

Bernd Lehnemann

**Untersuchungen zum
stereoselektiven Aufbau des Taxangerüstes**

Münster 2001

Organische Chemie

**Untersuchungen zum
stereoselektiven Aufbau des Taxangerüsts**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Bernd Wilhelm Lehnemann
aus Lünen

Münster 2001

Dekan: Prof. Dr. W. Lange

Erster Gutachter: Prof. Dr. H. J. Schäfer

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. H. Redlich

Tag der mündlichen Prüfungen: 10., 12., 13.12.2001

Tag der Promotion: 13.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde experimentell in der Zeit von Februar 1998 bis August 2001 unter Anleitung von Prof. Dr. H. J. Schäfer am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Schäfer danke ich für die vielseitige Förderung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I. Theoretischer Teil

1	Einleitung	1
1.1	<i>Allgemeines</i>	1
1.2	<i>Vorkommen, biologische Wirkung und Struktur-Wirkungsbeziehungen der Taxane</i>	2
1.3	<i>Struktur und Synthesestrategien</i>	5
2	Problemstellung und Syntheseplanung	7
3	Synthese eines kupplungsfähigen A-Rings über den Syntheseweg nach Matull	10
3.1	<i>Einführung und Syntheseplanung</i>	10
3.2	<i>Synthese des Diketons 18</i>	11
3.3	<i>Schutz des Diketons 18 als Monoacetal 19</i>	11
3.4	<i>Addition von lithiiertem Trimethylsilylacetylid an 19</i>	13
3.4.1	<i>Racemische Synthese von 20</i>	13
3.4.2	<i>Asymmetrische Synthese von 20</i>	13
3.5	<i>Desilylierung von 20</i>	14
3.6	<i>Lindlar-Hydrierung von 21</i>	15
3.7	<i>Ozonolyse von 22</i>	16
3.8	<i>Schutz des Diols und Freisetzung des Ketons an 23</i>	18
3.9	<i>α-Methylierung von 24</i>	19
3.10	<i>Umsetzung von 25 zu einem Enoltriflat</i>	19
3.11	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	20
4	Alternativer Darstellungsweg zum A-Ring	23
4.1	<i>Vorüberlegungen und Syntheseplanung</i>	23
4.2	<i>Synthese des Diketons 38</i>	24
4.3	<i>Untersuchungen zur Olefinierung von 38</i>	25
4.3.1	<i>Versuch zur Lombardo-Methylenierung</i>	25
4.3.2	<i>Wittig-Olefinierung</i>	25
4.3.3	<i>Nach Corey modifizierte Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung</i>	26
4.4	<i>Dihydroxylierung von 37</i>	27
4.4.1	<i>cis-Dihydroxylierung</i>	27
4.4.2	<i>Synthese und asymmetrische Dihydroxylierung anderer Substrate</i>	32
4.4.3	<i>Untersuchungen zur Einführung der Dioleinheit durch Epoxidierung</i>	36
4.5	<i>Schutz des Diols 36 als Acetonid</i>	38
4.6	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	38
5	Fertigstellung des kupplungsfähigen A-Rings	40

5.1	Vorüberlegungen.....	40
5.2	Ersatz des Triflats in 26 durch andere Funktionalitäten	41
5.2.1	Methoxycarbonylierung von 26	41
5.2.2	Vinylierung durch <i>Stille</i> -Kupplung von 26	42
5.2.3	Versuch zur Einführung eines 1,3-Dithians.....	43
5.3	Acetalspaltung an 26 , 60 und 27	43
5.4	Oxidation der primären Alkoholfunktionen von 64 und 65	44
5.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	47
6	Verknüpfung von A- und C-Ring	49
6.1	Vorüberlegungen.....	49
6.2	Anknüpfung des C-Rings durch Aldol-Typ-Reaktionen	50
6.2.1	Vorüberlegungen und Syntheseplanung	50
6.2.2	Synthese einer Modellverbindung für den A-Ring	52
6.2.3	Synthese der C-Ring-Vorläufer	55
6.2.4	Addition von Alkalimetall-Enolaten des C-Rings 9 an das A-Ring-Modell 79	58
6.2.5	Addition eines Ammoniumenolats	59
6.2.6	Versuche zur <i>Mukaiyama</i> -Aldoladdition.....	61
6.2.7	Versuch zur Addition eines Samarium(III)-Enolats	63
6.2.8	Verknüpfung von A-Ring 67 und C-Ring 9 durch Ammoniumenolat-Aldol- addition	64
6.3	Anknüpfung des C-Rings durch Addition eines lithiierten Aromaten.....	66
6.3.1	Synthese von <i>ortho</i> -Bromstyrol (101) als C-Ring-Vorläufer	66
6.3.2	Addition von <i>ortho</i> -Lithiostyrol (100) an den A-Ring-Vorläufer 67	67
6.3.3	Schutz von 103 als cyclisches Carbonat.....	68
6.4	Versuche zur Anknüpfung des C-Rings durch Addition lithiiertes Aliphaten.....	70
6.4.1	Darstellung halogenierter C-Ring-Vorläufer	72
6.4.2	Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz eines durch Halogen-Metall-Tausch metallierten C-Rings.....	74
6.4.3	Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz einer <i>Grignard</i> -Verbindung als C-Ring	75
6.4.4	Synthese eines Enolethers zur direkten Deprotonierung als C-Ring	76
6.4.5	Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz eines deprotonierten Enolethers als C-Ring	77
6.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	79
7	Versuche zum B-Ringschluß durch Olefinmetathese	82
7.1	Vorüberlegungen.....	82
7.2	Versuche zur Metathese von 104	84
7.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	86
8	Zusammenfassung.....	89

II. Experimenteller Teil

1	Allgemeine Angaben	99
1.1	Verwendete Meßgeräte und Methoden	99
1.2	Chemikalien.....	101
2	Darstellung des A-Ring-Vorläufers nach Matull	102
2.1	Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (18)	102
2.2	Synthese von 6,6-Dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (19).....	103
2.3	Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylid an 19	104
2.3.1	Synthese von <i>rac</i> -6,6-Dimethyl-7-(trimethylsilylethynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (<i>rac</i> - 20).....	104
2.3.2	Enantioselektive Synthese von 20	105
2.4	Desilylierung von 20 zu 7-Ethynyl-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (21).....	106
2.5	Lindlar-Hydrierung von 21 zu 6,6-Dimethyl-7-vinyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (22).....	107
2.6	Ozonolyse von 22 zu 7-(Hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (23).....	108
2.7	Umacetalisierung von 23 zu 2,2,6,6-Tetramethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (24) ..	109
2.8	Synthese von 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (25) durch Enolalkylierung.....	109
2.9	Umsetzung von 25 zu 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-7-yltrifluormethansulfonat (26).....	111
3	Alternativer Syntheseweg zu 26 über Wittig-Reaktion und Dihydroxylierung	113
3.1	Darstellung von 2,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (40)	113
3.2	Enolalkylierung von 40 zu 2,2,4-Trimethylcyclohexan-1,3-dion (38)	114
3.3	Untersuchungen zur Einführung der 1-Methyleneinheit in das Diketon 38	115
3.3.1	Versuch zur Lombardo-Methylenierung von 38	115
3.3.2	Versuch zur Corey-Horner-Wadsworth-Emmons-Methylenierung von 38	115
3.3.3	Wittig-Reaktion von 38 zu 2,2,6-Trimethyl-3-methylencyclohexanon (37).....	116
3.4	Versuche zur Einführung der Dioleinheit.....	118
3.4.1	<i>cis</i> -Dihydroxylierung von 37 zu <i>rac</i> -3-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexanon (36).....	118
3.4.2	Asymmetrische Dihydroxylierung von 37 zu (<i>S</i>)-3-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexanon (36)	119
3.4.2.1	Nach Sharpless <i>et al.</i> mit (DHQ) ₂ PHAL (44) als Ligand	119
3.4.2.2	Mit anderen Ligandentypen nach Sharpless <i>et al.</i>	119
3.4.3	Untersuchungen zur Substratvariation der asymmetrischen Dihydroxylierung	120
3.4.3.1	Darstellung von 3-Methoxymethylen-2,2,6-trimethylcyclohexan-1-on (57).....	120
3.4.3.2	Asymmetrische Dihydroxylierung von 57	122

3.4.4	Einführung der Dioleinheit in 37 durch Epoxidierung und Epoxidhydrolyse	124
3.4.4.1	Synthese von <i>rac</i> - 36 durch Epoxidierung und anschließende <i>in situ</i> -Epoxidöffnung	124
3.4.4.2	Versuch zur Darstellung von enantiomerenangereichertem 36 durch <i>Jacobsen</i> -Epoxidierung mit Hypochlorit als Cooxidans.....	125
3.4.4.3	Versuch zur Darstellung von enantiomerenangereichertem 36 durch <i>Jacobsen</i> -Epoxidierung mit MCPBA als Cooxidans (Tieftemperatur-Variante)	125
3.5	Überführung von 36 in 25 durch Schutz der Diolfunktion	126
4	Fertigstellung des kupplungsfähigen A-Rings	127
4.1	Versuche zur Substitution des Triflatrestes in 26 durch geeignete funktionelle Gruppen .	127
4.1.1	Carbonylierung von 26 zu 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa- <i>spiro</i> [4.5]dec-7-en-7-carboxylat (27).....	127
4.1.2	Stille-Kupplung von 26 zu 2,2,6,6,8-Pentamethyl-7-vinyl-1,3-dioxa- <i>spiro</i> [4.5]dec-7-en (60)	128
4.1.3	Versuch zur Darstellung von 7-(1,3-Dithian-2-yl)-2,2,6,6,8-pentamethyl-1,3-dioxa- <i>spiro</i> [4.5]dec-7-en (61).....	129
4.2	Acetalspaltungen.....	130
4.2.1	Darstellung von Methyl-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-carboxylat (64) aus 27 durch Acetalspaltung.....	130
4.2.2	Darstellung von 1-(Hydroxymethyl)-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (65) aus 60 durch Acetalspaltung.....	131
4.3	Oxidationen.....	132
4.3.1	Versuch zur Oxidation von 65 zu 1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (67) mit dem <i>Dess-Martin</i> -Periodinan	132
4.3.2	Versuch zur Oxidation von 65 zu 1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (67) mit 4-Hydroxy-TEMPO (4-Hydroxy- 72)/BAIB	133
4.3.3	Oxidation von 65 zu 1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (67) mit IBX (70).....	133
4.3.4	Oxidation von 64 zu Methyl-5-formyl-5-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-carboxylat (66) mit IBX (70).....	135
5	Darstellung einer A-Ring-Modellverbindung	137
5.1	Synthese von (1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (79) durch Dihydroxylierung und Oxidation	137
5.1.1	Darstellung von 1-Hydroxy-1-hydroxymethyl-cyclohexan (81).....	137
5.1.2	Oxidation von 81 zu (1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (79).....	138
5.2	Versuch der Synthese von 79 über Corey-Seebach-Umpolung.....	139
5.2.1	Darstellung von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-1,3-dithian (82).....	139
5.2.2	Versuch zur oxidativen Spaltung des Dithians 82	140
5.3	Synthese von 79 nach Katritzky et al.....	140

5.3.1	Darstellung von 4-Ethoxy-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]dec-7-en (84).....	140
5.3.2	Hydrolyse von 84 zu 1-Hydroxy-1-cyclohexan-1-carbaldehyd (79).....	141
6	Synthese der C-Ring-Vorläufer.....	142
6.1	<i>Darstellung des aromatischen C-Ring-Vorläufers ortho-Bromstyrol (101).....</i>	<i>142</i>
6.2	<i>Synthesen der C-Ring-Vorläufer für Aldol-Typ-Reaktionen.....</i>	<i>143</i>
6.2.1	Darstellung von 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-3-vinylcyclohex-1-en (9)	143
6.2.2	Bromierung von 1,3-Cyclohexandion zu 2-Brom-1,3-cyclohexandion (88).....	144
6.2.3	Überführung von 88 in 2-Brom-3-methylcyclohex-2-en-1-on (87)	144
6.2.4	Synthese von 2-Brom-3-methyl-3-vinylcyclohexanon (86).....	145
6.3	<i>Darstellung aliphatischer metallisierbarer C-Ring-Vorläufer</i>	<i>147</i>
6.3.1	Vorversuch zur Untersuchung der Wanderungstendenz der Silylgruppe α -ständig lithiiertes Silylenolether	147
6.3.2	Halogenierte C-Ring-Vorläufer.....	147
6.3.2.1	Synthese von 2-Brom-1-methoxy-3-methyl-3-vinylcyclohex-1-en (109).....	147
6.3.3	Zur Umsetzung mit <i>Rieke</i> -Magnesium	149
6.3.3.1	Darstellung von 2-Brom-1,1-ethyldioxy-3-methyl-3-vinylcyclohexan (111).....	149
6.3.4	Zur direkten Deprotonierung	150
6.3.4.1	Darstellung von 1-Methoxy-3-methyl-3-vinylcyclohexen (117)	150
7	Verknüpfung von A- und C-Ring durch Addition nucleophiler C-Ring-Vorläufer...152	
7.1	<i>Untersuchungen zur A-C-Kupplung durch Aldol-Typ-Reaktionen</i>	<i>152</i>
7.1.1	Modellversuche.....	152
7.1.1.1	Addition eines Lithiumenolats als C-Ring an das A-Ring-Modell 79	152
7.1.1.2	Addition eines Ammoniumenolats als C-Ring an das A-Ring-Modell 79	152
7.1.1.3	Versuch zur Verknüpfung von A-Ring-Modellverbindung 79 mit dem C-Ring 9 durch <i>Mukaiyama</i> -Aldoladdition.....	154
7.1.1.4	Samarium(II)-iodid-vermittelte Aldoladdition des Bromketons 86 an die A-Ring-Modellverbindung 79	155
7.1.2	Addition eines Ammoniumenolats als C-Ring an den A-Ring 67	156
7.2	<i>A-C-Kupplung durch Addition eines lithiierten aromatischen C-Ring-Vorläufers.....</i>	<i>157</i>
7.2.1	Synthese von (1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- und (1 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)-1-[1'-Hydroxy-(2-vinyl-phenyl)-methyl]-2,2,4-trimethyl-3-vinyl-cyclohex-3-en-1-ol (103).....	157
7.2.2	Schutz des Diols 103 als (5 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-6,6,8-Trimethyl-7-vinyl-4-(2-vinyl-phenyl)-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-2-on (104)	159
7.2.3	Ein-Topf-Synthese von 104	161
7.3	<i>Versuche zur A-C-Kupplung durch Addition lithiierten Alkene als C-Ring-Vorläufer.....</i>	<i>161</i>
7.3.1	Versuch zur Addition eines durch Halogen-Metall-Austausch lithiierten Alkens als C-Ring.....	161
7.3.2	Versuch zur Addition eines durch Deprotonierung lithiierten Alkens als C-Ring	162

8	Versuche zur Ringschlußmetathese von 104 zum Taxangerüst 125	164
8.1	<i>Allgemeine Versuchsdurchführung</i>	164
9	Darstellung benutzter Reagentien	165
9.1	<i>Darstellung des DAIB-Liganden (29)</i>	165
9.1.1	Darstellung von (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1,1,7-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dion ((-)-Campherchinon, (-)- 31)	165
9.1.2	Synthese von (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Hydroxyimino-1,1,7-trimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]-heptan ((+)- 32) aus (-)-Campherchinon ((-)- 31)	166
9.1.3	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Amino-1,1,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol ((+)- <i>cis-exo</i> -3-Amino-2-hydroxybornan, (+)- 33) aus (+)- 32	167
9.1.4	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Dimethylamino-1,1,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol ((-)- <i>cis-exo</i> -3-Dimethylaminoisoborneol, (-)-DAIB, (-)- 29)	168
9.2	<i>Darstellung von Tris-(2-furyl)-phosphin (63)</i>	169
9.3	<i>Synthese des Dess-Martin-Periodinans (71)</i>	170
9.3.1	Darstellung von 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (IBX, 70).....	170
9.3.2	Acetoxylierung von 70 zu 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (Dess-Martin-Periodinan, 71).....	171
9.4	<i>Darstellung des (DHQ)IND-Liganden (47) zur asymmetrischen Dihydroxylierung</i>	171
9.4.1	Synthese von Indolinyln-carbamoylchlorid (53)	171
9.4.2	Synthese des (DHQ)IND-Liganden (47).....	172
9.5	<i>Synthese von 1-(Isocyanomethyl)-1<i>H</i>-1,2,3-Benzotriazol (BetMIC, 83)</i>	173
9.5.1	Darstellung von 1 <i>H</i> -1,2,3-Benzotriazol-1-yl-methylformamid (85).....	173
9.5.2	Darstellung von 1-(Isocyanomethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol (BetMIC, 83) aus 85	174

III. Anhang

1	Kristallstrukturanalyse von (5<i>S</i>,4<i>S</i>)-6,6,8-Trimethyl-7-vinyl-4-(2-vinyl-phenyl)-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-2-on (104)	179
2	Abkürzungsverzeichnis	185
3	Literatur	188

I. Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die medizinische Verwendung von Eibenextrakten wurde bereits von *G. Julius Caesar* (102-44 vor Christi Geburt) beschrieben. In vielen Kulturen war bzw. ist ihre Nutzung verbreitet, u.a. zur Behandlung von Menstruationsstörungen, Vergiftung von Pfeilspitzen, als Abortivum und auch zum rituellen Suizid.^[1] Verantwortlich für die biologische Wirkung dieser Extrakte ist eine Mischung unterschiedlicher Substanzen, von denen das cytotoxische Taxol die mit Abstand bedeutsamste ist.

Die zellwachstumshemmende Wirkung eines Rohextrakts der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, auf unterschiedliche Tumorzellen wurde im Jahr 1962 entdeckt, kurz nachdem das amerikanische National Cancer Institute ein großangelegtes Screeningprogramm zur Prüfung von Naturstoffen auf krebshemmende Wirkungen initiiert hatte.^[2] Die wirksame Komponente dieses Extrakts wurde 1967 isoliert und 1971 durch *Wani* und *Wall* charakterisiert. Sie erhielt den Namen Taxol (**1**).^[3] Als später bekannt wurde, daß diese Bezeichnung bereits in den 1930er Jahren für ein Abführmittel geschützt worden war, erwarb die Fa. *Bristol-Myers Squibb* die Rechte daran und verwendete sie für ihre Formulierung von **1**.^[4] Taxol[®] ist heute das kommerziell erfolgreichste Cytostaticum der Geschichte. Allein im Jahr 1999 wurden mehr als 1.5 Milliarden US-Dollar mit dieser Substanz umgesetzt.^[4] Als generischer Name für **1** ist heute „Paclitaxel“ allgemein akzeptiert.^[5]

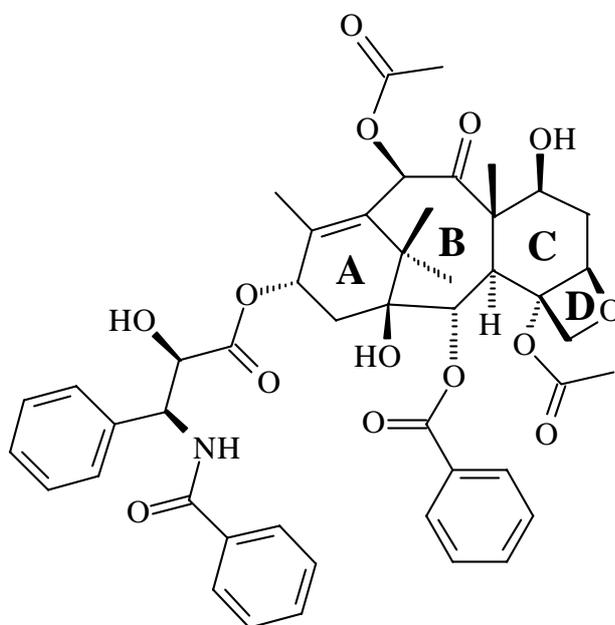


Abbildung 1: Taxol[®] (**1**)

Das Interesse für diese Verbindung stieg schlagartig, als *Horwitz et al.* 1979 den neuartigen Wirkungsmechanismus von Taxol[®] erkannten^[6] (s. Kap. 1.2). Populärwissenschaftliche Magazine,

Zeitungen und Nachrichtenmagazine befaßten sich mit der Substanz, die zu den aussichtsreichsten neuen Cytostatica gehörte.^[7]

Zur Zeit sind Taxol[®] und sein semisynthetisches Analogon Taxotere[®] (Docetaxel, s. Kap. 1.2) allein oder in Kombination mit anderen Mitteln zur Behandlung von Eierstockkrebs, Brustkrebs und unterschiedlichen Arten von Lungenkrebs zugelassen,^[4] während die Eignung zur Behandlung anderer Krebsarten wie Speiseröhrenkrebs und Gehirntumoren Gegenstand klinischer Untersuchungen ist.^[5]

1.2 Vorkommen, biologische Wirkung und Struktur-Wirkungsbeziehungen der Taxane

Die Rinde der pazifischen Eibe war anfangs die einzige Quelle für Taxol[®] (**1**). Sie wächst entlang der nordamerikanischen Pazifikküste in geringer Dichte unter hohen Nadel- und Hartholzbeständen. Der Baum erreicht im Laufe von 200 Jahren eine Höhe von ca. 12 m und eine Breite von ca. 60 cm. Aus der Rinde eines Baumes können ca. 0.33 g **1** extrahiert werden. Die Behandlung eines Krebspatienten erfordert jedoch etwa 2 g **1**^[2], so daß eine Deckung des Bedarfs aus dieser Quelle das rasche Aussterben von *Taxus brevifolia* und einer auf diesen Baum angewiesenen Eulenart zur Folge gehabt hätte.^[8] Die klinische Anwendung von Taxol[®] (**1**) wäre folglich ohne die Erschließung alternativer Quellen nicht möglich gewesen.

Die wichtigste Methode zur Herstellung größerer Mengen von **1** ist heute die Halbsynthese aus Baccatin III (**3**). Hierbei handelt es sich um ein Taxoid, das in größeren Mengen aus den (nachwachsenden) Nadeln der europäischen Eibe, *Taxus baccata*, extrahiert werden kann. Außerdem wird nach weiteren Methoden zur Gewinnung von Taxol[®] gesucht. So ist die Extraktion von (**1**) aus Zellkulturen ebenfalls möglich, aber dieses Verfahren befindet sich derzeit noch im Entwicklungsstadium. Ferner ist eine größere Zahl von Pilzen, die **1** in geringen Mengen produzieren können, bekannt geworden, v. a. *Taxomyces andreanae* und *Periconia* sp. Eine Nutzung dieser Quellen ist jedoch wirtschaftlich noch nicht sinnvoll.^[4]

Abbildung 2 zeigt die wirtschaftlich wichtigsten Vertreter der Taxan-Diterpenoide. Neben Taxol[®] (**1**) selbst und seinen Vorläufern in der Semisynthese, Baccatin III (**3**) und 10-Desacetyl-baccatin III (**4**), sind dies die ebenfalls halbsynthetisch hergestellten Derivate Taxotere (**2**), das ebenfalls zur Krebsbehandlung zugelassen ist,^[4] und die Substanz IDN 5109 (**5**). Diese wurde von der Fa. *Indena* entwickelt und von der Fa. *Bayer* erworben und befindet sich seit dem letzten Jahr in klinischen Prüfungen der Phase I. **5** hat den Vorteil, im Gegensatz zu **1** und **2**, die infundiert werden müssen, oral applizierbar zu sein.^[9] Ein weiterer cytostatisch wirksamer Vertreter der Taxane befindet sich bei der Fa. *Bristol-Myers Squibb* in der klinischen Erprobung. Es handelt sich hierbei um ein an der 7-Hydroxygruppe durch eine Methylthiomethylengruppe verethertes Derivat von Taxol[®] (**1**).^[4]

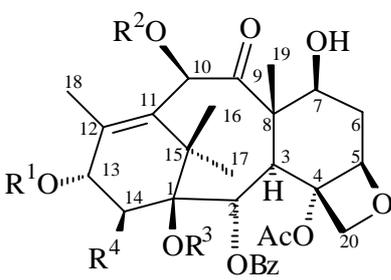
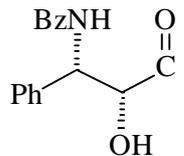
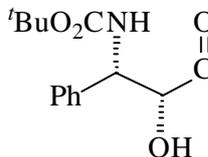
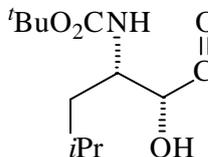
Vertreter	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
		Ac	H	H
Taxol (1)		H	H	H
Taxotere (2)	H	Ac	H	H
Baccatin III (3)	H	H	H	H
Desacetyl-Baccatin III (4)		H		
IDN 5109 (5)				

Abbildung 2: Die wirtschaftlich bedeutsamsten Vertreter der Taxane

Für die lange Verzögerung zwischen Charakterisierung und breitangelegter Untersuchung von Taxol[®] (1) war nicht nur die schlechte Verfügbarkeit der Substanz verantwortlich. Gleichzeitig sorgte auch die Annahme, es destabilisiere die das Cytoskelett bildenden Mikrotubuli wie die bereits in die Krebstherapie eingeführten *Vinca*-Alkaloide Vinblastin und Vincristin aus dem Madagaskar-Immergrün *Vinca rosea*, für den langsamen Fortgang der weiteren Forschung an dieser Substanz.^[8] Die Mikrotubuli bilden nicht nur das stabilisierende und formgebende Gerüst der Zelle, sondern nehmen durch ihre dynamischen Eigenschaften eine zentrale Funktion bei der Mitose wahr: Zu Beginn des Zellzyclus depolymerisieren die Mikrotubuli des Cytoskeletts zu Tubulin, das im späteren Verlauf der Zellteilung zur mitotischen Spindel polymerisiert. Diese ist für die Trennung und Beförderung der Schwesterchromatiden verantwortlich. *Horwitz et al.* entdeckten aber schließlich, daß Taxol[®] (1) im Gegensatz dazu die Tubulinpolymerisation katalysiert und die entstehenden Mikrotubuli stabilisiert.^[6]

1 bindet sich an die sog. β -Untereinheit des Tubulins, was eine irreversible Verschiebung des Tubulin-Mikrotubuli-Gleichgewichts zur Folge hat. Die dadurch entstehenden Mikrotubuli unterscheiden sich morphologisch von den normalen Mikrotubuli und sind funktionsunfähig. Da das gebundene Taxol[®] (1) diese Mikrotubuli stabilisiert, wird das Tubulin dem Zellzyclus entzogen. Dies macht die Zelle teilungsunfähig und führt die Apoptose, den programmierten Zelltod, herbei.^[4]

Interessanterweise weisen die durch Taxotere (2), das an die gleiche Stelle am Tubulin bindet, stabilisierten funktionslosen Mikrotubuli eine andere Struktur auf als die taxolstabilisierten.^[2]

Der Wirkungsmechanismus von Taxol[®] war zunächst einzigartig, bis 1995 durch *Bollag et al.* entdeckt wurde, daß die makrocyclischen Epothilone aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* ebenfalls die Mikrotubuli stabilisieren und dabei Taxol[®] (1) kompetitiv von seiner Bin-

dungsstelle verdrängen.^[10] Sie befinden sich ebenfalls in klinischen Untersuchungen. Im Lauf der letzten fünf Jahre wurden weitere Naturstoffe bekannt, die eine derartige Aktivität zeigen: Discodermolid aus dem Meeresschwamm *Discoderma dissoluta*^[11], das Diterpen-Glycosid Eleutherobin aus einer seltenen Korallenart der Spezies *Eleutherobia*^[12,13], die damit verwandten Sarcodictyine aus der Koralle *Sarcodictyon roseum*^[13] und schließlich das makrocyclische Laulimalid, das zuerst aus dem indonesischen Schwamm *Hyattella* sp. isoliert wurde.^[14]

Nach Bekanntwerden des Wirkungsmechanismus der Epothilone erstellten *Winkler* und *Axelsen* auf Basis konformativer Ähnlichkeiten der beiden Substanzen ein Modell des Pharmakophors von Taxol® (**1**), das in Abbildung 3 hervorgehoben ist.^[15] Es ist deutlich erkennbar, daß nicht alle Funktionalitäten für die Induktion der Tubulinpolymerisation notwendig sind. Insbesondere scheint der C-Ring keinen großen Einfluß auszuüben.

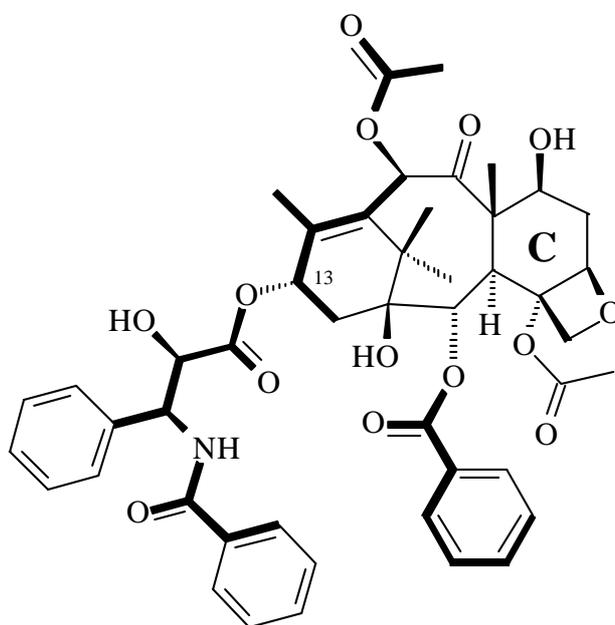


Abbildung 3: Das Pharmakophor des Taxols® (**1**) nach *Winkler* und *Axelsen*

Dieses Modell ist durch weitere Untersuchungen, die z.T. auch Eleutherobin und Discodermolid einbeziehen, im wesentlichen bestätigt worden.^[16,17,18] Lediglich *Nicolaou et al.* kommen zu dem Schluß, daß das gesamte Baccatin-Gerüst eine signifikante Funktion besitzt.^[19] Vor kurzem gelang *Kingston* und *Horwitz et al.* der Nachweis, daß die bis dahin für unabdingbar gehaltene Seitenkette an C13 entfallen kann, wenn die C2-Benzoyloxygruppe in *meta*-Stellung eine Azidgruppe trägt.^[20] In der Literatur werden unterschiedliche Ansätze beschrieben, vereinfachte, aber dennoch cytostatisch wirksame Taxoide zu synthetisieren. Bereits 1986 wurde die Synthese des stark vereinfachten, aber dennoch biologisch wirksamen Taxoids **6** veröffentlicht.^[21] Die einfachste bisher bekannte Substanz mit – wenngleich schwacher – taxolartiger biologischer Wirkung ist die synthetisch hergestellte Verbindung GS-164 (**7**), die keinerlei offensichtliche Ähnlichkeiten mehr mit **1** aufweist (Abbildung 4).^[22]

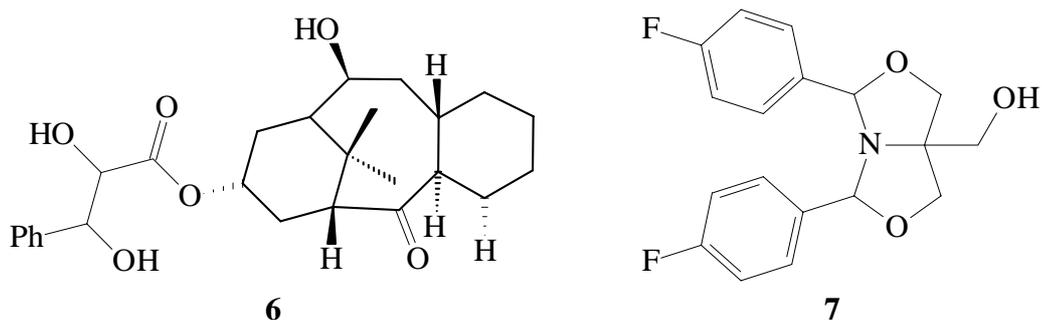


Abbildung 4: Ein vereinfachtes Taxoid (6) und eine synthetische Substanz (7) mit ähnlicher biologischer Wirkung wie Taxol® (1)

1.3 Struktur und Synthesestrategien

Nicht nur aufgrund seiner medizinischen Bedeutung, sondern auch wegen der ungewöhnlichen Strukturmerkmale und seiner hohen Komplexität fand Taxol® (1) schon früh das Interesse vieler Arbeitsgruppen.^[23] Das charakteristische Strukturmerkmal aller Taxane ist das gespannte tricyclische 6-8-6-Ringsystem mit der 1,3-Verknüpfung von A- und B-Ring. Vor allem der B-Ring ist schwierig zu schließen, da die hohe transannulare Spannung des Achtrings durch die beiden in sein Inneres gerichteten geminalen Methylgruppen an C15 noch erhöht wird. Für die Brückenkopf-Alkeneinheit an C11 gilt die *Bredtsche Regel*,^[24] nach der Brückenkopf-Doppelbindungen in fünf- und sechsgliedrigen Ringen bicyclischer Systeme nicht existenzfähig sind.

