H, H₃C(9)); 1.63 (ddt, ³J(5a,4)=10.7, ³J(5a,6b)=4.9, ²J(5a,5b)= ³J(5a,6a)=12.7, 1H, HaC(5)). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, HETCOR) 142.9 (C7); 114.8 (C8); 70.8 (C2); 69.9 (C4); 67.6 (C6); 54.2 (C3); 34.8 (C5); 21.6 (C9). GC/CI-MS 160 (63, M+NH₄⁺); 143 (100, M⁺+1); 142 (7, M⁺); 127 (15); 125 (4, M⁺+1-H₂O); 92 (14); 86 (100); 69 (18); 68 (2); 52 (8). Ret.Zeit GC Typ5 (Inj: 220°; Flow: Helium 1ml/min; det: 280°C; prog: 75°C isotherm) Enantiomer 1: 32.10 (49.6%). Enantiomer 2: 37.82 (50.4%).

rac(R,R)-152: R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO_4) 0.23. IR (Film) 3085 w (=CH₂); 3441s (OH); 2955s; 2921s; 2869s; 1646m (C=C); 1447m; 1377m; 1260m; 1217m; 1128s; 1094s (C-O); 1050m; 1034m; 1006m; 981s; 893m; 869m. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, Entkopplungsexperiment) 4.99 (quint, ²J(8a,8b) = ⁴J(8a,9)=1.4, HaC(8)); 4.63 (m, 1H, HbC(8)); 4.10 (q, ³J(4,3) = ³J(4,5a) = ³J(4,5b)=2.8, 1H, HC(4)); 3.77 (dt, ³J(6a,5b)=3.2, ²J(6a,5a) = ²J(6a,6b)=11.5, 1H, HaC(6)); 3.76 (t, ²J(2a,2b) = ³J(2a,3)=11.3, 1H, HaC(2)); 3.74-3.69 (m, 1H, Hb(6)); 3.69 (dd,

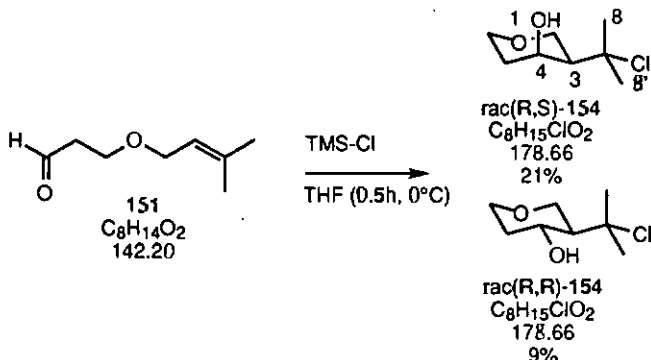
$^2J(2b,2a)=11.0$, $^3J(2b,3)=4.4$; 1H, HbC(2)); 2.36 (dt, $^3J(3,2a)=11.3$, $^3J(3,2b) = ^3J(3,4)=2.1$, 1H, HC(3)); 1.86 (dddd, $^2J(5a,5b)=14.1$, $^3J(5a,6a)=11.3$, $^3J(5a,6b)=5.6$, $^3J(5a,4)=2.8$, 1H, HC(5)); 1.83-1.78 (m, 1H, HbC(5)); 1.79 (s, 3H, H₃C(9)); 1.74 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz) 144.5 (C7); 112.9 (C8); 65.7 (C4); 64.0 (C2); 63.1 (C6); 47.8 (C3); 32.8 (C5); 23.6 (C9). GC/C1-MS 160 (100, M+NH₄⁺); 143 (47, M⁺+1); 142 (16, M⁺); 127 (2); 125 (9, M⁺+1-H₂O); 92 (3); 86 (19); 69 (11); 68 (71); 52 (14). Ret.Zeit GC Typ5 (Inj: 220°; flow: Helium 1ml/min; det: 280°C; prog: 75°C isotherm) Enantiomer 1: 27.77 (49.7%). Enantiomer 2: 29.09 (50.3%).

4-Methylen-2-(3methyl-2-buten)-ethylether-1,7-dioxodecalin, rac(153)
Diastereomer 1: R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.49. IR 2919s; 2860s; 1694w (C=C); 1467w; 1451w; 1379m; 1367m; 1331w; 1287w; 1220m; 1146m; 1101s; 1051s; 947w; 895w. 1H -NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY) 5.34 (tsept, $^3J(16,15)=6.9$, $^4J(16,18) = ^4J(16,18')=1.4$, 1H, HC(16)); 4.80 (t, $^4J(11a,3)=1.7$, 1H, HaC(11)); 4.76 (m, 1H, HbC(11)); 3.94 (d, $^3J(15,16)=6.9$, 2H, H₂C(15)); 3.73 (t, $^3J(6a,6b) = ^3J(6a,5)=11.4$, 1H, HaC(6)); 3.70 (t, $^3J(13,12)=10.2$, 2H, H₂C(13)); 3.65 (Ψq, $^3J(10,5) = ^3J(10,9)=2.7$, 1H, HC(10)); 3.56-3.52 (m, 2H, H₂C(8)); 3.52 (dd, $^3J(6b,6a)=10.9$, $^3J(6b,5)=5.8$, 1H, HbC(6)); 3.46 (ddt, $^3J(2,3a)=9.7$, $^3J(2,12a)=7.7$, $^3J(2,3b) = ^3J(2,12b)=4.4$, 1H, HC(2)); 2.42 (ddd, $^3J(5,6a)=11.9$, $^3J(5,6b)=5.5$, $^3J(5,10)=2.5$, 1H, HC(5)); 2.08 (dd, $^2J(3b,3a)=14.0$, $^3J(3b,2)=4.2$, 1H, HbC(3)); 2.04 (ddt, $^2J(3a,3b)=13.9$, $^3J(3a,2)=9.9$, $^3J(3a,11)=1.8$, 1H, HaC(3)); 1.90-1.64 (m, 4H, H₂C(12) und H₂C(9)); 1.73 (d, $^4J(18,16)=0.7$, 3H, H₃C(18)); 1.66 (br.s, 3H, H₃C(18')). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, HETCOR) 145.1 (C4); 137.5 (C17); 121.9 (C16); 111.8 (C11); 76.1 (C2); 73.0 (C10); 68.0 (C15); 67.5 (C6); 67.1 (C8); 63.4 (C13); 45.2 (C5); 38.1 (C3); 37.0 (C12); 32.0 (C9); 26.4 (C18); 18.7 (C18'). C1-MS 284 (70, M+NH₄⁺); 267 (100, M⁺+1); 216 (65); 199 (100).

4-Methylen-2-(3methyl-2-buten)-ethylether-1,7-dioxodecalin, rac(153)
Diastereomer 2: R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.44. 1H -NMR (CDCl₃, 400MHz) 5.35 (tm, $^3J(16,17)=6.9$, 1H, HC(15)); 4.72-4.71 (m, 1H, HaC(11)); 4.37-4.35 (m, 1H, HbC(11)); 4.12 (dd, $^2J(6b,6a)=11.3$, $^3J(6b,5)=4.0$, 1H, HbC(6)); 4.06-3.99 (m, 1H, HbC(8)); 3.89 (d, $^3J(15,16)=7.0$, 2H, H₂C(15)); 3.62-3.50 (m, 3H, H₂C(13) und HC(2)); 3.42 (dt, $^3J(8a,9b)=3.1$, $^2J(8a,8b) = ^3J(8a,9a)=11.7$, 1H, HaC(8)); 3.34 (t, $^2J(6a,6b) = ^3J(6a,5)=11.0$, 1H, HaC(6)); 3.14 (dt, $^3J(10,9b)=4.9$, $^3J(10,9a) = ^3J(10,5)=10.3$, 1H, HC(10)); 2.26 (dd, $^2J(3b,3a)=13.3$, $^3J(3b,2)=2.7$, 1H, HbC(3)); 2.14-2.01 (m, 2H, HC(5) und HaC(3)); 1.90-1.71 (m, 4H, H₂C(12), H₂C(9)); 1.75 (s, 3H, H₃C(18)); 1.67 (s, 3H, H₃C(18')). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, APT) 144.8 (C4); 136.9 (C17); 121.3 (C16); 105.3 (C11); 79.5, 76.0 (C2, C10); 68.2, 67.3, 67.1,

66.1 (C6, C8, C13, C15); 46.3 (C5); 42.3, 36.4, 33.0 (C3, C9, C12); 25.8 (C18); 18.1 (C18').

15.4.4. Cyclisierung von (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) in Anwesenheit von Zn und TMS-Cl



Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem 10ml Dreihalskolben (Septum, Thermometer, Stickstoffballon) wird TMS-Cl (3.44g, 31.65mmol, 3eq) zu einer Suspension von Zink (0.35g, 5.27mmol, 0.5eq) in 5ml THF gegeben. Nach 15min Rühren bei RT wird die Lösung mittels Eisbad auf ca. 0°C gekühlt und (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) (1.5g, 10.55mmol, 1eq) langsam dazugegeben. Man rührt während 30min bei 0°C und hydrolysiert dann mit 10ml MeOH und 5ml Wasser. Das Reaktionsgemisch wird während 2h bei RT heftig gerührt und auf 50ml Wasser gegossen. Die wässrige Phase extrahiert man 3mal mit je 20ml CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ und rotiert das Lösungsmittel am Rotavap ab, wobei 1.41g Rohprodukt entsteht.

Die zwei entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, 28cm x 1.5cm, Hex/EtOAc=4/1). Ausb. (R,S)-154: 0.352g (21%); (R,R)-154: 0.154g (9%).

Physikalische Daten

(R,S)-154: R_f (Hex/EtOAc=4/1, $KMnO_4$) 0.18. mp. 69°-71°C. IR (Pille) 3382s (OH); 2968s; 2943s; 1458m; 1373m; 1139s; 1093s; 983m; 843m. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz and COSY) 4.50 (br.s, 1H, HC(4)); 3.97 (dd, $^2J(2b,2a)=11.2$, $^3J(2b,3)=4.1$, 1H, HbC(2)); 3.87 (t, $^2J(2a,2b) = ^3J(2a,3)=11.0$, 1H, HaC(2)); 3.82 (dt,

$^3J(6a,5b)=2.3$, $^2J(6a,6b) = ^3J(6a,5a)=12.5$, 1H, HaC(6)); 3.73 (br.dd, $^2J(6b,6a)=11.5$, $^3J(6b,5a)=5.2$, 1H, HbC(6)); 2.08 (br.s, 1H, OH); 1.93 (ddd, $^3J(3,2a)=10.9$, $^3J(3,2b)=4.1$, $^3J(3,4)=2.1$, 1H, HC(3)); 1.84 (dddd, $^2J(5a,5b)=13.9$, $^3J(5a,6a)=12.7$, $^3J(5a,6b)=5.5$, $^3J(5a,4)=2.6$, 1H, HaC(5)); 1.71 (m, 1H, HbC(5)); 1.68 (s, 3H, H₃C(8)); 1.66 (s, 3H, H₃C(8')). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, DEPT, HETCOR) 72.2 (C7); 65.7 (C4); 64.5 (C2); 62.9 (C6); 51.7 (C3); 35.3 (C5); 32.6 (C8'); 32.2 (C8). CI-MS 197, 199 (11, 4); 196, 198 (100, 36, M+NH₄⁺); 179, 181 (1, <1, M⁺+1); 160 (97, M+NH₄⁺-HCl), 142 (12); 125 (2). Elementaranalyse ber. C: 53.78, H: 8.46; Cl: 19.84; gef. C: 53.86, H: 8.43, Cl: 19.45. Röntgenstrukturdaten monoklin, Raumgruppe P2₁/n, a = 8.190(1), b = 11.145(1), c = 11.112(1) Å, β = 109.98(1)°, V = 953.2 Å³, Z = 4, 1147 beobachtete Reflexe [$I > 2.5\sigma(I)$], final R = 0.056, R_w = 0.110, Restdichte: max. 0.26, min. -0.22 e Å⁻³.