Außerdem müssen in einer Totalsynthese eine Vielzahl von Sauerstoff-Funktionalitäten unterscheidbar geschützt werden. Der D-Ring wird als Oxetan sowohl unter sauren als auch nucleophilen Bedingungen geöffnet,^[2] und die 7-Hydroxygruppe neigt unter basischen Bedingungen zur Epimerisierung.^[25]

Bislang sind sechs Totalsynthesen von Taxol® (1) veröffentlicht worden. *Holton et al.* bauten das Molekül ausgehend vom A-Ring auf („left-to-right-approach“),^[26] während *Nicolaou et al.* eine konvergente Strategie realisierten, indem sie A- und C-Ring parallel aufbauten und später verknüpften.^[8] Auch *Danishefsky et al.* verwirklichte auf Basis des enantiomerenrein erhältlichen *Wieland-Miescher-Ketons* eine konvergente Synthese,^[27] während *Wender et al.* von Pinen als Ausgangsmaterial für den A-Ring ausgingen, an den schrittweise B- und C-Ring angeknüpft wurden.^[28] *Mukaiyama et al.* beschränkten einen weiteren Weg und begannen ihre Totalsynthese mit dem B-Ring.^[29] Die letzte veröffentlichte Totalsynthese von *Kuwajima et al.* verfolgt wieder einen konvergenten Ansatz (Abbildung 5).^[30] Andere Ansätze, die bislang noch nicht zu einer veröffentlichten Totalsynthese geführt haben, sind der „right-to-left-approach“ und die doppelte *Diels-Alder-Reaktion*, bei der A-, B- und C-Ring in einem Reaktionsschritt geschlossen werden.^[23]

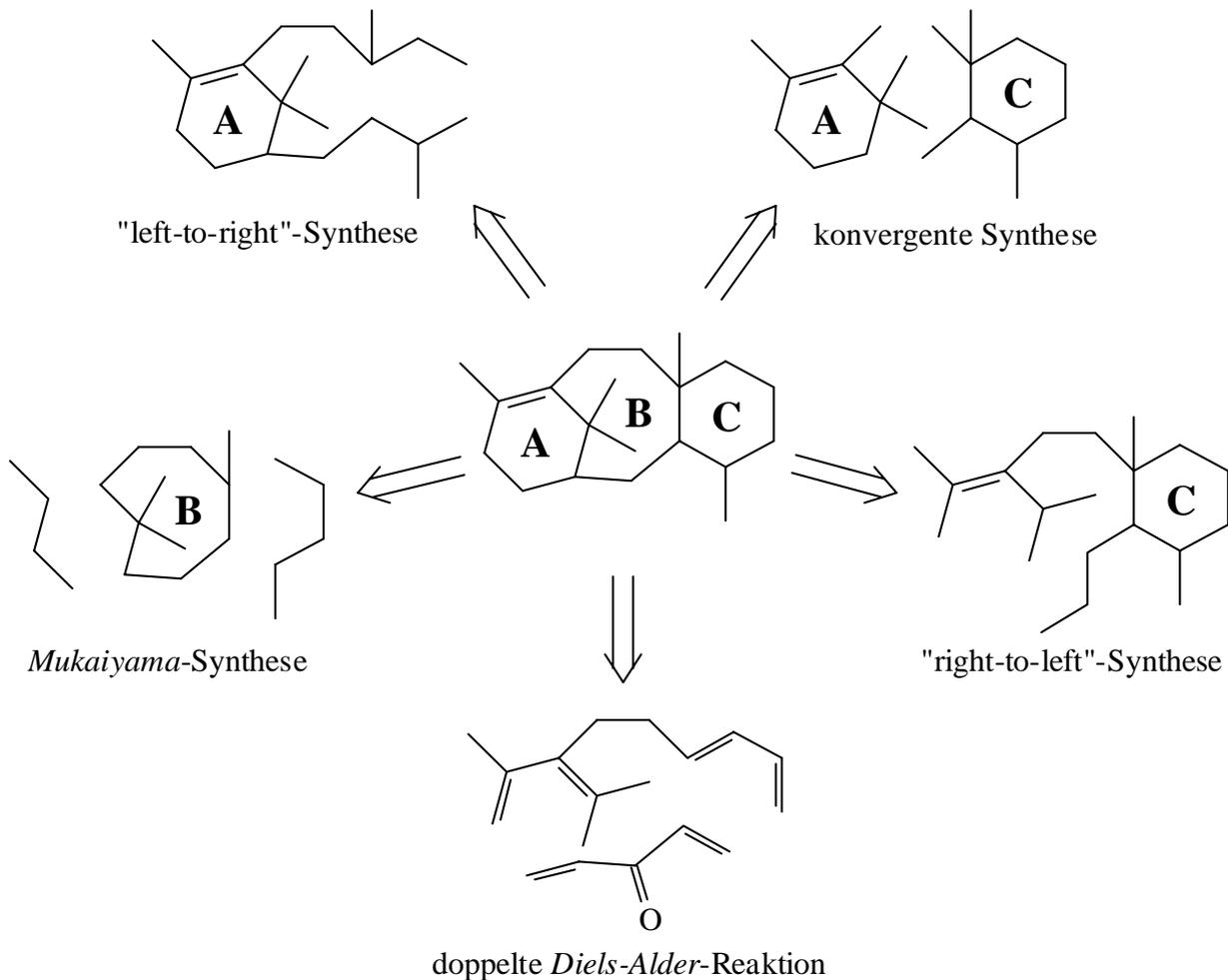


Abbildung 5: Die wesentlichen Synthesestrategien zum Aufbau des Taxangerüsts

Allgemein sollte eine konvergente Synthese wegen der geringeren Stufenzahl eine höhere Ausbeute liefern. Prinzipiell ist eine stereoselektive Synthese sinnvoll, da im allgemeinen nur ein Stereoisomer die gewünschte Wirkung aufweist und andere Isomere u. U. sogar schädlich sind, wie dies z. B. beim Thalidomid (Contergan[®]) der Fall ist.^[31] Außerdem gehen Enantiomerentrennungen immer mit mindestens 50%igem Substanzverlust einher. Eine cytostatische Wirkung läßt sich, wie bereits beschrieben, auch mit einem stark vereinfachten Taxoid erreichen. Dieser Ansatz ermöglicht nicht nur weitere Untersuchungen zur Tubulin-Taxoid-Wechselwirkung, sondern hat auch viele Vorteile in wirtschaftlicher Hinsicht, da eine Totalsynthese eines derart komplexen Moleküls im Gegensatz zu Semisynthese oder biochemischen Produktionsmethoden stets unrentabel ist.

2 Problemstellung und Syntheseplanung

Im Jahr 1986 ist von *Kende et al.*^[32] eine retrosynthetische Zerlegung des Taxangerüsts veröffentlicht worden, die zu einer konvergenten Synthese aus A- und C-Ring führt (Abbildung 6).

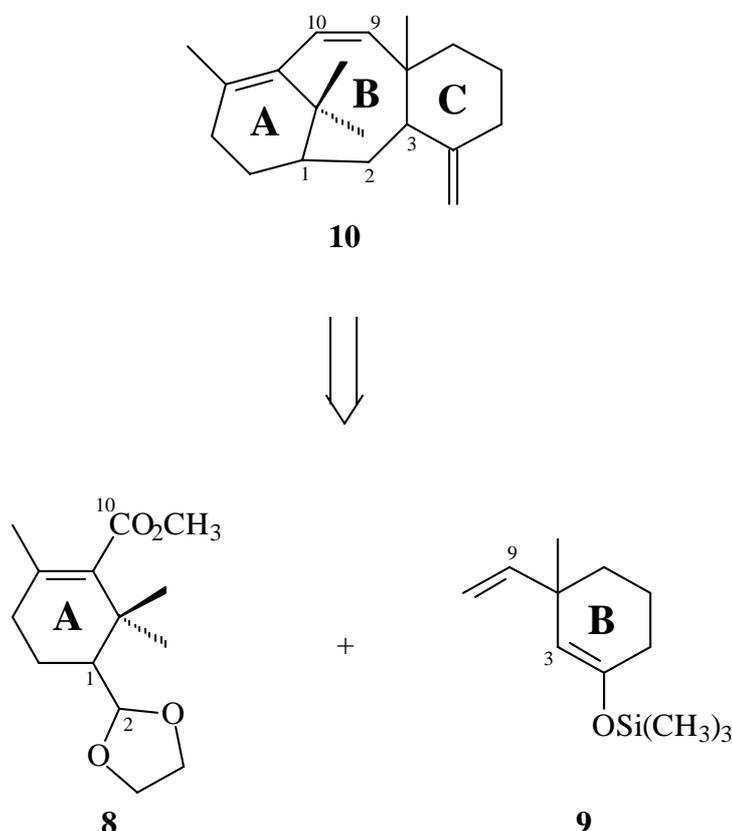


Abbildung 6: Retrosynthetische Zerlegung des Taxangerüsts nach *Kende*

Kende et al. bauten aus den Syntheseequivalenten **8** und **9** das tricyclische System **10** auf, indem A- und C-Ring zuerst durch eine *Mukaiyama*-Aldolkondensation zwischen C2 und C3 verknüpft wurden. Die 10-Estergruppe des A-Rings und die 9-Vinylgruppe des C-Rings wurden in Aldehyde umgewandelt, die für den B-Ringschluß durch *McMurry*-Kupplung genutzt wurden.^[32] Nachteil dieser Synthese waren die Erzeugung eines racemischen Produkts und das Fehlen fast aller wichtigen Funktionalitäten des Taxols[®] (**1**).

Matull hat in seiner Dissertation^[33] die hoch enantioselective Synthese des zu **8** analogen A-Ring-Vorläufers **11** beschrieben (Abbildung 7). Das stereogene Zentrum an C1 wird durch eine eigens entwickelte^[33,34] enantioselective Carbonyladditionsreaktion aufgebaut. Zur Überführung in einen für die Verknüpfung mit dem C-Ring geeigneten A-Ring muß das Acetal von **11** gespalten und der resultierende primäre Alkohol zum Aldehyd **12** oxidiert werden. An diesen Aldehyd kann dann durch eine Carbonyladdition ein geeigneter C-Ring addiert werden.

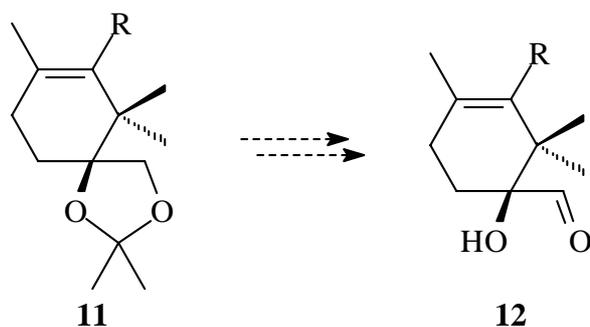


Abbildung 7: Der A-Ring-Vorläufer nach *Matull* (**11**, R = SO₂CF₃ oder CO₂CH₃) und der daraus resultierende A-Ring (**12**)

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist der stereoselektive, konvergente Aufbau eines Taxan-ABC-Gerüsts analog zur *Kende*-Retrosynthese, aufbauend auf den Vorarbeiten von *Matull* (Abbildung 8). Es soll ein vereinfachter C-Ring zum Einsatz kommen, da dessen Funktionalitäten wenig zum Pharmakophor von Taxol[®] (**1**) beitragen (vgl. oben).

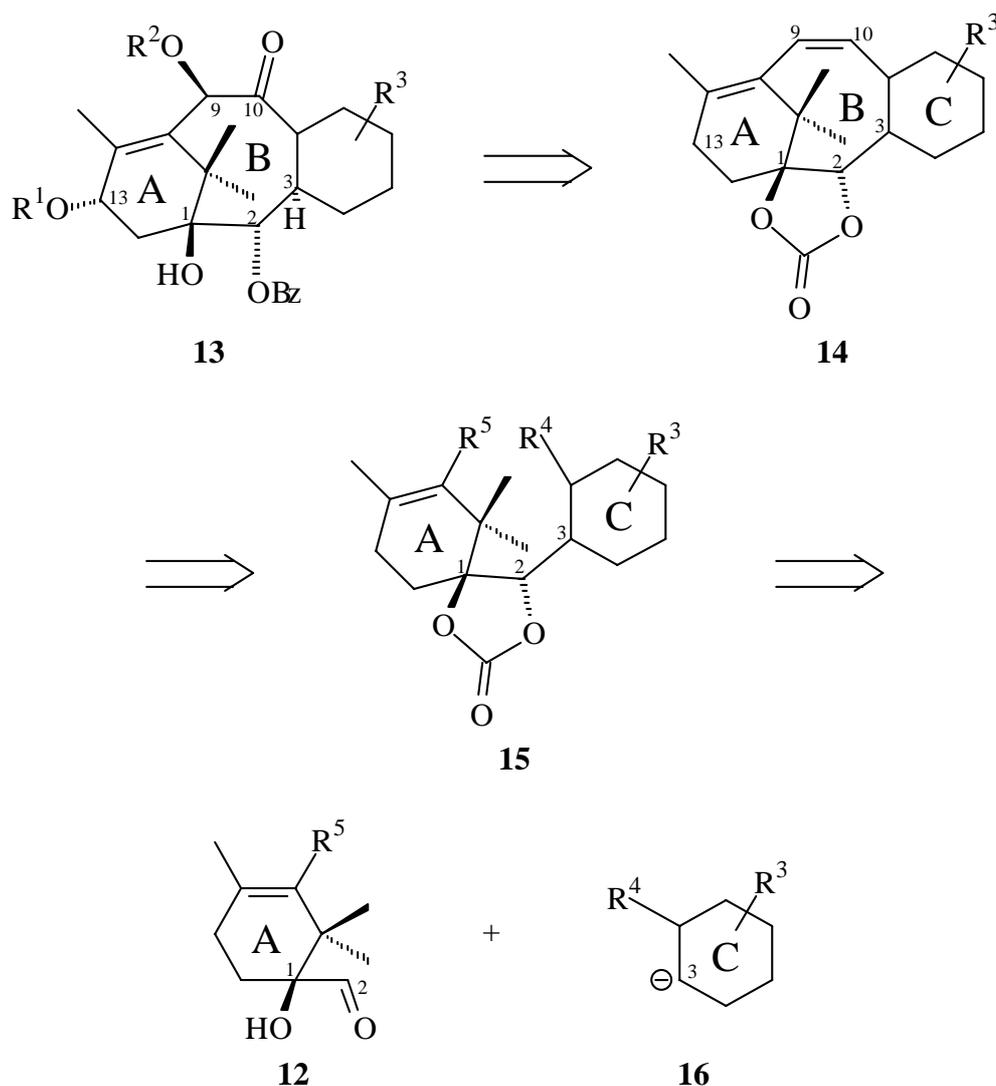


Abbildung 8: Retrosynthetische Zerlegung eines Taxoids in A- und C-Ring zur konvergenten Synthese

Die Sauerstofffunktionalitäten an C9, C10 und C13 von **13** sollten über eine Dihydroxylierung der C9-C10-Doppelbindung von **14** bzw. eine Allyloxidation von C13 zugänglich sein. Die Benzoylgruppe läßt sich durch Addition von Phenyllithium an das cyclische Carbonat von **14** einführen. Der voraussichtlich schwierige B-Ringschluß von **13** kann über unterschiedliche Methoden in Abhängigkeit von R⁴ und R⁵ versucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll der Ringschluß über eine Olefinmetathese untersucht werden (R⁴ = R⁵ = Vinyl). A- und C-Ring sollen durch Carbonyladdition zu **13** verknüpft werden. Dies kann eine *Mukaiyama*-Aldolreaktion wie bei *Kende et al.* sein, aber auch eine andere Variante der Aldoladdition oder die Addition eines metallorganischen C-Ring-Vorläufers an den A-Ring **12**. Zur Steuerung der Diastereoselektivität der Addition bietet es sich an, die inhärente stereochemische Information des A-Rings **12** zu nutzen, wahlweise durch Chelatkontrolle oder sterische Kontrolle.^[35,36]

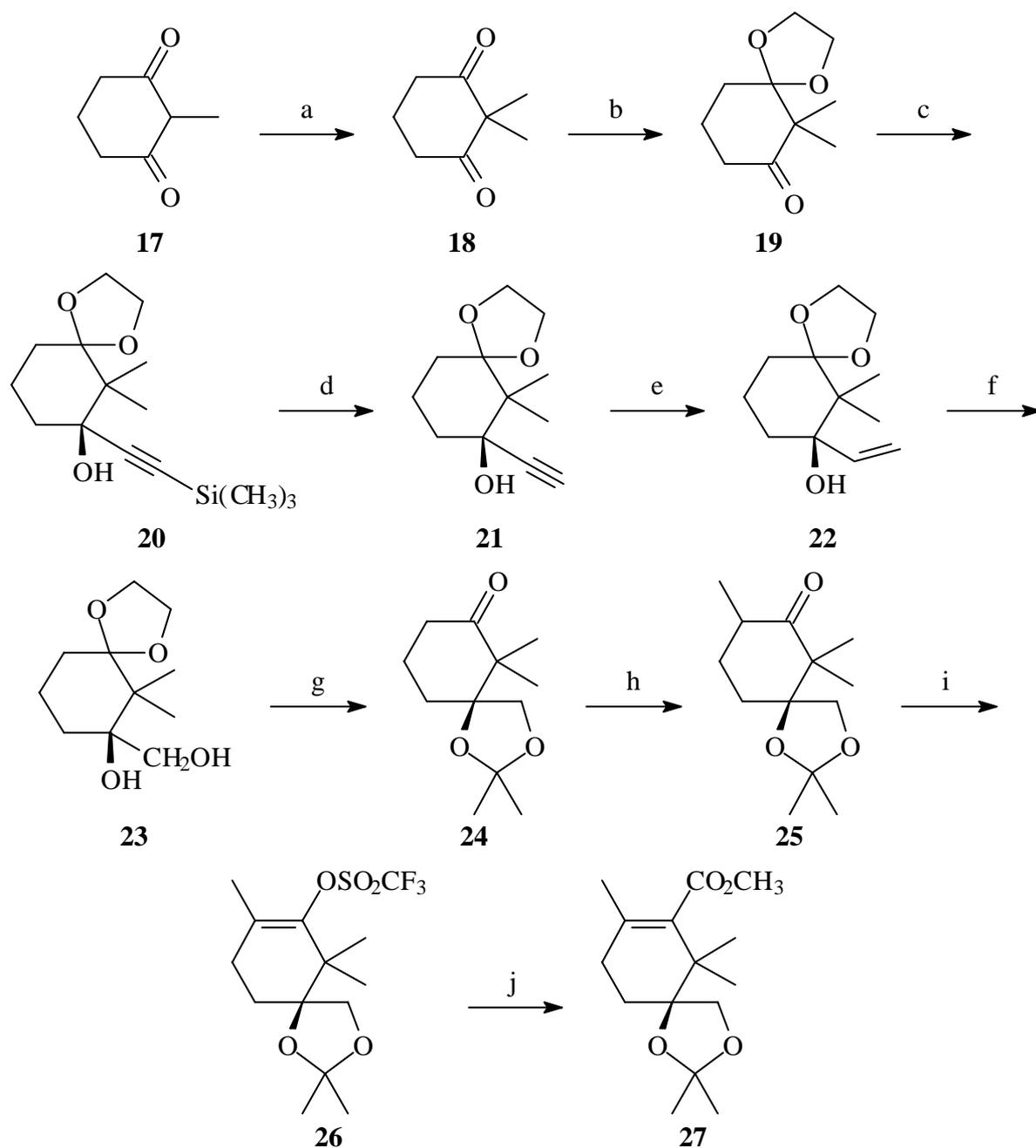
Daraus ergeben sich folgende Schwerpunkte für diese Arbeit:

1. Enantioselective Synthese eines A-Rings wie **12** aufbauend auf den Vorarbeiten von *Matull* (Kap. 3-5);
2. Synthese vereinfachter C-Ringe und deren Verknüpfung mit dem A-Ring (Kap. 6);
3. Versuche zum B-Ringschluß durch Olefinmetathese (Kap. 7).

3 Synthese eines kupplungsfähigen A-Rings über den Syntheseweg nach *Matull*

3.1 Einführung und Syntheseplanung

Matull beschreibt in seiner Dissertation^[33] die hoch enantioselektive Synthese des A-Ring-Vorläufers **27** (Schema 1).

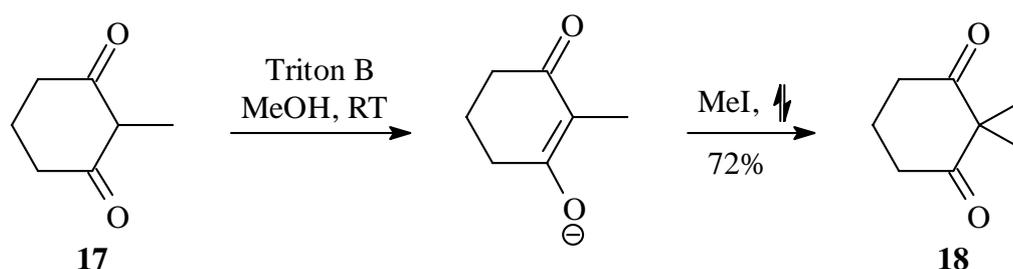


Schema 1: Darstellung des A-Ring-Vorläufers **27** nach *Matull* (a) 1. Triton B, 2. MeI, 67%; b) HO(CH₂)₂OH, HC(OEt)₃, *p*-TsOH, 61%; c) LiCCSiMe₃, (-)-DAIB ((-)-**29**), 75%, 91% *ee*; d) TBAF, 99%; e) H₂, Pd/CaCO₃, Chinolin, 99%; f) 1. O₃, 2. NaBH₄, 78%; g) Aceton, PPTS, 89%; h) 1. LDA, 2. MeI, 89%; i) LDA, PhNTf₂, DMPU, 96%; j) CO, Pd(PPh₃)₄, NEt₃, MeOH, 87%)

Der A-Ring-Vorläufer **27** ist noch nicht zur Anknüpfung eines C-Rings geeignet. Hierzu muß die als Acetonid geschützte Dioleinheit freigesetzt und zum α -Hydroxyaldehyd oxidiert werden. Die Estergruppe von **27** ermöglicht zwar den B-Ringschluß durch reduktive Kupplung (*McMurry*-Reaktion o.ä.), zur Untersuchung anderer Ringschlußmethoden, z. B. der geplanten Ringschlußmetathese, muß sie jedoch durch andere funktionelle Gruppen ersetzt werden. Der Synthese des kupplungsfähigen A-Rings wird daher ein eigenes Kapitel gewidmet, während dieses Kapitel die Übertragung der Synthese im Schema 1 bis zum Triflat **26** vom 200 mg-Maßstab in den Multi-Gramm-Maßstab beschreibt.

3.2 Synthese des Diketons 18

2,2-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (**18**) konnte nach einer Vorschrift von *Mori et al.*^[37] durch α -Methylierung des Enolats von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**17**) dargestellt werden. **18** wurde mit einer Ausbeute von 72% isoliert (*Matull* 67%, Gleichung 1).

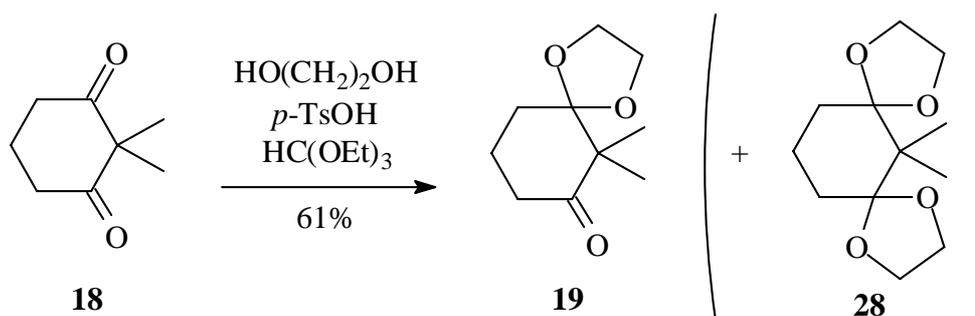


Gleichung 1

Die spektroskopischen Daten der Verbindung **18** stimmen gut mit den in der Literatur^[37] angegebenen überein.

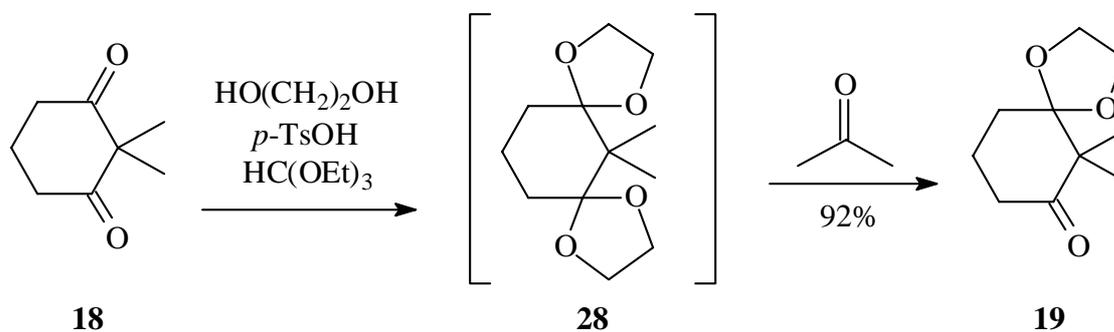
3.3 Schutz des Diketons 18 als Monoacetal 19

Matull beschreibt die Darstellung von 6,6-Dimethyl-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-on (**19**) durch säurekatalysierte Acetalisierung einer der beiden Ketogruppen von **18** mit Ethylenglycol. Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird durch Triethylorthoformiat, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, gebunden.^[33] Die beste dabei erhaltene Ausbeute ist mit 61% für eine Schutzgruppenoperation nicht befriedigend. Außerdem wird das Produkt **19** dabei stets vom Diketal **28** und nicht umgesetzten Edukt **18** begleitet (Gleichung 2).



Gleichung 2

Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde versucht, aus isoliertem Diketal **28** durch Acetalspaltung die Ausgangssubstanz **18** zurückzugewinnen. Dabei zeigte sich, daß unter den gewählten Bedingungen der erste Hydrolyseschritt zum Monoketal **19** wesentlich schneller abläuft als der zweite zum Edukt **18**. Aufbauend auf dieser Beobachtung wurde die Synthese von **19** dahingehend verändert, daß zunächst durch Einsatz eines höheren Überschusses von Ethylenglycol quantitativ das Diketal **28** erzeugt wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit einer großen Menge Aceton verdünnt, wodurch die Spaltung von **28** durch Umacetalisierung eingeleitet wurde. Zeigte die Umsatzkontrolle an, daß der erste Umacetalisierungsschritt zu **19** vollständig war, wurde die Reaktion abgebrochen. Dadurch ließ sich die Ausbeute von 61% (*Matull*) auf hervorragende 92% steigern (Gleichung 3).



Gleichung 3

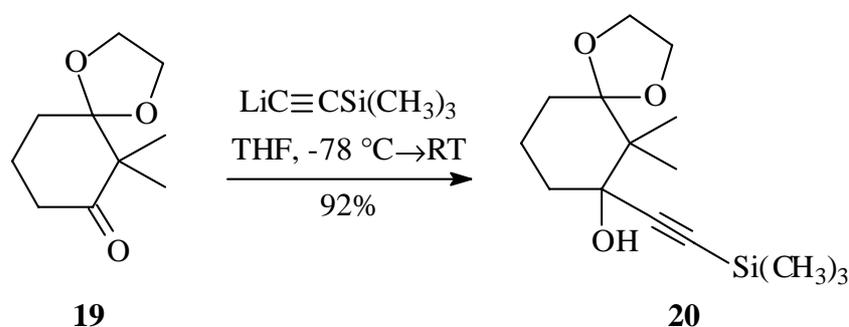
Die spektroskopischen Daten der Verbindung **19** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen^[34] überein. Das intermediär gebildete Diketal **28** wurde durch NMR-Spektroskopie und GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht. Dabei zeigt sich im ¹H-NMR-Spektrum die Anwesenheit der zweiten Ketalgruppierung durch die verdoppelte Intensität des Signals der zugehörigen Methylprotonen bei 3.9 ppm. Aufgrund der Symmetrie von **28** fallen in den NMR-Spektren die Signale der jeweils isochronen Atome zusammen. Im Massenspektrum wird der erwartete Molekülionenpeak bei $m/z = 228$ sowie die für Dioxolan-Ketale typische Fragmentierung^[38] (Basispeak bei $m/z = 99$) beobachtet.

3.4 Addition von lithiiertem Trimethylsilylacetylid an 19

3.4.1 Racemische Synthese von 20

Die nicht enantioselektive Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylid an das Keton **19** in 70%iger Ausbeute^[33] wurde von *Scharpwinkel*^[34] in Anlehnung an eine Vorschrift von *Midland*^[39] beschrieben. Die Reaktion wurde hier weiter optimiert, wobei die Ausbeute auf sehr gute 92% gesteigert werden konnte, obwohl der Überschuss des Acetylids von vier auf zwei Äquivalente verringert wurde (Gleichung 4).

Leider gelang es nicht, das vergleichsweise teure Lithiumtrimethylsilylacetylid durch den preiswerten Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex zu ersetzen; in diesem Fall konnte der Umsatz auch durch Kochen unter Rückfluß nicht über 20% laut GC gesteigert werden.

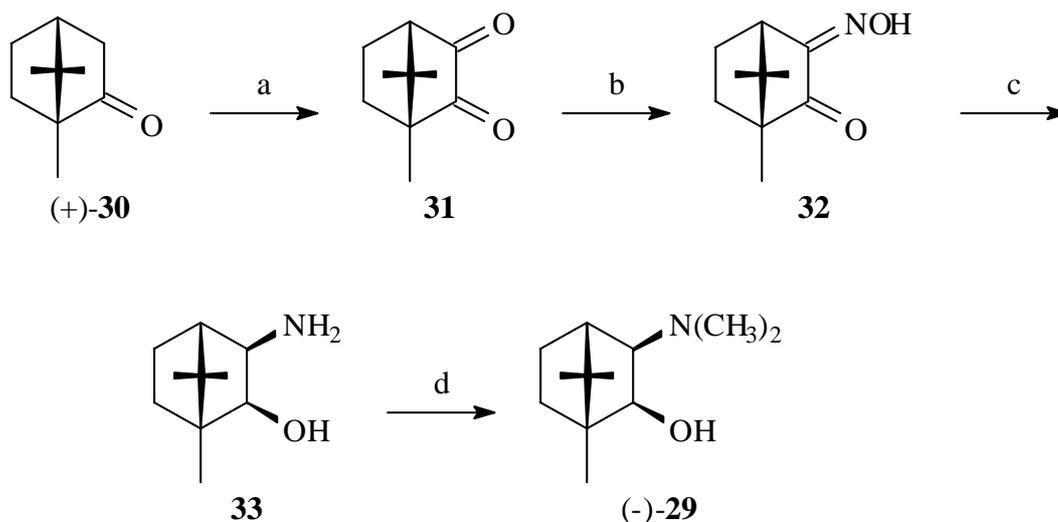


Gleichung 4

Die spektroskopischen Daten von 6,6-Dimethyl-7-(trimethylsilylethynyl)-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-ol (**20**) stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen^[34] überein.

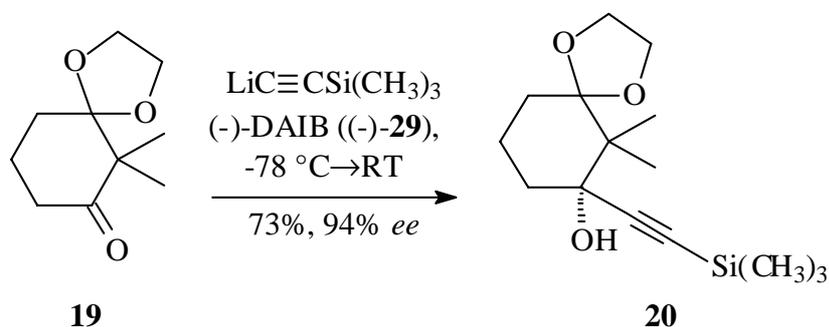
3.4.2 Asymmetrische Synthese von 20

Die enantioselektive Addition des Trimethylsilylacetylids an **19** nach *Matull* wurde durch den Einsatz einer überstöchiometrischen Menge des Liganden (+)-*cis-exo*-Dimethylaminoisoborneol ((+)-DAIB, (+)-**29**) erreicht.^[33] Die Darstellung des dazu enantiomeren (-)-DAIB ((-)-**29**) ausgehend von natürlichem (+)-Campher (**30**) zeigt Schema 2. Dieses DAIB-Enantiomer erzeugt im Produkt die umgekehrte Konfiguration gegenüber der des Taxols[®] (**1**). Wegen des hohen Preises des nichtnatürlichen (-)-Camphers ((-)-**30**), der für die Synthese von (+)-DAIB ((+)-**29**) benötigt wird, wurde (-)-**29** für die weiteren Untersuchungen verwendet.



Schema 2: Darstellung des Liganden (-)-DAIB (**29**) aus natürlichem (+)-Campher ((+)-**30**) (a) SeO_2 , Ac_2O , Rückfluß, 61%; b) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluß, 98%; c) LiAlH_4 , Rückfluß, 82%; d) CH_2O , HCO_2H , Rückfluß, 12%).

Bei der Lithiumtrimethylsilylacetylid-Addition unter den von *Matull* beschriebenen Bedingungen (mit (-)-**29**, Gleichung 5) wurde bei einer chemischen Ausbeute von 73% (*R*)-**20** ein Enantiomerenüberschuß von 94% *ee* erzielt (Lit.^[33]: 75%, 91% *ee*).