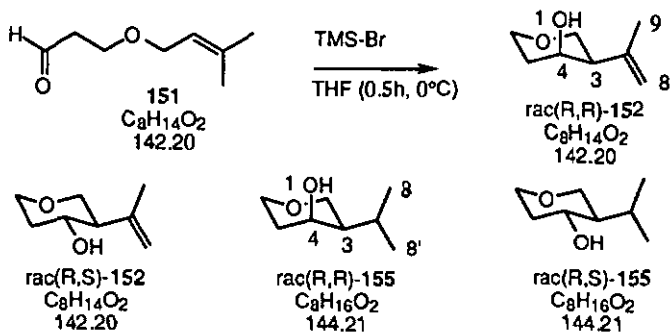
(Kartesische Koordinaten)

Cl	1	3.668020	6.203010	9.059040	12
O	2	5.234290	7.413420	4.778190	6
C	3	4.960040	7.621140	7.153920	1
C	4	6.309080	6.974370	7.443840	1
O	5	7.325720	7.992730	7.540610	6
C	6	7.487890	8.686740	6.306010	1
C	7	6.197180	9.359090	5.896690	1
C	8	5.046030	8.374910	5.828390	1
C	9	3.791590	6.638680	7.276080	1
C	10	2.464080	7.278420	6.915770	1
C	11	3.955160	5.313440	6.539410	1
H	12	4.781520	8.328710	7.904720	5
H	13	6.533170	6.339780	6.750760	5
H	14	6.324180	6.436360	8.313590	5
H	15	8.333590	9.353820	6.485410	5
H	16	7.799100	8.068190	5.649110	5
H	17	6.016240	10.153650	6.485020	5
H	18	6.386720	9.794680	5.092780	5
H	19	4.140990	8.745560	5.677410	5
H	20	1.678520	6.488320	6.991030	5
H	21	2.298750	8.320920	7.369520	5
H	22	2.447990	7.593980	5.933540	5
H	23	3.234470	4.629290	6.633110	5
H	24	4.114700	5.478490	5.582750	5
H	25	4.655680	4.871800	6.782890	5

H 26 5.312250 7.895540 4.035960 21

(R,R)-154: R_f (Hex/EtOAc=4/1, KMnO_4) 0.13. IR (Film) 3426s (OH); 2976s; 2938s; 2858s; 1461m; 1371s; 1127s; 1081s; 1003s; 889m; 848w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 4.17 (dd, $^2J(2b,2a)=11.7$, $^3J(2b,3)=4.3$, 1H, HbC(2)); 3.97 (dt, $^3J(4,5b)=4.8$, $^3J(4,3) = ^3J(4,5a)=10.0$, 1H, HC(4)); 3.9 (m, 1H, HbC(6)); 3.38 (dt, $^3J(6a,5b)=2.4$, $^2J(6a,6b) = ^3J(6a,5a)=11.8$, 1H, HaC(6)); 3.20 (t, $^2J(2a,2b) = ^3J(2a,3)=11.1$, 1H, HaC(2)); 2.07 (br.s, 1H, OH); 1.98-1.92 (m, 2H, HbC(5), HC(3)); 1.92 (dt, $^3J(3,2b)=4.4$, $^3J(3,4) = ^3J(3,2a)=10.3$, 1H, HC(3)); 1.72 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.72-1.62 (m, 1H, HaC(5)); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8')$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, DEPT 135) 73.0 (C7); 70.6 (C4); 68.6 (C2); 67.2 (C6); 54.8 (C3); 36.5 (C5); 33.2 (C8' oder C8); 32.9 (C8 oder C8'). CI-MS 196, 198 (29, 9 $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 179, 181 (4, 2, M^++1); 160 (100, $\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{HCl}$); 143 (17); 127 (21).

15.4.5. Cyclisierung von (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) in Anwesenheit von Zn und TMS-Br



Ansatz: (3-Methyl-2-buten)-propanalether (151) (0.96g, 6.76mmol, 1eq); Zn (0.22g, 3.38mmol, 0.5eq); TMS-Br (1.034g, 6.76mmol, 1eq). Lösungsmittel: 5ml THF; Reaktionstemperatur: RT; Reaktionszeit: 1h30min. Rohprodukt 0.871g.

Die entstandenen Produkte werden säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 43cm x 2cm, Hept/EtOAc=1/1), wobei die reduzierten Isomere von den oxidierten nicht getrennt werden konnten. Ausb. 0.100g, Gemisch aus rac(R,R)-152 und rac(R,R)-155. Das Verhältnis von rac(R,R)-155 zu rac(R,R)-152 wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 4.19ppm für HC(4) von rac(R,R)-155 und 4.10ppm für HC(4) von rac(R,R)-152 benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von rac(R,R)-155 / rac(R,R)-152 = 42/58. Ausb. 0.035g,

Gemisch aus *rac*(R,S)-152 und *rac*(R,S)-155. Das Verhältnis von *rac*(R,S)-155 zu *rac*(R,S)-152 wurde mittels ^1H -NMR (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 0.99ppm für HC(8) und 0.89ppm für HC(8') von *rac*(R,S)-155 und 2.23ppm für HC(3) von *rac*(R,S)-152 benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von *rac*(R,S)-155 / *rac*(R,S)-152 = 33/66.

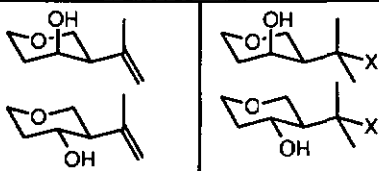
Physikalische Daten

(3R, 4R) 4-Hydroxy-3-isopropanyl-tetrahydropyrane (*rac*(R,R)-155): Gemisch aus *rac*(R,R)-155 und *rac*(R,R)-152. Nur die eindeutig zugeordneten Peaks wurden angegeben.

R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.29. ^1H -NMR (CDCl₃, 400MHz, Entkopplungsexperiment) 4.19 (q, $^3\text{J}(4,5a) = ^3\text{J}(4,5b) = ^3\text{J}(4,3) = 2.7$, 1H, HC(4)); 1.53 (dpent, $^3\text{J}(7,3) = 9.9$, $^3\text{J}(7,8) = ^3\text{J}(7,8') = 6.6$, 1H, HC(7)); 1.31 (dddd, $^3\text{J}(3,2a) = 11.6$, $^3\text{J}(3,7) = 10.0$, $^3\text{J}(3,2b) = 4.6$, $^3\text{J}(3,4) = 2.5$, 1H, HC(3)); 0.96 (d, $^3\text{J}(8,7) = 6.7$, 3H, H₃C(8)); 0.89 (d, $^3\text{J}(8',7) = 6.6$, 3H, H₃C(8')). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, APT) 66.5 (C2); 64.5 (C4); 62.5 (C6); 47.6 (C3); 34.8 (C5); 26.4 (C7); 21.2 (C8); 20.7 (C8').

(3R, 4S) 4-Hydroxy-3-isopropanyl-tetrahydropyrane (*rac*(R,S)-155): Gemisch aus *rac*(R,S)-155 und *rac*(R,S)-152. Nur die eindeutig zugeordneten Peaks wurden angegeben.

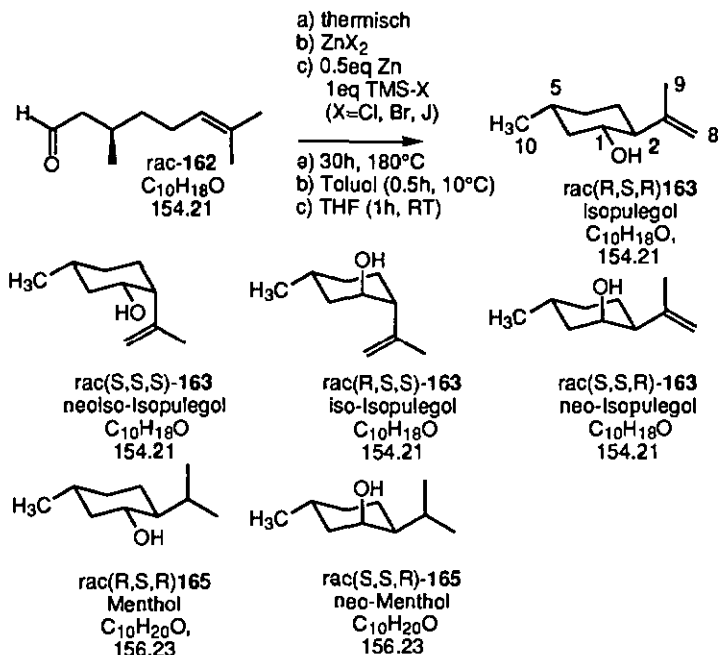
R_f (Hept/EtOAc=1/1, KMnO₄) 0.23. ^1H -NMR (CDCl₃, 400MHz, Entkopplungsexperiment) 3.92-3.88 (m, 1H, HbC(2)); 3.37 (dt, $^2\text{J}(6a,6b) = ^3\text{J}(6a,5a) = 11.7$, $^3\text{J}(6a,5b) = 2.5$, 1H, HaC(6)); 3.17 (t, $^2\text{J}(2a,2b) = ^3\text{J}(2a,3) = 11.5$, 1H, HaC(2)); 2.09 (dpent, $^3\text{J}(7,3) = 3.7$, $^3\text{J}(7,8) = ^3\text{J}(7,8') = 7.0$, 1H, HC(7)); 1.45 (tt, $^3\text{J}(3,2a) = ^3\text{J}(3,4) = 10.0$, $^3\text{J}(3,2b) = ^3\text{J}(3,7) = 4.0$, 1H, HC(3)); 0.99 (d, $^3\text{J}(8,7) = 7.1$, 3H, H₃C(8)); 0.89 (d, $^3\text{J}(8',7) = 7.1$, 3H, H₃C(8')). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100MHz, APT) 69.8 (C4); 67.6 (C2); 67.1 (C6); 50.3 (C3); 36.3 (C5); 25.7 (C7); 21.5 (C8); 18.3 (C8').

	Aldehyd			Ausbeute
Pyrrolyse ¹⁾	59	18 23		

TMS-Cl ¹⁾	14	54 32		X=Cl: 10 X=Cl: 4
TMS-Br ¹⁾	-	68 32		-
Ret. Zeit ¹⁾	12.4	15.4 14.1		-
Pyrrolyse ²⁾	0	43 57	- -	X=H: 2 X=H: 6
TMS-Cl ²⁾	11	63 26		X=Cl: 12 X=Cl: 5
Ret. Zeit ²⁾	16.34	17.8 17.2		-
TMS-Cl ³⁾	-	61 39		X=Cl: 21 X=Cl: 9
Ret. Zeit ³⁾		12.44 10.37		-
TMS-Cl ⁴⁾		66 28	X=H: 4 X=H: 2	
TMS-Br ⁴⁾		40 18	X=H: 34 X=H: 8	

Tabelle 5: Relative Produktverteilung (Total=100%) der Cyclisierung von (3-Methyl-2-buten)-propanalether mittels versch. Cyclisierungsmethoden. 1) Resultate von Toni Aeby [189], gemessen mit einem GC Typ 1 (Inj.: 230°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 230°C; prog.: 60°C-15min, 4°C/min, 100°C-10min). Die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die reinen Produkte. 2) Resultate von Frédéric Stauffer[190], gemessen mit einem GC Typ 1 (Inj.: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 280°C; prog.: 60°C-10min, 5°C/min, 200°C-20min). 3) Eigene Resultate, gemessen mit einem GC Typ 2 (Inj.: 230°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 230°C; prog.: 60°C-15min, 4°C/min, 100°C-10min). 4) Eigene Resultate, gemessen mit einem GC Typ 1 (Inj.: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 280°C; prog.: 60°C-10min, 5°C/min, 200°C-20min).

15.5. Cyclisierung von Citronellal (rac-162)



15.5.1. Thermische Cyclisierung von Citronellal (rac-162)

In einem Glasrohr wird Citronellal (rac-162) (1g, 6.48mmol, 1eq) eingeschmolzen und in einem Ölbad während 30h pyrolysiert. Nach Aufbrechen der Ampulle wird die entstandene leicht braune Flüssigkeit mittels GC analysiert.

15.5.2. Cyclisierung von Citronellal (rac-162) nach Nakatani

Allgemeine Arbeitsvorschrift[162]: In einem 25ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) wird Citronellal (rac-162) (3.44g, 22.3mmol, 1eq) in 10ml Toluol gelöst und mit einem Eisbad auf 5°C abgekühlt. Nach Zugabe von ZnX_2 (ZnCl_2 : 3.04g, 22.3mmol, 1eq; ZnBr_2 : 5.02g, 22.3mmol, 1eq; ZnI_2 : 7.12g, 22.3mmol, 1eq) lässt man 30min bei ca. 10°C rühren, filtriert die Reaktionslösung, wäscht mit 40ml Ether nach und

wäscht die org. Phase 3mal mit ges. NaCl. Die Lösung wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen; Rohausb. ($ZnCl_2$: 3.624g; $ZnBr_2$: 3.623g; ZnI_2 : 1.579g).

Das Produktgemisch wird mittels GC analysiert.

15.5.3. Cyclisierung von Citronellal (rac-162) in Anwesenheit von Zn und TMS-X (X=Cl, Br, J)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem trockenen 10ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) wird aktiviertes Zink (0.318g, 4.86mmol, 0.5eq) in 10ml THF aufgeschlämmt und TMS-X (TMS-Cl: 1.09g, 9.72mmol, 1eq; TMS-Br: 1.527g, 9.72mmol, 1eq; TMS-J: 1.984, 9.72mmol, 1eq) dazugetrofft. Man rührt 10min bei RT und gibt Citronellal (rac-162) (1.5g, 9.72mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch. Es wird nun so lange bei RT gerührt, bis das DC kein Edukt mehr zeigt (ca. 1h), wonach mit 10ml Methanol/1M HCl=9/1 während 1h hydrolysiert wird. Man giesst auf 100ml Wasser und extrahiert 3mal mit je 40ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen.