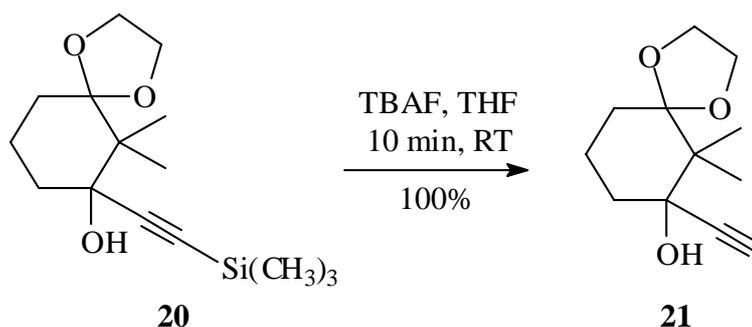


Gleichung 5

Die spektroskopischen Daten von **20** stimmen gut mit den von *Matull* beschriebenen überein.^[33]

3.5 Desilylierung von **20**

Die Silylgruppe des Addukts **20** wurde wie bei *Matull* beschrieben durch das in Tetrahydrofuran lösliche Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat entfernt (Gleichung 6).^[33] Das Produkt 7-Ethynyl-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-ol (**21**) wurde quantitativ isoliert.

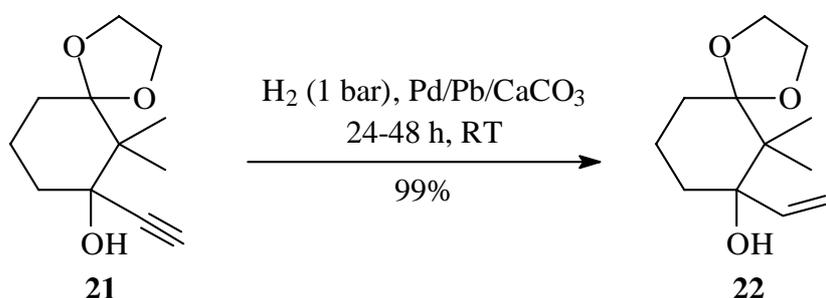


Gleichung 6

Die spektroskopischen Daten von **21** stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegeben überein.

3.6 Lindlar-Hydrierung von **21**

Die allgemein übliche Methode zur partiellen Reduktion von Dreifachbindungen zu Doppelbindungen, die *Lindlar*-Hydrierung,^[40] bedient sich eines teilweise vergifteten Palladiumkatalysators. Das von *Matull* zur Vergiftung verwendete Chinolin führte zur schnellen Hydrierung bei Raumtemperatur. Jedoch mußte dabei der Verlauf der Reaktion überwacht werden, damit es nicht zur Überhydrierung, d. h. Bildung eines Alkans, kam. Außerdem mußte das Chinolin nach der Reaktion chromatographisch abgetrennt werden.^[33] Aus diesem Grund wurde stattdessen der etwas weniger aktive, mit Blei vergiftete *Lindlar*-Katalysator auf Calciumcarbonat als Trägermaterial eingesetzt. Dieser führte nicht zur Überhydrierung (Gleichung 7). Auch ließ er sich durch einfache Filtration abtrennen. Bei großen Ansätzen konnte die eingesetzte Menge von 5 mol% auf 0.5-1 mol% Palladium verringert werden. Das Produkt 6,6-Dimethyl-7-vinyl-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-ol (**22**) konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

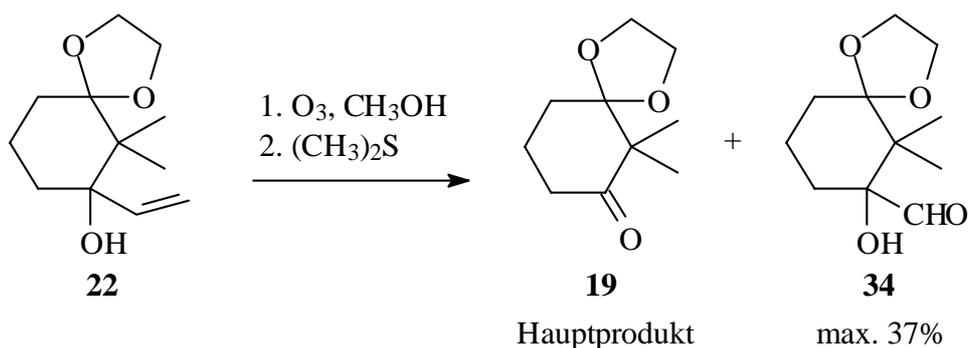


Gleichung 7

Die spektroskopischen Daten des Alkens **22** korrelieren sehr gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen.

3.7 Ozonolyse von **22**

Die oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung von **22** erwies sich bereits in den Untersuchungen von *Matull* als sehr schwierig. Weder Dihydroxylierung mit folgender Glycolspaltung noch die klassische Ozonolyse erwiesen sich als geeignet. Bei der Ozonolyse kam es – selbst wenn die tertiäre Alkoholfunktion vorher durch Silylierung geschützt worden war – hauptsächlich zur Bildung des Ketons **19** anstelle des erwünschten Aldehyds **34** (Gleichung 8). Die Reaktion war zudem nicht gut reproduzierbar.^[33]



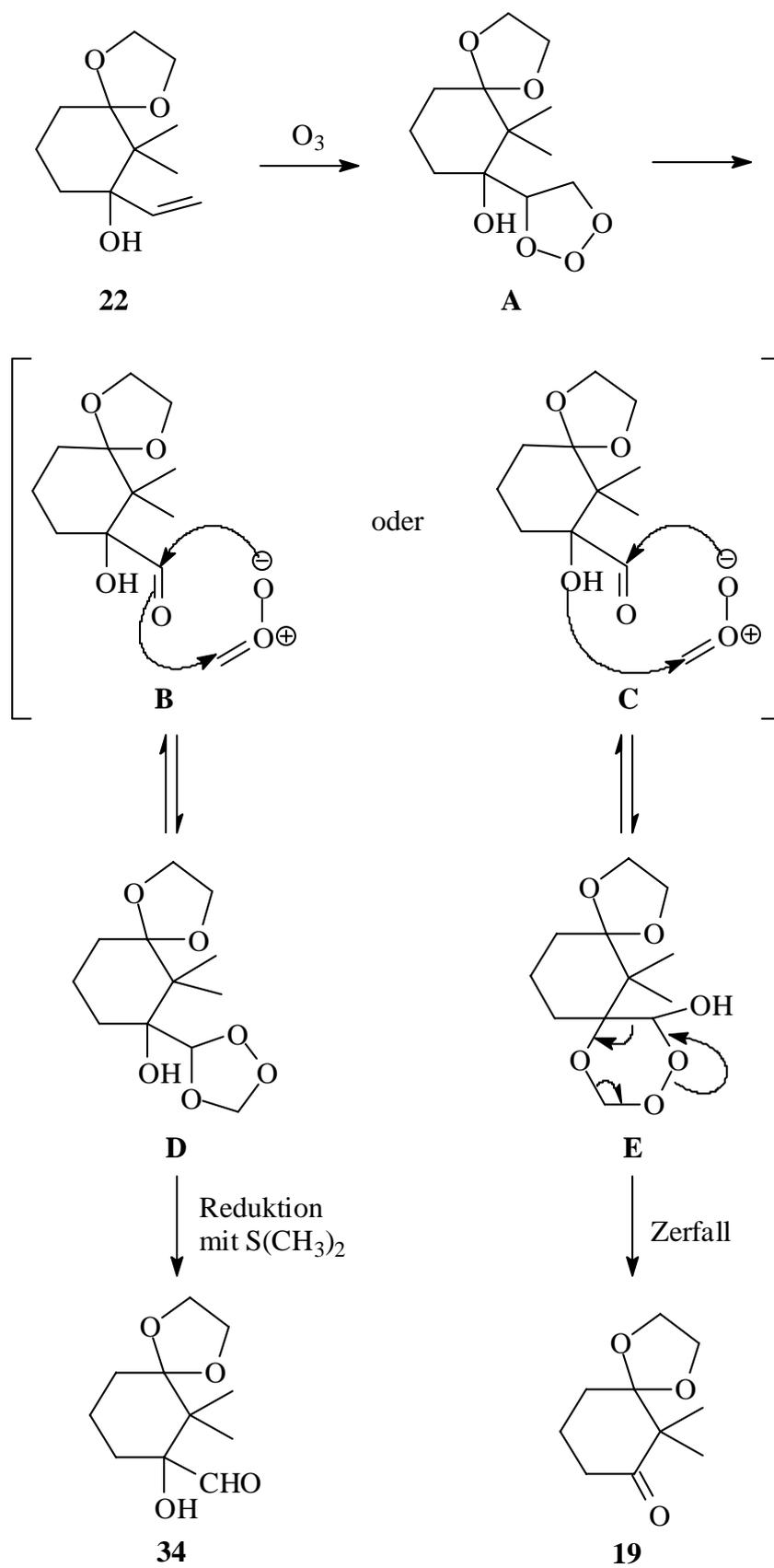
Gleichung 8

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liefert die gelegentlich bei Allylalkoholen mit der „normalen“ Ozonolyse konkurrierende anomale Ozonolyse.^[33] Ein denkbarer Mechanismus hierfür wurde von *DeNinno* formuliert (Schema 3).^[41]

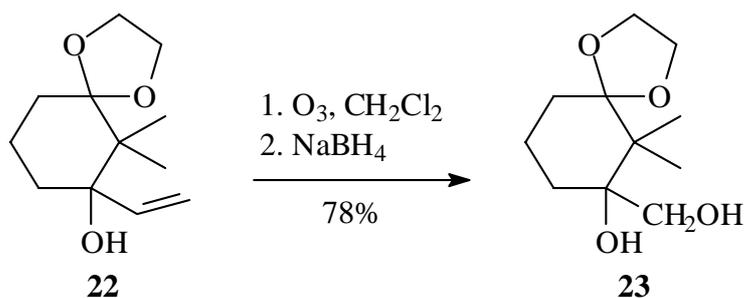
Zunächst zerfällt das Primärozonid **A** wie vom „normalen“ *Criegee*-Mechanismus^[42] bekannt in Aldehyd und Carbonyloxid. Diese rekombinieren entweder über **B** zum erwarteten Sekundärozonid **D** oder aber über **C** unter Beteiligung des Alkohols anstelle der Aldehydfunktion zum Hydroxytrioxacyclohexanderivat **C**, dessen irreversibler Zerfall schließlich das Keton **19** anstelle des gewünschten Produkts **34** ergibt.

Matull vermutet, daß das Sekundärozonid **D** über einen Gleichgewichtsprozeß wieder zu **B/C** zerfällt, während **E** irreversibel zu **19** zerfällt, d. h. die anomale Reaktion deutlich schneller als die Dimethylsulfid-Reduktion des Sekundärozonids **D** zu **34** abläuft. Diese Vorstellung wurde dadurch bekräftigt, daß der Ersatz des Reduktionsmittels Dimethylsulfid durch das wesentlich reaktivere Natriumborhydrid zu einer befriedigenden Ausbeute von 78% **23** führte (Gleichung 9).^[33]

Aufgrund dieser Problematik konnte diese Reaktion nicht zufriedenstellend reproduziert werden, und die erzielten Ausbeuten an **23** lagen meist unter 50% (Lit.^[33] 78%). Nach wie vor lag zum großen Teil **19**, das Produkt der anomalen Ozonolyse, im Rohprodukt vor. Um eine möglichst schnelle Reduktion des Sekundärozonids zu gewährleisten, wurde Fettrot 7B als Endpunktsindikator nach *Veysoglu et al.*^[43] zugesetzt, das sich durch Oxidation entfärben sollte, sobald ein Ozonüberschuß in der Lösung vorlag, d. h. das Substrat vollständig ozoniert war.



Schema 3: Mechanismus der anomalen Ozonolyse



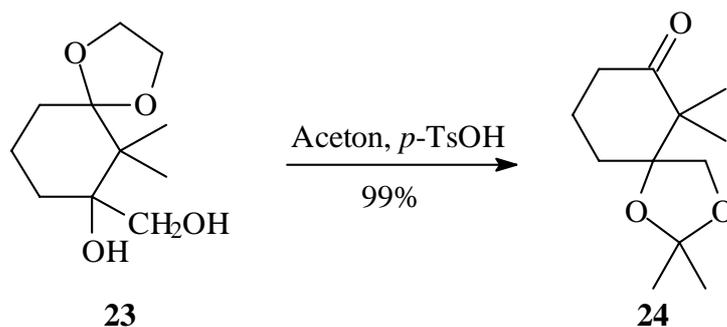
Gleichung 9

Trotzdem gelang es nicht, reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Versuche, die Reaktionstemperatur zu variieren, zeigten bei höheren Temperaturen (bis 0°C) eine starke Bevorzugung der anomalen Ozonolyse, bei tieferer Temperatur (-95°C) wurde ein unvollständiger Umsatz beobachtet. Den größten Einfluß auf die Produktverteilung zeigte die Ansatzgröße. Es war nicht möglich, größere Mengen als etwa 1 g des Edukts zu ozonolysieren, da die apparativen Bedingungen es nicht erlaubten, hinreichend große Ozonmengen in vertretbar kurzer Zeit in die Lösung einzubringen, ohne erhebliche Ausbeuteverluste durch die anomale Ozonolyse hinzunehmen. Auch der Versuch, eine vorbereitete Ozonlösung mit dem Substrat zu versetzen, um eine genau definierte Reaktionszeit einzuhalten bzw. eine definierte Ozonmenge vorzulegen, erbrachte keine besseren Ergebnisse. Schließlich konnte durch sehr präzise Kontrolle der Bedingungen und Begrenzung der Ansatzgröße eine reproduzierbare Ausbeute von 59% **23** erzielt werden.

Die spektroskopischen Daten von 7-(Hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-ol (**23**) korrelieren gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen.

3.8 Schutz des Diols und Freisetzung des Ketons an **23**

Um eine weitere Funktionalisierung der „Nordseite“ des A-Rings zu ermöglichen, wurde die Ketalfunktion von **23** nach *Matull* durch sauer katalysierte Umacetalisierung mit Aceton geschützt. Dabei wurde zugleich die Diolfunktion als Acetonid geschützt. Dies gelang mit einer sehr guten Ausbeute von 99% (Gleichung 10).

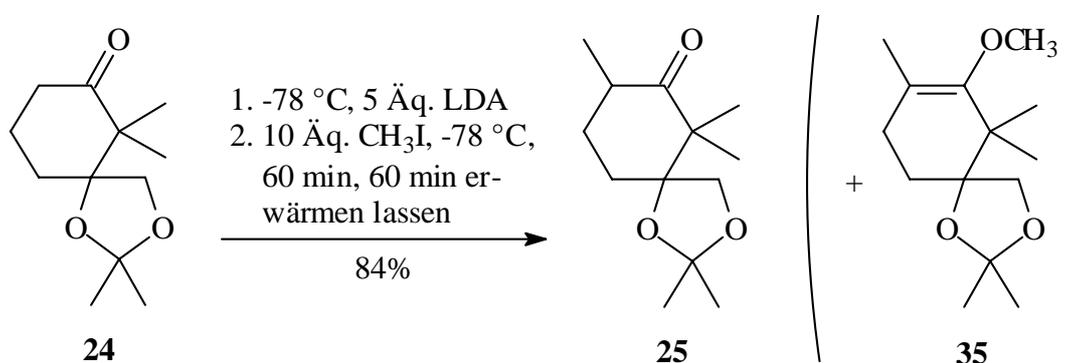


Gleichung 10

Die spektroskopischen Daten von 2,2,6,6-Tetramethyl-1,3-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-on (**24**) stimmen sehr gut mit den Literaturdaten^[33] überein.

3.9 α -Methylierung von **24**

Die von *Matull* beschriebene α -Methylierung des Ketons **24** durch Enolalkylierung^[33] (Gleichung 11) war anfangs schwer reproduzierbar; es wurde hauptsächlich die nicht umgesetzte Ausgangssubstanz **24** reisoliert. Der Versuch, durch erhöhte Mengen an Methyljodid, verlängerte Reaktionszeiten und/oder Zusatz des kationensolvatisierenden DMPU als Cosolvens den Umsatz zu verbessern, führte bei ansonsten unveränderter Versuchsdurchführung zu einem offensichtlich doppelt methylierten Produkt (**35**). Dieser durch zusätzliche *O*-Alkylierung entstandene Methylvinylether konnte durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden. Durch Einsatz eines großen Überschusses an Base und Alkylierungsmittel und unter Einhaltung eines genauen Zeit- und Temperaturprogramms wurden schließlich Bedingungen gefunden, unter denen nur die *C*-Alkylierung beobachtet werden konnte. Dabei konnte eine gute Ausbeute von 84% (Lit.^[33] 89%) erzielt werden. **35** entstand nicht in nennenswertem Ausmaß.



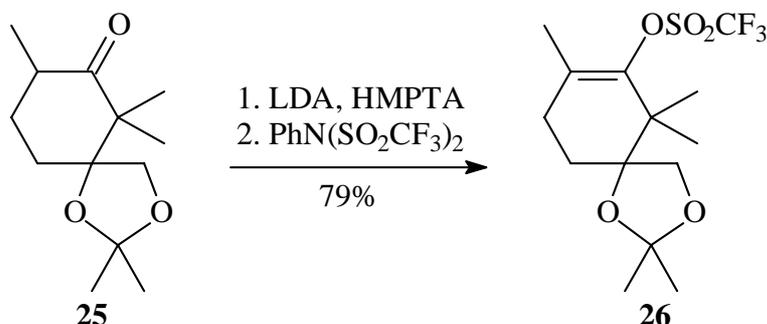
Gleichung 11

Die spektroskopischen Daten von 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-on (**25**) stimmen gut mit den von *Matull*^[33] angegebenen überein.

3.10 Umsetzung von **25** zu einem Enoltriflat

Die Überführung des Ketons **25** in das entsprechende Enoltriflat **26** gelang in guter Ausbeute von 79%. Zunächst wurde mittels LDA das Enolat gebildet und dieses dann am Sauerstoffatom mit *Bis*-(trifluormethansulfonyl)-anilin sulfonyliert (Gleichung 12). Der Zusatz eines stark kationensolvatisierenden Cosolvens war notwendig, um vollständigen Umsatz zu erreichen^[33] (vgl.

Lit.^[44]). In Anlehnung an die von *Matull* beschriebene Vorschrift wurde das dort verwendete DMPU durch das wirksamere HMPTA ersetzt, da dieses in wesentlich geringeren Mengen eingesetzt werden konnte. Die von *Matull* erzielte Ausbeute von 96% konnte in größeren Ansätzen nicht erreicht werden, was vermutlich daran liegt, daß die homogene Einhaltung der Reaktionstemperatur von -78°C bei großen Lösungsvolumina nicht gewährleistet war, da die apparativen Voraussetzungen hier keine genauere Kontrolle ermöglichten.

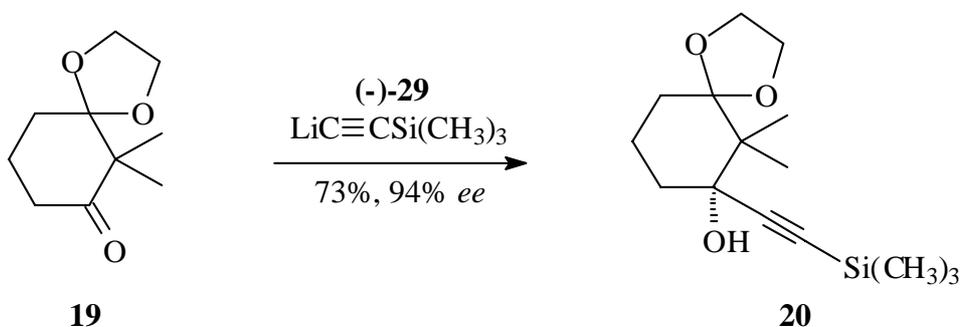


Gleichung 12

Die spektroskopischen Daten des Triflats **26** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein.^[33]

3.11 Zusammenfassung und Ausblick

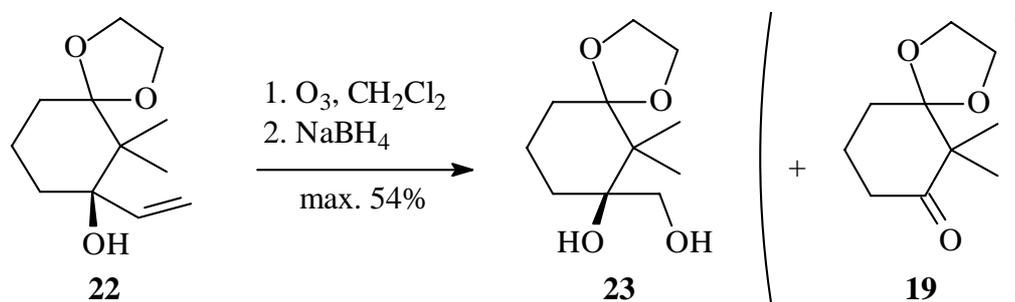
Das Ziel der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen war die Synthese eines variabel verwendbaren Vorläufers für einen A-Ring der Taxane auf Basis der Vorarbeiten von *Matull*.^[33] Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist die enantioselektive Addition von lithiiertem Trimethylsilylacetylen an das cyclische Keton **19** in Gegenwart des chiralen Liganden (-)-DAIB (**29**), die mit hervorragender Enantioselektivität reproduziert werden konnte (Gleichung 13).



Gleichung 13

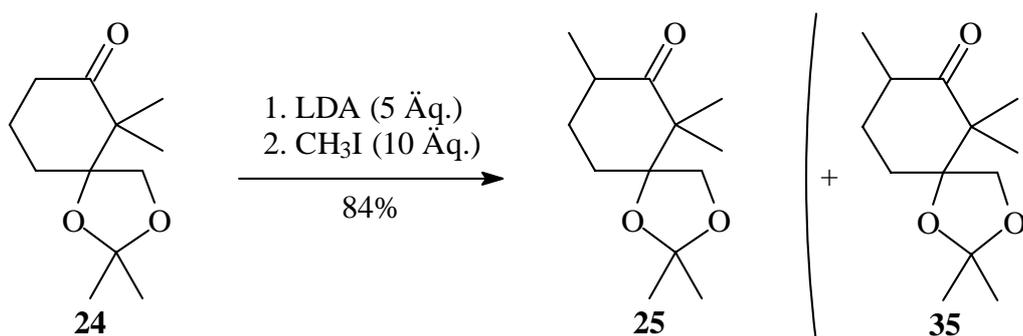
Ein wesentliches Ziel war die Maßstabsvergrößerung, um ausreichende Mengen des A-Ring-Vorläufers für die geplanten Folgeuntersuchungen herstellen zu können. Hier erwies sich die

Ozonolyse des Allylkohols **22** als problematisch. Mit steigender Ansatzgröße dominierte die anomale Ozonolyse zum unerwünschten Keton **19** zunehmend gegenüber dem erwünschten Reaktionsverlauf zum Diol **23** (Gleichung 14).



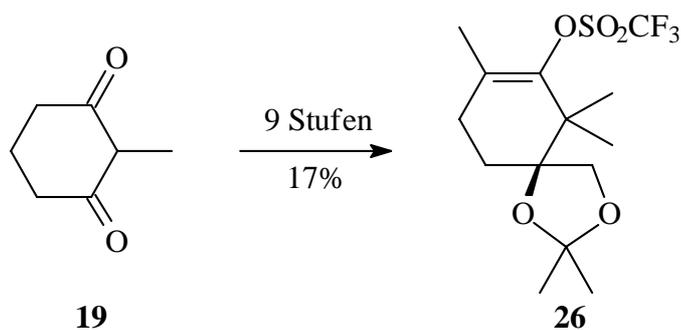
Gleichung 14

Ebenfalls schwierig war die Enolatalkylierung des Ketons **24** (Gleichung 15). Dieses Problem konnte dadurch gelöst werden, daß mit einem großen Überschuß an Base und Alkylierungsmittel gearbeitet wurde. Die Reaktion mußte ferner unter streng kontrollierten Temperaturbedingungen durchgeführt werden, um einen zweiten, unerwünschten Alkylierungsschritt am Sauerstoff unter Bildung des Enolethers **35** zu vermeiden.



Gleichung 15

Insgesamt konnte das Triflat **26** als A-Ring-Vorläufer in neun Schritten hoch enantioselektiv mit einer Gesamtausbeute von 17% hergestellt werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 82% pro Reaktionsschritt (Gleichung 16).



Gleichung 16

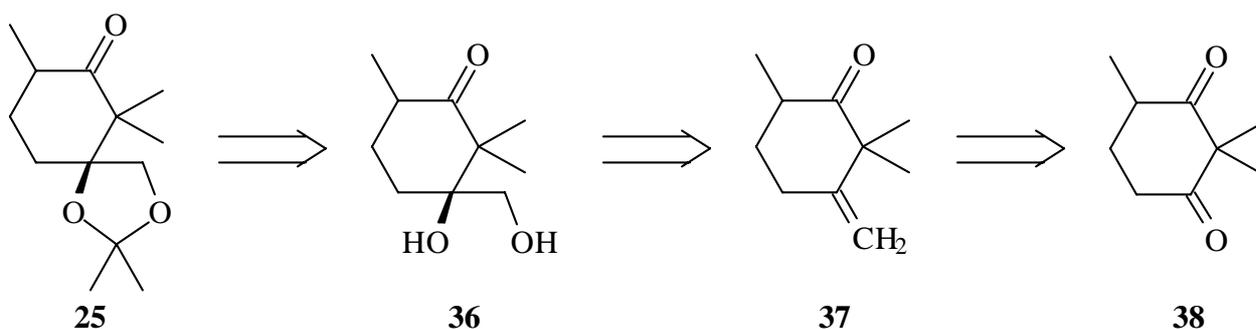
Aufgrund der o. g. Schwierigkeiten bei der Maßstabsvergrößerung dieser Reaktionssequenz waren größere Mengen des Triflats **26** auf diesem Wege nicht zugänglich. Um die geplanten weiteren Untersuchungen am **26** und dessen Folgeprodukten zu ermöglichen, wurde ein alternativer Syntheseweg erarbeitet, der im folgenden Kapitel beschrieben wird.

4 Alternativer Darstellungsweg zum A-Ring

4.1 Vorüberlegungen und Syntheseplanung

Ein Syntheseweg, der die kritische Ozonolysereaktion des Allylalkohols **22** umgehen soll, muß entweder ein anderes Nucleophil als Trimethylsilylacetylid enantioselektiv an das cyclische Keton **19** addieren oder einen anderen Weg zum Aufbau des stereogenen Zentrums beschreiten. Da bereits *Matull* gezeigt hat,^[33] daß eine hohe Enantioselektivität der Carbonyladdition nur mit einem schlanken Nucleophil wie Trimethylsilylacetylid erreicht werden kann, und nach *Prunet et al.* die Addition einer Cyanidgruppe ebenfalls nicht mit hoher Stereoselektivität möglich ist,^[45,46] erscheint der zweite Ansatz erfolgversprechender.

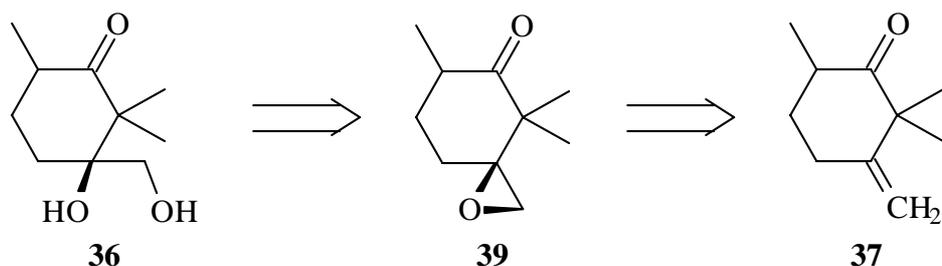
Auf Basis der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless*, die in den letzten Jahren zu einer unkomplizierten Synthesemethode mit großer Anwendungsbreite ausgearbeitet worden ist,^[47] erscheint die in Schema 4 dargestellte retrosynthetische Zerlegung des A-Rings plausibel.



Schema 4: Retrosynthetische Analyse des A-Ring-Vorläufers mit der asymmetrischen Dihydroxylierung als Schlüsselschritt

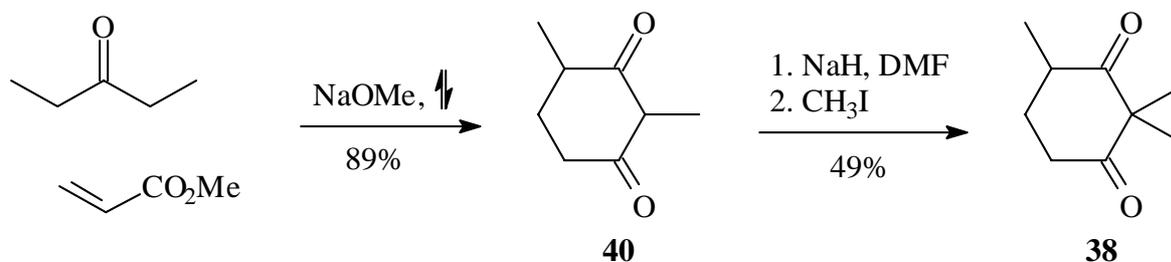
Diese Sequenz ersetzt die Synthese nach *Matull* bis auf eine Stufe – die Synthese des Triflats **26** – und verkürzt den Syntheseweg dabei um drei Schritte. **38** muß selektiv an der sterisch weniger abgeschirmten Carbonylgruppe zu **37** olefiniert werden, wozu die *Wittig*- bzw. *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung und die *Tebbe*-^[48] bzw. die *Lombardo*-Methylenierung^[49] untersucht werden sollten. Das erhaltene Alken sollte dann unter den *Sharpless*-Bedingungen^[47] stereoselektiv zu **36** dihydroxyliert werden. Das dadurch erhaltene Diastereomergemisch sollte durch Schutz des Diols als Acetonid in **25** überführt werden, das anschließend in das Enoltriflat **26** überführt werden kann.

Sollte sich die asymmetrische Dihydroxylierung als ungeeignet erweisen, könnte stattdessen auch die enantioselektive Epoxidierung der Doppelbindung nach *Jacobsen*, gefolgt von saurer oder basischer Epoxidöffnung, untersucht werden^[50] (Schema 5). Damit stehen für den Schlüsselschritt – die Umsetzung von **37** zu **36** – zwei unterschiedliche, voneinander unabhängige Alternativen zur Auswahl.

Schema 5: *Jacobsen*-Epoxidierung als Schlüsselschritt

4.2 Synthese des Diketons 38

Die Synthese der Ausgangssubstanz 2,2,6-Trimethylcyclohexan-1,3-dion (**38**) ist sowohl von *Hargreaves et al.*^[51] als auch von *Miller und Ray*^[52] beschrieben worden. Die neuere Synthese von *Miller und Ray* ist kürzer, verwendet wesentlich preisgünstigere Ausgangsmaterialien und kann problemlos in großen Ansätzen durchgeführt werden. Zunächst wurde dabei 2,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**40**) hergestellt, indem 3-Pentanon einer Ein-Topf-Reaktion aus Esterkondensation und *Michael*-Addition mit Methylacrylat unterworfen wurde. Das Produkt **40** wurde in sehr guter Ausbeute von 89% erhalten und ohne weitere Reinigung in einem zweiten Schritt durch Enolatalkylierung mit Methyljodid zu **38** methyliert (Gleichung 17). Nach destillativer Reinigung wurde **38** in 49%iger Ausbeute (Lit.^[52]: 58%, allerdings ohne Destillation) erhalten.



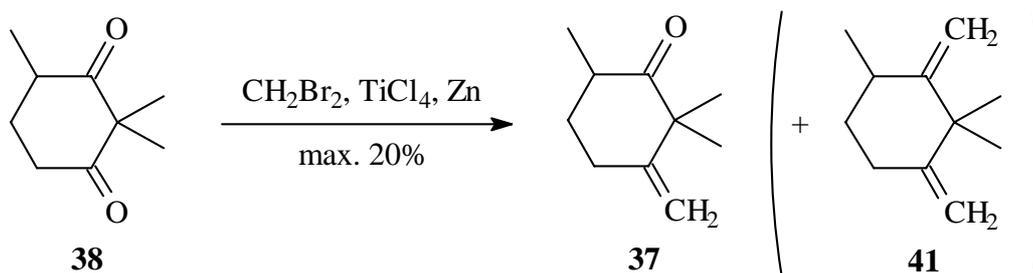
Gleichung 17

Die spektroskopischen Daten von **40** und **38** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein.^[34,51,52,53]

4.3 Untersuchungen zur Olefinierung von 38

4.3.1 Versuch zur Lombardo-Methylenierung

Die sterisch weniger abgeschirmte Carbonylfunktion des 2,2,6-Trimethylcyclohexan-1,3-dions (**38**) sollte durch Carbonylolefinierung in eine Methylengruppe überführt werden. Da befürchtet wurde, daß die sterische Hinderung durch die geminale Dimethylgruppe eine Reaktion mit dem voluminösen *Wittig*-Reagens Triphenylphosphoniummethylid behindern würde, wurde zunächst das *Lombardo*-Reagens eingesetzt (Gleichung 18).^[49] Das *Lombardo*-Reagens ist ein Titan-Carben-Komplex, der *in situ* aus Methylenbromid, aktiviertem Zink und Titan(IV)chlorid hergestellt wird. Die *Lombardo*-Olefinierung führte jedoch zu einem sehr komplexen Produktgemisch, das laut GC/MS-Kopplung höchstens 20% des gewünschten Produktes **37** enthielt. Außerdem konnte das Produkt der doppelten Olefinierung **41** zu ca. 5% wahrscheinlich gemacht werden, daneben das nicht umgesetzt Edukt **38** und ein Isomer von **37** zu je etwa 10%. Dazu lag eine Vielzahl von Nebenprodukten im Reaktionsgemisch vor, die nicht identifiziert werden konnten. Folglich wurde von dem verwandten, noch reaktiveren *Tebbe*-Reagens^[48] eine noch geringere Selektivität zugunsten der sterisch leichter zugänglichen Carbonylgruppe erwartet. Daher wurde die weitere Untersuchung dieser Reaktion zurückgestellt und die *Wittig*-Olefinierung geprüft.

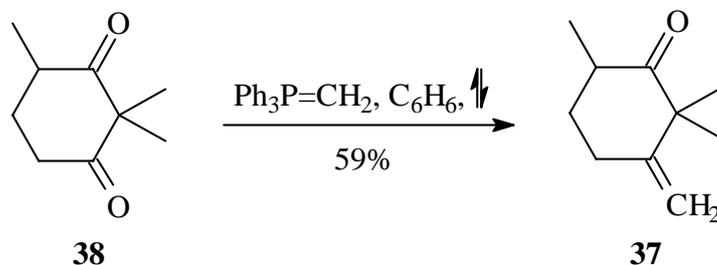


Gleichung 18

4.3.2 Wittig-Olefinierung

Unter den Standardbedingungen der *Wittig*-Reaktion für sterisch gehinderte Ketone^[54] – Bildung des Ylids aus Triphenylphosphoniumbromid mittels Kalium-*tert*-Butanolat in Dimethylsulfoxid und anschließendem Erhitzen mit der Ketoverbindung – konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Der Wechsel zu Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und *n*-Butyllithium als darin gut löslicher Base ergab eine deutliche Verbesserung des Umsatzes. Eine Vervollständigung wurde aber erst in Toluol erreicht. Da sich dieses destillativ wegen des hohen Siedepunktes nicht vollständig vom flüchtigen Produkt abtrennen ließ, wurde schließlich Benzol als Reaktionsmedium gewählt (Gleichung 19). Die isolierte Ausbeute betrug 59% 2,2,6-Trimethyl-3-methylcyclohexanon (**37**). Neben der Flüchtigkeit von **37** sind gewisse Ausbeuteverluste wahrscheinlich darauf

zurückzuführen, daß das ausfallende Triphenylphosphinoxid Anteile des Produkts einschließt. Um dieses Problem zu umgehen, wurden Versuche zur Olefinierung mit Phosphonsäurederivaten unternommen, die im Gegensatz zu Triphenylphosphin wasserlösliche, d. h. extrahierbare Nebenprodukte bilden (s. nächstes Kap. 4.3.3).

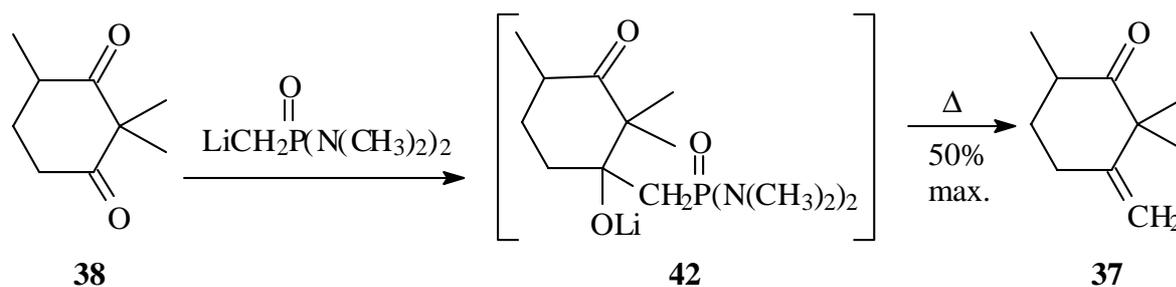


Gleichung 19

Die Umsetzung konnte vor allem NMR-spektroskopisch belegt werden: Im ^1H -NMR-Spektrum erzeugen die Methylenprotonen der olefinischen Doppelbindung ein Multiplett bei 4.8 ppm mit charakteristischer geminaler Kopplung. Die vinylicen Kohlenstoffatome zeigen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 108 ppm und 153 ppm. Das Massenspektrum zeigt den starken Molekülionenpeak bei $m/z = 152$. Die Summenformel wurde durch CH-Analyse abgesichert.

4.3.3 Nach Corey modifizierte Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

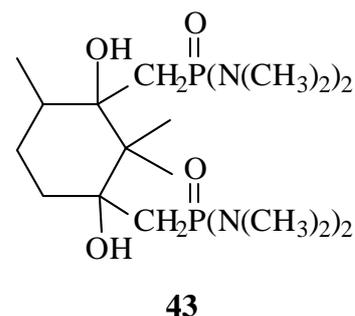
Die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung verwendet anstelle eines Triphenylphosphoniumylids ein α -ständig deprotoniertes Phosphonat, das zunächst an die Carbonylgruppe addiert und dann Phosphat eliminiert, welches im Gegensatz zu Triphenylphosphinoxid, dem Nebenprodukt der *Wittig*-Reaktion, wasserlöslich und aus der Reaktionsmischung extrahierbar ist. Diese Methode ist allerdings nicht zur Methylenierung geeignet, da sich das Reagens in diesem Falle lediglich an die Carbonylgruppe addiert, nicht jedoch eliminiert. *Corey* und *Kwiatkowski* beschreiben stattdessen den Einsatz von Alkylphosphonsäurediamiden, die auch als Methylenierungsreagentien nutzbar sind, da bei ihnen der Eliminierungsschritt leichter abläuft.^[55]



Gleichung 20

Nach dieser Methode wurde das Dion **38** mit lithiiertem Methylphosphonsäurebis(dimethylamid) umgesetzt und dann zur Eliminierung erhitzt (Gleichung 20).

Die in der Literatur^[55] beschriebenen Bedingungen führten jedoch nicht zum Erfolg. Es wurde überwiegend das Edukt **38** reisoliert, während das gewünschte Alken **37** nur als Nebenbestandteil im Rohprodukt enthalten war. Da dies darauf hindeutete, daß die Addition des lithiierten Phosphonsäurederivats an **38** nicht vollständig ablief, wurde die Reaktionszeit von einer auf sieben Stunden verlängert und das Reaktionsgemisch zum Rückfluß erhitzt. Dennoch ließ sich der Umsatz nicht über 50% steigern. In einem weiteren Versuch wurde ein dreifacher Überschuß des lithiierten Methylphosphonsäurediamids eingesetzt. Die Untersuchung des komplexen Reaktionsgemisches mittels ESI-MS zeigte jedoch, daß neben dem Monoaddukt **42** auch das Bisaddukt **43** enthalten war. Dieses war durch Reaktion des lithiierten Phosphonsäurediamids mit der zweiten, sterisch weitaus stärker abgeschirmten Carbonylgruppe gebildet worden. Ebenso ließen sich das durch Phosphateliminiierung entstandene Produkt **37**, aber auch das aus dem Bisaddukt **43** entstandene Dialken **41** wahrscheinlich machen.



Offensichtlich ist eine Differenzierung der beiden Ketogruppen mit dem schlankeren Phosphonsäurediamid wesentlich schwieriger zu erreichen als mit dem voluminösen *Wittig*-Reagens. Aufgrund der zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Auftrennung des Reaktionsgemisches und der durch Nebenreaktionen geringen Ausbeute wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt. Die Verbindung **37** wurde durch die zuvor beschriebene *Wittig*-Reaktion synthetisiert, die einen einheitlichen Reaktionsverlauf ohne die Bildung von Nebenprodukten bot.

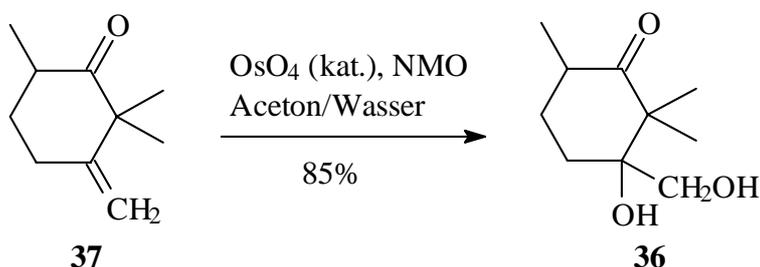
4.4 Dihydroxylierung von **37**

Zur enantioselektiven Einführung vicinaler Dirole eignen sich besonders die asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*^[47] sowie die *Jacobsen*-Epoxidierung^[50] mit anschließender Epoxidöffnung. Auf terminale Alkene wie **37** sollten beide Methoden gleichermaßen anwendbar sein, da nur eines der beiden neu zu bildenden Zentren chiral ist und die Epoxidöffnung am sterisch weniger gehinderten, also dem achiralen, erfolgen sollte.

4.4.1 *cis*-Dihydroxylierung

Das racemische Diol (*rac*-**36**) wurde zunächst zu Vergleichszwecken durch Dihydroxylierung unter Standardbedingungen^[56] dargestellt, wobei eine sehr gute Ausbeute von 85% 3-Hydroxy-

3-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**38**) erzielt wurde (Gleichung 21). **36** fiel als Diastereomere ngemisch im Verhältnis 1:1 an.



Gleichung 21

Der Versuch, zur Darstellung größerer Mengen an **36** lyophilisiertes Kaliumpermanganat nach *Ogino et al.*^[57] anstelle des toxischen Osmiumtetroxids zu verwenden, führte nur bei sehr geringem Umsatz zum erwünschten Diol **36**.

Die spektroskopischen Daten stützen den Strukturvorschlag. Im IR-Spektrum zeigt sich die starke, breite Absorptionsbande der OH-Gruppen bei 3433 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Signal der CH_2OH -Gruppe als Multiplett bei 3.5 ppm. Die Kohlenstoffatome verursachen ein Triplett bei 65 und 66 ppm bzw. 78 und 80 ppm (Diastereomere). Die Massenspektren zeigen neben dem deutlichen Molekülionenpeak bei $m/z = 186$ eine davon ausgehende Eliminierung von Wasser aus dem tertiären Alkohol, gefolgt von einer Retro-Diels-Alder-Reaktion des entstandenen Cyclohexens.

Zur asymmetrischen Reaktionsführung nach *Sharpless* (Gleichung 22) wurde zunächst das käufliche AD-Mix[®] α verwendet. Die Induktionsrichtung der Liganden lässt sich anhand des von *Sharpless et al.* beschriebenen Schemas (Abbildung 9) vorhersagen.^[47]

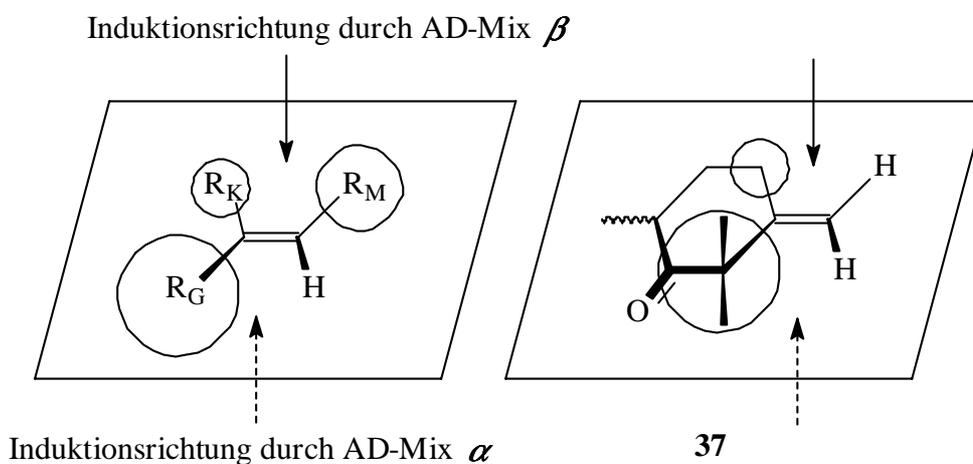


Abbildung 9: Vorhersage der Induktionsrichtung bei der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless* (R_G : großer Rest, R_M : mittelgroßer Rest, R_K : kleiner Rest)

Für das Substrat **37** sollte daher das AD-Mix[®] α die erwünschte Selektivität zeigen, auch wenn dem mittelgroßen Rest R_M des Schemas in der Verbindung **37** lediglich ein Wasserstoffatom entspricht. Der Einfluß des bereits vorhandenen stereogenen Zentrums an C6 auf die Seitenselektivität der Dihydroxylierung sollte eher gering sein, da diese Position am weitesten vom Reaktionszentrum entfernt liegt. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß durch die Einführung eines zweiten stereogenen Zentrums im Rahmen der Dihydroxylierung von **37** ein Diastereomergemisch entsteht.

Das AD-Mix[®] α enthält den aus zwei Dihydrochinin-Einheiten, die an einen Phthalazin-Grundkörper gebunden sind, bestehenden Liganden **44** ((DHQ)₂PHAL, Abbildung 10). Dieser Grundkörper erwies sich als der von den untersuchten Liganden am universellsten anwendbare. In bestimmten Fällen sind allerdings andere der in Abbildung 10 gezeigten Liganden besser geeignet.^[47] Als Cooxidans für die katalytisch eingesetzte Osmiumverbindung wird meist Kaliumhexacyanoferrat(III) verwendet.

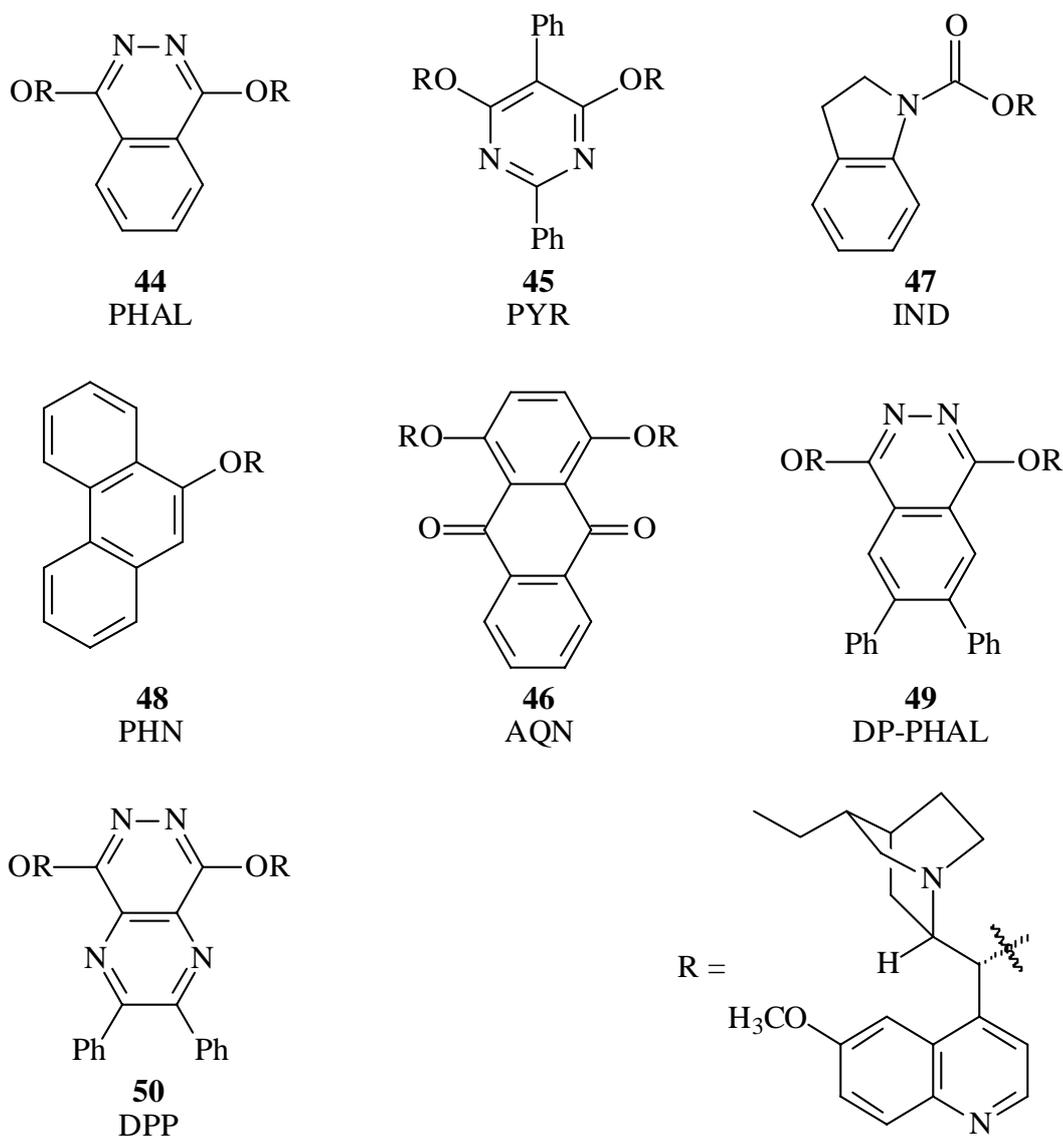
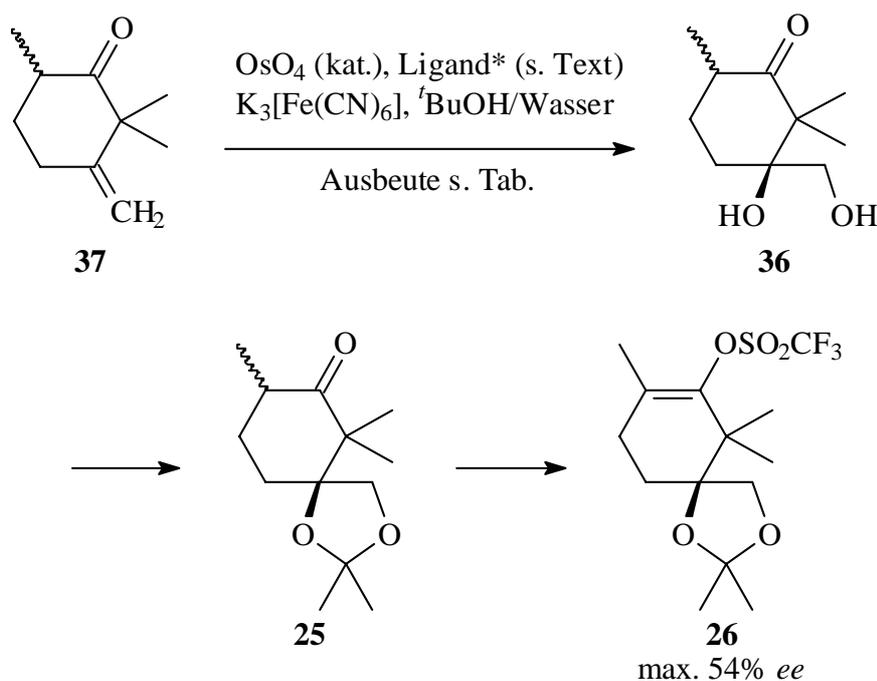


Abbildung 10: Liganden-Grundkörper und Dihydrochinin-Substituent zur asymmetrischen Dihydroxylierung

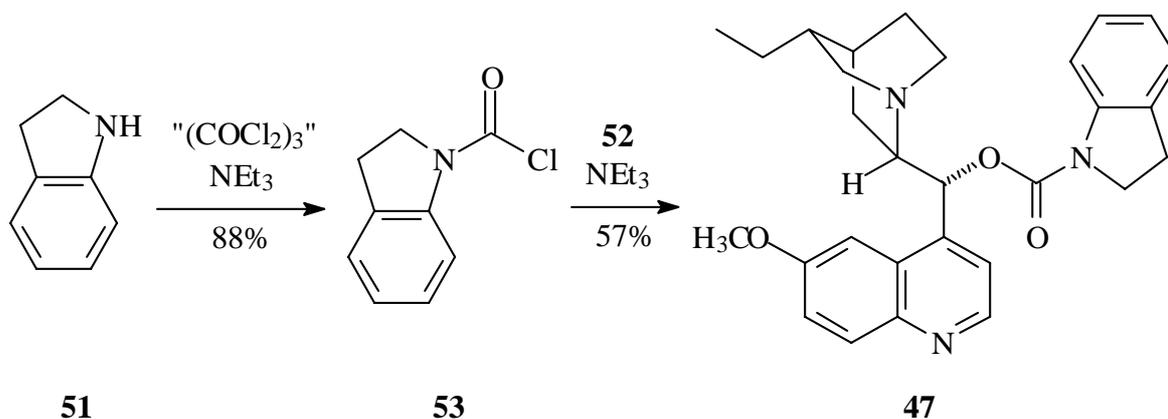
Bei Verwendung des AD-Mix zur asymmetrischen Dihydroxylierung (Gleichung 22) wurde jedoch keine hohe Enantioselektivität beobachtet (s. Tabelle 1). Von den bei der Reaktion entstehenden beiden zueinander diastereomeren Enantiomerenpaaren konnte nur das im Überschuß vorliegende per chiraler GC in seine Enantiomeren aufgetrennt werden, nachdem die Diolfunktion als Acetonid **25** geschützt worden war (Gleichung 22). Der Enantiomerenüberschuß innerhalb dieses Diastereomers betrug lediglich 6%. Nach Planarisierung des stereogenen Zentrums an C6 durch Überführung von **25** in das Enoltriflat **26** (Gleichung 22, vgl. Kap. 3.10) konnte der Enantiomerenüberschuß des gesamten Produkts durch chirale GC bestimmt werden. Demzufolge wurden bei der Verwendung des AD-Mix 8% *ee* insgesamt erzielt. Da die asymmetrische Dihydroxylierung exocyclischer Methylenverbindungen kaum untersucht worden ist, wurde als nächstes der Ligand (DHQ)₂PYR (**45**), der stattdessen einen Diphenylpyrimidin-Grundkörper aufweist und i. A. die besten Ergebnisse bei offenkettigen terminalen Alkenen erzielt, eingesetzt. Dabei verlief die Reaktion mit weitaus höherer, jedoch noch nicht voll zufriedenstellender Enantioselektivität (38% *ee* im auftrennbaren Überschußdiastereomer, 54% *ee* nach Überführung in **26**).



Gleichung 22

Der Ligand (DHQ)IND (**47**), der nicht im Handel erhältlich ist und daher aus Indolin (**51**), Triphosgen und Dihydrochinin (**52**) hergestellt wurde (Gleichung 23),^[58b] wird besonders für die Dihydroxylierung *cis*-disubstituierter Alkene empfohlen,^[58a] wurde aber dennoch untersucht, da der am universellsten einsetzbare PHAL-Ligand **44** überraschend schlechte Ergebnisse geliefert hatte. Die Verwendung von **47** erbrachte mit nur 6% *ee* (im Überschußdiastereomer) jedoch nur unbefriedigende Ergebnisse (Tabelle 1). Auf die Überführung in **26** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses im Gesamtprodukt wurde verzichtet. Stattdessen wurde hier sowie bei allen weiteren untersuchten Liganden der maximal (bzw. minimal) mögliche Enantiomerenüberschuß

berechnet, indem für das nicht auftrennbare Enantiomerenpaar 100% *ee* (bzw 0% *ee*) angenommen wurden. Eine Bevorzugung der unerwünschten Stereochemie an C3 konnte ausgeschlossen werden, da dies dem allgemeingültigen Schema aus Abbildung 9 widerspräche. Die durch diese Rechnung erhaltene Spannbreite bleibt relativ klein, da es sich beim auftrennbaren Enantiomerenpaar in allen Fällen um das mit Abstand im Überschuß vorliegende Diastereomer handelte.



Gleichung 23

Ein mit (DHQ)IND verwandter Ligand ist (DHQ)PHN (**48**), der statt des Carbonylindolinyrestes einen als Ether angebindenen 9-Phenanthrylrest enthält.^[59] Er wurde weitgehend durch neuere Liganden abgelöst,^[47] ist jedoch in einzelnen Fällen immer noch ein Ligand der Wahl.^[30] Hier erreichte er jedoch ebenfalls nicht die Selektivität von (DHQ)₂PYR (**45**) (Tabelle 1). Ein weiterer Ligand, der später von *Sharpless et al.*^[60] eingeführt worden ist, ist (DHQ)₂AQN (**46**). Er ergänzt das Spektrum der bisher beschriebenen Liganden allgemein sehr gut. Leider erzielte er am Substrat **37** nur einen enttäuschenden *ee*-Wert von 10%.

Ligand	Menge	Ausbeute	<i>de</i> ^{a)}	<i>ee</i> _{ÜD} ^{a,b)}	<i>ee</i> _{max} ^{c)}	<i>ee</i> _{min} ^{d)}	<i>ee</i> _{Gesamt} ^{e)}
(DHQ) ₂ PHAL (44)	1 mol%	60%	95%	6%	8%	6%	8%
(DHQ) ₂ PYR (45)	2 mol%	86%	42%	38% ^{c)}	56%	27%	54%
(DHQ) ₂ AQN (46)	2 mol%	89%	>>95%	10%	10%	10%	n. b.
(DHQ)IND (47)	2 mol%	70%	78%	6%	16%	5%	n. b.
(DHQ)PHN (48)	2 mol%	97%	65%	21%	35%	17%	n. b.
(DHQ) ₂ PYR (45)	10 mol%	75%	47%	34%	52%	25%	n. b.
(DHQ) ₂ PHAL (44)	10 mol%	62%	66%	9%	24%	7%	n. b.

^{a)} gemessen als Acetonid **25**, ^{b)} im auftrennbaren (Überschuß-)Diastereomer, ^{c)} Annahme: 100% *ee* im Unterschußdiastereomer, ^{d)} Annahme: 0% *ee* im Unterschußdiastereomer, ^{e)} gemessen als Triflat **26**

Tabelle 1: Ergebnisse der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless*

(DHQ)₂PYR (**45**) und (DHQ)₂PHAL (**44**) wurden auch in erhöhter Menge von 10 mol% eingesetzt, da *Brückner et al.*^[61] und *Blundell et al.*^[62] unter diesen Bedingungen höhere Enantioselek-

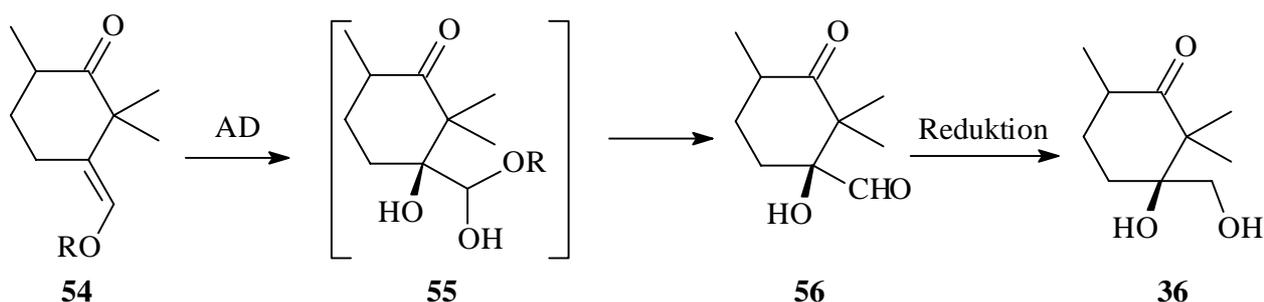
tivitäten erzielt haben als mit geringeren Äquivalentmengen. Bezogen auf das Substrat **37** ließ sich jedoch keine signifikante Verbesserung beobachten (Tabelle 1).

Auf die Untersuchung der asymmetrischen Dihydroxylierung mit den Liganden (DHQ)₂DP-PHAL (**49**) und (DHQ)₂DPP (**50**)^[63] wurde verzichtet, da diese als Derivate des für **37** nicht gut geeigneten PHAL-Liganden **44** keine wesentlich verbesserten Enantioselektivitäten erwarten ließen.

Wie Tabelle 1 zeigt, ist selbst im (rechnerisch) günstigsten denkbaren Fall kein Ligand besser geeignet als (DHQ)₂PYR (**45**). Eine weitere Verbesserung der Enantioselektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung von **37** ist nur von verbesserten Liganden zu erwarten, die jedoch nur durch ein aufwendiges Screening identifiziert werden können, was den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung eines trisubstituierten anstelle des terminalen Olefins **37** als Substrat, da die hierfür am besten geeigneten Liganden – (DHQ)₂PHAL (**44**) und (DHQ)₂AQN (**46**) – generell höhere Enantioselektivitäten zeigen. Ein derartiger Versuch wird im nächsten Kapitel beschrieben.

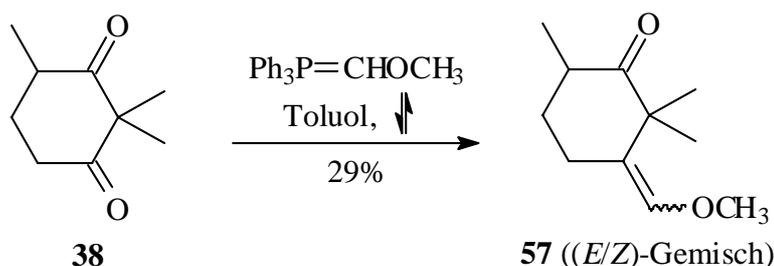
4.4.2 Synthese und asymmetrische Dihydroxylierung anderer Substrate

Ein trisubstituiertes Olefin, das statt **37** dihydroxyliert werden soll, muß nach der Dihydroxylierung einfach in das Diol **36** zu überführen sein, um keine Änderung der folgenden Reaktionssequenz zu erfordern. Diese Voraussetzung kann ein Enolether wie **54** erfüllen, der durch die Dihydroxylierung in ein Halbacetal (**55**) überführt wird, welches *in situ* zu einem α -Hydroxyaldehyd (**56**) hydrolysiert. Dieser sollte sich zum Diol **36** reduzieren lassen (Schema 6).



Schema 6: Ersatz des terminalen Olefins in der asymmetrischen Dihydroxylierung durch einen Enolether

Zunächst wurde der entsprechende Enolether **57** dargestellt, indem das Diketon **38** einer Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphoniummethoxymethylid unterzogen wurde (Gleichung 24). Dabei mußten die Reaktionsbedingungen angepaßt werden, indem Benzol durch Toluol ersetzt und die Reaktionszeit verlängert wurde.



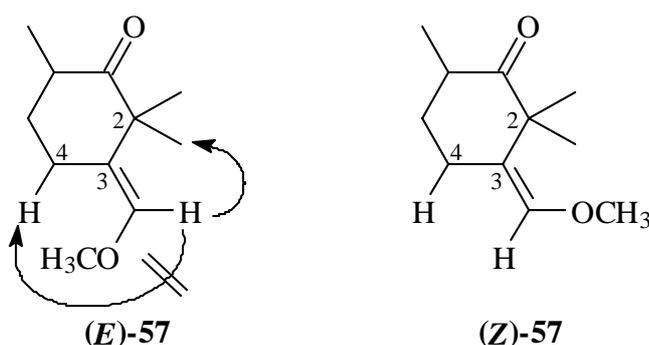
Gleichung 24

Der Enolether **57** entstand in 29%iger Ausbeute, was für eine *Wittig*-Reaktion mit diesem Reagens durchaus akzeptabel ist. Leider war der stereochemische Verlauf der Reaktion nicht einheitlich; es entstand ein Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren im Verhältnis von 1:2.8 (lt. GC). Ein Teil des Überschußisomeren konnte rein erhalten werden und wurde für die weiteren Untersuchungen ausschließlich benutzt. Durch NMR-NOE-Messungen wurde wahrscheinlich gemacht, daß es sich um das (*E*)-Isomer handelte (s. u.).

Die Durchführung der *Wittig*-Reaktion unter *Schlosser*-Bedingungen,^[64] die im allgemeinen stereochemisch einheitlich verläuft, verbietet sich aufgrund der zweiten Ketogruppe.

Der Erfolg der Umsetzung konnte durch die analytischen Daten der Verbindung **57** belegt werden. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint das Signal des vinyllischen Protons bei einer charakteristischen Verschiebung von 5.7 ppm. Die zugehörigen Signale der Kohlenstoffatome im ¹³C-NMR-Spektrum liegen bei 123 ppm und 141 ppm bzw. 120 ppm und 143 ppm. Die Methoxy-Gruppe erzeugt ein Quartett bei 59 ppm. Im Massenspektrum ist der Molekülionenpeak bei $m/z = 182$ deutlich zu erkennen. Der Basispeak bei $m/z = 139$ kommt durch Verlust von Kohlenmonoxid und einer Methylgruppe zustande. Der Strukturvorschlag wurde zusätzlich durch Elementaranalyse und Bestimmung der exakten Masse abgesichert.

Zur Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie des rein erhaltenen Isomers von **57** wurde ein NOE-Differenzspektrum aufgenommen. Bei Einstrahlung im Bereich der Absorptionsfrequenz des vinyllischen Protons zeigte sich ein starker NOE-Effekt bei den Signalen der geminalen Dimethylgruppe an C2, während die Wasserstoffatome an C4 überhaupt nicht reagierten. Damit kann ausgeschlossen werden, daß es sich um das (*Z*)-Isomer handelt, bei dem das vinyllische Proton der 4-Methyleneinheit direkt benachbart ist (Abbildung 11). Die Einstrahlung im Absorptionsbereich weiterer benachbarter Wasserstoffatome bestätigte diese Interpretation.

Abbildung 11: Die beobachteten NOE-Effekte deuten auf das (*E*)-Isomer von **57** hin

Das (*E*)-Isomer von **57** paßt sich besser in das Vorhersageschema nach *Sharpless* zur Induktionsrichtung der asymmetrischen Dihydroxylierung ein (Abbildung 12) als das terminale Olefin **37** (vgl. Abbildung 9), da die Methoxy-Gruppe als „mittelgroßer“ Rest R_M zusätzlich die Seitendifferenzierung unterstützt.