Das entstandene Rohprodukt (TMS-Cl: 1.636g; TMS-Br: 1.712g; TMS-J: 1.909g) wird mittels GC analysiert.

Zur Bestimmung der Ausbeuten wird je 1g des Rohproduktes säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 45cm x 2cm, Hex/EtOAc=19/1 bis Hex/EtOAc=5/1). Die nachstehenden Ausbeuten setzen sich aus den Summen der Gewichte der Isopulegol- und Menthol-Fractionen zusammen. Ausb. TMS-Cl: 0.766g (51%); TMS-Br: 0.746g (50%); TMS-J: 0.577g (38%).

15.5.4. Cyclisierung von Citronellal (rac-162) nach Corey

Ansatz[178]: Citronellal (rac-162) (0.494g, 3.2mmol, 1eq); Zn (4.18g, 64mmol, 20eq); TMS-Cl (2.09g, 19.2mmol, 6eq); 2,6-Lutidin (1.03g, 9.6mmol, 3eq). Lösungsmittel: THF; Reaktionstemperatur: Rückfluss; Reaktionszeit: 16h. Es wird mit 10ml MeOH/1M HCl=1/1 hydrolysiert, das überschüssige Zn filtriert und die Lösung auf 80ml ges. NaCl-Lösung/1M HCl = 1/1 gegossen. Man extrahiert 3mal mit je 40ml EtOAc, wäscht die vereinigten org. Phasen mit 40ml ges. NaCl-Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.505g) und das Reaktionsgemisch mittels GC analysiert.

	Iso- pulegol	Neoiso- pulegol	(Neo-) Menthol	Citro- nellal	Isoiso- pulegol	Neoiso- isopulegol	Ausb (%)
Pyrolyse ¹⁾	62	19	4	4	7	4	100
TMS-Cl ¹⁾	50	45	2	0	2	1	77
Ret.Zeit ¹⁾	13.62	14.16	14.76	15.16	16.02	16.41	-
Pyrolyse ²⁾	52	17	5	17	4	5	100
TMS-Cl ²⁾	47	46	3	0	1	3	51
TMS-Br ²⁾	29	42	27	0	3	<1	50
TMS-J ²⁾	22	32	39	0	4	3	38
ZnCl ₂ ²⁾	88	12	0	0	0	0	-
ZnBr ₂ ²⁾	94	6	0	0	0	0	-
ZnJ ₂ ²⁾	95	5	0	0	0	0	-
Ret.Zeit ²⁾	16.39	17.24	18.30	18.91	19.80	20.34	-
Qualität ³⁾	97	94	(91)	91	-	-	-
Ret.Zeit ³⁾	5.90	6.13	6.44	6.20	6.45	6.63	-
TMS-J ⁴⁾	21	27	(41) 11	-	-	-	-
Ret.Zeit ⁴⁾	25.11	25.83	(26.60) 27.02	-	-	-	-
Corey ⁵⁾	33	67	-	-	-	-	-
TMS-J ⁶⁾	21	29	(41) 9	-	-	-	-

Tabelle 4 Relative Produktverteilung (Total=100%) der Cyclisierung von Citronellal mittels versch. Cyclisierungsmethoden. Die Ausbeuten beziehen sich auf das Produktgemisch, welches über Silicagel filtriert wurde. 1) Resultate von Christian Marquis[191], gemessen mit einem GC Typ 2 (Inj.: 230°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 230°C; prog.: 60°C-isotherm). 2) Resultate von Hugues Lecoulre [177], gemessen mit einem GC Typ 2 (Inj.: 230°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 230°C; prog.: 60°C-22min, 30°/min, 180°C-4min). 3) Resultate von Hugues Lecoulre [177] der Cyclisierung mit TMS-J, gemessen mit einem GC Typ 3 (Inj.: 230°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 230°C; prog.: 60°C-3min, 3°/min, 120°C-3min). Die Qualität bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit der Peak-Erkennung beim Vergleich mit der Wiley MS-Databank, wobei der Peak bei einer Ret.Zeit von 6.44 als Neomenthol erkannt wird. 4) Resultate von Frédéric Stauffer[190], gemessen mit einem GC Typ 1 (Inj.: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 280°C, prog.: 60°C-2min, 5°C/min, 110°C-20min.) 5) Cyclisierung unter Corey-Bedingungen[178]. Resultate von Frédéric Stauffer[190], gemessen mit

einem GC Typ 1 (Inj.: 220°C; flow: Helium, 1ml/min; det.: 280°C, prog.: 60°C-2min, 5°C/min, 110°C-20min.) 6) Aus den Integralen des ^{13}C -NMR (50MHz, 15sec Intervall zwischen den Pulsen, Total 2500 Pulse) des C1-Signals. Die Verhältnisse von Neomenthol (oben) und Menthol (unten) sind separat aufgeführt.

Physikalische Daten

Citronellal (rac-162): R_f (Hexan/EtOAc=6/1, Vanillin (blau)) 0.45. **GC-MS Typ 3** 154 (11, M^+); 139 (20, M^+-CH_3); 136 (29, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 121 (20); 111 (18); 95 (44); 93 (9); 84 (20); 81 (13); 71 (16); 69 (96); 68 (13); 67 (26); 56 (29); 55 (48); 43 (19); 41 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CCH}_3$). ^{13}C -NMR (50MHz, CDCl_3 , DEPT) 203.0 (C1); 131.7 (C7); 124.1 (C6); 51.0 (C2); 37.0 (C4); 27.8 (C3); 25.7 (C8); 25.4 (C5); 19.9 (C8'); 17.7 (C9).

Isopulegol (rac(R,S,R)-163): R_f (Hexan/EtOAc=6/1, Vanillin (blau-gelb)) 0.17. **GC-MS Typ 3** 154 (11, M^+); 139 (20, M^+-CH_3); 136 (24, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 121 (61); 111 (42); 95 (54); 93 (58); 84 (73); 81 (100); 71 (100); 69 (97); 68 (82); 67 (93); 56 (58); 55 (84); 43 (56); 41 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CCH}_3$). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3 , APT, HETCOR) 146.7 (C7); 113.2 (C8); 71.0 (C1); 54.8 (C2); 43.3 (C6); 35.0 (C4); 32.1 (C5); 30.3 (C3); 22.8 (C10); 19.9 (C9).

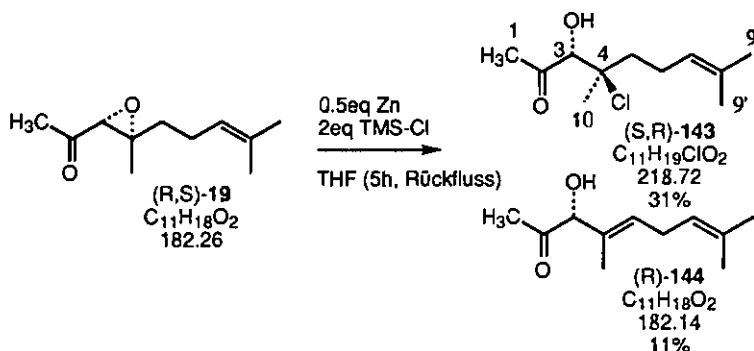
neo-Isopulegol (rac(S,S,R)-163): R_f (Hexan/EtOAc=6/1, Vanillin (blau-gelb)) 0.27. **GC-MS Typ 3** 154 (11, M^+); 139 (20, M^+-CH_3); 136 (24, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 121 (51); 111 (44); 95 (58); 93 (42); 84 (69); 81 (56); 71 (80); 69 (100); 68 (67); 67 (73); 56 (57); 55 (87); 43 (49); 41 (94, $\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CCH}_3$). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3 , APT, HETCOR) 148.0 (C7); 112.0 (C8); 67.0 (C1); 49.1 (C2); 41.6 (C6); 35.4 (C4); 26.5 (C5); 24.6 (C3); 23.4 (C9); 22.9 (C10).

Menthol (rac(R,S,R)-165): R_f (Hexan/EtOAc=6/1, Vanillin (rosa)) 0.26. **CI-MS** 174 (13, M^++NH_4^+); 156 (9, M^+); 138 (29, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 123 (31); 109 (12); 96 (15); 95 (70); 82 (35); 81 (100); 71 (18); 67 (28); 57 (14); 55 (25). ^{13}C -NMR (50MHz, CDCl_3 , APT) 71.6 (C1); 50.2 (C6); 45.1 (C2); 34.6 (C4); 31.7 (C3); 25.9 (C7); 23.2 (C5); 22.3 (C9); 21.1 (C8); 16.1 (C8').

neo-Menthol (rac(S,S,R)-165): R_f (Hexan/EtOAc=6/1, Vanillin (rosa)) 0.23. **GC-MS Typ 3** 138 (18, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 123 (16); 109 (8); 96 (17); 95 (47); 82 (23); 81 (39); 71 (100); 57 (17); 55 (24); 43 (21); 41 (23). ^{13}C -NMR (50MHz, CDCl_3 , APT) 68.4 (C1); 48.6 (C6); 43.3 (C2); 35.7 (C4); 29.9 (C3); 26.5 (C7); 24.9 (C5); 23.0 (C9); 21.8 (C8 oder C8'); 21.4 (C8' oder C8).

16. Versuche von intramolekularen Prins-Reaktionen

16.1. (3S,4R) 4-Chloro-4,8-dimethyl-3-hydroxy-2-oxo-7-nonen



In einem 50ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoffballon, Rückflusskühler) wird Zink (0.090g, 1.37mmol, 0.5eq) in 20ml THF aufgeschlämmt und TMS-Cl (0.618g, 5.49mmol, 2eq) dazugegeben. Nach Rühren bei RT während 15min gibt man (3R,4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxy-2-oxo-7-octen ((R,S)-19) (0.50g, 2.74mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch und erhitzt unter Rückfluss 5h bei 70°C. Die Lösung wird auf RT abgekühlt und mit 10ml MeOH und 1 Tropfen konz. HCl hydrolysiert. Man giesst auf 100ml Wasser und extrahiert 3mal mit je 30ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.535g). Laut DC entstehen zwei Hauptprodukte $R_f=0.26$ und $R_f=0.15$ (Hex/EtOAc=9/1).

Die zwei Produkte werden säulenchromatographisch voneinander getrennt (Kieselgel 60, 20cm x 2cm, Hex/EtOAc=7/1) und das Produkt $R_f=0.26$ (Hex/EtOAc=9/1) charakterisiert; Ausb. (S,R)-143: 0.184g (31%). (R)-144: 0.053g (11%).

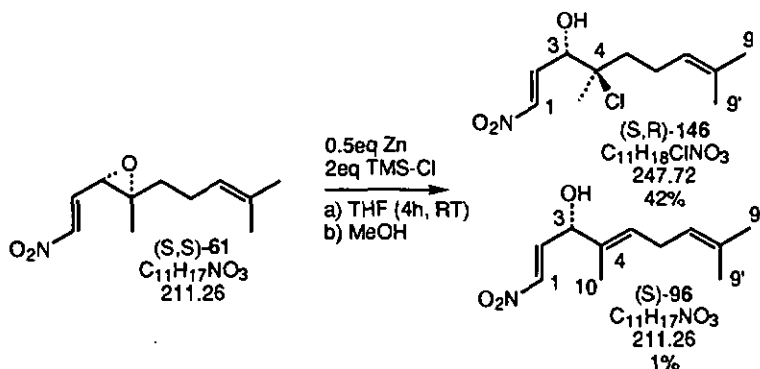
Physikalische Daten

(S,R)-143: R_f (Hexan/EtOAc=9/1, $KMnO_4$) 0.26. IR (Film) 3451s (OH); 2975s; 2921s; 1713s (C=O); 1450m; 1381s; 1361s; 1260m; 1185m; 1086s; 1069s; 985w;

829w. $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) 5.13 (tsept, $^3J(7,6)=7.1$, $^4J(7,9) = ^4J(7,9')=1.2$, 1H, HC(7)); 4.29 (d, $^3J(3,\text{OH})=6.2$, 1H, HC(3)); 3.72 (d, $^3J(\text{OH},3)=6.2$, 1H, OH)* 2.47 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$); 2.25 (Ψq, $J=7.9$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.00 (ddd, $^2J(5a,5b)=13.8$, $^3J(5a,6a)=9.4$, $^3J(5a,6b)=6.9$, 1H, HaC(5)); 1.84-1.72 (m, 1H, HbC(5)); 1.70 (d, $^4J(9,7)=1.1$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.65 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9')$); 1.39 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , APT) 209.6 (C2); 133.2 (C8); 127.7 (C7); 81.7 (C3); 72.6 (C4); 42.5 (C5); 30.6 (C1); 26.4 (C9); 25.5 (10); 23.6 (C6); 18.3 (C9'). CI-MS 308 (24); 236, 238 (100, 45, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 200, 202 (19, 13, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 183 (19, $\text{M}^++1\text{-HCl}$); 165, 167 (31, 14); 123 (13). *tauscht mit D_2O .