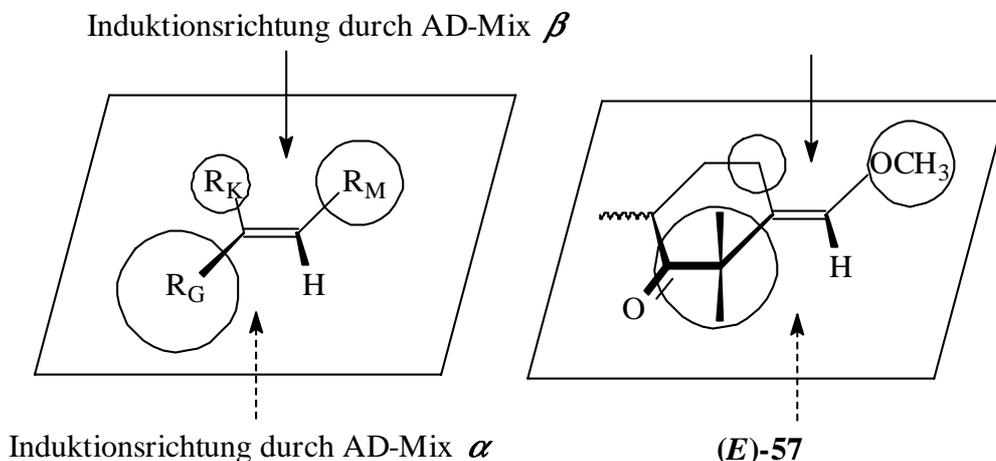
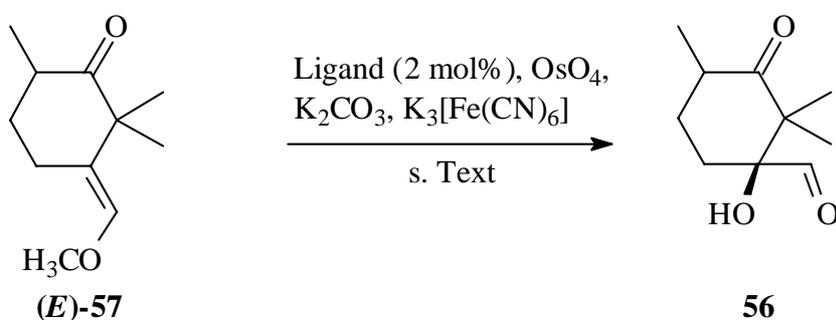


Abbildung 12: Anwendung des Vorhersageschemas nach *Sharpless* auf **57**

(*E*)-**57** wurde sowohl mit dem (DHQ)₂PHAL-Liganden (**44**) als auch mit dem (DHQ)₂AQN-Liganden (**46**) asymmetrisch dihydroxyliert (Gleichung 25). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt (s.u.).



Gleichung 25

Die erfolgreiche Umsetzung zu **56** zeigte sich im ¹H-NMR-Spektrum anhand des Signals des Aldehydprotons bei einer chemischen Verschiebung von 9.2 bzw. 9.3 ppm (Diastereomere). Im ¹³C-NMR-Spektrum erschienen die Signale der korrespondierenden Kohlenstoffatome bei 202 ppm bzw. 204 ppm. Das IR-Spektrum zeigt die breite Bande des tertiären Alkohols bei 3472 cm⁻¹.

Zur Bestimmung der Stereoselektivität der Reaktion wurde eine Probe des Hydroxyaldehyds **56** mit Tri-(*tert*-butoxy)-aluminiumhydrid zum Diol **36** reduziert, wie in Kap. 4.5 beschrieben zu **25** acetalisiert und mittels chiraler GC untersucht (vgl. Kap. 4.4.1). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Ligand	Menge	Ausbeute 56	<i>de</i> ^{a)}	<i>ee</i> ^{a)}	<i>ee</i> _{max} ^{e)}	<i>ee</i> _{min} ^{e)}
(DHQ) ₂ PHAL (44)	2 mol%	62%	38%	53% ^{b)}	68%	37%
(DHQ) ₂ AQN (46)	2 mol%	70%	33% ^{c)}	52% ^{d)}	84%	17%

^{a)} bestimmt als Acetonid **25**, ^{b)} im Überschußdiastereomer (s.u., vgl. auch Kap. 4.4.1), ^{c)} umgekehrte Diastereoselektivität, ^{d)} im Unterschußdiastereomer, ^{e)} Annahme: 100% *ee*, ^{f)} Annahme: 0% *ee* im anderen Diastereomer

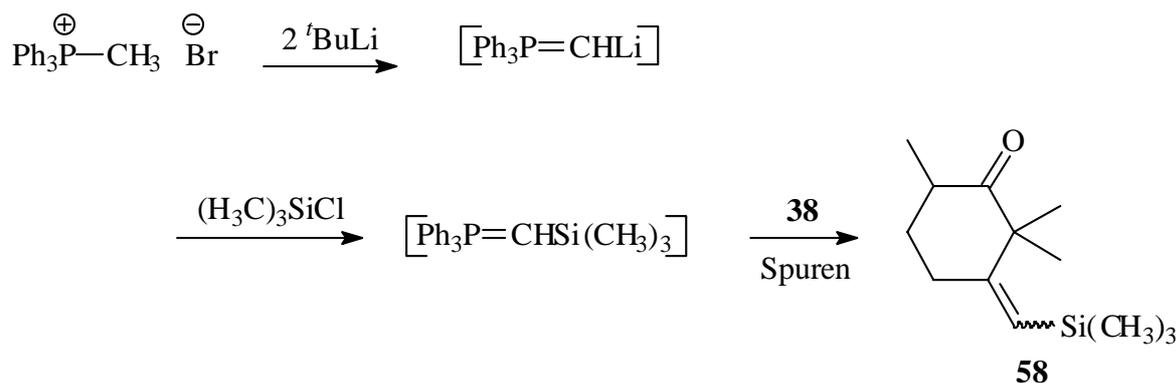
Tabelle 2: Ergebnisse der asymmetrischen Dihydroxylierung des Enolethers **57**

Die Richtung der Diastereoselektivität der Reaktion blieb bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL (**44**) die gleiche wie bei der Dihydroxylierung des terminalen Alkens **37**, d. h. das hier erhaltene Überschußdiastereomer ist mit dem bei der Dihydroxylierung von **37** erhaltenen identisch. Bei Verwendung von (DHQ)₂AQN (**46**) kehrte sie sich aber um, so daß in diesem Fall nur der Enantiomerenüberschuß im Unterschuß-Diastereomer von **25** bestimmt werden konnte (vgl. Kap. 4.4.1).

Es zeigte sich, daß die Stereoselektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung des Enolethers **57** bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL (**44**) deutlich besser war als beim Alken **37**. Für (DHQ)₂AQN (**46**) gilt dies prinzipiell auch, allerdings konnte nur der *ee*-Wert für das Unterschuß-Diastereomer bestimmt werden. Der *ee*-Wert ist jedoch selbst unter günstigsten Umständen immer noch nicht hoch genug, um im Anwendungsfall auf eine Enantiomertrennung (durch Derivatisierung von **36**, z. B. durch Veresterung mit einer chiralen Säure wie Camphansäure, gefolgt von chromatographischer Trennung oder Kristallisation) verzichten zu können. Eine Optimierung des Alkoxy-Substituenten am Ylid könnte sowohl dieses Problem beseitigen als auch für eine bessere (*E*)-(*Z*)-Selektivität der Wittig-Reaktion sorgen. Diese Untersuchungen wurden allerdings zugunsten der geplanten Verknüpfung von A- und C-Ring zurückgestellt.

Es wurde lediglich versucht, anstelle des relativ schlanken Methoxysubstituenten die sterisch deutlich anspruchsvollere Trimethylsilylgruppe einzuführen, die sowohl die erwähnte höhere (*E*)-(*Z*)-Selektivität der Wittig-Reaktion als auch eine stärkere Seitendifferenzierung in der asymmetrischen Dihydroxylierung versprach. Zusätzlich wäre diese Gruppe durch fluoridinduzierte Desilylierung leicht wieder zu entfernen gewesen.

Dazu wurde ein Trimethylsilylmethylid *in situ* erzeugt, indem Triphenylphosphoniumbromid zunächst in sein Ylid überführt und dieses durch *tert*-Butyllithium als sehr starke Base nochmals am Kohlenstoff deprotoniert.^[65] Das entstandene Carbanion wurde durch Chlortrimethylsilan silyliert und das dadurch entstandene Trimethylsilylmethylid direkt mit dem Wittig-Substrat **38** umgesetzt. Die Reaktion verlief jedoch sehr uneinheitlich. Es entstand dabei ein untrennbares Gemisch, aus dem das erwünschte Produkt **58**, das durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht worden war, nicht isoliert werden konnte (Gleichung 26).

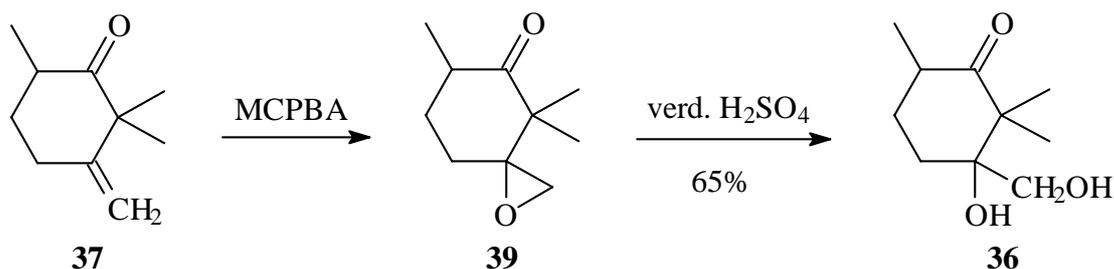


Gleichung 26

Da Silylylide nach *Schmidbauer et al.* häufig nicht einheitlich im Sinne der *Wittig*-Reaktion reagieren,^[66] sollten zukünftige Untersuchungen sich eher auf Enolether des Typs **57** konzentrieren. Hier bietet sich insbesondere auch der Einsatz von Silylenolethern an.

4.4.3 Untersuchungen zur Einführung der Dioleinheit durch Epoxidierung

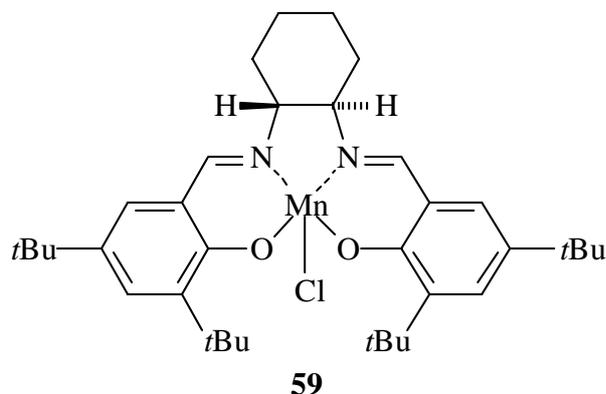
Auch in diesem Fall wurde zunächst ein racemischer Reaktionsweg etabliert, um Vergleichswerte zur Bestimmung von Stereoisomerenverhältnissen zu erhalten. Dies gelang problemlos in Anlehnung an eine Ein-Topf-Vorschrift zur Epoxidierung und anschließenden *anti*-selektiven Epoxidöffnung von *Fringuelli et al.*^[67] Das Alken **37** wurde dazu mit MCPBA in wäßrigem Medium epoxidiert und das entstandene Epoxid **39** anschließend durch Zugabe von Säure in das Diol **36** umgewandelt (Gleichung 27). Die Ausbeute betrug 65% über beide Stufen.



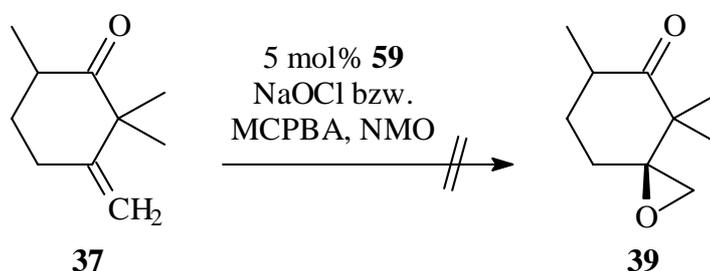
Gleichung 27

Zur enantioselektiven Epoxidierung ist für die meisten Substrate (außer Allylalkoholen) die Methode von *Jacobsen* am besten geeignet.^[50] Als katalytisches Oxidationsmittel dient der chirale Mangan-*salen*-Komplex **59**, der in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich ist. Als Cooxidans wird im allgemeinen eine wäßrige Hypochlorit-Lösung eingesetzt. Da die Reaktion in diesem Zweiphasensystem nicht bei tiefen Temperaturen durchführbar ist, wurde eine einphasige Variante mit der Reagentienkombination *meta*-Chlorperbenzoesäure und *N*-Methylmorpholin-

N-Oxid entwickelt, mit der bei -78°C gearbeitet werden kann und mit der meist höhere Enantioselectivität erzielt wird.^[68]



Zunächst wurde die Standardvorschrift nach *Jacobsen*^[50] genutzt, bei der im Zweiphasensystem bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Dabei konnte jedoch kein nennenswerter Umsatz erzielt werden. Daher wurde ein Versuch unternommen, die in homogener Phase ablaufende reaktivere Tieftemperaturvariante einzusetzen,^[68] wobei *meta*-Chlorperbenzoesäure als Cooxidans diente und zusätzlich *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid zugesetzt wurde. Dessen mechanistische Rolle ist bislang nicht geklärt - wahrscheinlich stabilisiert es den entstehenden Mangankomplex; es dient keinesfalls als einfaches Cooxidans (Gleichung 28).^[68]

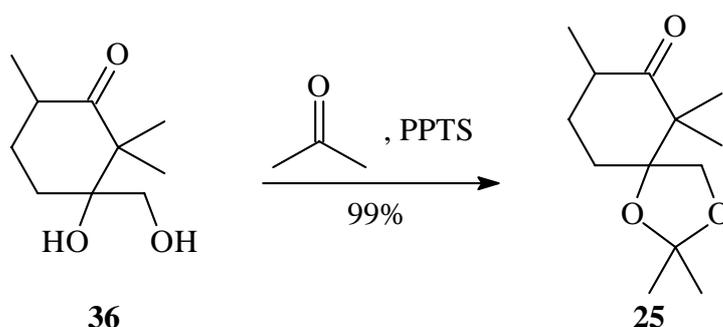


Gleichung 28

Auch bei dieser Versuchsdurchführung konnte das erwünschte Produkt **39** nur in Spuren im Reaktionsgemisch wahrscheinlich gemacht werden, selbst nachdem die Temperatur von -78°C allmählich auf Raumtemperatur erhöht wurde. Offensichtlich führt die sterische Abschirmung der olefinischen Doppelbindung zu der beobachteten geringen Reaktivität, indem sie die Annäherung des sterisch ebenfalls anspruchsvollen Katalysators verhindert. Da außer den chiralen Dioxiranen, die nicht gut für terminale Alkene geeignet sind,^[69] kaum Epoxidierungsmittel mit breiter Substrattoleranz und hoher Stereoselektivität bekannt sind, die nicht wie die *Jacobsen*-Epoxidierung auf sterisch anspruchsvollen Salen- oder Porphyrin-Derivaten^[70] basieren, wurde auf eine ausgedehnte Versuchsreihe hierzu verzichtet und weiterhin die *Sharpless*-Dihydroxylierung zur Darstellung des Diols **36** genutzt.

4.5 Schutz des Diols 36 als Acetonid

Das Diol **36** wurde in quantitativer Ausbeute mit Aceton zu **25** acetalisiert. Als milder Katalysator wurde Pyridiniumtosylat^[71] (Gleichung 29) eingesetzt. Die letzte Stufe dieser alternativen A-Ring-Synthese – die Überführung von **25** ins Triflat **26** – wurde bereits in Kapitel 3.10 beschrieben.



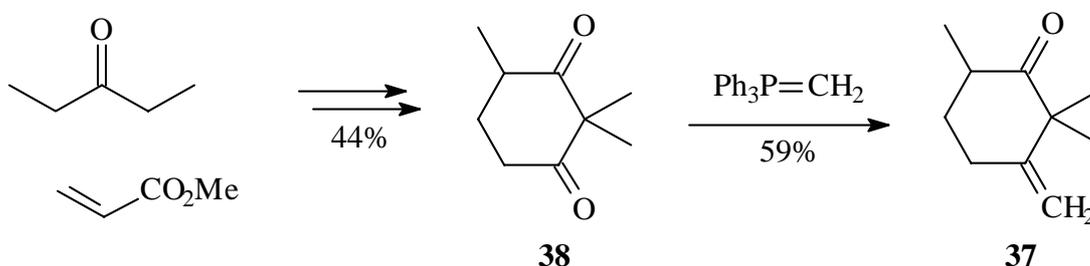
Gleichung 29

Die spektroskopischen Daten von **25** wurden bereits in Kap. 3.9 diskutiert.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Teil der Arbeit wurde eine alternative Strategie zum Aufbau des A-Ring-Vorläufers **26** beschrieben, die die Synthese von **26** im Multi-Gramm-Maßstab möglich macht.

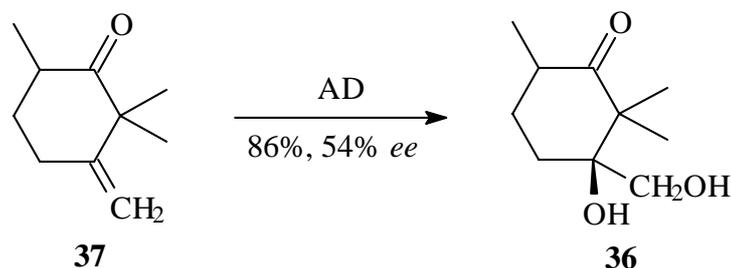
Als Ausgangssubstanz wurde das sehr preiswert in großen Mengen herstellbare^[52] Trimethylcyclohexandion **38** gewählt. Dieses wurde selektiv an der sterisch weniger gehinderten Carbonylgruppe durch eine Wittig-Reaktion methyleniert (Gleichung 30).



Gleichung 30

Für die enantioselective Einführung der Sauerstoff-Funktionalitäten wurde auf die asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* zurückgegriffen (Gleichung 31). Dabei erwies

sich der (DHQ)₂PYR-Ligand (**44**) als am besten geeignet. Mit diesem wurde bei einer chemischen Ausbeute von 86% **36** eine optische Reinheit von 54% *ee* erzielt.



Gleichung 31

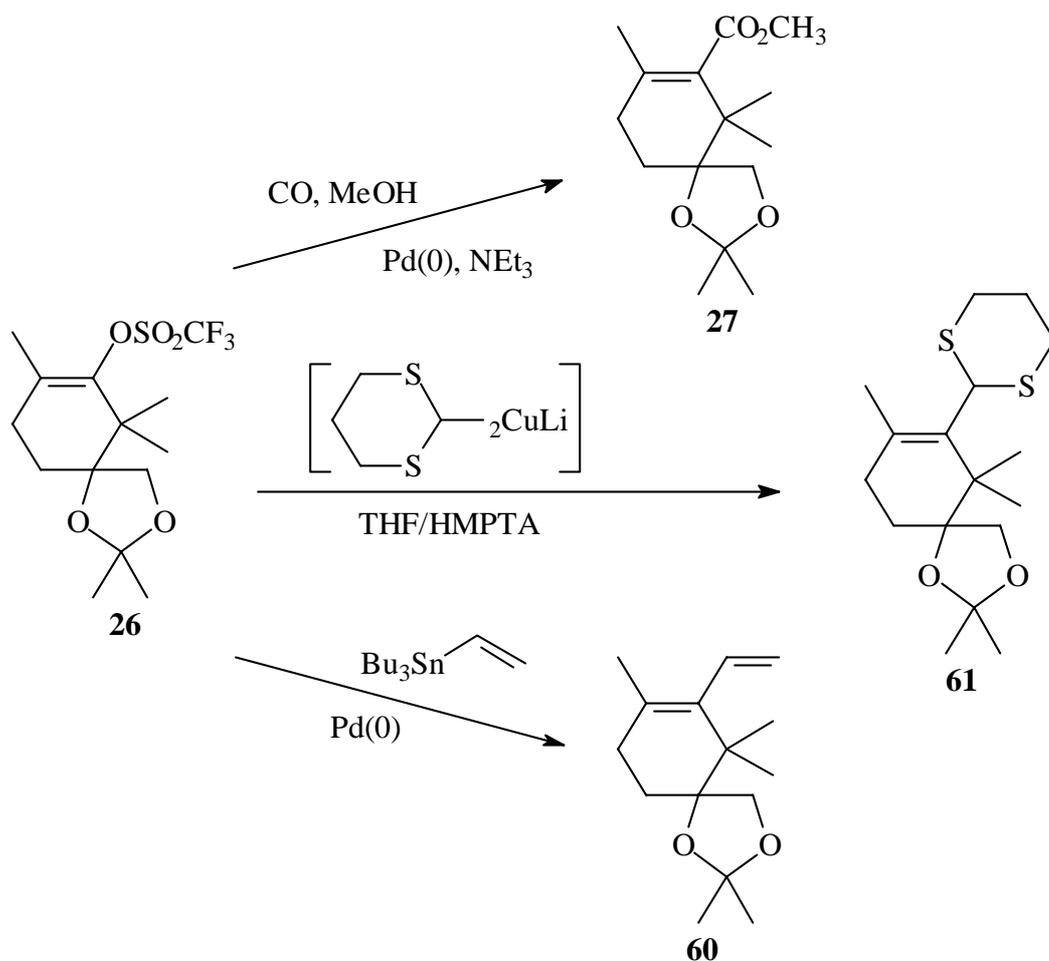
Es konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die Darstellung trisubstituierter Alkene anstelle von **37** durch dieselbe Methode möglich war und deren asymmetrische Dihydroxylierung zu höheren optischen Reinheiten führte.

Das Diol **36** wurde durch Acetalisierung in die Verbindung **25** (s. Kapitel 3.9) überführt. Ihre weitere Umsetzung zum Triflat **26** wurde bereits in Kapitel 3.10 beschrieben. Die Gesamtausbeute dieses alternativen Synthesewegs liegt bei 23% über sechs Stufen, d. h. die mittlere Ausbeute pro Syntheseschritt liegt bei 78%. Sie kann problemlos im Fünf- bis Zehn-Gramm-Maßstab nachvollzogen werden und erfüllt damit alle vorher gestellten Anforderungen. Zudem ist sie um drei Schritte kürzer und äußerst kostengünstig.

5 Fertigstellung des kupplungsfähigen A-Rings

5.1 Vorüberlegungen

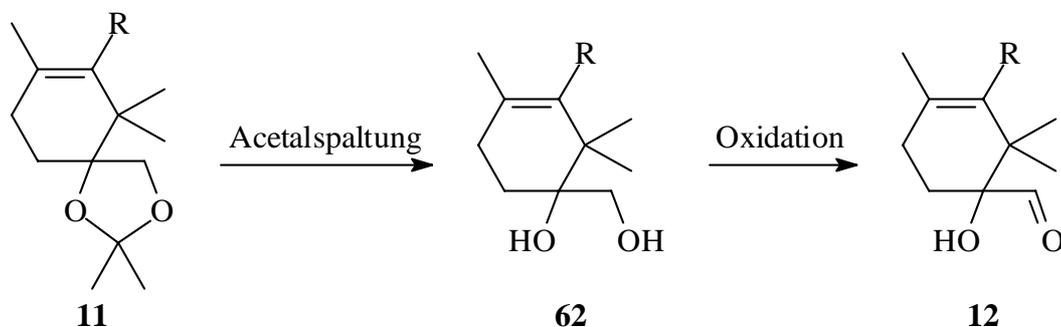
Enoltriflate wie **26** sind flexibel einsetzbare Synthesebausteine, die unterschiedlichste Übergangsmetallkatalysierte Austauschreaktionen der Triflatgruppe mit Nucleophilen eingehen können.^[72] Z. B. kommt neben der von *Matull* beschriebenen Methoxycarbonylierung des Triflats **26**^[30] eine *Stille*-Kupplung^[73] in Frage, um eine Vinylgruppe einzuführen, die für die angestrebten Untersuchungen zum B-Ringschluß durch Olefinmetathese benötigt wird. Die von *Murai et al.* beschriebene Substitution des Triflats durch ein metalliertes Dithian^[74] als maskierte Aldehydgruppe stellt eine Möglichkeit dar, um eine reaktivere Carbonylfunktion als die Estergruppe in das Molekül einzuführen (Schema 7). Gelingt es, die empfindliche Triflatgruppe in der weiteren Synthese zu erhalten, kommt auch eine intramolekulare *Heck*-Reaktion^[75] für den B-Ringschluß in Betracht.



Schema 7: Einige Reaktionsmöglichkeiten des Enoltriflats **26**

An den so erhaltenen A-Ring-Derivaten **11** muß noch das als Acetonid geschützte Diol **62** freigesetzt und die resultierende primäre Alkoholfunktion zum Aldehyd **12** oxidiert werden

(Gleichung 32), um die geplante Addition eines nucleophilen C-Ring-Derivats zu ermöglichen. Hierzu in Frage kommende Oxidationsmittel dürfen keine Glycolspaltung herbeiführen, die bei der Oxidation von 1,2-Diolen sehr leicht auftritt, insbesondere wenn diese wie **62** einen tertiären Alkohol enthalten.^[76]

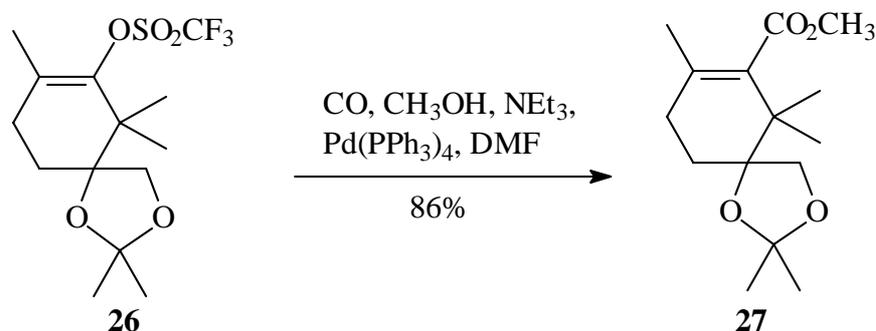


Gleichung 32

5.2 Ersatz des Triflats in **26** durch andere Funktionalitäten

5.2.1 Methoxycarbonylierung von **26**

Matull beschreibt die palladiumkatalysierte Carbonylierung des Triflats **26**^[33] in Anlehnung an eine Vorschrift von *Koskinen*.^[77] Dazu wurde **26** unter Kohlenmonoxid-Atmosphäre in Gegenwart von Methanol und Triethylamin auf 80° C erwärmt und für 24 h gerührt. 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-*spiro*[4.5]dec-7-en-7-carboxylat (**27**) wurde in einer sehr guten Ausbeute von 86% (Gleichung 33, Lit.^[33] 87%) isoliert.

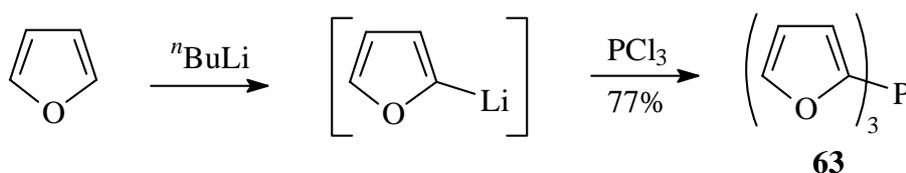


Gleichung 33

Die spektroskopischen Daten von **27** zeigen gute Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen.^[33]

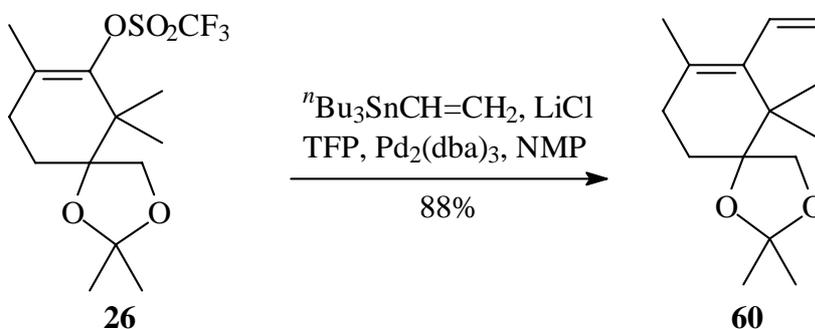
5.2.2 Vinylierung durch *Stille*-Kupplung von **26**

Um eine Gruppe einzuführen, die den B-Ringschluß durch Olefinmetathese ermöglicht, wurde das Triflat **26** den von *Farina et al.*^[78] angegebenen Bedingungen einer *Stille*-Kupplung mit Tri-*n*-butylvinylstannan unterworfen (Gleichung 34). Als Ligand für den Palladiumkatalysator wurde *Tris*-(2-furyl)-phosphin (**63**) eingesetzt, welches eine reaktivere Katalysatorspezies erzeugt als Triphenylphosphin. Seine Darstellung^[79] aus Furan, das zunächst lithiiert wurde, und Phosphortrichlorid zeigt Gleichung 34.



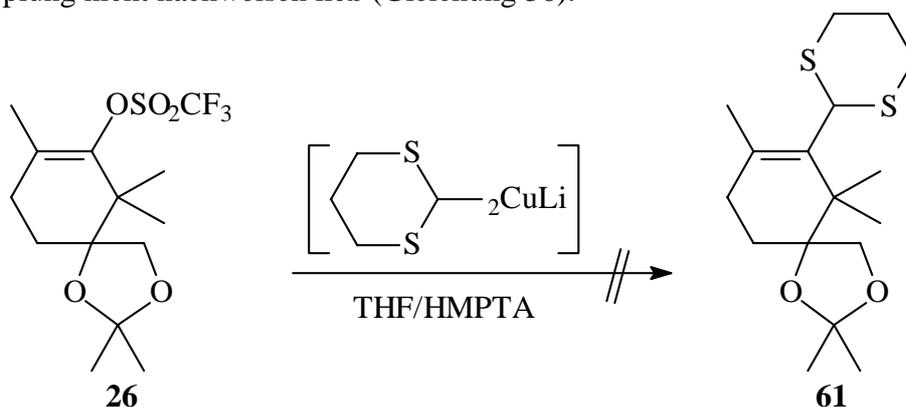
Gleichung 34

Als Lösungsmittel für die Vinylierung wurde das gut ionensolvatisierende *N*-Methylpyrrolidinon eingesetzt. Trotz der sterischen Hinderung des Reaktionszentrums wurde eine sehr gute Ausbeute von 88% an 2,2,6,6,8-Pentamethyl-7-vinyl-1,3-dioxa-*spiro*[4.5]dec-7-en (**60**) erreicht (Gleichung 35). Um das als zinnhaltigen Nebenprodukte bei der Aufarbeitung zu entfernen, wurde nach *Danishefsky et al.*^[80] DBU als Base zugesetzt, um diese in Salze zu überführen.



5.2.3 Versuch zur Einführung eines 1,3-Dithians

Murai *et al.*^[74] beschreiben die Substitution des Enoltriflats eines Amids durch ein lithiiertes Dithian in der Anwesenheit von Kupfer(I). Der Versuch, diese Reaktion auf das Triflat **26** zu übertragen, führte jedoch zu einem sehr komplexen Substanzgemisch, in dem sich das erwünschte Produkt 7-(1,3-Dithian-2-yl)-2,2,6,6,8-pentamethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (**61**) per GC/MS-Kopplung nicht nachweisen ließ (Gleichung 36).

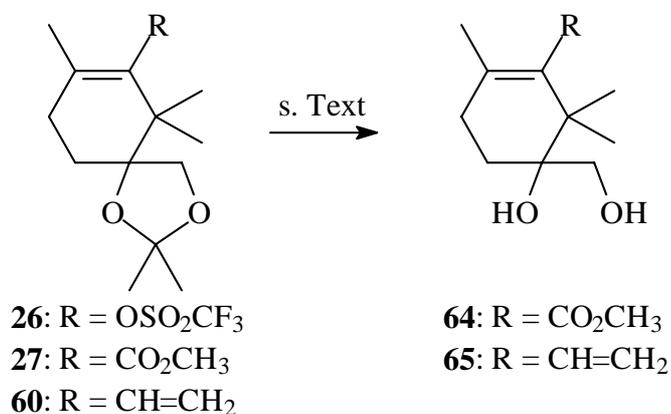


Gleichung 36

Aufgrund der Vielzahl entstandener Produkte war eine Isolierung einzelner Bestandteile des Reaktionsgemisches nicht möglich.

5.3 Acetalspaltung an **26**, **60** und **27**

Das Acetonid, mit dem die Diolfunktionalitäten des Triflats **26**, des Diens **60** bzw. des Esters **27** geschützt worden waren, erwies sich als äußerst robust gegenüber den üblichen Bedingungen der Acetalspaltung (Gleichung 37).



Gleichung 37

Es gelang nicht, das Ketal durch katalytischen Einsatz des milden Pyridiniumtosylats^[71] zu spalten. Auch der Einsatz einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure oder einer substöchiometrischen Menge Trifluoressigsäure (50 mol%) führte nur zu sehr geringen Umsätzen. Unter drastischeren Bedingungen – einer katalytischen Menge konz. Salzsäure in einem Tetrahydrofuran-Wasser-Gemisch^[34] – wurde zwar die Acetonidgruppe abgespalten, es kam jedoch zusätzlich zu vielen Nebenreaktionen und im Falle des Triflats zur vollständigen Zersetzung. Mit 1 M Salzsäure hingegen wurde kein Umsatz erzielt. Die besten Ergebnisse für **27** und **60** wurden bei der Umacetalisierung mit 1-2 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäure in Methanol erhalten. Die Reaktion dauert unter diesen Bedingungen 5-7 Tage, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, daß die *para*-Toluolsulfonsäure langsam unter Veresterung mit dem als Lösungsmittel und Reaktionspartner eingesetzten Methanol reagiert. Das Triflat **26** zersetzte sich auch unter diesen Bedingungen, so daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung zunächst zurückgestellt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Methode	Triflat 26	Ester 27	Dien 60
PPTS, RT	kein Umsatz	kein Umsatz	n.b.
PPTS, Rückfluß	kein Umsatz	kein Umsatz	n.b.
1 M HCl/THF, RT	teilweise Zersetzung	kein Umsatz	n.b.
konz. HCl/THF, RT	vollst. Zersetzung	teilweise Zersetzung	n.b.
10 mol% <i>p</i> -TsOH, RT	kein Umsatz	25% Umsatz (lt. GC)	n.b.
50 mol% TFA, RT	kein Umsatz	kein Umsatz	n.b.
1-2 Äq. <i>p</i> -TsOH, RT	vollst. Zersetzung	49% (isoliert) ^{a)}	94% (isoliert)

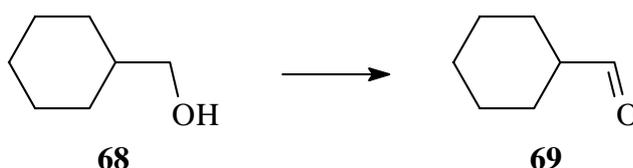
^{a)} konkurrierende Esterverseifung in nicht getrocknetem Methanol

Tabelle 3: Versuche zur Entschützung des Diols an **26**, **27** und **60**

Der Erfolg der Reaktion von **27** und **60** läßt sich insbesondere anhand der IR-Spektren von **64** und **65** an der starken, breiten Absorptionsbande der freigelegten Alkoholfunktionen zwischen 3100 und 3500 cm⁻¹ belegen. Die Massenspektren zeigen die Molekülionenpeaks der Diole bei $m/z = 228$ (**64**) bzw. 196 (**65**). Die vorgeschlagenen Summenformeln werden durch CH-Analysen bzw. exakte Massenbestimmungen gestützt.

5.4 Oxidation der primären Alkoholfunktionen von **64** und **65**

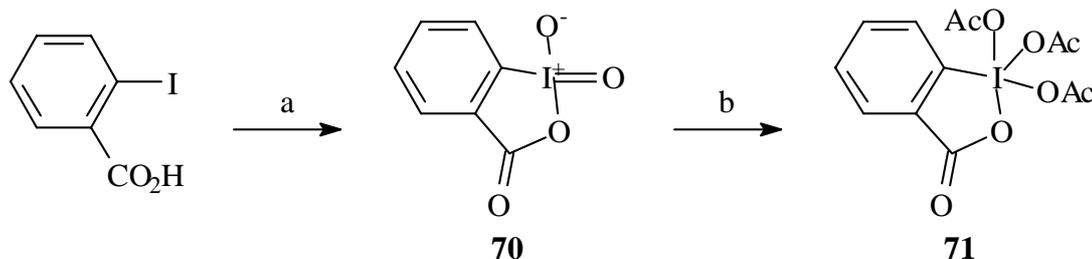
Zum Abschluß der A-Ring-Synthese müssen die primären Alkoholfunktionen von **64** bzw. **65** noch zu den jeweiligen Aldehyden **66** bzw. **67** oxidiert werden. Dazu wurden zunächst Vorversuche an käuflichem Cyclohexylmethanol (**68**) als einfacher Modellverbindung unternommen (Gleichung 38).



Gleichung 38

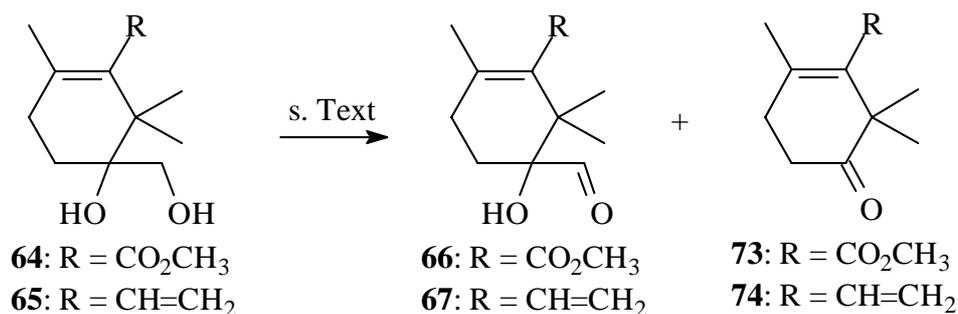
Von den untersuchten Oxidationsverfahren erwiesen sich insbesondere die Verwendung von IBX (**70**) und des *Dess-Martin-Periodinan*s (**71**), deren Synthese^[81,82] in Schema 8 gezeigt ist, von 4-Hydroxy-TEMPO (**72**) mit *Bis*(acetoxy)-iodbenzol (BAIB) als Cooxidans sowie die *Swern*-Oxidation als geeignet (Tabelle 4).

Oxidationsmittel	Ausbeute an Cyclohexancarbaldehyd (69)
IBX (70) in DMSO ^[83]	95%
<i>Dess-Martin-Periodinan</i> (71) ^[84]	70%
kat. 4-Hydroxy-TEMPO (72), NCS ^[85]	64%
kat. 4-Hydroxy-TEMPO (72), BAIB ^[86]	86%
TPAP, O ₂ ^[87]	kein Umsatz
TPAP, NMO ^[88]	uneinheitlich, viele Nebenprodukte
Pd(OAc) ₂ , O ₂ ^[89]	kein Umsatz
PDC ^[90]	ca. 50%, viele Nebenprodukte
<i>Swern</i> -Oxidation ^[91]	86%

Tabelle 4: Vorversuche zur Oxidation an der Modellverbindung **68**

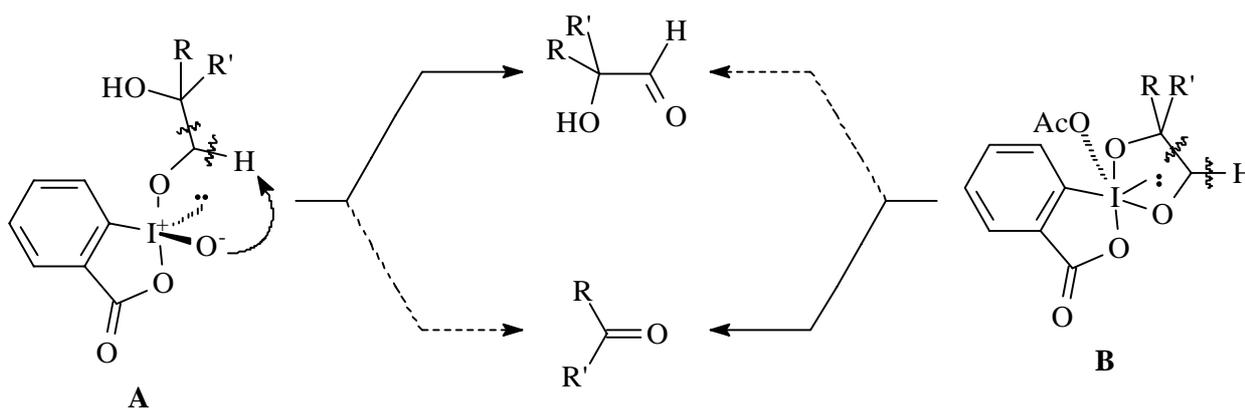
Schema 8: Synthese von IBX (**70**) und dem *Dess-Martin-Periodinan* (**71**) (a) Oxone[®], H₂O, 88%; b) *p*-TsOH kat., Ac₂O, 79%)

Übertragen auf die Diole **64** und **65** führte das *Dess-Martin-Periodinan* überwiegend zur Glycol-spaltung. Die Spaltungsprodukte **73** bzw. **74** konnten durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden (Gleichung 39). Mit IBX hingegen konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (75% **66**, 88% **67**).



Gleichung 39

Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten geben *De Munari et al.* mit dem Nachweis strukturell unterschiedlicher Intermediate bei der Oxidation von 1,2-Diolen mit IBX (**70**) bzw. dem *Dess-Martin-Periodinan* (**71**).^[92] Dabei bilden Diole mit dem *Dess-Martin-Periodinan* bevorzugt ein cyclisches Zwischenprodukt, das neben dem normalen Reaktionsverlauf sehr leicht unter C-C-Bindungsspaltung abreagieren kann, während mit IBX bevorzugt ein offenkettiges Intermediat entsteht, das nicht zur C-C-Bindungsspaltung neigt (Abbildung 13).

Abbildung 13: Dioloxidation mit IBX (**70**, **A**) bzw. dem *Dess-Martin-Periodinan* (**71**, **B**) nach *De Munari*^[92]

Im Gegensatz zu dieser Beobachtung beschreiben *Aladro et al.*^[76] für die analoge Oxidation von 1,2-Diolen zu α -Hydroxycarbonsäuren, daß IBX - neben dem *Dess-Martin-Periodinan* und allen untersuchten Übergangsmetall-Oxidationsmitteln - zur Glycolspaltung führte, TEMPO hingegen sehr gut zur Oxidation geeignet war. Der daraufhin unternommene Versuch der Oxidation von **65** zum α -Hydroxyaldehyd **67** mittels 4-Hydroxy-TEMPO^[86] erbrachte jedoch ein gegenteiliges Ergebnis. Es konnte ausschließlich das Spaltungsprodukt **74** nachgewiesen werden.

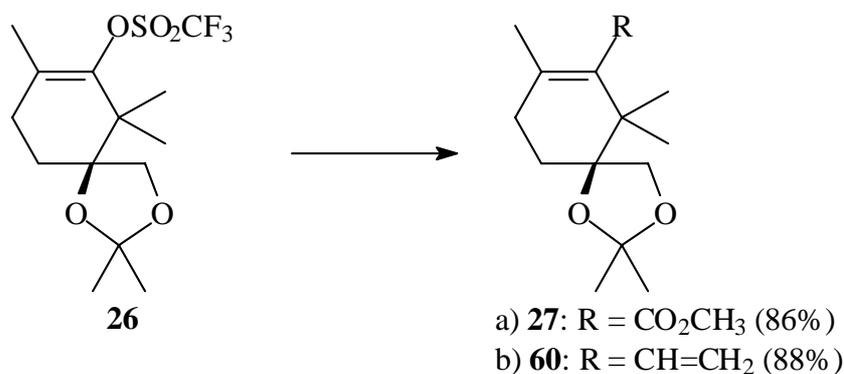
Der Erfolg der Oxidation mit IBX ließ sich spektroskopisch belegen. Im IR-Spektrum des Diens **67** fällt die Absorptionsbande der Carbonylfunktion bei 1720 cm⁻¹ auf. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen die Signale der Aldehydprotonen von **66** und **67** jeweils bei 9.8 ppm, in den ¹³C-NMR-Spektren erscheinen die Signale der korrespondierenden Carbonylkohlenstoffatome bei 205 bzw. 206 ppm. Auch die charakteristischen Molekülionenpeaks der Massenspektren bei $m/z = 226$ (**66**) bzw. 194 (**67**) gefolgt vom Verlust der CHO-Gruppe stützen die

Strukturvorschläge. Zur Absicherung der Summenformeln wurden CH-Analysen sowie exakte Massenbestimmungen durchgeführt.

5.5 Zusammenfassung und Ausblick

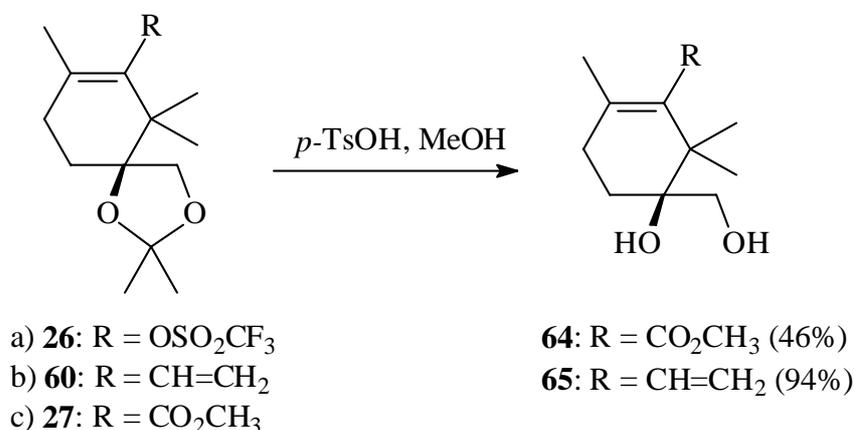
Im vorherigen Abschnitt wurde die Darstellung von Taxan-A-Ring-Äquivalenten aus dem Triflat **26** beschrieben, die durch nucleophile Additionsreaktionen entsprechender C-Ring-Vorläufer zu *seco*-Taxanen gekuppelt werden können.

Es gelang die Umwandlung des Triflats **26** in den Ester **27** durch palladiumkatalysierte Methoxycarbonylierung nach *Matull*, ebenso die im Hinblick auf den B-Ringschluß durch Olefinmetathese angestrebte Vinylierung zum Dien **60** durch *Stille*-Kupplung (Gleichung 40).



Gleichung 40

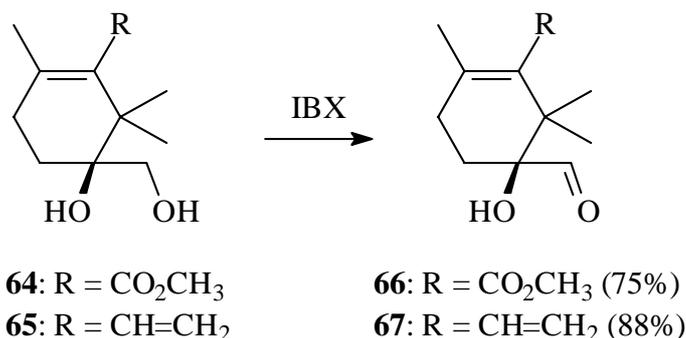
Die darauffolgende saure Acetalspaltung gelang am Dien **60** sehr gut in 94%iger Ausbeute und am Ester **27** in mäßiger Ausbeute von 46% (Gleichung 41). Diese geringere Ausbeute ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Estergruppe von **27** unter den Reaktionsbedingungen teilweise verseift wurde.



Gleichung 41

Die direkte Acetalspaltung am Triflat **26** gelang nicht, da die Acetalgruppierung wesentlich stabiler gegen Säureeinfluß als die Triflatgruppe ist. Eine intramolekulare *Heck*-Reaktion kommt daher für den B-Ringschluß nicht in Betracht, da das Triflat nicht über die Synthese hinweg erhalten werden kann.

Die Oxidation der freigesetzten primären Alkoholfunktion zum Aldehyd gelang unter Anwendung von IBX (**70**) als Oxidationsmittel sowohl mit dem Ester **64** als auch mit dem Dien **65** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Gleichung 42), während alle anderen untersuchten Oxidationsmittel zur Glycolspaltung führten.



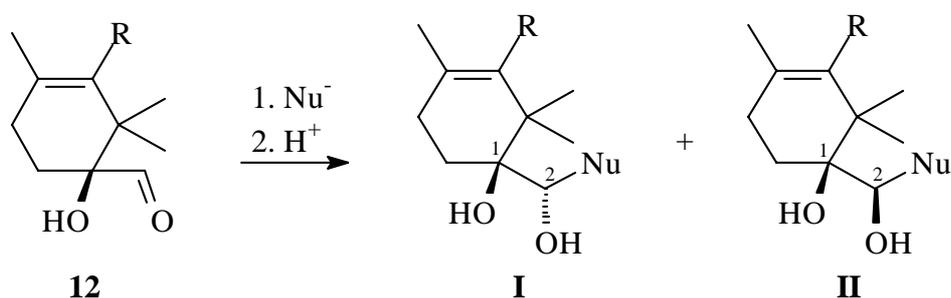
Gleichung 42

Mit **66** und **67** stehen zwei Substanzen zur Verfügung, mit denen die Verknüpfung von A- und C-Ring untersucht werden kann. Sollten andere Reste als Ester- oder Vinylgruppe erforderlich sein, um Untersuchungen an alternativen Ringschlußmethoden zu ermöglichen, sollten sich diese über weitere palladiumkatalysierte Reaktionen, z. B. *Suzuki*-^[93] *Sonogashira*-Kupplung^[94] oder *Heck*-Reaktion,^[75] einführen lassen.

6 Verknüpfung von A- und C-Ring

6.1 Vorüberlegungen

Bei der Verknüpfung von A- und C-Ring durch nucleophile Addition eines C-Ring-Anions an die Aldehydfunktion der dargestellten A-Ring-Vorläufer wird ein neues stereogenes Zentrum an C2 (Taxan-Numerierung) gebildet (Schema 9). Da das benachbarte stereogene Zentrum an C1 bereits vorhanden ist, bietet es sich an, die Addition durch 1,2-*asymmetrische Induktion* zu steuern.



Schema 9: Bei der Addition an den A-Ring-Vorläufer können zwei Diastereomere entstehen

Zur 1,2-*asymmetrischen Induktion* sind in den 80er Jahren vor allem die Möglichkeiten der Chelatkontrolle, die auf das cyclische *Cram-Modell* zurückgehen (Abbildung 14),^[36] an α -Hydroxy- und α -Alkoxy-carbonylverbindungen ausführlich untersucht worden.^[35] Dieser Ansatz wurde auch von *Kuwajima et al.* im Rahmen ihrer Taxol[®]-Totalsynthese angewandt.^[30]

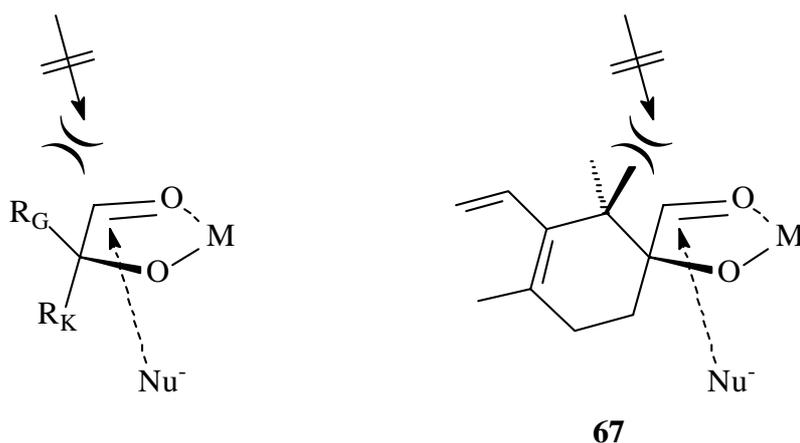
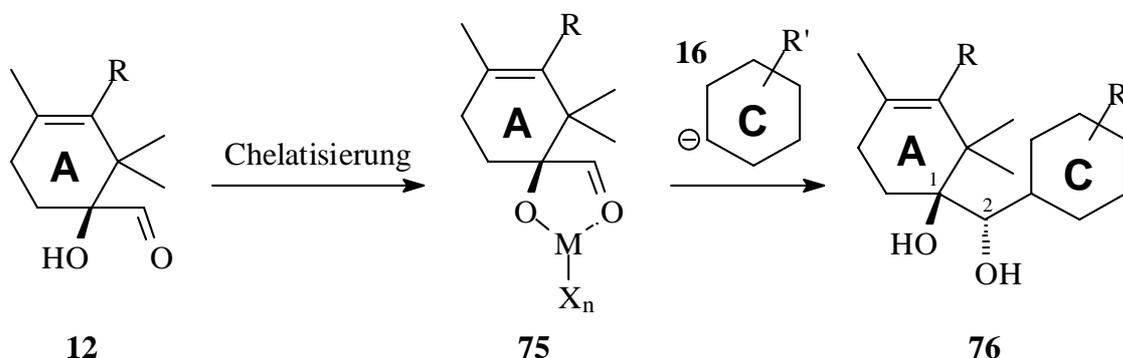


Abbildung 14: Das cyclische *Cram-Modell* erklärt die Diastereoselektivität der chelatkontrollierten Carbonyladdition (R_G : großer Rest, R_K : kleiner Rest, M: chelatisierendes Metall)

Bei der chelatkontrollierten Carbonyladdition blockiert der voluminösere Substituent am α -Kohlenstoffatom die zugehörige Seite der Carbonylgruppe, so daß das Nucleophil bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift. Bezogen auf die Stereochemie der dargestellten

A-Ring-Vorläufer sollte das neu zu bildende stereogene Zentrum die Konfiguration des Taxols[®] besitzen (Schema 10).



Schema 10: Die chelatkontrollierte Addition eines nucleophilen C-Rings erzeugt die erwünschte Konfiguration an C1 und C2

Eine alternative Methode stellt die sterische Kontrolle der Additionsrichtung des Nucleophils dar. Dazu müßte der tertiäre Alkohol des A-Rings durch eine voluminöse Schutzgruppe blockiert werden.^[46b] Da sich bereits die sterisch weniger anspruchsvolle Trimethylsilylgruppe nach *Matull* nur in mäßiger Ausbeute einführen läßt,^[33] wurde der Chelatkontrolle, die keinerlei Schutzgruppenstrategie erfordert, der Vorzug gegeben.

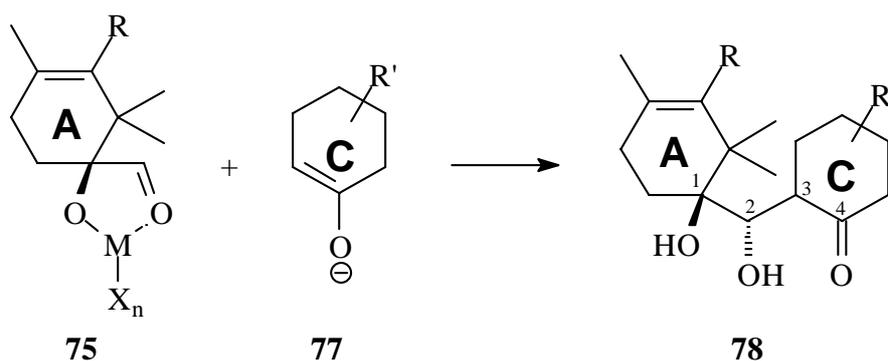
Zunächst wurde versucht, die A-C-Verknüpfung als Aldol-Addition auszuführen, d. h. als C-Ring ein Enolat einzusetzen. Als Alternativen kamen auch die Addition eines lithiierten Aromaten oder Aliphaten in Frage.

6.2 Anknüpfung des C-Rings durch Aldol-Typ-Reaktionen

6.2.1 Vorüberlegungen und Syntheseplanung

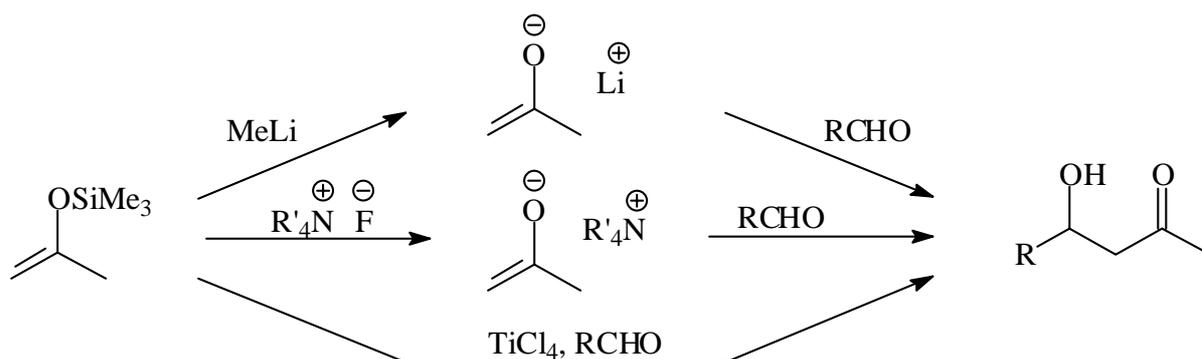
Die A-C-Verknüpfung als Aldoladdition auszulegen (Schema 11), hat den Vorteil, daß die dabei entstehende Carbonylgruppe an C4 von **78** (Taxan-Numerierung) einerseits dazu benutzt werden kann, das neu eingeführte stereogene Zentrum an C3 bei Bedarf zu epimerisieren,^[32] andererseits auch dazu, den D-Ring einzuführen.^[27]

Da das C-Ring-Enolat **77** regioisomerenrein vorliegen muß, ist es wenig erfolgversprechend, es *in situ* durch Enolisierung des entsprechenden Ketons zu erzeugen (vgl. Lit.^[95]). Eine effiziente Methode zur regioselektiven Darstellung von Enolaten ist die Spaltung der korrespondierenden Trimethylsilylenolether. Sie können, falls keine vollständig regioselektive Synthese möglich ist, nach Regioisomeren getrennt werden, so daß ausschließlich das gewünschte Isomer in der Aldolreaktion eingesetzt wird.



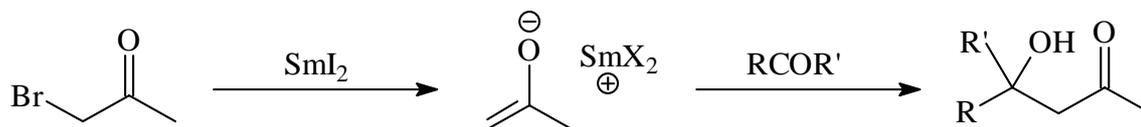
Schema 11: Verknüpfung von A- und C-Ring durch Aldoladdition

Desweiteren stehen mehrere isomerisierungsfreie Methoden zu ihrer Desilylierung zur Verfügung (s. Schema 12), so daß unterschiedliche Gegenionen für das Enolat eingesetzt werden können. In der *Mukaiyama*-Variante können sie durch *Lewis*-Säure-Katalyse zur Reaktion gebracht werden. Daher sollten die gewünschten C-Ring-Vorläufer in Form ihrer Trimethylsilylenolether dargestellt werden.



Schema 12: einige Reaktionsmöglichkeiten von Trimethylsilylenolethern gegenüber Aldehyden

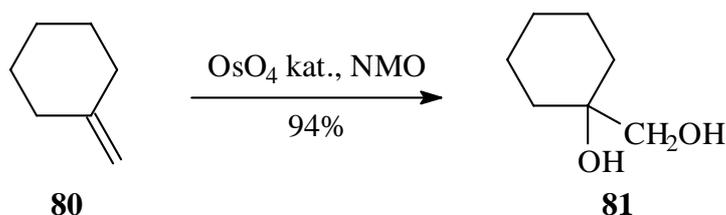
Eine weitere Möglichkeit einer aldolartigen Reaktion, die vereinzelt in der Literatur beschrieben wird,^[96] besteht in der Samarium(II)-iodid-vermittelten Reaktion eines α -Bromketons mit unterschiedlichen Carbonylverbindungen, die formal der *Reformatsky*-Synthese^[97] ähnelt (Schema 13). Hierzu sollte ein α -Bromketon als C-Ring-Vorläufer dargestellt werden.

Schema 13: Samarium(II)-iodid-vermittelte Aldoladdition von α -Bromketonen an Carbonylverbindungen

Die Untersuchung der gezeigten Möglichkeiten der Aldoladdition werden im folgenden beschrieben. Zunächst wurden Vorversuche anhand von (1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (**79**) als Modellverbindung für den A-Ring durchgeführt.

6.2.2 Synthese einer Modellverbindung für den A-Ring

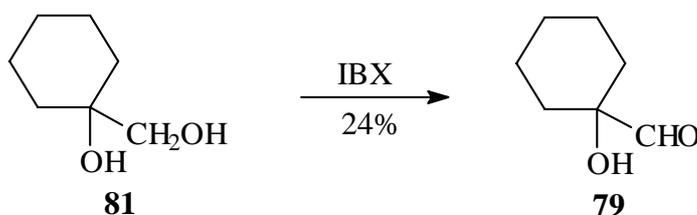
(1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (**79**), der recht instabil ist und zur Bildung eines dimeren Halbacetals neigt, sollte zunächst – analog zum A-Ring **12** – durch Dihydroxylierung und Oxidation in zwei Stufen aus Methylencyclohexan (**80**) dargestellt werden. Die Osmium(VIII)-katalysierte Dihydroxylierung von **80** zu 1-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-cyclohexan (**81**) verlief glatt in 94%iger Ausbeute (Gleichung 43).



Gleichung 43

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten von **81** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein.^[98]

Die primäre Hydroxyfunktion von **81** sollte im zweiten Schritt mittels IBX (**70**) zum Aldehyd oxidiert werden. Dabei konnte der Aldehyd **79** jedoch nur in einer Ausbeute von 24% isoliert werden (Gleichung 44). Da keinerlei Nebenprodukte isoliert werden konnte, ist anzunehmen, daß ein großer Teil von **79** als Hydrat vorliegt, das beim Extrahieren in der wäßrigen Phase verbleibt.

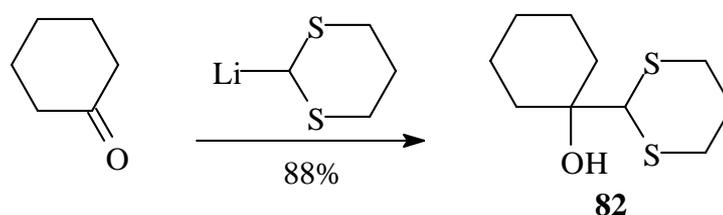


Gleichung 44

Der Erfolg der Umsetzung läßt sich im IR-Spektrum an der starken Bande der Carbonylgruppe bei 1731 cm^{-1} ablesen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal des Aldehyd-Protons bei einer Verschiebung von 9.5 ppm, das Signal des korrespondierenden Kohlenstoffatoms im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum liegt bei 204 ppm. Im Massenspektrum dominiert die Abspaltung der Aldehydgruppe, erkennbar am Basispeak bei $m/z = 99$.

Aufgrund der geringen Ausbeute wurde versucht, den Aldehyd **79** durch eine andere Reaktionssequenz, bestehend aus der Addition eines lithiierten 1,3-Dithians an Cyclohexanon gefolgt von oxidativer Spaltung des Dithian-Addukts **82** zum Aldehyd **79**, zu erhalten. Die Addition, die

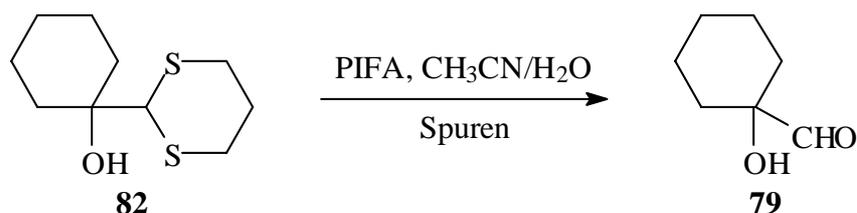
nach einer Vorschrift von *McHale et al.*^[99] durchgeführt wurde, ergab eine sehr gute Ausbeute an **82** von 88% (Gleichung 45).



Gleichung 45

Die spektroskopischen Eigenschaften der Verbindung **82** stimmen gut mit den Literaturangaben überein.^[99]

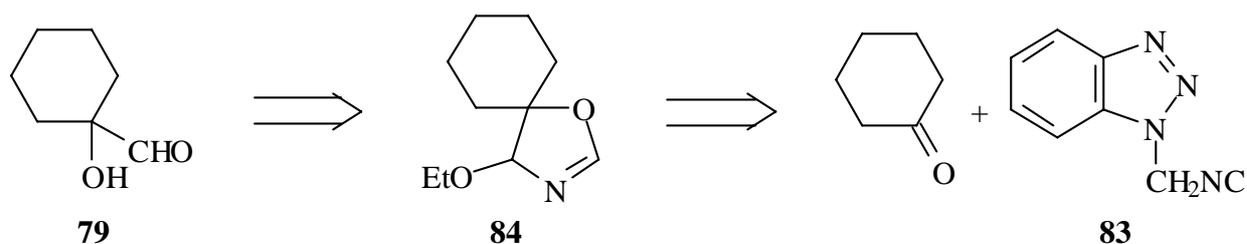
Zur Spaltung des Dithians wurde eine Methode von *Stork et al.* benutzt^[100], bei der *1,1-Bis*(trifluoracetoxy)-iodbenzol (PIFA) als Oxidationsmittel genutzt und unter sehr milden Bedingungen gearbeitet wird (Gleichung 46).



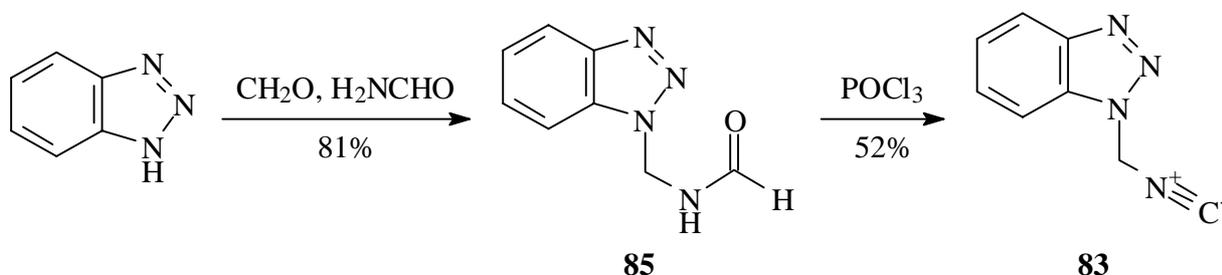
Gleichung 46

Die A-Ring-Modellverbindung **79** konnte dabei jedoch nur in Spuren durch GC/MS-Kopplung im Rohprodukt wahrscheinlich gemacht werden.