(R)-144: **R_f** (Hexan/EtOAc=9/1, KMnO_4) 0.15. $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) 5.63 (br.t, $J=7$, 1H, HC(5)); 5.11 (br.t, $J=7$, HC(7)); 4.49 (s, 1H, HC(3)); 2.78 (br.t, $J=7$, 1H, HC(6)); 2.14 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(1)$); 1.70 (s, 3H, H_3C); 1.63 (s, 3H, H_3C); 1.60 (s, 3H, H_3C). $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , APT) 208.8 (C2); 132.7 (C8); 132.0 (C5); 132.0 (C4); 121.5 (C7); 83.8 (C3); 27.1 (C6); 25.6 (C9); 24.7 (C1); 17.8 (C9'); 10.8 (C10).

16.2. (3S,4R) 4-Chloro-4,8-dimethyl-3-hydroxy-1-nitro-1,7-nonadien ((S,R)-146)



In einem 50ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) wird Zink (0.080g, 1.23mmol, 0.5eq) in 10ml THF aufgeschlämmt und TMS-Cl (0.534g, 4.92mmol, 2eq) dazugegeben. Nach Rühren bei RT während 15min wird (3S, 4S) 4,8-Dimethyl-3,4-epoxi-1-nitro-1,7-nonadien ((S,S)-61) (0.492g, 2.46mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch gegeben und 4h bei RT rühren gelassen. Man gibt 2ml MeOH zum Reaktionsgemisch und lässt während 1h bei RT rühren. Man giesst auf 200ml ges. NaCl-Lösung und

extrahiert 3mal mit ca. 50ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavap abgezogen (Rohprodukt 0.606g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 20cm x 2cm, Hept/EtOAc=9/1); Ausb. (S,R)-146: 0.245g (42%). (S)-96: 0.007g (1%).

Physikalische Daten

(S,R)-146: R_f (Hept/EtOAc=4/1, UV, KMnO_4) 0.20. IR (Film) 3382s (OH); 2977s; 2934s; 2873s; 1743w; 1651w (C=C); 1623m (C=C); 1558s; 1529s (NO_2); 1450s; 1378s; 1353s; 1272m; 1236m; 1190m; 1149m; 1115s; 1070s; 963m; 881w; 867w; 846m; 826m. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.38 (dd, $^3J(2,1)=13.2$, $^3J(2,3)=4.1$, 1H, HC(2)); 7.26 (dd, $^3J(1,2)=13.2$, $^4J(1,3)=1.8$, 1H, HC(1)); 5.11 (tsept, $^3J(7,6)=7.2$, $^4J(7,9)=2.8$, 1H, HC(7)); 4.49 (dd, $^3J(3,2)=4.1$, $^4J(3,1)=1.8$, 1H, HC(3)); 2.6 (br.s, 1H, OH); 2.30-2.21 (m, 1H, HaC(6)); 2.21-2.11 (m, 1H, HbC(6)); 1.92 (ddd, $^2J(5a,5b)=14.4$, $^3J(5a,6a)=10.9$, $^3J(5a,6b)=5.3$, 1H, HaC(5)); 1.70 (d, $^4J(9,7)=0.9$, 3H, H3C(9)); 1.66 (ddd, $^2J(5b,5a)=14.4$, $^3J(5b,6a)=10.8$, $^3J(5b,6b)=5.4$, 1H, HbC(5)); 1.63 (s, 3H, H3C(9')); 1.60 (s, 3H, H3C(10)). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , DEPT 135, HETCOR) 142.6 (C2); 139.1 (C1); 134.0 (C8); 123.3 (C7); 76.6 (C4); 75.9 (C3); 40.2 (C5); 26.3 (C9 und C10); 23.6 (C6); 18.4 (C9'). CI-MS 265, 267 (7, 2, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 248, 250 (100, 42, M^++1); 232 (19); 217 (14); 212 (5, $\text{M}^++1\text{-HCl}$); 196 (24); 181 (7).

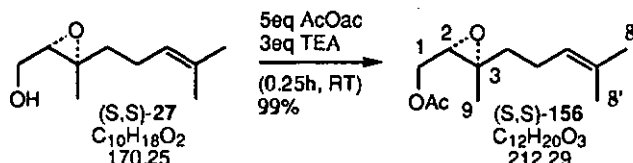
(3S) 4,8-Dimethyl-3-hydroxi-1-nitro-1,4,7-nonatrien ((S)-96): R_f (Hept/EtOAc=4/1, UV, KMnO_4) 0.16. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.23 (dd, $^3J(1,2)=13.2$, $^3J(1,3)=1.7$, 1H, HC(1)); 7.16 (dd, $^3J(2,1)=13.2$, $^3J(2,3)=3.6$, 1H, HC(2)); 5.53 (br.t, $^3J(5,6)=7.3$, 1H, HC(5)); 5.07 (tsept, $^3J(7,6)=7.2$, $^4J(7,9)=4.7(7,9)=1.4$, HC(7))*; 4.86-4.85 (m, 1H, HC(3)); 2.74 (t, $^3J(6,5)=^3J(6,7)=7.3$, 2H, H2C(6)); 1.70 (d, $J=1.1$, 3H, H3C); 1.65 (d, $J=1.1$, 3H, H3C); 1.63 (s, 3H, H3C). *Das Integral entspräche 2H (Verunreinigung).

	3	5	6	7	9'	10
5	4.7		3.3			
6		3.0		3.1	+	+

Tabelle 3 NOE-Effekt: Eingestrahlt wurde bei 5 und 6. Die Effekte sind in % gegenüber dem eingestrahlenen Peak (100%) angegeben. Der NOE-Effekt von 6 zu 9' bzw. 10 konnte nicht zugeordnet werden.

16.3. Versuch der Cyclisierung von Z und E(2R,3S) 2,3-Epoxi-3-methyl-6-octenal ((R,S)-159)

16.3.1. (2S,3S) 1-Acetyl-3,7-dimethyl-2,3-epoxy-6-octen ((S,S)-156)



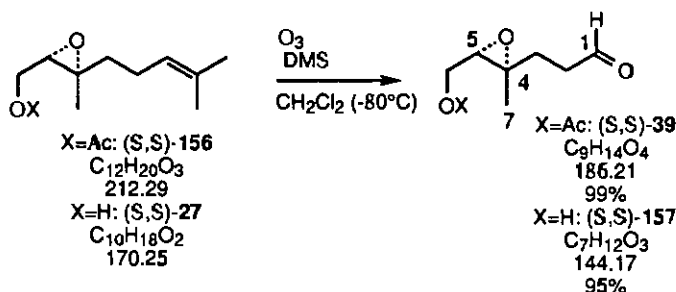
Essigsäureanhydrid (9.00g, 88.16mmol, 5eq), TEA (5.35g, 52.87mmol, 3eq) und (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (3.00g, 17.62mmol, 1eq) werden in einem 50ml Einhalskolben gemischt und bei RT 15min gerührt. Die nun leicht orange Lösung wird auf 100ml 5% K_2CO_3 -Lösung gegossen und 3mal mit je 50ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 50ml Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap eingeengt (Rohprodukt 4.91g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 25cm x 2cm, Hex/EtOAc=1/1); Ausb. 3.725g (99%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=1/1, $KMnO_4$) 0.59. n_D 1.452(5). IR (Film) 2970m; 2930m; 2860m; 1745s (C=O); 1450m; 1380s; 1235s (Oxiran); 1040s; 980w; 880w. 1H -NMR (360MHz, $CDCl_3$) 5.04 (tsept, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8) = ^4J(6,8')=1.4$, 1H, HC(6)); 4.29 (dd, $^2J(1a,1b)=12.1$, $^3J(1a,2)=4.2$, 1H, HaC(1)); 4.00 (dd, $^3J(1b,1a)=12.1$, $^3J(1b,2)=7.0$, 1H, HbC(1)); 2.96 (dd, $^3J(2,1a)=4.2$, $^3J(2,1b)=7.0$, 1H, HC(2)); 2.09-2.02 (m, 2H, HC(5)); 2.08 (s, 3H, OAc); 1.66 (ddd, $^2J(4a,4b)=13.7$, $^3J(4a,5a)=8.6$, $^3J(4a,5b)=6.6$, 1H, HaC(4)); 1.66 (d, $^4J(8,6)=1.1$, 3H, $H_3C(8)$); 1.58 (s, 3H, $H_3C(8')$); 1.44 (ddd, $^2J(4b,4a)=13.7$, $^3J(4b,5a)=9.3$, $^3J(4b,5b)=7.2$, 1H, HbC(4)); 1.28 (s, 3H, $H_3C(9)$). ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$, APT) 170.5 (OAc); 131.9 (C7); 123.2 (C6); 63.2 (C1); 60.3 (C3); 59.5 (C2); 38.1 (C4); 25.5 (C8); 23.5 (C5); 20.5 (OAc); 17.4 (C8'); 16.7 (C9). EI-MS 212 (<1, M+); 197 (1, M+ - CH_3); 169 (<1, M+ - CH_3CO); 134 (2); 109 (21); 95 (8); 69 (34, $(CH_3)_2CCHC^+H_2$); 55 (12, $(CH_3)_2C^+CH$); 43 (100, CH_3CO).

16.3.2. (4S,5S) 6-Acetyl-4,5-epoxi-4-methylhexanal ((S,S)-39) und
(4S,5S) 4,5-epoxi-6-hydroxy-4-methylhexanal ((S,S)-157)



Allgemeine Arbeitsvorschrift: (2S,3S) 1-Acetyl-3,7-dimethyl-2,3-epoxi-6-octen ((S,S)-156) (3.70g, 17.4mmol, 1eq) werden in 80ml CH_2Cl_2 gelöst, auf -80°C gekühlt und so lange ozonolysiert, bis sich eine KJ-Lösung - durch welche die aus dem Reaktionsgefäß austretenden Gase geleitet werden - gelb verfärbt und eine Blaufärbung der Reaktionslösung auftritt. Nach Zugabe von DMS (3.25g, 52.3mmol, 3eq) giesst man das Reaktionsgemisch auf Wasser, trennt die org. Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch 2mal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 3.30g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 25cm x 2cm, Hex/EtOAc=2/1); Ausb. 3.296g (102%); Reinheit 97%.

Physikalische Daten

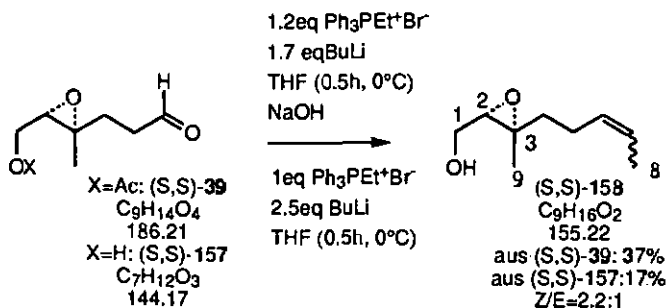
((S,S)-39: R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.14. IR (Film) 2938w; 2732w; 1741s (C=O); 1437w; 1377m; 1235s (C-O); 1152w; 1090w; 1039m; 880w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 9.75 (br.s, 1H, HC(1)); 4.28 (dd, $^2J(6a,6b)=12.1$, $^3J(6a,5)=4.4$, 1H, HaC(6)); 4.03 (dd, $^2J(6b,6a)=12.1$, $^3J(6b,5)=6.6$, 1H, HbC(6)); 2.98 (dd, $^2J(5,6a)=4.4$, $^2J(5,6b)=6.6$, 1H, HC(5)); 2.52 (dt, $^3J(2,1)=1.1$, $^3J(2,3)=7.4$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.09 (s, 3H, OAc); 1.95 (dt, $^2J(3a,3b)=14.5$, $^3J(3a,2)=7.4$, 1H, HaC(3)); 1.88 (dt, $^2J(3b,3a)=14.5$, $^3J(3b,2)=7.4$, 1H, HbC(3)); 1.30 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(7)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50MHz, APT) 201.5 (C1); 171.5 (OAc); 63.7 (C6); 60.3 (C4); 60.0 (C5); 39.5 (C2); 30.5 (C3); 21.4 (OAc); 17.8 (C7). CI-MS 187 (89, M^++1); 169 (15, $\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 127 (44, M^+-OAc); 109 (100); 84 (49).