Aus diesem Grund wurde schließlich auf einen komplexeren, von *Katritzky et al.*^[101] beschriebenen Weg zur Darstellung des α -Hydroxyaldehyds **79** zurückgegriffen. Dabei wurde Cyclohexanon mit α -metalliertem Benzotriazolymethylisocyanid (BetMIC, **83**)^[102] und Ethanol zum 4-Ethoxy-2-oxazolin **84** umgesetzt, dessen saure Hydrolyse den α -Hydroxyaldehyd **79** ergeben sollte (Schema 14).

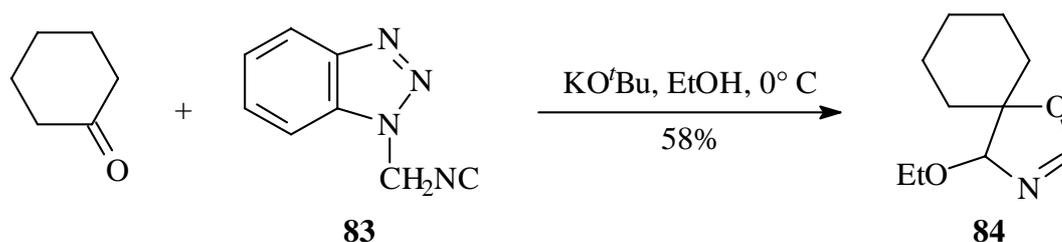
Schema 14: Darstellung von α -Hydroxyaldehyden nach *Katritzky et al.*

Die Darstellung von **83** zeigt Schema 15. Zunächst wurde 1*H*-Benzotriazol mit Paraformaldehyd und Formamid zum *Mannich*-Produkt **85** umgesetzt, wobei eine Ausbeute von 81% (Lit.^[102] 79%) erreicht wurde. **85** wurde dann mit Phosphorylchlorid in 52%iger Ausbeute (Lit.^[102] 61%) zum Isonitril **83** dehydratisiert. Die spektroskopischen Daten von **85** und **83** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein.



Schema 15: Darstellung von BetMIC (**83**) nach *Katritzky et al.*

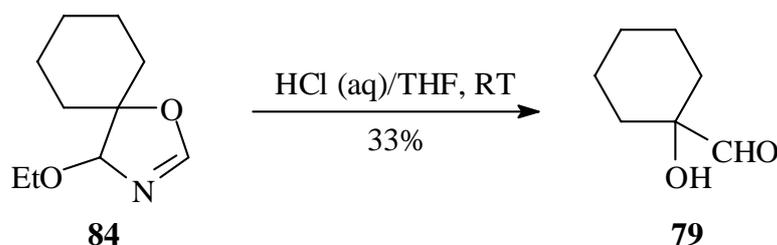
Die Umsetzung von Cyclohexanon mit **83** ergab das korrespondierende 4-Ethoxy-2-oxazolin **84** in 58%iger Ausbeute (Lit.^[101] 65%, Gleichung 47).



Gleichung 47

Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten von **84** stimmen gut mit den in der Literatur^[101] genannten überein.

Die saure Hydrolyse von **84** ergab schließlich das A-Ring-Modell **79** in einer Ausbeute von 33% (Lit.^[101] 35%, Gleichung 48). Da **79** lediglich als Modellverbindung eingesetzt werden sollte und die Ausgangsstoffe sehr preiswert sind, wurde auf eine weitere Optimierungsversuche verzichtet.



Gleichung 48

Die spektroskopischen Daten von **79** sind bereits diskutiert worden (s.o.). Um der Neigung von **79** zur Dimerisierung entgegenzuwirken, wurde es bei -30°C in gebrauchsfertig verdünnter Lösung in abs. Tetrahydrofuran aufbewahrt.

6.2.3 Synthese der C-Ring-Vorläufer

Nach Bereitstellung der Carbonylkomponente für die Aldol-Reaktion wurde nun die geeignete Methylenkomponente synthetisiert. Im Hinblick auf den angestrebten B-Ringschluß durch Olefinmetathese wurde zunächst die (racemische) Verbindung **9** dargestellt, die die notwendige Vinylgruppe aufweist. *Muratake et al.* beschreiben deren Synthese in zwei Schritten, nämlich Cuprataddition und Bildung des Silylenolethers, und erhielten ein Gemisch der regioisomeren Silylenolether, in dem **9** nur zu 28% enthalten war.^[95] Semiempirische Rechnungen^[103] zeigen, daß das Enolat mit der unerwünschten Regiochemie nicht nur kinetisch, sondern auch thermodynamisch begünstigt ist (Abbildung 15), so daß eine regioselektive Darstellung des Silylenolethers **9** auf direkte Weise nicht möglich ist.

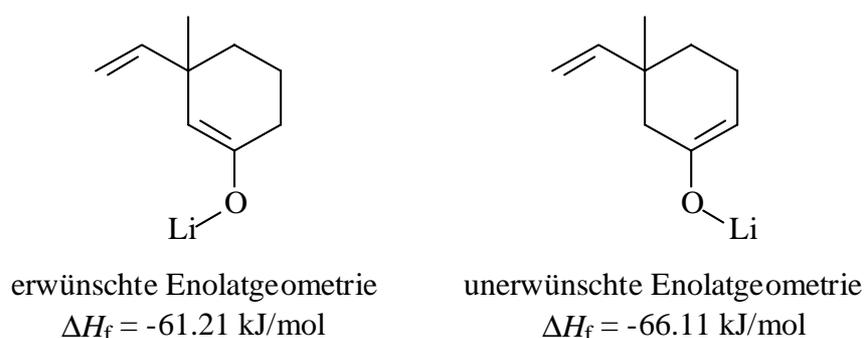
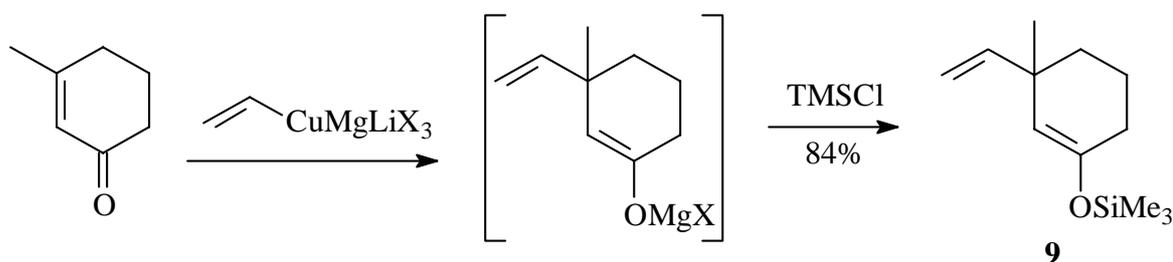


Abbildung 15: Auf AM1-Niveau berechnete Bildungsenthalpien der regioisomeren Lithiumenolate von **9**

Daher wurde einer einschrittigen Synthese der Vorzug gegeben. Die 1,4-Addition eines *in situ* erzeugten Vinylcuprats an 3-Methylcyclohexenon, gefolgt vom *in-situ*-Abfang des entstehenden Enolats als Silylenolether, zeigt Gleichung 49.



Gleichung 49

Dabei wurde nach einer allgemeinen Vorschrift von *Reetz et al.*^[104] mit einer katalytischen Menge an Kupfer- und Lithiumsalzen gearbeitet, die intermediär ein komplexes Heterocuprat bilden. Die Ausbeute ist mit 84% sehr gut.

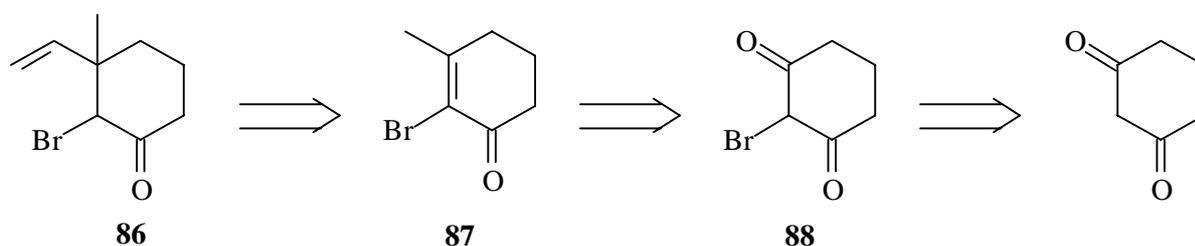
Für die gelungene Umsetzung spricht – neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 210$ – vor allem das Fragment der Trimethylsilylgruppe bei $m/z = 72$ im Massenspektrum von **9**. In den NMR-Spektren wird die Einführung der Vinylgruppe an den zugehörigen Multipletts bei 4.8-5.1 ppm und 5.8-5.9 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bzw. den Signalen bei 112 ppm und 148 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sichtbar. Das Enoether-Proton erzeugt durch Fernkopplung mit der Methylgruppe ein Quartett bei 4.6 ppm.

Für die Samarium(II)-iodid-vermittelte Aldoladdition mußte ein α -Halogenketon als C-Ring synthetisiert werden. Zunächst wurde die direkte Halogenierung des Trimethylsilylenoethers **9** untersucht. Üblicherweise würde hierzu elementares Brom an die Enol-Doppelbindung addiert, gefolgt von einer Dehydrohalogenierung, die die Doppelbindung wiederherstellt.^[105] Aufgrund der konkurrierenden Bromierung der terminalen Vinylgruppe kann die Verbindung **9** auf diese Weise jedoch nicht selektiv halogeniert werden.

In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für die Halogenierung von Enothern oder Ketonen neben anderen halogenierungsempfindlichen Gruppen. *Penning et al.* beschreiben die selektive α -Chlorierung eines Trimethylsilylenoethers an der Enoether-Doppelbindung mit Hilfe von *N*-Chlorsuccinimid.^[106] Leider ließ sich diese Reaktion nicht auf die Verbindung **9** übertragen; es entstand ein komplexes Substanzgemisch, das lt. GC/MS-Kopplung fünf isomere Chlorierungsprodukte enthielt, die anhand ihrer Massenspektren nicht unterscheidbar waren. Die Verwendung von Chloramin T^[107] anstelle von *N*-Chlorsuccinimid führte zwar zu einer geringeren Zahl an Chlorierungsprodukten, dafür konnte das gewünschte Produkt jedoch im Rohprodukt nicht wahrscheinlich gemacht werden.

Offensichtlich ist der Unterschied der elektronischen und sterischen Eigenschaften der beiden Doppelbindungen des Substrats zu gering, um eine Differenzierung zu ermöglichen.

Die Zielverbindung **86** sollte daher in drei Stufen ausgehend von Cyclohexan-1,3-dion synthetisiert werden (Schema 16).

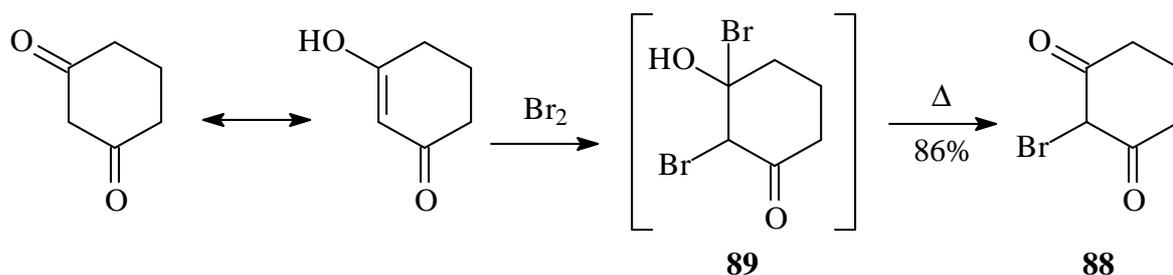


Schema 16: Retrosynthetische Zerlegung des halogenierten C-Ring-Vorläufers **86**

Dabei sollte 1,3-Cyclohexandion nach *Nazarov et al.*^[108] durch Bromierung der α -Position in das Bromdion **88** überführt werden. Mit einem Überschuß Methylmagnesiumbromid umgesetzt, wird es zuerst enolisiert, und dann erst addiert sich das *Grignard*-Reagens an die andere, nicht enolisierte Carbonylgruppe. Durch Eliminierung des bei der Addition entstehenden Alkohols entsteht das 2-Brom-3-methylcyclohex-3-en-1-on (**87**). Dieses sollte sich durch 1,4-Addition eines Vinylcuprats in den C-Ring **86** überführen lassen.

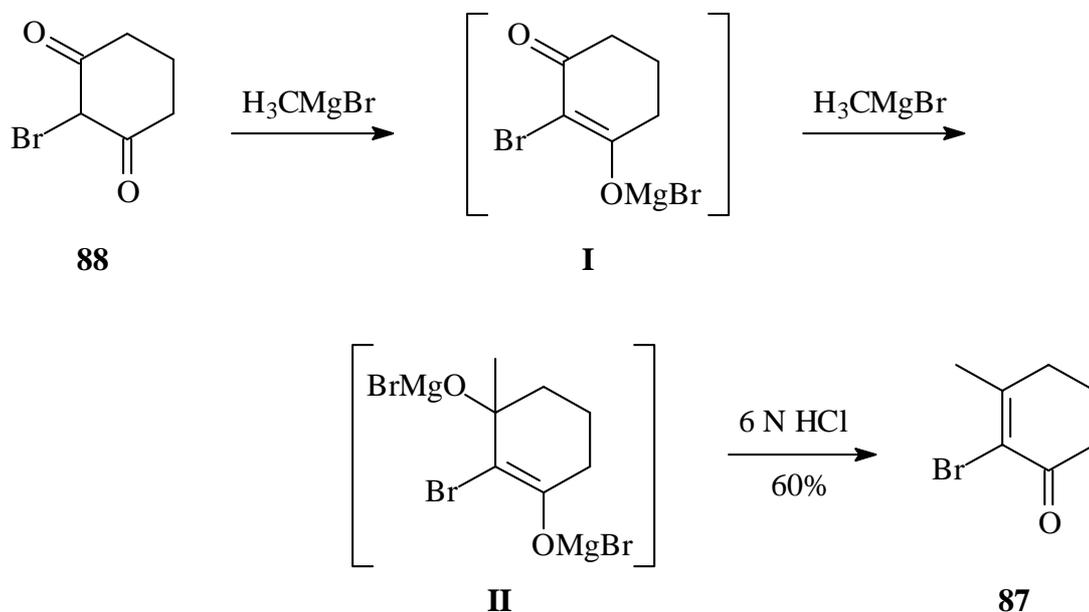
Die Bromierung des Cyclohexandions nach der Vorschrift von *Nazarov et al.*^[108] erbrachte eine sehr gute Ausbeute von 86% (Lit.^[108] 60%). Die Reaktion verläuft über ein intermediäres 1,2-Dibromid (**89**), welches beim Erhitzen Bromwasserstoff eliminiert (Gleichung 50).

Die Umsetzung läßt sich durch die spektroskopischen Daten des Produktes belegen. So erscheint im ¹³C-NMR-Spektrum das Signal des bromtragenden Kohlenstoffatoms als Singulett, da die vorliegende Verbindung **88** enolisiert vorliegt. Das Massenspektrum zeigt die Molekülionenpeaks bei $m/z = 190$ bzw. 192 mit dem charakteristischen Isotopenverhältnis des Broms, und eine typische Fragmentierungsreaktion – der Verlust des Bromatoms – führt zum Peak bei $m/z = 111$.



Gleichung 50

Auch die Addition von Methylmagnesiumbromid an **88** wurde von *Nazarov et al.*^[108] beschrieben, wobei die folgende Eliminierung von Wasser zum Enon **87** durch saure Aufarbeitung *in situ* erfolgte. **87** wurde in guter Ausbeute von 60% (Lit.^[108] 47%) erhalten (Gleichung 51).

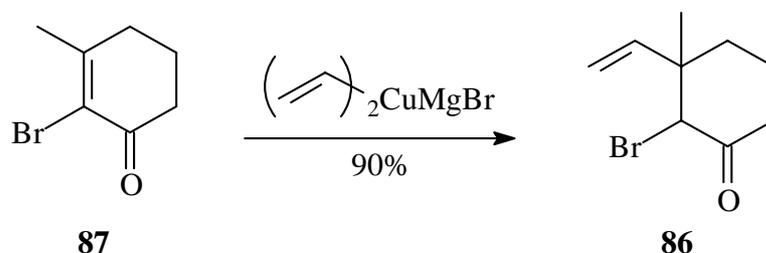


Gleichung 51

Die spektroskopischen Befunde stützen den Strukturvorschlag für **87**. Das Infrarot-Spektrum stimmt gut mit den Literaturangaben überein.^[108] Im ¹³C-NMR-Spektrum zeigen sich die Signale der vinylicen Kohlenstoffatome bei 123 und 160 ppm. Das Massenspektrum zeigt die erwartete

ten Molekülionenpeaks bei $m/z = 188$ bzw. 190 , wobei die Intensitäten das Isotopenverhältnis des Broms widerspiegeln.

Bei der darauffolgenden Addition eines Vinyl-Homocuprats an das bromierte Enon **87** nach einer allgemeinen Vorschrift von *Smith et al.*^[109] (Gleichung 52) wurde eine sehr gute Ausbeute von 90% erreicht.



Gleichung 52

Die Umsetzung ließ sich anhand der spektroskopischen Daten von **86** belegen. Die Carbonylgruppe erzeugt im IR-Spektrum eine intensive Bande im für gesättigte Ketone charakteristischen Bereich bei 1717 cm^{-1} . Die Protonen der eingeführten Vinylgruppe verursachen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Multipletts bei $5.0\text{--}5.2\text{ ppm}$ und $5.8\text{--}5.9\text{ ppm}$, die zugehörigen Kohlenstoffatome im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum Signale bei 114 ppm und 142 ppm . Das Homoallylproton erzeugt ein durch Kopplung mit einem vinyllischen Proton bedingtes Dublett bei 4.1 ppm (Diastereomer A) bzw. 4.3 ppm (Diastereomer B). Der Strukturvorschlag wurde ferner durch eine CH-Analyse abgesichert.

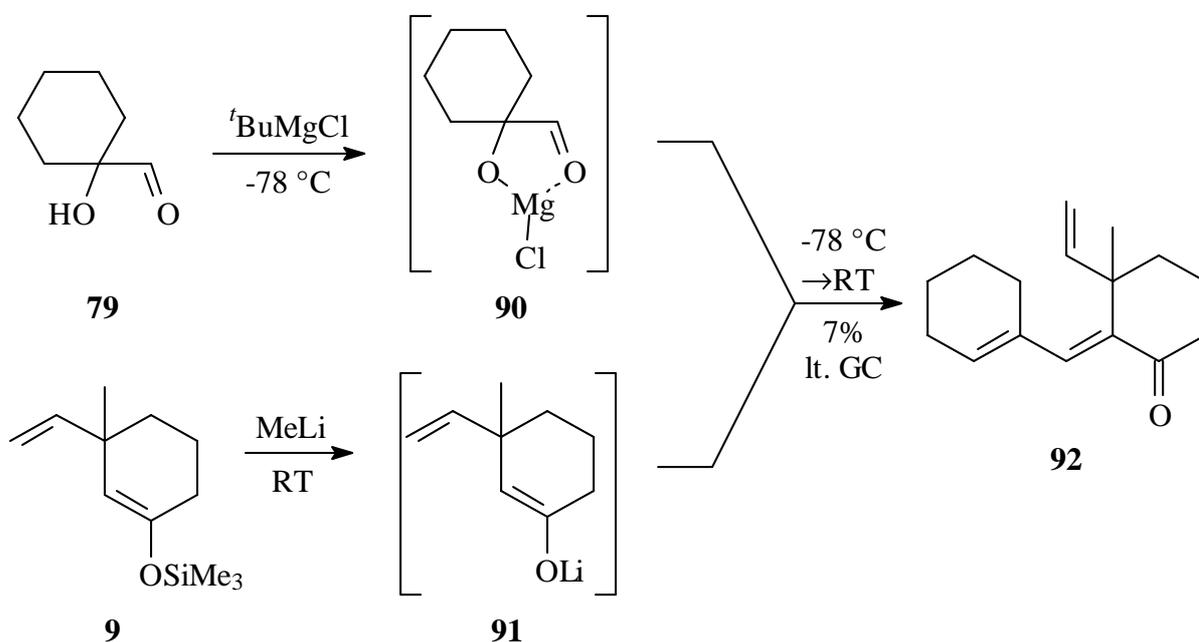
6.2.4 Addition von Alkalimetall-Enolaten des C-Rings **9** an das A-Ring-Modell **79**

Als nächstes stand nun die Freisetzung der Enolate aus den Vorläufern **9** und **86** an. Zur Darstellung seines Lithiumenolats **91** wurde der Trimethylsilylenolether **9** durch Behandlung mit Methylolithium desilyliert.^[110] Weiterhin wurde die A-Ring-Modellverbindung **79** zur Komplexbildung mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid^[30] zu **90** chelatisiert. Danach wurden die beiden Lösungen bei -78° C vereinigt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt (Gleichung 53).

Die Analyse des Reaktionsgemisches durch GC/MS-Kopplung zeigte jedoch nur geringen Umsatz, neben dem A-Ring-Modell **79** und dem desilylierten C-Ring konnte das gewünschte Addukt nicht detektiert werden. Lediglich ein geringer Anteil eines Addukts, das zwei Moleküle Wasser eliminiert hatte, konnte massenspektrometrisch im Rohprodukt wahrscheinlich gemacht werden. Aufgrund der geringen Menge (7% lt. GC) gelang die Isolierung dieser Verbindung nicht.

Für den Strukturvorschlag **92** spricht der deutliche Molekülionenpeak bei $m/z = 230$. Als einzige dominante Fragmente treten der Basispeak bei $m/z = 215$ auf – er ist der Abspaltung der

Methylgruppe zuzuordnen – und ein Fragment mit $m/z = 187$, welches sich durch Ethenverlust aufgrund einer Retro-Diels-Alder-Reaktion des A-Rings erklären läßt.



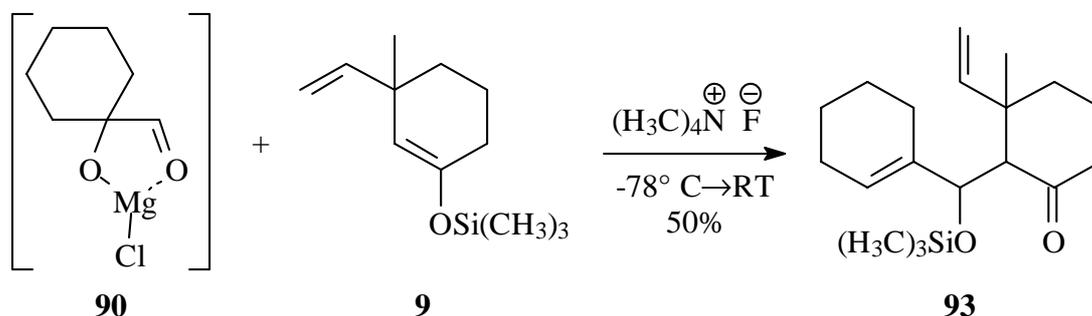
Gleichung 53

Aufgrund des geringen Umsatzes sollte im nächsten Versuch ein reaktiveres Enolat eingesetzt werden. Daher wurde versucht, das Kaliumenolat von **9** darzustellen, indem zur Desilylierung anstelle von Methyllithium Kaliumfluorid unter Zusatz von 18-Krone-6^[111] als Löslichkeitsvermittler eingesetzt wurde. Mit dieser Reagentienkombination konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden, da es – wahrscheinlich infolge der geringen Löslichkeit des Kalium-Kronenether-Komplexes – nicht zur Desilylierung kam. Daher wurde anstelle eines Alkalimetalenolats im nächsten Versuch ein noch reaktiveres Ammoniumenolat erzeugt.

6.2.5 Addition eines Ammoniumenolats

Ein Ammoniumenolat^[110,112] ist wesentlich reaktiver als ein Lithiumenolat, da das Ammonium-Kation, das nach dem *Pearson*-Konzept^[113] ein „weiches“ Kation darstellt, im Gegensatz zum „harten“ Lithium-Kation keine starke Koordination zum Enolat-Sauerstoffatom eingeht. Damit ist ein Ammoniumenolat ein „nacktes“ Enolat, dessen Reaktivität nicht durch Koordination mit einem Metallkation geschwächt wird. Aus einem Trimethylsilylenolether wie **9** kann es durch fluoridinduzierte Desilylierung mit einem Tetraalkylammoniumfluorid gebildet werden. Hierfür wurde Tetramethylammoniumfluorid gewählt, da es als einziges Tetraalkylammoniumfluorid vollkommen wasserfrei darstellbar und haltbar ist.^[114] Die Umsetzung des (in der bereits

beschriebenen Weise chelatisierten) A-Ring-Modells **79** mit dem Ammoniumenolat des C-Rings **9** ist in Gleichung 54 dargestellt.



Gleichung 54

Es entstand in 50%iger Ausbeute das Produkt **93**, das sich durch die Eliminierung des tertiären Alkohols von der erwünschten Zielstruktur unterschied. Die Tatsache, daß die *in situ* erfolgte Silylierung die sekundäre Alkoholfunktion offenbar vor der Eliminierung geschützt hatte, gab Anlaß zu der Vermutung, daß der Abfang des Addukts durch ein bifunktionelles Elektrophil möglich sein sollte. Versuche, das Primäraddukt durch Phosgen abzufangen und dadurch die Eliminierung beider Hydroxyfunktionen zu verhindern, werden bei der Anknüpfung von **9** an den A-Ring **67** beschrieben (s. Kap. 6.2.8). Um auszuschließen, daß das (stark hygroskopische) Tetramethylammoniumfluorid an der Eliminierung des tertiären Alkohols beteiligt war, wurde nicht nur die in Gleichung 54 dargestellte Variante der *in-situ*-Desilylierung untersucht, sondern auch das aus **9** durch vorhergehende Desilylierung entstehende Enolat direkt eingesetzt, was den Verlauf der Reaktion allerdings nicht änderte.

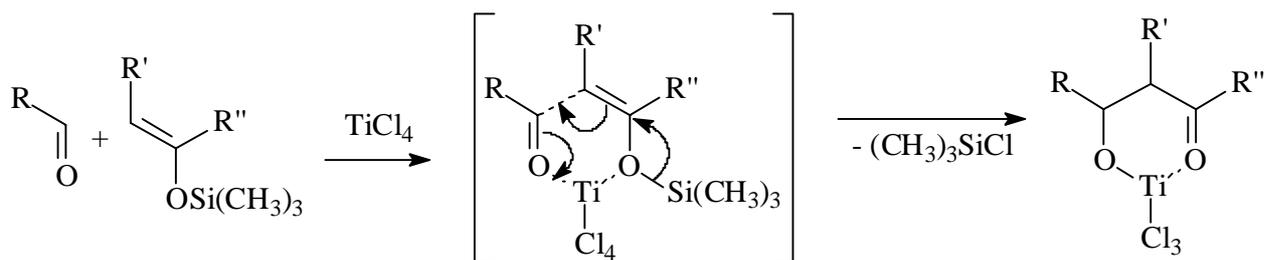
Für die vorgeschlagene Struktur **93** spricht die Präsenz der Signale der silylständigen Methylgruppen bei einer chemischen Verschiebung von 0.1 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und 2 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum. Deutlich sichtbar sind auch die vinyllischen Protonen von A- und C-Ring durch ein Multipllett bei 5.1 ppm und ein Dublett vom Dublett bei 5.7 ppm. Das Massenspektrum zeigt eindeutig, daß der sekundäre Alkohol silyliert und der tertiäre eliminiert vorliegt – ausgehend vom Molekülionenpeak bei $m/z = 320$ läßt sich nämlich eine Retro-*Diels-Alder*-Reaktion des A-Rings beobachten, die sonst nicht möglich wäre. Da sich die Verbindung als außerordentlich zersetzlich erwies, konnte keine korrekte CH-Analyse erhalten werden. Der Strukturvorschlag wurde daher durch Bestimmung der exakten Masse abgesichert.

Eine ebenfalls denkbare Erklärung für die starke Eliminierungsneigung des tertiären Alkohols wäre, daß die hohe Affinität des Magnesiums zum Alkoholsauerstoff zur Bildung von Magnesiumhydroxid bzw. -oxid unter Eliminierung begünstigt (Wirkung des Magnesiumalkoholats als Abgangsgruppe). Die Verwendung eines wesentlich weniger sauerstoffaffinen Kations als Magnesium, z. B. eines Alkalimetallkations, kam jedoch nicht in Frage, da die Bildung eines stabilen Chelatkomplexes mit der Aldehydfunktion Voraussetzung für die Diastereoselektivität der Addition ist.

Als nächstes wurden Übergangsmetallvermittelte Varianten der Aldoladdition untersucht. Übergangsmetalle sind durch ihre größere Zahl von Bindungsstellen für Liganden in der Lage, an beide Reaktionspartner gleichzeitig zu koordinieren. Dadurch läßt sich u. U. eine höhere Reaktivität erreichen als mit Alkalimetall-Enolaten, die sich hier als zu unreaktiv erwiesen haben (s. Kap. 6.2.4).

6.2.6 Versuche zur Mukaiyama-Aldoladdition

Bei der Mukaiyama-Aldolreaktion^[115] wird eine starke Lewis-Säure – meistens Titan(IV)-chlorid – eingesetzt, die an beide Reaktionspartner koordiniert, woraus ein cyclischer Übergangszustand resultiert. Als Methylenkomponente wird wieder ein Trimethylsilylenolether benutzt, dessen Desilylierung durch die Lewis-Säure unterstützt wird. Der allgemeine Mechanismus der Mukaiyama-Aldolreaktion ist in Schema 17 gezeigt.

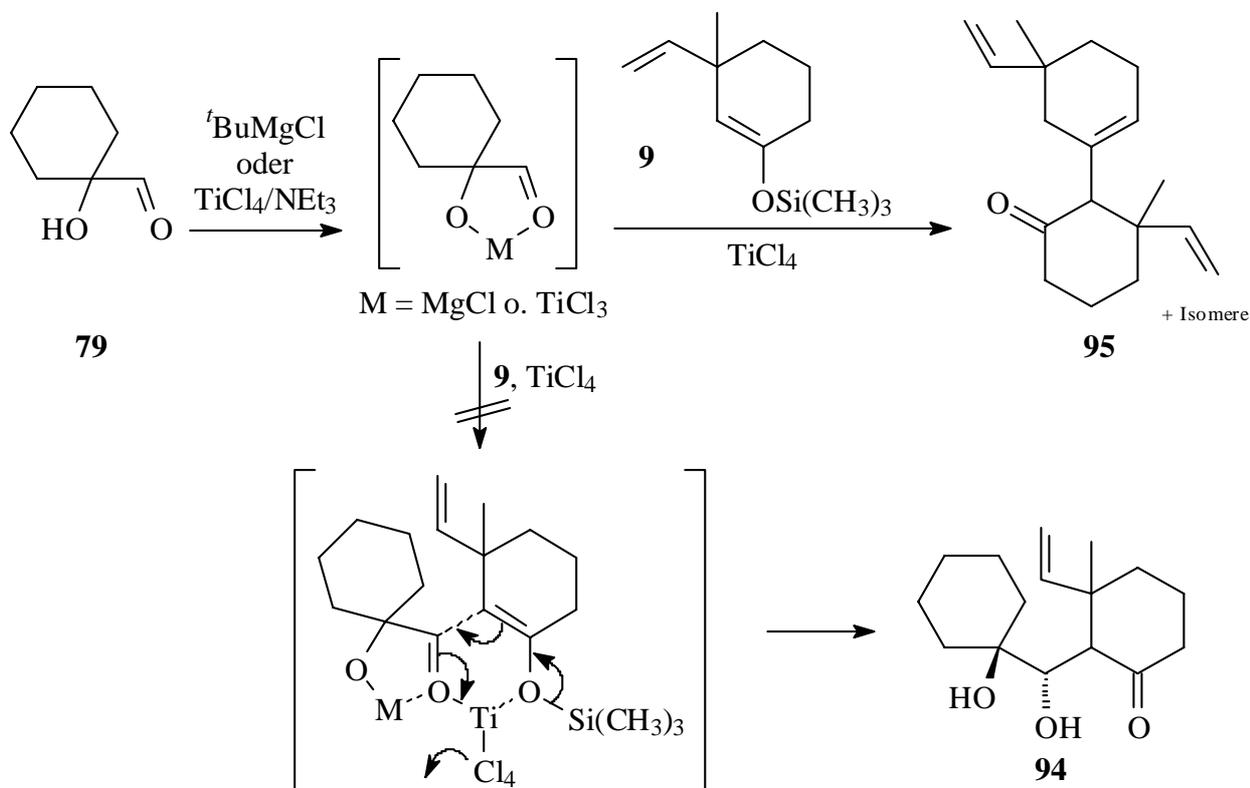


Schema 17: Mechanistischer Verlauf der Mukaiyama-Aldolreaktion

Da Titan(IV) im allgemeinen stärker chelatisiert als Magnesium, wurde die Reaktion nicht nur mit dem Magnesiumchelate des A-Rings untersucht, sondern auch mit seinem Titan(IV)-Chelat (Gleichung 55). In diesem Fall wurde auch einmal auf die Zugabe zusätzlichen Titan(IV)-chlorids als Katalysator verzichtet.