Ansatz: (2S,3S)-Epoxi-1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octen ((S,S)-27) (3.75g, 22.03mmol, 1eq); DMS (13.69g, 220.26mmol, 10eq); Reaktionstemperatur: -80°C; Reaktionszeit: Ozonolyse bis zur Gelbfärbung der Jodidlösung durch das aus der Reaktion austretende Ozon; (Rohprodukt 8.5g). Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel 60, 15cm x 2cm, Hexan/EtOAc=1/2). Ausb. 3.00g (95%)

Physikalische Daten

(S,S)-157: R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.13. IR (Film) 3418s (OH); 2962s; 2933s; 1722s (C=O); 1451m; 1387m; 1255w; 1120s; 1034s; 869w. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) 9.75 (t, $^3J(1,2)=1.4$, 1H, HC(1)); 3.80 (dd, $^2J(6a,6b)=12.1$, $^3J(6a,5)=4.4$, 1H, HaC(6)); 3.67 (dd, $^2J(6b,6a)=12.1$, $^3J(6b,5)=6.5$, 1H, HbC(6)); 2.96 (dd, $^3J(5,6a)=4.4$, $^3J(5,6b)=6.5$, 1H, HC(5)); 2.52 (dt, $^3J(2,1)=1.4$, $^3J(2,3)=7.5$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.94 (dt, $^2J(3a,3b)=14.7$, $^3J(3a,2)=7.4$, 1H, HaC(3)); 1.88 (dt, $^2J(3b,3a)=14.7$, $^3J(3b,2)=7.3$, 1H, HbC(3)); 1.28 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(7)$). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 200MHz, APT, HETCOR) 201.9 (C1); 63.2 (C5); 61.8 (C6); 60.8 (C4); 39.6 (C2); 30.7 (C3); 17.7 (C7). CI-MS 162 (10, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 145 (37, M^++1); 127 ($\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$); 109 (39); 99 (15); 84 (54); 81 (28).

16.3.3. Z und E(2S,3S) 2,3-Epoxi-1-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,S)-158)



a) Ausgehend von (S,S)-39 durch Verseifung in situ:

Ethyltriphenylphosphoniumbromid (3.95g, 10.63mmol, 1.2eq) wird in 70ml THF in einem 150ml Dreihalskolben (Septum, Thermometer, Stickstoffballon) suspendiert und bei 0°C 1.6M nBuLi-Lösung in Hexan (9.4ml, 15.06mmol, 1.7eq) dazugetropft. Die

Lösung wird während 15min gerührt und dann (4S,5S) 6-Acetyl-4,5-epoxi-4-methylhexanal ((S,S)-39) (1.65g, 8.86mmol, 1eq) mittels Spritze dazugetropft. Die tiefrote Lösung entfärbt sich, und es bildet sich ein weisser Niederschlag. Nach Rühren bei 0°C für 17h wird die Reaktionslösung mit einem Gemisch von 30ml ges. NaCl und 40ml Wasser hydrolysiert. Nach Abtrennen der org. Phase extrahiert man 3mal mit je ca. 30ml EtOAc und trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen und der Rückstand (3.04g) in 1ml Methanol gelöst. Nach Zugabe einer NaOH-Lösung (1.4g NaOH in 10ml MeOH und 2ml Wasser) (3.65ml, 10.63mmol, 1.2eq) rührt man bei RT während 40min. Die Lösung wird auf 40ml ges. NaCl gegossen und die wässrige Phase 3mal mit je 20ml EtOAc extrahiert. Die org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap abgezogen, wobei 2.457g Produkt entsteht.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch von nicht verseiftem Acetat getrennt (Kieselgel 60, 10cm x 2cm, Hex/EtOAc=2/1); Ausb. 0.427g (31%).

Aus der Säule zurückgewonnenes, nicht verseiftes Acetat (0.336g) wird in 1ml MeOH gelöst und während 1h 30min mit NaOH-Lösung (0.70ml, 2.03mmol, 1.2eq) einer zweiten Verseifung unterworfen. Man giesst wiederum auf 40ml ges. NaCl und extrahiert 3mal mit je 20ml EtOAc. Nach Trocknen der vereinigten Phasen über MgSO₄ zieht man das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 0.375g).

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 15cm x 1cm, Hex/EtOAc=2/1); Ausb. 0.081g (6%).

b) Ausgehend von (S,S)-157:

In einem 100ml Zweihalskolben (Septum, Stickstoffballon) werden Ethyltriphenylphosphoniumbromid (2.80g, 7.54mmol, 1eq) in 50ml THF vorgelegt und mittels eines Eisbades gekühlt. Zur heterogenen Mischung wird nBuLi-Lösung (11.8ml, 18.88mmol, 2.5eq) langsam getropft, wobei sich die Lösung stark rot färbt. Nach 15min Rühren tropft man (4S,5S) 4,5-epoxi-6-hydroxy-4-methylhexanal ((S,S)-157) (1.087g, 7.54mmol, 1eq), gelöst in 30ml THF, während ca. 5min zum Reaktionsgemisch, wobei dieses milchig weiss wird. Man lässt bei 0°C während 20min rühren und gibt 20ml Wasser und 30ml ges. NaCl-Lösung zum Gemisch. Die klare, wässrige Phase extrahiert man 3mal mit 50ml Ether und 2mal mit EtOAc, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und zieht das Lösungsmittel am Rotavap ab (Rohprodukt 1.1g).

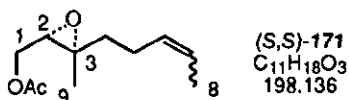
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 25cm x 2cm, Hex/EtOAc=1/1); Ausb. 0.201g (17%).

Das Verhältnis von Z(S,S)-158 zu E(S,S)-158 wurde mittels ¹H-NMR (400MHz) bestimmt. Es wurden dafür die Integrale der Signale bei 1.31ppm (H₃C(9)) von Z(S,S)-

158 und 1.28ppm ($\text{H}_3\text{C}(9)$) von E(S,S)-158 benutzt. Es ergibt sich daraus ein Verhältnis von Z(S,S)-158 / E(S,S)-158 = 69:31.

Physikalische Daten

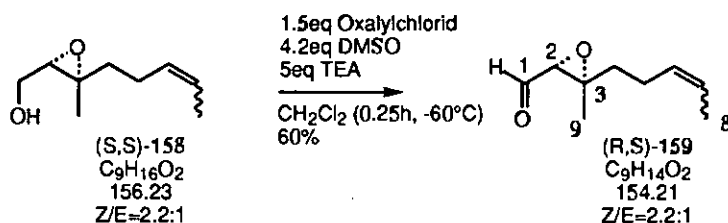
Gemisch aus Z und E(2S,3S) 2,3-Epoxi-1-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,S)-158): Nur die eindeutig zugeordneten Peaks wurden angegeben: R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.16. IR (Film) 3415s (OH); 2919s; 2851s; 1657w (C=C); 1455m; 1405m; 1385m; 1251w; 1099m; 1033s; 967w; 912s; 865w; 734s. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, DEPT 135) 5.47 (dq, $^3J(7,6)=10.8$, $^3J(7,8)=6.7$, $^4J(7,5)=1.5$, 1H, HC(7Z)); 5.35 (dtq, $^3J(6,7)=10.7$, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8)=1.7$, 1H, HC(6Z)); 3.86-3.78 (m, 1H, HaC(1Z und E)); 3.71-3.78 (m, 1H, HbC(1Z und E)); 2.99 (dd, $^3J(2,1b)=6.7$, $^3J(2,1a)=4.3$, 1H, HC(2Z)); 2.96 (dd, $^3J(2,1b)=6.7$, $^3J(2,1a)=4.3$, 1H, HC(2E)); 2.15 (Ψ q, J=7.6, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5Z)$); 2.08 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5E)$); 1.84 (brt, J=5.4, 1H, OH); 1.71 (dt, $^2J(4a,4b)=13.8$, $^3J(4a,5)=7.6$, 1H, HaC(4Z)); 1.64 (ddt, $^3J(8,7)=5.9$, $^4J(8,6)=1.1$, $^5J(8,5)=1.3$, 3H, HC(8E)); 1.61 (ddt, $^3J(8,7)=6.7$, $^4J(8,6)=1.7$, $^5J(8,5)=0.9$, 3H, HC(8Z)); 1.51 (ddd, $^2J(4b,4a)=13.7$, $^3J(4b,5a)=8.7$, $^3J(4b,5b)=7.6$, 1H, HbC(4Z)); 1.31 (s, 3H, HC(9Z)); 1.28 (s, 3H, HC(9E)). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, DEPT 135) 130.9 (C6E); 130.0 (C6Z); 126.2 (C7E); 125.2 (C7Z); 63.6 (C2E); 63.6 (C2Z); 62.1 (C1Z und E); 61.7 (C3Z und E); 39.1 (C4E); 38.8 (C4Z); 28.9 (C5E); 23.2 (C5Z); 18.5 (C8E); 17.4 (C9Z und E); 13.4 (C8Z). C1-MS 174 (16, $\text{M}+\text{NH}_4^+$); 157 (22, M^++1); 139 (65); 121 (39); 109 (25); 95 (96); 81 (100).



Gemisch aus Z und E(2S,3S) 1-Acetyl-2,3-Epoxi-3-methyl-6-octen ((S,S)-171): Nur die eindeutig zugeordneten Peaks wurden angegeben: R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.46. IR (Film) 3519w (evt H_2O); 2959s; 2934s; 2863m; 1742s (C=O); 1658w (C=C); 1457m; 1375s; 1240s; 1044s. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 5.46 (dq, $^3J(7,6)=10.8$, $^3J(7,8)=6.7$, $^4J(7,5)=1.5$, 1H, HC(7Z)); 5.34 (dtq, $^3J(6,7)=10.7$, $^3J(6,5)=7.1$, $^4J(6,8)=1.7$, 1H, HC(6Z)); 4.31 (dd, $^2J(1a,1b)=12.1$, $^3J(1a,2)=4.3$, 1H, HaC(1Z)); 4.03 (dd, $^2J(1b,1a)=12.1$, $^3J(1b,2)=6.9$, 1H, HbC(1Z)); 2.99 (dd, $^3J(2,1a)=4.3$, $^3J(2,1b)=6.9$, 1H, HC(2Z)); 2.97 (dd, $^3J(2,1a)=4.3$, $^3J(2,1b)=6.9$, 1H, HC(2E)); 2.14 (Ψ q, J=7.6, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5Z)$); 2.09 (s, 3H, OAc Z und E); 1.71 (ddd, $^2J(4a,4b)=13.8$, $^3J(4a,5a)=8.1$, $^3J(4a,5b)=7.0$, 1H, HaC(4Z)); 1.63 (dq, $^3J(8,7)=5.9$, $^4J(8,6)=1.1$, $^5J(8,5)=1.2$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8E)$); 1.61 (ddt, $^3J(8,7)=6.7$, $^4J(8,6)=1.7$,

$^5\text{J}(8,5)=0.9$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8\text{Z})$); 1.50 (ddd, $^2\text{J}(4b,4a)=13.7$, $^3\text{J}(4b,5a)=8.9$, $^3\text{J}(4b,5b)=7.4$, 1H, $\text{HbC}(4\text{Z})$); 1.31 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9\text{Z})$); 1.29 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9\text{E})$); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 200MHz) 171.5 (OAc Z und E); 130.7 (C6E); 129.9 (C6Z); 126.3 (C7E); 125.3 (C7Z); 64.1 (C2 Z und E); 61.2 (C3 Z und E); 60.4 (C1E); 60.3 (C1 Z); 38.8 (C4E); 38.6 (C4Z); 28.8 (C5E); 23.1 (C5Z); 21.5 (OAc Z und E); 18.5 (C8E); 17.5 (C9 Z und E); 13.4 (C8Z). **CI-MS** 259 (20); 227 (13); 216 (64, M^+NH_4^+); 199 (100, M^++1); 181 (100, $\text{M}^++1\cdot\text{H}_2\text{O}$); 161 (51); 139 (100, $\text{M}^++1\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$); 121 ($\text{M}^++1\cdot\text{CH}_3\text{COO}\cdot\text{H}_2\text{O}$); 95 (45).

16.3.4. Z und E(2R,3S) 2,3-Epoxi-3-methyl-6-octenal ((R,S)-159)



In einem 50ml Dreihalskolben (Septum, Stickstoff, Thermometer) wird Oxalylchlorid (0.366g, 2.88mmol, 1.5eq) in 15ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -60°C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe von DMSO (0.630g, 8.07mmol, 4.2eq) wird 15min gerührt, wobei sich unter Gasentwicklung das Reaktiv bildet. Man gibt ein Gemisch aus Z und E(2S,3S) 2,3-Epoxi-1-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,S)-158) (0.300g, 1.92mmol, 1eq) dazu und rührt bei -60°C für 15min. Nach Zugabe von TEA (0.972g, 9.60mmol, 5eq) lässt man unter heftigem Rühren auf RT aufwärmen, giesst auf 100ml 1% NaHCO_3 -Lösung und extrahiert 3mal mit je 40ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit 30ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotavap abdestilliert (Rohprodukt 6.9g)

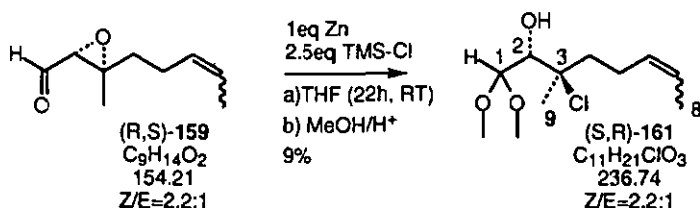
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 10cm x 2cm, Hex/EtOAc=3/1); **Ausb.** 0.177g (60%).

Physikalische Daten

R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO_4) 0.47. **IR** (Film) 3425w; 3015m; 2922m; 2859m; 1723s (C=O); 1658w (C=C); 1453m; 1407m; 1385m; 1241w; 1108w; 1073m; 970w; 807w. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) 9.46 (d, $^3\text{J}(1,2)=5.0$, 1H, $\text{HC}(1\text{Z})$); 9.45(d, $^3\text{J}(1,2)=4.9$, 1H, $\text{HC}(1\text{E})$); 5.50 (dqt, $^3\text{J}(7,6)=10.7$, $^3\text{J}(7,8)=6.8$,

$^4J(7,5)=1.6$, 1H, HC(7Z)); 5.34 (dtq, $^3J((6,7))=10.7$, $^3J(6,5)=7.2$, $^4J(6,8)=1.8$, 1H, HC(6Z)); 3.20 (d, $^3J(2,1)=5.0$, 1H, HC(2Z)); 3.17 (d, $^3J(2,1)=5.0$, 1H, HC(2E)); 2.16 (Ψq, $J=7.8$, 2H, H₂C(5Z)); 2.13-2.07 (m, 2H, H₂C(5E)); 1.75 (dt, $^2J(4a,4b)=13.9$, $^3J(4a,5)=7.7$, 1H, HaC(4Z)); 1.65 (dq, $^3J(8,7)=6.1$, $^4J(8,6) = ^5J(8,5)=1.3$, 3H, H₃C(8E)); 1.61 (ddt, $^3J(8,7)=6.8$, $^4J(8,6)=1.8$, $^5J(7,5)=0.9$, 3H, H₃C(8Z)); 1.6 (m, 1H, HbC(4Z)); 1.45 (s, 3H, H₃CZ); 1.43 (s, 3H, H₃CE). ¹³C-NMR (CDCl₃, 200MHz, APT) 200.2 (C1Z und E); 130.0 (C6E); 129.2 (C6Z); 126.8 (C7E); 125.8 (C7Z); 64.7 (C3Z und E); 64.2 (C2E); 64.1 (C2Z); 38.8 (C4E); 38.6 (C4Z); 28.5 (C5E); 22.9 (C5Z); 18.5 (C8E); 17.8 (C9Z und E); 13.4 (C8Z). CI-MS 173 (28, M+NH₄⁺+1); 172 (18, M+NH₄⁺); 156 (4, M⁺+2); 155 (5, M⁺+1); 139 (3); 125 (7); 109 (16); 95 (100); 85 (89); 81 (20).

16.3.5. Z und E(2S,3R) 3-Chlor-1,1-dimethoxy-2-hydroxy-3-methyl-6-octen ((S,R)-161)



In einem 50ml Zweihalskolben (Stickstoffballon, Septum) wird Zink (0.181g, 2.78mmol, 1eq) in 5ml THF vorgelegt und TMS-Cl (0.781g, 6.939mmol, 2.5eq) dazugegeben. Nach 15min Rühren bei RT gibt man ein Gemisch aus Z und E(2R,3S) 2,3-Epoxi-3-methyl-6-octenal ((R,S)-159) (0.428g, 2.78mmol, 1eq) zum Reaktionsgemisch und rührt bei RT während 22h. Nach Hydrolyse mit 10ml eines Gemisches aus MeOH / 2M HCl= 9/1 während 2 Tagen, giesst man auf 40ml ges. NaCl und extrahiert 3mal mit je 30ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden 1mal mit ges. NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels entsteht 0.779g eines bräunlichen Produktes.

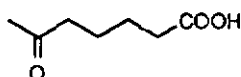
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 35cm x 2cm, Hex/EtOAc=4/1), wobei 0.16g eines nicht reinen Produktes isoliert werden kann. Dieses wird mittels PSC (Kieselgel 60, Schichtdicke 1mm Hex/EtOAc=2/1) gereinigt; Ausb. 0.056g (9%).

R_f (DC Kieselgel, Hex/EtOAc=2/1, KMnO₄) 0.40. **IR** (Film) 3533m (OH); 3014m; 2937s; 2836m; 1658w (C=C); 1449m; 1379m; 1259m; 1191m; 1131s; 1069s; 967m. **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) 5.46 (dqt, ³J(7,6)=10.7, ³J(7,8)=6.6, ⁴J(7,5)=1.4, 1H, HC(7Z)); 5.37 (dtq, ³J((6,7)=10.7, ³J(6,5)=7.0, ⁴J(6,8)=1.6, 1H, HC(6Z)); 4.64 (d, ³J(1,2)=2.8, 1H, HC(1Z)); 4.63 (d, ³J(1,2)=2.8, 1H, HC(1E)); 3.67 (br.s, 1H, HC(2Z)); 3.65 (br.s, 1H, HC(2E)); 3.50 (s, 3H, H₃COZ), 3.49 (s, 3H, H₃COE); 3.41 (s, 3H, H₃COZ); 3.40 (s, 3H, H₃COE); 2.88 (br.s, 1H, OH); 2.31-2.17 (m, 2H, H₂C(5Z und E)); 1.92 (ddd, ²J(4a,4b)=14.3, ³J(4a,5a)=11.0, ³J(4a,5b)=5.6, 1H, HaC(4Z)); 1.78 (ddd, ²J(4b,4a)=14.3, ³J(4b,5a)=11.2, ³J(4b,5b)=5.5, 1H, HbC(4Z)); 1.64 (m, 3H, H₃C(8E)); 1.62 (ddt, ³J(8,7)=6.6, ⁴J(8,6)=1.5, ⁵J(8,5)=0.9, 3H, H₃C(8Z)); 1.51 (s, 3H, H₃C(9Z)); 1.48 (s, 3H, H₃C(9E)). **¹³C-NMR** (100MHz, CDCl₃, DEPT) 131.0 (C6E); 130.1 (C6Z); 126.0 (C7E); 125.2 (C7Z); 103.1 (C1Z); 103.1 (C1E); 77.0 (C2E); 77.0 (C2Z); 75.4 (C3Z); 75.3 (C3E); 55.9 (CH₃O Z und E), 54.5 (H₃COZ); 54.5 (H₃COE); 41.6 (C4E); 41.4 (C4Z); 28.0 (C5E); 25.7 (C9Z und E); 22.5 (C5Z); 18.6 (C8E); 13.4 (C8Z). **CI-MS** (NH₃⁺) 255, 257 (4, 1, M+NH₄⁺+1); 254, 256 (18, 7, M+NH₄⁺); 237, 239 (<1, <1, M⁺+1); 222, 224 (29, 11, M+NH₄⁺-MeOH); 205, 207 (6,2); 190, 192 (20, 7, M+NH₄⁺-2MeOH); 169 (23); 109 (8); 98 (13); 75 (100).

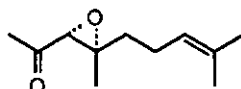
17. Zusammenfassung aller synthetisierten Moleküle

Unter der Nummer des Moleküls ist jeweils ein Hinweis auf das entsprechende Kapitel im theoretischen (Normalschrift) bzw. experimentellen (Kursivschrift) Teil angegeben. E bedeutet: Kommt als Edukt vor. P bedeutet: Kommt als Produkt vor.

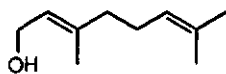
17.1. Zwischenproduktanaloga



16
P2.1.
P8.



(R,S)-19
P2.2.3./ P2.2.3.4./ P2.2.3.5.
P10.4.
E2.2.3.5./ E2.2.3.6./ E3.1.1./ E5.4.1.
E10.5./ E13.3./ E16.1.



20
E1.3./ E2.2.3.1.
E10.1.



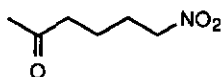
21
E2.1.
E8.



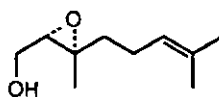
22
E2.1./ E2.2.5.
E9.1./ E12.1.



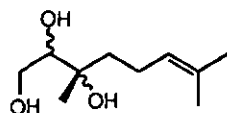
23
P2.1.
P9.1.
E2.1.
E9.2.



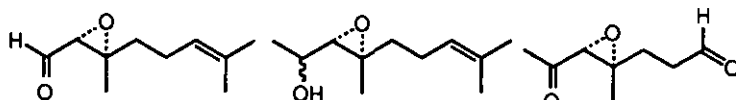
24
P2.1.
P9.2.



(S,S)-27
P2.2.3.1.
P10.1.
E2.2.2./ E2.2.3.2./
E2.2.3.6./ E4.3.1./ E5.6.
E10.2./ E14.2./ E14.3./
E16.3.1./ E16.3.2.



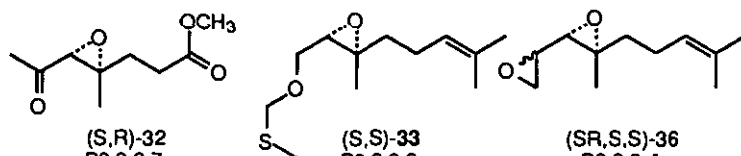
28
P2.2.2.
P14.1.



(R,S)-29
P2.2.3.2.
P10.2.
E2.2.3.3/ E2.2.3.4.
E2.2.4.1/ E3./ E5.1.
E10.3/ E10.4.3/ E10.8.
E11./ E13.1.1/ E15.2.

(S,S,S)-30
(R,S,S)-30
P2.2.3.3.
P10.3.
E2.2.3.5/ E3.1.
E10.4.1/ E10.4.2/
E13.1.2.

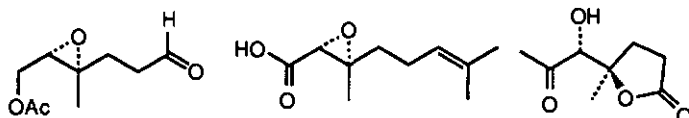
(S,R)-31
P2.2.3.6.
P10.5.
E2.2.3.7.
E10.7/ E10.9.



(S,R)-32
P2.2.3.7.
P10.7

(S,S)-33
P2.2.3.2.
P10.2.5.

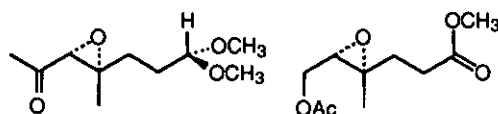
(SR,S,S)-36
P2.2.3.4.
P10.4.3.



(S,S)-39
P2.2.3.6./ 5.6.
P16.3.2.
E2.2.3.7/ E5.6.
E10.6/ E16.3.3.

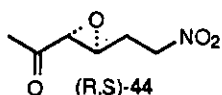
(R,S)-40
P2.2.3.7.
P10.8.

(R,R)-41
P2.2.3.7.
P10.9.

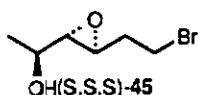


(S,R)-42
P2.2.3.7.
P10.9.

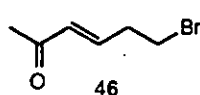
(S,S)-43
P2.2.3.7.
P10.6.



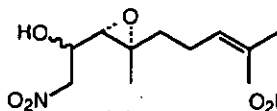
(R,S)-44
P2.2.5.4.
P12.7.



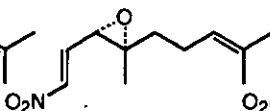
OH(S,S,S)-45
P2.2.5.3.
P12.4.
E2.2.5.4.
E12.5.



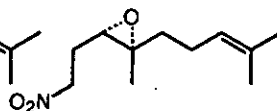
46
P2.2.5.1.
P12.2.
E2.2.5.2./E2.2.5.3.
E12.3./E12.6.
E12.8.1.



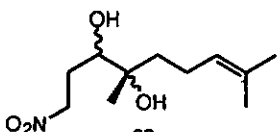
(S,S,S)-60
(R,S,S)-60
P2.2.4.1.
P11.1.



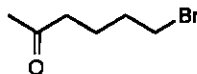
(S,S)-61
P2.2.4.1./P4.3.1.
P11.2.
E5.4.2.
E11.3./E16.2.



(S,S)-62
P2.2.4.1.
P11.3.



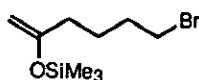
63
P2.2.4.1.
P11.3.2.



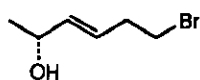
64
P2.2.5.
P12.1./P12.2.2.
E2.2.5.1./E2.2.5.2.
E12.2.1./E12.3.2.
E12.8.2.



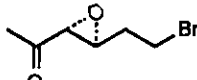
E-65
Z-65
P2.2.5.1.
P12.3.2.
E2.2.5.1.
E12.3.2.



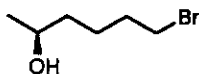
66
P2.2.5.1.
P12.3.2.



(R)-67
P2.2.5.1.
P12.3.
E2.2.5.2./E2.2.5.3.
E12.4.

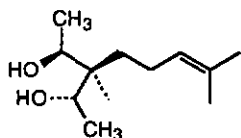


(R,S)-68
P2.2.5.4.
P12.5./P12.6.
E2.2.5.4.
E12.7.

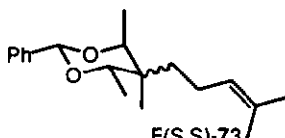


(S)-71
P2.2.5.2.
P12.8.

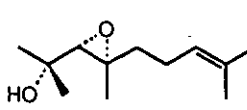
17.2. Produkte der Pinakol-artigen Umlagerung und der Öffnung des Epoxides



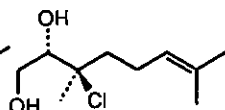
(S,S)-72
P3.
P13.1.1.
E3.
E13.2.



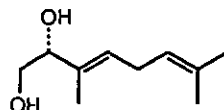
E(S,S)-73
Z(S,S)-73
P3.
P13.2.



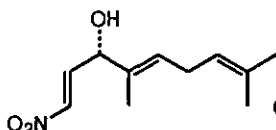
(S,S)-76
P3.1.1.
P13.3.



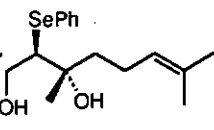
(S,R)-94
P4.3.1.
P14.2.



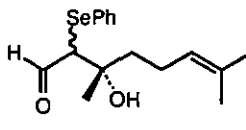
(R)-95
P4.3.1.
P14.2.



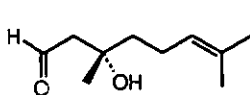
(S)-96
P4.3.1. / P5.4.2.
P16.2.



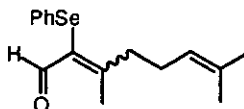
(R,S)-97
P4.3.1.
P14.3.
E4.5.1.
E14.3.1.



(S,S)-103
(R,S)-103
P4.5.1.
P14.3.1.2.

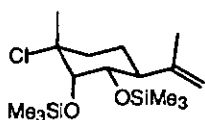


(S)-105
P4.5.1.
P14.3.1.2.

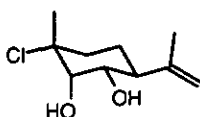


107
P4.5.1.
P14.3.1.2.

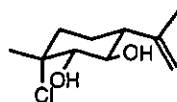
17.3. Produkte der Prins-Reaktion



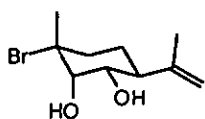
(S,S,R,S)-110
P5.1.
P15.2.3.



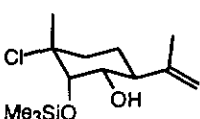
(S,S,R,S)-111
P5.1.
P15.2.1.
E5.2.
E15.3.



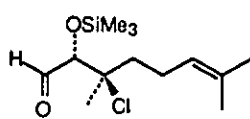
(R,S,R,R)-111
P5.1.
P15.2.1.



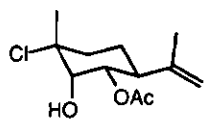
(S,S,R,S)-112
P5.2.
P15.2.2.



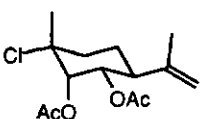
(S,S,R,S)-113
P5.1.1.
P15.2.3.



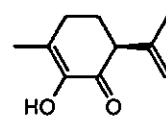
(S,R)-114
P5.1.1.
P15.2.3.



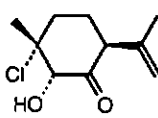
(S,S,R,S)-115
P5.2.
P15.3.1.



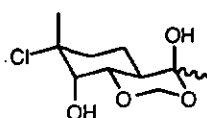
(S,S,R,S)-116
P5.2.
P15.3.1.



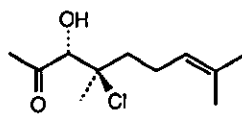
(S)-117
P5.2.
P15.3.2.



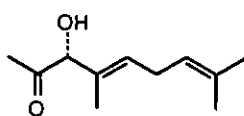
(S,R,S)-118
P5.2.
P15.3.3.



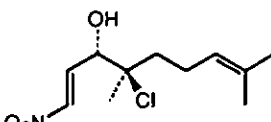
(R,R,R,S,S)-120
(S,R,R,S,R)-120
P5.2.
P15.3.4.



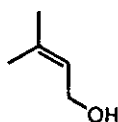
(S,R)-143
P5.4.1.
P16.1.



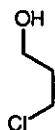
(R)-144
P5.4.1.
P16.1.



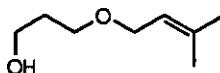
(S,R)-146
P5.4.2.
P16.2.



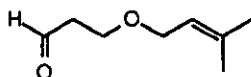
148
E5.5.1.
E15.4.1.



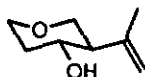
149
E5.5.1.
E15.4.1.



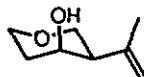
150
P5.5.1.
P15.4.1.
E5.5.1.
E15.4.2.



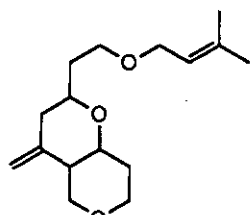
151
P5.5.1.
P15.4.2.
E5.5.2./E5.5.3.
E15.4.3./E15.4.4.
E15.4.5.



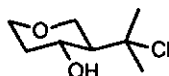
rac(R,R)-152
P5.5.2.
P15.4.3.



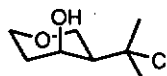
rac(R,S)-152
P5.5.2.
P15.4.3.



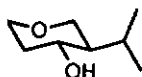
rac-153
P5.5.2.
P15.4.3.



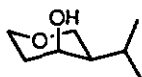
rac(R,R)-154
P5.5.3.
P15.4.4.



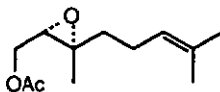
rac(R,S)-154
P5.5.3.
P15.4.4.



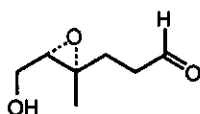
rac(R,R)-155
P5.5.3.
P15.4.5.



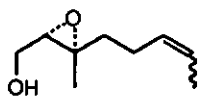
rac(R,S)-155
P5.5.3.
P15.4.5.



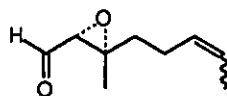
(S,S)-156
P5.6.
P16.3.1.
E5.6.
E16.3.2.



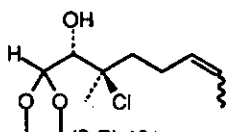
(S,S)-157
P5.6.
P16.3.2.
E5.6.
E16.3.3.



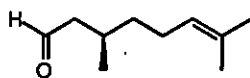
(S,S)-158
P5.6.
P16.3.3.
E5.6.
E16.3.4.



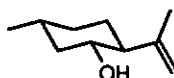
(R,S)-159
P5.6.
P16.3.1.
E5.6.
E16.3.2.



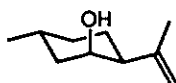
(S,R)-161
P5.6.
P16.3.5.



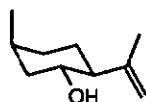
rac-162
E5.7.
E15.5.



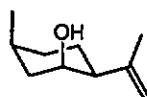
rac(R,S,R)-163
Isopulegol
E5.7.
E15.5.



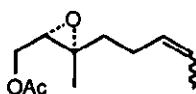
rac(S,S,R)-163
neo-Isopulegol
E5.7.
E15.5.



rac(R,S,S)-163
iso-Isopulegol
E5.7.
E15.5.



rac(S,S,S)-163
neoiso-Isopulegol
E5.7.
E15.5.



(S,S)-171
P5.6.
P16.3.3.
E5.6.
E16.3.3.

18. Literaturverzeichnis

- 1) A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, *Nature* , **1980**, *285*, 17.
- 2) P. Matile, *Chimia* **1987**, *41*, 376.
- 3) K. Decker, K. Jungermann, R. K. Thauer, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 152-173.
- 4) R. Neier. *Advances in Nitrogen Heterocycles. Vol II*, In press., **1996**.
- 5) E. I. B. Dresel, J. E. Falk, *Nature* , **1953**, *172*, 1185.
- 6) D. Gurne, J. Chen, D. Shemin, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* , **1977**, *74*, 1383-1387.
- 7) W. S. Rutter, *Federation Proc.* **1964**, *23*, 1240-1248.
- 8) P. Spencer und P.M. Jordan. *CIBA Foundation Symposium 180. The Biosynthesis of the tetrapyrrole pigments*, Chichester: John Wiley & Sons, **1994**, pp. 50-69.
- 9) D. L. Nandi, D. Shemin, *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 1236-1242.
- 10) P. M. Jordan, J. S. Seehra, *J. Chem. Soc. , Chem Commun.* **1980**, 240-242.
- 11) P. M. Jordan, P. N. B. Gibbs, *Biochem. J.* **1985**, *227*, 1015-1020.
- 12) E. K. Jaffe, W. K. Abrams, H. X. Kaempfen, K. A. Harris Jr., *Biochemistry* **1992**, *31*, 2113-2123.
- 13) A. G. Chaudhry, P. M. Jordan, *Biochem. Soc. Trans.* **1976**, *4*, 760-761.
- 14) R. Lüönd. *Untersuchungen zum Enzymmechanismus der δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase aus Rhodospseudomonas spheroides*. Inaugural-Dissertation, Diss. n° 1001, Universität Fribourg, Pérolles, CH-1700 Fribourg: **1991**.
- 15) D. L. Nandi, D. Shemin, *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 1236-1242.
- 16) L. Pauling, *Chem. Engng. News* , **1946**, *24*, 1375.

- 17) L. Pauling, *Am. Scient.* **1948**, *36*, 51.
- 18) A. Chapéron. *Eine kurze Synthese von PBG. Realisierung eines biomimetischen Konzeptes*, In press, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1995**.
- 19) H. Bertschy. *Pyrrole über die gekreuzte Aldolreaktion*. Inaugural-Dissertation, Diss n° 1003, Universität Fribourg, Pérolles, CH-1700, Fribourg: **1991**.
- 20) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- 21) M. Trömel, M. Russ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1007-1009.
- 22) G. Rosini, R. Ballini, E. Marotta, *Tetrahedron* , **1989**, *45*, 5935-5942.
- 23) A. Simon, R. Dronskowski, B. Krebs, B. Hettich, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 160-161.
- 24) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- 25) A. Pfenniger, *Synthesis* , **1986**, 89-116.
- 26) K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1823-1836.
- 27) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240.
- 28) R.A. Johnson und K.B. Sharpless. *Comprehensive organic synthesis. Vol 7. Oxidations*, Oxford: Pergamon press, **1991**. pp. 389-436.
- 29) R. C. Michaelson, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1990-1992.
- 30) S. Yamada, T. Mashiko, S. Terashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1988-1990.
- 31) P. R. Carlier, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978-2979.

- 32) S. Chang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939-6941.
- 33) D.G. Gilheany. Abstract in: *First European Symposium. European Chemical Society*. August 12-17th 1995. Belgium. *Chromium catalysed asymmetric epoxidation of alkenes*, **1995**.
- 34) G. Lamaty, R. Maleq, C. Selve, A. Sivade, J. Wylde, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* , **1975**, 1119-1124.
- 35) M. Scheller, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* , **1992**, *75*, 69-78.
- 36) R. D. Bach, M. W. Tubergen, R. C. Klix, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3565-2568.
- 37) A. Johns, J. A. Murphy, M. S. Sherburn, *Tetrahedron* , **1989**, *45*, 7835-7857.
- 38) R.B. Yeats. *Terpenoids and Steroids Vol. 6. Specialist Periodical Reports*, London: The chemical society, **1976**. pp. 3-20.
- 39) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399-402.
- 40) M. J. Fréchet, P. Darling, M. J. Farrell, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1728-1730.
- 41) J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416-2423.
- 42) J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214-4216.
- 43) J. -M. Escudier, M. Baltas, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5345-5348.
- 44) G. P. Howe, S. Wang, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2629-2632.
- 45) D. Bur, M. Nikles, E. Séquin, *Helv. Chim. Acta* , **1993**, *76*, 1863-1875.
- 46) C.D. Gutsche. *Organic Reactions. Vol. 8. The reaction of diazomethane and its derivatives with aldehydes and ketones*, London: John Wiley & sons, **1954**. pp. 364-429.
- 47) M. Rey, S. M. Roberts, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* , **1982**, *65*, 703-720.

- 48) R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765-771.
- 49) M. I. Fremery, E. K. Fields, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2537-2541.
- 50) C. A. Grob, F. Reber, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, 1776-1787.
- 51) F. Asinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 656-660.
- 52) J. Neumeister, H. Keul, M. P. Saxena, K. Griesbaum, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 999.
- 53) R. M. Ellam, J. M. Padbury, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1972**, 1086-1087.
- 54) S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867-3870.
- 55) K. Griesbaum, H. Keul, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 748-749.
- 56) E. J. Corey, S. Hashimoto, A. E. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 721-722.
- 57) P. Viski, Z. Szeverényi, L. Simandi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3213-3214.
- 58) J. -M. Bernassau, M. Féuizon, *Synthesis*, **1975**, 795-796.
- 59) J. J. Pappas, W. P. Keaveney, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *36*, 4273-4278.
- 60) R. H. Callighan, M. H. Wilt, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4912-4914.
- 61) F. Freeman, J. B. Brant, N. B. Hester, A. A. Kamego, M. L. Kasner, T. G. McLaughlin, E. W. Paull, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 982-985.
- 62) G. Parrinello, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7122-7127.
- 63) G. B. Payne, P. R. Van Ess, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2984-2985.
- 64) N. A. R. Hatam, D. A. Whiting, *Journal Chemical Society, Perkin Trans.* **1982**, 461-465.
- 65) M. Shamma, H. R. Rodriguez, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 6583-6589.

- 66) J. -M. Escudier, L. Gorrichon, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1439-1442.
- 67) C. W. Jefford, Y. Wang, *Chem. Commun.* **1987**, *20*, 1513-1514.
- 68) F. W. J. Demnitz, S. Freiberger, H. -P. Weber, *Helv. Chim. Acta* , **1995**, *78*, 887-890.
- 69) M. Mischitz, A. Hackinger, I. Francesconi, K. Faber, *Tetrahedron* , **1994**, *50*, 8661-8664.
- 70) T. Shono, Y. Matsumura, I. Hayashi, K. Inoue, F. Iwasaki, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4967-4969.
- 71) B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3235-3236.
- 72) P. Sundararaman, E. C. Walker, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1627-1628.
- 73) S. R. Wilson, S. Tofigh, R. N. Misra, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1360-1361.
- 74) P. G. M. Wuts, C. L. Bergh, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3995-3998.
- 75) M. Marty. *Möglicher chiraler Vorläufer zur Synthese von Zwischenproduktanaloge bei der PBG Biosynthese*. Diplomarbeit, Universität Fribourg, Pérolles, CH-1700, Fribourg: **1991**.
- 76) T. A. Alston, D. I. T. Porter, H. J. Bright, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 418-424.
- 77) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363-1409.
- 78) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3265-3271.
- 79) K. B. Becker, M. Geisel, C. A. Grob, F. Kuhnen, *Synthesis* , **1973**, 493-494.
- 80) G. Mehta, K. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 460-462.
- 81) B. Orsat. *Postdoctorale Arbeit über enantiomerenreine Substratanaloga bei Prof. R. Neier*, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1992**.

- 82) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta*, **1952**, *35*, 446-450.
- 83) J. Schoepfer. *Etude de l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diylthiocyantes et de l'application de la réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate*. Inaugural-Dissertation, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1993**.
- 84) S. Wershofen, H. -D. Scharf, *Synthesis*, **1988**, 854-858.
- 85) C. A. Sprang, E. F. Degering, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1063-1064.
- 86) R. H. Wollenberg, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3219-3222.
- 87) E. McDonald, R. T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1317-1320.
- 88) W. Lehnert, *Synthesis*, **1976**, 827-829.
- 89) G. B. Bachman, R. J. Maleski, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2810-2814.
- 90) R. E. Harmon, J. L. Parsons, D. W. Cooke, S. K. Gupta, J. Schoolenberg, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3684-3685.
- 91) H. Ohta, N. Kobayashi, K. Ozaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802-1804.
- 92) O. Meth-Cohn, R. M. Horak, G. Fouché, *Journal Chemical Society, Perkin Trans. I*, **1994**, 1517-1527.
- 93) J. Tsuji, *Synthesis*, **1984**, 369-384.
- 94) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93-128.
- 95) K.C. Nicolaou und N.A. Petasis. *Selenium in natural products synthesis*, Philadelphia: CIS, Inc., **1984**. pp. 66-166.
- 96) H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447.

- 97) N. Miyoshi, T. Yamamoto, N. Kambe, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4813-4816.
- 98) D. Seebach, M. Teschner, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5113-5116.
- 99) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139.
- 100) P. Brownbridge, *Synthesis* , **1983**, 1-28.
- 101) S. Ahmad, M. A. Khan, J. Iqbal, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1679-1683.
- 102) A. E. Greene, M. -J. Luche, A. A. Serra, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957-3962.
- 103) S. Wolff, C. Agosta, *Synthesis* , **1976**, 240-241.
- 104) R. C. Larock, T. R. Hightower, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.
- 105) S. Colonna, A. Manfredi, M. Spadoni, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1577-1580.
- 106) S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Julià, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* , **1983**, *39*, 1635-1641.
- 107) B. C. B. Bezuidenhoudt, A. Swanepoel, J. A. N. Augustyn, D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4857-4860.
- 108) R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1831-1834.
- 109) H. Wynberg, B. Greijdanus, *J. Chem. Soc. , Chem Commun.* **1978**, 427-428.
- 110) Y. Hu, A. Harada, S. Takahashi, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1607-1610.
- 111) K. Kieslich, *Synthesis* , **1969**, 147-157.
- 112) J. R. Williams, G. M. Sarkisian, J. Quigley, A. Hasink, R. VanderVennen, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1028-1032.
- 113) J. M. Domagala, R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1605-1607.

- 114) R. C. Klix, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 580-586.
- 115) R. D. Bach, J. M. Domagala, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4181-4188.
- 116) J. G. Smith, *Synthesis* , **1984**, 629-656.
- 117) T. J. Sturm, A. E. Marolewski, D. S. Rezenka, S. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2039-2040.
- 118) M. Saïah, M. Bessodes, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1597-1598.
- 119) S. Danishefsky, T. Kitahara, M. Tsai, J. Dynak, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1669-1671.
- 120) M. Mousseron, M. Canet, *Compt. rend.* **1951**, *232*, 637-639.
- 121) R. D. Acker, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *39*, 3407-3410.
- 122) C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1503-1506.
- 123) G. H. Posner, D. Z. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8208-8214.
- 124) G. C. Andrews, T. C. Crawford, L. G. Contillo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *39*, 3803-3806.
- 125) P. C Wang, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5359-5363.
- 126) M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.
- 127) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5696-5704.
- 128) J. M. Chong, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560-1563.
- 129) R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* , **1981**, *37*, 3899-3910.
- 130) S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4541-4544.

- 131) L. Dai, B. Lou, Y. Zhang, G. Guo, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4343-4346.
- 132) T. Toru, T. Okumura, y. Ueno, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1277-1280.
- 133) Y. Watanabe, T. Yoneda, y. Ueno, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6669-6672.
- 134) A. Fkyerrat, *Chimia* , **1995**, *49*, 264.
- 135) W. Murphy, A. Culhane, B. Duffy, S. M. Tuladhar, *Journal Chemical Society, Perkin Trans. I*, **1992**, 3397-3400.
- 136) G. C. Joshi, L. M. Pande, *Synthesis* , **1975**, 450-451.
- 137) J. K. Rasmussen, *Synthesis* , **1977**, 91-110.
- 138) S. Hashimoto, A. Itoh, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4192-4194.
- 139) J. Burdon, R. C. Price, *J. Chem. Soc. , Chem Commun* . **1986**, 893-894.
- 140) S. Yamamura, Y. Hirata, *J. Chem. Soc. , Chem Commun* . **1967**, 1049-1050.
- 141) R. E. Erickson, R. Annino, M. D. Scanlon, G. Zon, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1767-1770.
- 142) M. Dai, M. J. Garson, J. C. Coll, *Comp. Biochem. Physiol.* **1991**, *99*, 775-783.
- 143) A. Baragliu, G. Grandolini, C. Rossi, *Tetrahedron* , **1980**, *36*, 645-649.
- 144) S. N. Garg, L. M. Misra, S. K. Agarwal, *Phytochem.* **1989**, *28*, 634-636.
- 145) Y. Asakawa, R. Matsuda, M. Tori, T. Hashimoto, *Phytochem.* **1988**, *27*, 3861-3869.
- 146) E. L. Eliel, F. J. Biros, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3334-3343.
- 147) R. Tabacchi. *Persönliche Mitteilung*, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1995**.

- 148) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597-618.
- 149) B. B. Snider, T. A. Killinger, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2161-2164.
- 150) B.B. Snider. *Comprehensive org. Synthesis. 2.1. The Prins and carbonyl ene reactions*, Pergamon, **1995**. pp. 527-561.
- 151) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506-516.
- 152) R. C. Cookson, N. A. Mirza, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 299-301.
- 153) H. Strickler, G. Ohloff, E. sz. Kovats, *Helv. Chim. Acta* , **1967**, *50*, 759-772.
- 154) N. H. Andersen, D. W. Ladner, *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 449-461.
- 155) J. M. Conia, P. Le Perchec, *Synthesis* , **1975**, 1-19.
- 156) R. Bloch, P. Le Perchec, F. Rouessac, J. M. Conia, *Tetrahedron* , **1968**, *24*, 5971-5989.
- 157) L. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120-3129.
- 158) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Liebigs Ann.* **1988**, 321-329.
- 159) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Synthesis* , **1988**, 359-362.
- 160) N. Maezaki, H. Fukuyama, S. Yagi, T. Tanaka, C. Iwata, *J. Chem. Soc. , Chem Commun.* **1994**, 1835-1836.
- 161) K. Sakai, O. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4375-4376.
- 162) Y. Nakatani, K. Kawashima, *Synthesis* , **1978**, 147-148.
- 163) N. H. Andersen, S. W. Hadley, J. D. Kelly, E. R. Bacon, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4144-4151.
- 164) E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380-390.

- 165) E. J. Corey, D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2461-2464.
- 166) K. Funakoshi, N. Togo, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1095-1098.
- 167) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* , **1986**, *42*, 2203-2209.
- 168) B. B. Snider, M. Karras, R. T. Price, D. J. Rodini, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4538-4545.
- 169) S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3857-3868.
- 170) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1-35.
- 171) B. Schaub, G. Blaser, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 307-310.
- 172) M. Karras, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7951-7953.
- 173) G. Ohloff. *Riechstoffe und Geruchssinn. Die molekulare Welt der Düfte*, Berlin: Springer-Verlag, **1990**. pp. 107-116.
- 174) S. P. Chavan, P. K. Zubaidha, V. D. Dhondge, *Tetrahedron* , **1993**, *49*, 6429-6436.
- 175) S. G. Hegde, D. Beckwith, R. Doti, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 894-896.
- 176) K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* , **1967**, *21*, 153-165.
- 177) H. Lecoultrre. *Etude de la cyclisation du citronellal au moyen d'un nouveau système catalytique*. Diplomarbeit, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1994**.
- 178) E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2821-2824.
- 179) Z. Song, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126-8134.
- 180) N. P. Damodaran, S. Dev, *Tetrahedron* , **1973**, *29*, 1209-1213.

- 181) G. E. Keck, S. M. Dougherty, K. A. Savin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210-6223.
- 182) R. W. Hoffmann, K. Ditrich, S. Froech, *Tetrahedron* , **1985**, *41*, 5517-5524.
- 183) C. Gennari, R. Todeschini, M. G. Beretta, G. Favini, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 612-616.
- 184) *Dyeing Reagents for thin layer and paper chromatography*, Darmstadt: Merck, **1980**.
- 185) E. J. Gabe, Y. Le Page, J. -P. Charland, F. L. Lee, P. S. White, *J. Appl. Crystallogr.* **1989**, *22*, 384.
- 186) G.M. Sheldrick. 'SHELXS-86', *Program for Crystal Structure Determination*, Acta Crystallogr., Sect. A, **1990**. Ed. 46 pp. 467.
- 187) G.M. Sheldrick. 'SHELXL-93', *Program for Crystal Structure Refinement*, Göttingen, Germany: Universität Göttingen, **1993**.
- 188) S. Nozoe, Y. Koike, G. Kusano, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1371-1372.
- 189) T. Aeby. 'Praktikum' am Institut de Chimie, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1993**.
- 190) F. Stauffer. 'Travaux pratiques du 7ème semestre', Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1994**.
- 191) Ch. Marquis. 'Praktikum' am Institut de Chimie, Universität Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH-2000, Neuchâtel: **1993**.