Leider ließ sich im Produktgemisch keinerlei Additionsprodukt **94** aus A- und C-Ring nachweisen. Stattdessen lag der unveränderte A-Ring **79** vor (15% lt. GC), daneben als Hauptprodukt das dimere Aldolkondensat des C-Rings **95**, das offensichtlich als Gemisch von Atrop- und Doppelbindungsisomeren vorlag (insgesamt 64% lt. GC), die zwar gaschromatographisch getrennt, massenspektrometrisch aber nicht unterscheidbar sind (bzw. im Fall der Doppelbindungsisomerie im Massenspektrometer isomerisieren). Für den Strukturvorschlag spricht der Molekulationenpeak bei $m/z = 258$, die eingezeichnete Lage der endocyclischen Doppelbindung im oberen Ring wird durch die Peaks bei $m/z = 190$ und 67 wahrscheinlich gemacht, die durch die beiden Fragmente einer Retro-Diels-Alder-Reaktion im oberen Ring zu erklären sind und ausschließlich durch die dargestellte Lage der Doppelbindung entstehen können. Der Basispeak liegt bei $m/z =$

121 und ist dem Ion des oberen Rings zuzuordnen, entstanden durch eine Spaltung zwischen den beiden Sechsringen. Dies spricht ebenfalls für eine isolierte Lage der C-C-Doppelbindung.



Gleichung 55

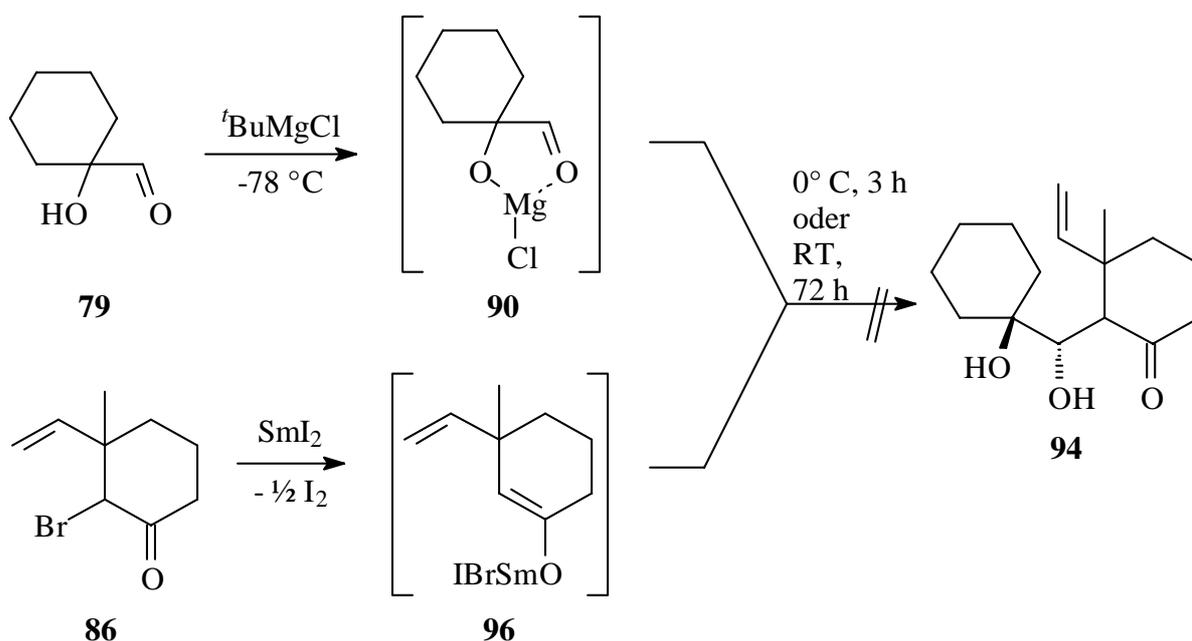
Wahrscheinlich ist der durch im Titan(IV)-chlorid enthaltene Säurespuren *in situ* desilylierte C-Ring eine aktivere Carbonylkomponente für die Aldoladdition als der vorkomplexierte A-Ring, so daß es zur Dimerisierung des C-Rings anstelle der Addition an der A-Ring kommt. Da durch die anschließende Eliminierung Wasser entsteht, das mit dem Titan(IV)-chlorid weitere Salzsäure bildet, verläuft diese Reaktion autokatalytisch. Denkbar ist, daß der in Gleichung 55 vorgeschlagene zweikernige Übergangszustand sterisch anspruchsvoller ist als der Übergangszustand zur Bildung von **95**, in dem sich die Reaktanden parallel-versetzt zueinander anordnen können. Die *spiro*-Struktur des komplexierten A-Rings **79** verhindert eine solche Anordnungsmöglichkeit.

Daher wurde ein Versuch unternommen, das Enolat eines f-Übergangsmetalls als C-Ring einzusetzen, da diese Metalle „größere“, diffusere Orbitale besitzen und dadurch in der Lage sein sollten, einen weniger engen, starren Komplex als Übergangszustand zu unterstützen. Das Enolat sollte nicht synchron mit der Addition durch Spaltung eines Silylenoethers erzeugt werden, sondern vorgelegt werden, damit keine starke Lewis-Säure wie Titan(IV) benötigt wird.

6.2.7 Versuch zur Addition eines Samarium(III)-Enolats

Aldol-Typ-Reaktionen von α -Bromcarbonylverbindungen unter Samarium(II)-iodid-Einfluß, die formal der *Reformatsky*-Reaktion ähneln, wurden bereits von *Kagan et al.*,^[116] *Inanaga et al.*,^[117] *Zhang et al.*^[96a] und *Mori et al.*^[96b] beschrieben. Während die Reaktionen nach *Kagan* und *Inanaga* als Radikalreaktionen gedeutet werden und einen hohen Überschuß von Samarium(II) erfordern, formulieren *Zhang* und *Mori* die Reaktion über Samariumenolate. Diese werden reaktiv sowohl unter Beteiligung genau eines Äquivalents der Samarium(II)-Spezies als auch eines Iodid-Anions gebildet, wobei Samarium(III) und elementares Iod entstehen.^[96]

Es wurde versucht, diese Samarium-Aldol-Reaktion auf das Bromketon **86** und das chelatisierte A-Ring-Modell **90** zu übertragen (Gleichung 56).



Gleichung 56

Im Verlauf der Reaktion, die zunächst unter den von *Zhang* und *Mori* angegebenen Bedingungen (0°C , 3 h) durchgeführt wurde, wurde bei einer Umsatzkontrolle per GC/MS-Kopplung eine geringe Menge (5% laut GC) der bereits bekannten Verbindung **92** detektiert, deren Entstehung durch Addition und zweifache Eliminierung von Wasser erklärt werden kann (s. Kap. 6.2.4). Der Umsatz war jedoch gering; es lagen zu 95% die Ausgangsstoffe **79** und **86** sowie das Dehalogenierungsprodukt von **86** vor. Wurde die Temperatur auf 25°C erhöht, erhielt man nach 72 h Reaktionsdauer ein komplexes Gemisch sehr vieler Produkte in geringen Mengen ($<1\%$), Hauptbestandteil (52% laut GC) war immer noch der nicht umgesetzte A-Ring **79**. Dazu konnten dehalogenierte Dimere des C-Rings **86** in Spuren wahrscheinlich gemacht werden, die massenspektrometrisch identisch mit den im Rohprodukt der *Mukaiyama*-Aldolreaktion gefundenen Dimeren **95** waren (s. Kap. 6.2.6), also nicht durch Radikalkupplung, sondern durch Aldolreaktion des C-Rings mit sich selbst entstanden waren.

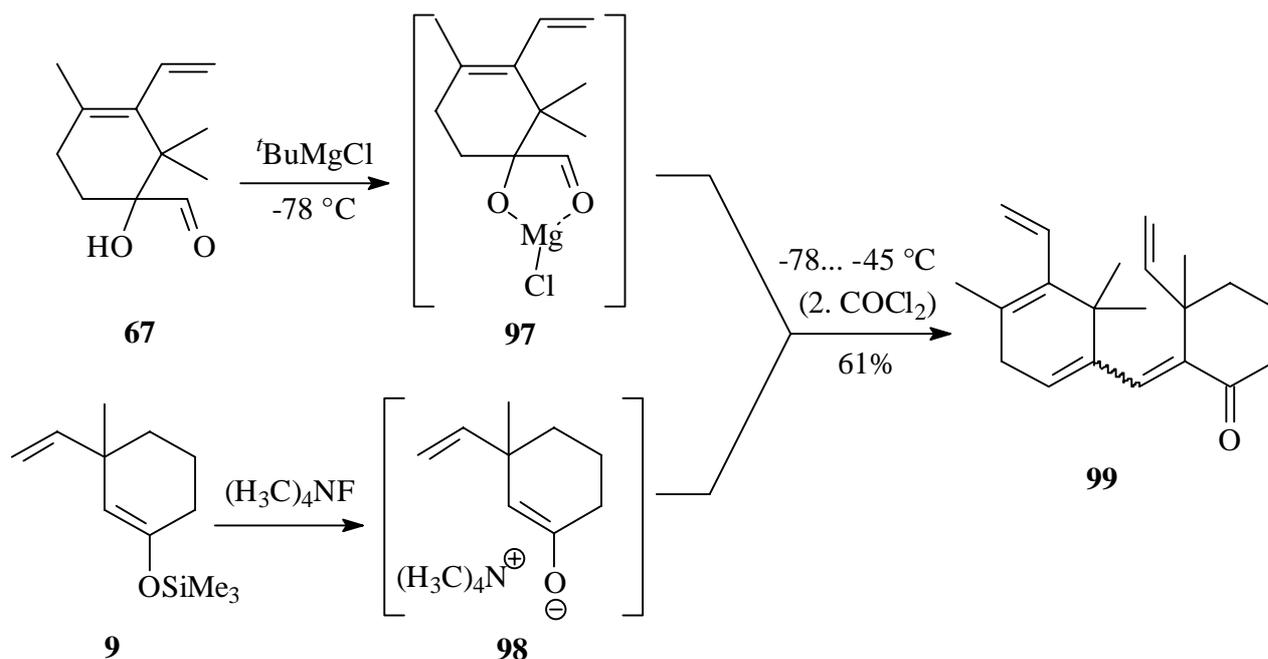
Offensichtlich ist der C-Ring **86** (bzw. sein Dehalogenierungsprodukt) eine reaktivere Carbonylkomponente gegenüber seinem Samarium(III)-Enolat **96** als der vorkomplexierte A-Ring (**90**), ähnlich dem Verlauf der *Mukaiyama*-Aldolreaktion (vorheriges Kapitel). Zwar konnte eine geringe Menge eines Aldolkondensats aus A- und C-Ring wahrscheinlich gemacht werden, dennoch blieb der Umsatz auch bei sehr langer Reaktionszeit gering, ohne daß sich der Anteil an Addukt steigern ließ. Von Versuchen mit stärker vereinfachten und sterisch noch weniger anspruchsvollen Modellsystemen, z. B. Cyclohexancarbaldehyd als A-Ring-Modell ohne Notwendigkeit zur Komplexierung, wurde abgesehen, da die chelatkontrollierte Diastereoselektivität ein zentraler Aspekt der geplanten Verknüpfung von A- und C-Ring ist und die Abwesenheit des komplexbildenden Metalls den Modellcharakter der Reaktion, d. h. seine Übertragbarkeit, in Frage stellen würde.

Da die Modelluntersuchungen an **79** gezeigt hatten, daß von den untersuchten Aldoladditionen am ehesten die des Ammoniumenolats erfolversprechend war (Kap. 6.2.5), wurde diese auf den A-Ring **67** übertragen.

6.2.8 Verknüpfung von A-Ring **67** und C-Ring **9** durch Ammoniumenolat-Aldoladdition

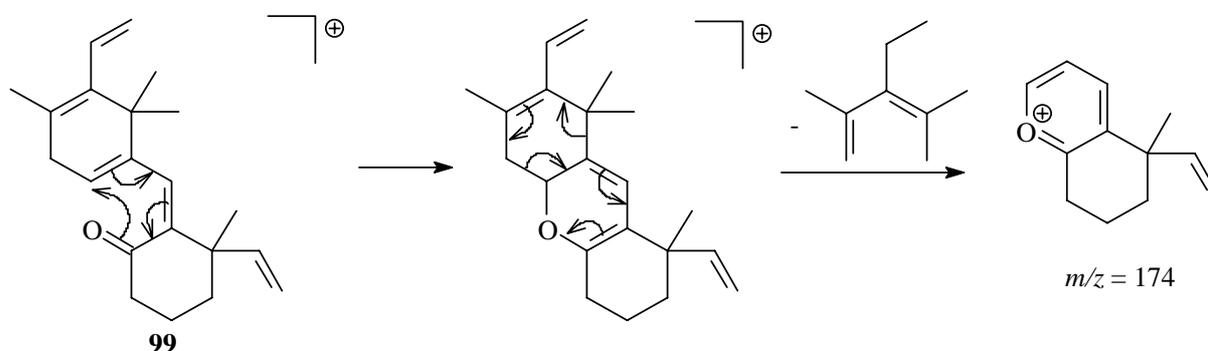
Bislang war nur die Addition eines Ammoniumenolats als C-Ring an das A-Ring-Modell **79** vollständig verlaufen. Daher wurde versucht, durch diese Reaktion den C-Ring **9** mit dem A-Ring **67** zu verknüpfen. Der A-Ring **67** wurde zuvor in gleicher Weise chelatisiert wie sein Modell **79** (Gleichung 57). Wider Erwarten wurde als Produkt nicht ein zu **93** analoger Silylether erhalten, sondern das zu **92** analoge Produkt **99**, aus dem beide Alkoholfunktionen eliminiert waren. Um diese *in-situ*-Eliminierung der Alkoholfunktionen zu verhindern, wurde Phosgen als bifunktionelles Elektrophil zugesetzt, welches das intermediäre Diolat als cyclisches Carbonat abfangen sollte.

Leider gelang es trotz umfangreicher Optimierungsversuche nicht, ein solches Diolat abzufangen. Stattdessen wurde stets die zweifach eliminierte Verbindung **99** in 61%iger Ausbeute als Gemisch geometrischer Isomeren (ca. 1:1 lt. GC) isoliert, die auch ohne Abfang des Primäraddukts mit Phosgen als Hauptprodukt isoliert wurde. Solange das Reaktionsgemisch bei -78°C gehalten wurde, konnte kein Umsatz nachgewiesen werden. Bereits leichte Erwärmung auf etwa -45°C führte zu vollständigem Umsatz, jedoch zugleich zu vollständiger Eliminierung des Produkts. Es gelang nicht, ein Zeit- und Temperaturfenster zu finden, in dem das als Intermediat erwartete Diolat nachweis- bzw. abfangbar gewesen wäre.



Gleichung 57

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten stützen den Strukturvorschlag von **99**. Im IR-Spektrum ist deutlich die Absorption der vinylichen Doppelbindungen bei 1000 cm^{-1} und die der Carbonylgruppe bei 1713 cm^{-1} – für ein konjugiertes Enon unerwartet kurzweilig, vermutlich ist die Konjugation aufgrund konformativer Einflüsse unvollständig – zu erkennen. Die acht vinylichen Protonen erzeugen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Multipletts bei 4.2 ppm und 5.8 ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die Signale der Kohlenstoffatome der neu gebildeten olefinischen Doppelbindungen bei 97, 133 und 146 cm^{-1} deutlich zu unterscheiden. Den interessantesten Hinweis auf die Struktur gibt das Massenspektrum. Neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 296$ tritt der Basispeak bei $m/z = 174$ auf, der sich nur durch einen elektrocyclischen Ringschluß des konjugierten Dienonsystems aus der *s-cis*-Konformation gefolgt von einer dadurch ermöglichten Retro-*Diels-Alder*-Reaktion des A-Rings erklären läßt.



Schema 18: Deutung des Basispeaks im Massenspektrum von **99** bei $m/z = 174$ durch elektrocyclischen Ringschluß, gefolgt von einer Retro-*Diels-Alder*-Reaktion unter Bildung eines stabilisierten Kations

Außer dem Basispeak tritt nur ein Signal in herausragender Intensität auf, das bei $m/z = 159$ durch Verlust der Methylgruppe aus diesem hervorgeht. Da sich das Polyen **99** als sehr zersetzlich erwies, konnte keine richtige CH-Analyse erhalten werden. Der Strukturvorschlag wurde daher zusätzlich durch Bestimmung der exakten Masse abgesichert.

Nachdem sich die Aldolreaktion als weniger geeignet zur Verknüpfung des C-Rings mit dem A-Ring erwiesen hatte, sollte die prinzipielle Möglichkeit der chelatkontrolliert-diastereoselektiven Addition anhand eines aromatischen C-Rings verifiziert werden.

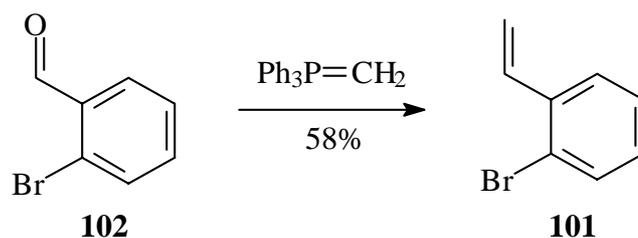
6.3 Anknüpfung des C-Rings durch Addition eines lithiierten Aromaten

Möglicherweise scheitert der Aufbau eines *seco*-Taxans durch Aldolreaktion an der Reversibilität dieser Reaktion;^[118] in den vorausgegangenen Untersuchungen konnten nur in den Fällen nennenswerte Produktmengen isoliert werden, in denen eine Eliminierung oder *in-situ*-Silylierung die Rückreaktion verhinderten. Daher sollte nun versucht werden, ein reaktiveres Nucleophil irreversibel zu addieren. Da lithiierte Aromaten durch Halogen-Metall-Austausch leicht zugänglich sind, wurden die ersten Untersuchungen an *ortho*-Lithiostyrol (**100**) vorgenommen. Die Addition eines lithiierten Aromaten an eine Carbonylgruppe kann als irreversibel bezeichnet werden, da das zu bildende Alkoholat eine um 20-30 Größenordnungen geringere Basizität aufweist als der lithiierte Aromat.^[119]

Zunächst wurde ein entsprechender C-Ring-Vorläufer dargestellt, der sich durch Halogen-Metall-Austausch in das benötigte *ortho*-Lithiostyrol (**100**) überführen ließ.

6.3.1 Synthese von *ortho*-Bromstyrol (**101**) als C-Ring-Vorläufer

Ortho-Bromstyrol (**101**) wurde nach einer Vorschrift von Bräse *et al.*^[120] in guter Ausbeute von 58% (Lit.^[120] 58%) durch Wittig-Reaktion aus preiswertem *ortho*-Brombenzaldehyd (**102**) dargestellt (Gleichung 58).

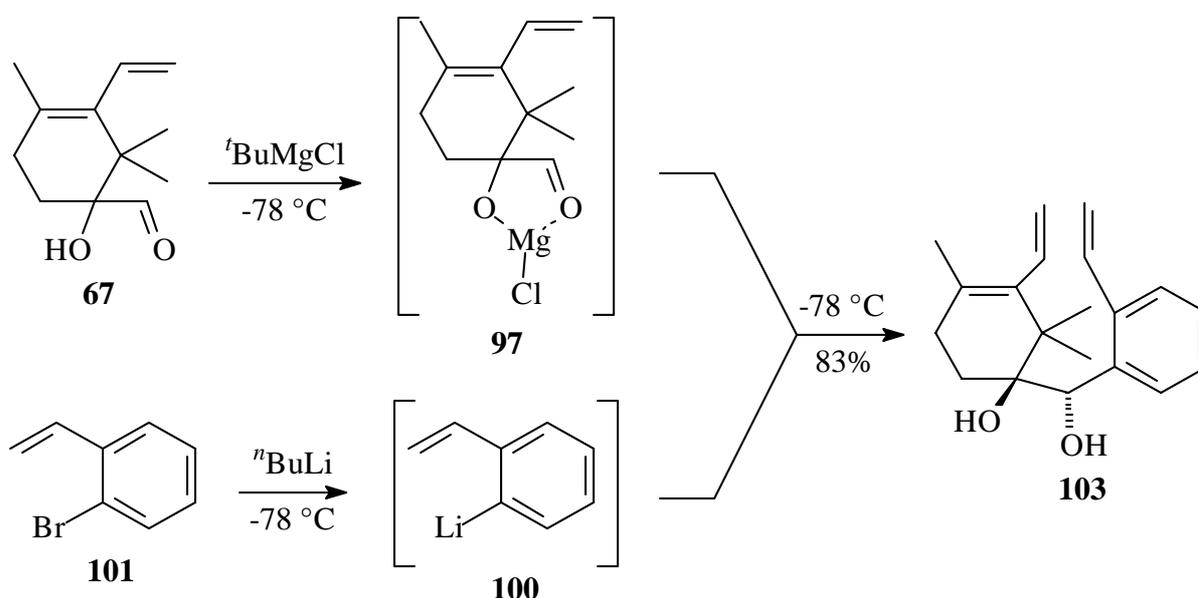


Gleichung 58

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten von **101** stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein.^[120]

6.3.2 Addition von *ortho*-Lithiostyrol (**100**) an den A-Ring-Vorläufer **67**

Ortho-Lithiostyrol (**100**) wurde durch Halogen-Metall-Austausch aus **101** dargestellt und analog zu den Enolat-C-Ring-Vorläufern (vgl. Kap. 6.2) im Überschuß bei tiefer Temperatur mit dem durch Magnesium vorkomplexierten A-Ring **97** umgesetzt. Das Addukt **103** konnte in sehr guter Ausbeute von 83% isoliert werden (Gleichung 59), ohne daß Eliminierung der Alkoholfunktionen beobachtet werden konnte.



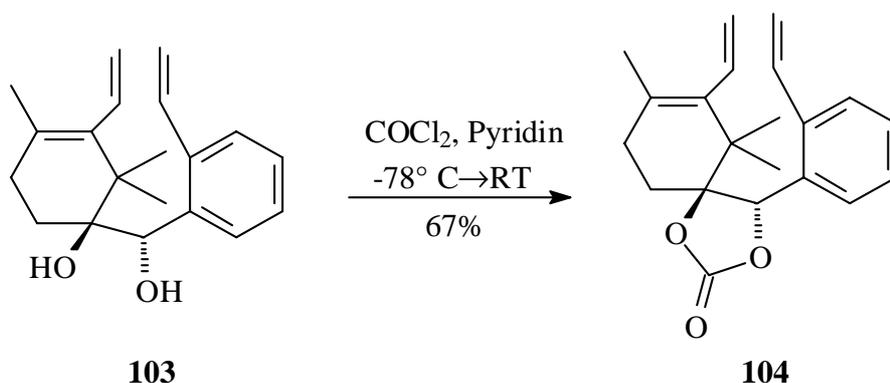
Gleichung 59

Gaschromatographisch ließ sich tatsächlich nur ein Diastereomer von **103** nachweisen (eine genauere Analyse wurde nach dem Schutz der Diolgruppierung durchgeführt, s. nächstes Kap.). Für die gelungene Umsetzung sprechen die spektroskopischen Daten des Produkts. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak mit angelagertem Proton bei $m/z = 299$. Der Zerfall des Molekülions wird bestimmt durch eine Retro-*Diels-Alder*-Reaktion im A-Ring, aus dem durch Methylgruppenverlust der Basispeak bei $m/z = 107$ hervorgeht. Parallel dazu läßt sich eine Spaltung des Diols beobachten; die beiden resultierenden Fragmente erscheinen bei $m/z = 165$ bzw. 134 . Im unteren Bereich des Massenspektrums treten die für Aromaten typischen Peaks auf. Auch die NMR-Spektren stützen den Strukturvorschlag für **103**: Das α -Proton des durch die Addition entstandenen Alkohols erzeugt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Singulett bei 5.2 ppm , das zugehörige Signal im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum liegt bei 71 ppm . Die Alkohol-Protonen treten als

zwei klar unterscheidbare, verbreiterte Singulets bei 2.7 und 2.9 ppm in Erscheinung. Die Summenformel wurde durch CH-Analyse und Bestimmung der exakten Masse abgesichert.

6.3.3 Schutz von **103** als cyclisches Carbonat

Für die geplanten weiteren Umsetzungen sollte die Diolfunktionalität von **103** als cyclisches Carbonat geschützt werden. Diese sterisch wenig anspruchsvolle Schutzgruppe kann auch an sterisch gehinderten Positionen eingesetzt werden und ermöglicht dazu die spätere Überführung in die 2-Benzoyloxy-Gruppe des Taxols[®] durch Addition von Phenyllithium.^[8] Als Reagens wurde seiner hohen Reaktivität wegen Phosgen gewählt, mit dem eine befriedigende Ausbeute von 67% **104** erzielt wurde (Gleichung 60).



Gleichung 60

Der Strukturvorschlag von **104** wird gestützt durch den Molekülionenpeak im Massenspektrum bei $m/z = 324$. Die neu eingeführte Carbonatgruppe erzeugt im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Signal bei 155 ppm. Das IR-Spektrum zeigt die typische Carbonylbande bei einer Wellenzahl von 1801 cm^{-1} . Die Summenformel wurde durch CH-Analyse und Bestimmung der exakten Masse abgesichert.

Die Verbindung **104** ist besser zur Bestimmung der relativen Stereochemie an C1 und C2 als **103** durch NOESY- und ROESY-Experimente geeignet, da durch die Carbonat-Schutzgruppe die freie Drehbarkeit um die C1-C2-Bindung aufgehoben ist. Die Abstände von 2-H zu den benachbarten Gruppen sind fixiert (Abbildung 16). Der stärkste Kern-Overhauser-Effekt auf das Proton an C2 wurde beobachtet, wenn im Absorptionsbereich der Protonen der geminalen Dimethylgruppe oder des Methinprotons der arylständigen Vinylgruppe eingestrahlt wurde. Umgekehrt reagierten auch diese Protonen am stärksten, wenn im Absorptionsbereich des Protons an C2 eingestrahlt wurde. Dieser Befund bestätigt, daß die Chelatkontrolle effektiv zum Aufbau der richtigen relativen Stereochemie führt. Im hypothetischen unerwünschten Diastereoisomer sollte eines der Protonen an C14 auf die Einstrahlung im Absorptionsbereich von 2-H reagieren. Da

dies nicht der Fall ist, ist die Entstehung des unerwünschten Diastereomeren sehr unwahrscheinlich.

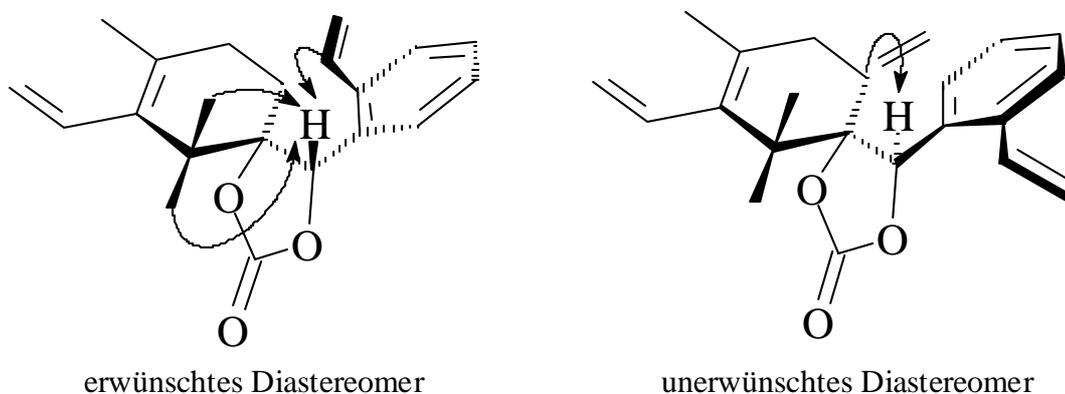
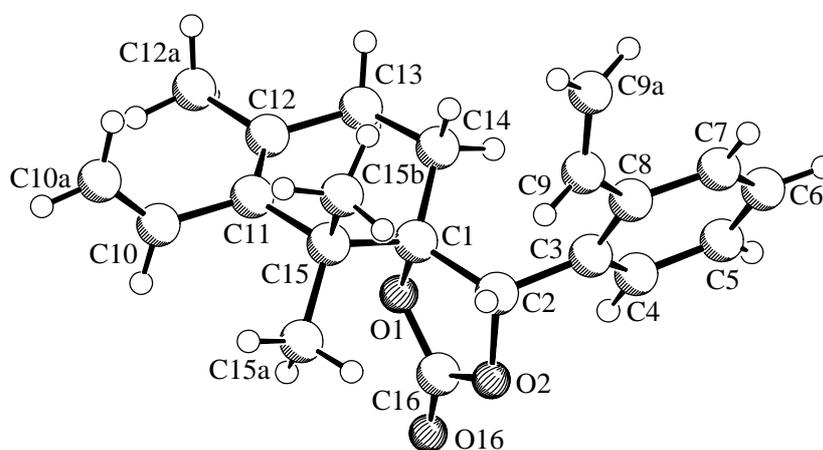


Abbildung 16: Die an **104** beobachteten Kern-Overhauser-Effekte belegen die Diastereoselektivität der Addition

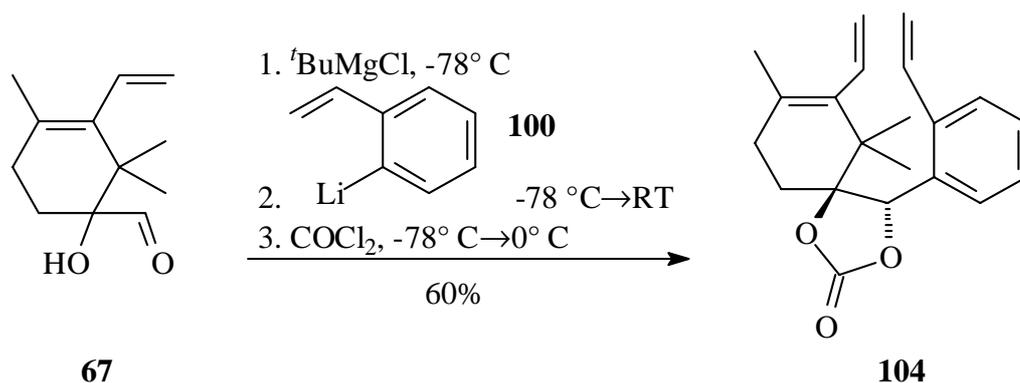
Später gelang es, die Substanz **104** zu kristallisieren und eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen (Abbildung 17). Die Kristallstrukturanalyse bestätigt, daß das erwünschte Diastereomer entstanden ist. In der Projektion ist der Blick auf das Proton an C2 gerichtet, so daß eindeutig erkennbar ist, daß die geminale Dimethylgruppe des A-Rings bezogen auf die C1-C2-Bindung dem C-Ring gegenüber *trans*-ständig ist. Damit weist das *seco*-Taxan **104** mit (1*S*,2*S*)-Konfiguration die richtige relative Stereochemie der Taxane auf.



SCHAKAL

Abbildung 17: Röntgenstrukturanalyse des *seco*-Taxans **104**

Es zeigte sich, daß die beiden Umsetzungen A-C-Kupplung und Diolschutz auch als Ein-Topf-Reaktion durchführbar waren. Dadurch stieg die Gesamtausbeute an **104** von 56% auf 60%. Die Sequenz ist in Gleichung 61 dargestellt.



Gleichung 61

6.4 Versuche zur Anknüpfung des C-Rings durch Addition lithierter Aliphaten

Nachdem die Versuche zur Anknüpfung aromatischer C-Ringe erfolgreich verlaufen waren, sollte diese Reaktion auf lithierte Cyclohexenderivate ausgeweitet werden, da diese die Einführung höher funktionalisierter C-Ringe erlauben. Diese sollten strukturell von dem bereits dargestellten Enolether **9** abgeleitet werden, da dieser bereits die benötigten Funktionalitäten beinhaltet.

Zur Lithierung olefinischer Doppelbindungen bieten sich hier v. a. zwei Reaktionen an: Der Halogen-Metall-Austausch eines α -Halogenenothers^[121] oder die Abstraktion eines vinyllischen Wasserstoffatoms mit einer sehr starken Base wie *tert*-Butyllithium^[122] (Abbildung 18).

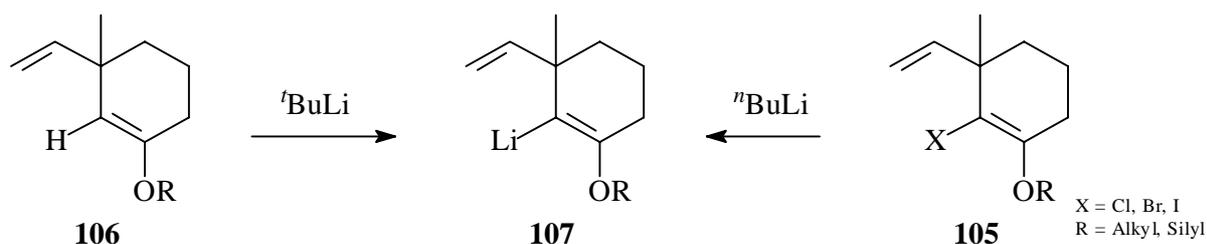


Abbildung 18: Lithierung olefinischer Doppelbindungen durch direkte Deprotonierung oder Halogen-Metall-Austausch

Bei der direkten Deprotonierung der Enolether-Doppelbindung besteht prinzipiell die Gefahr, daß die Deprotonierung der terminalen Doppelbindung oder auch der allylischen Position als Konkurrenzreaktion in Erscheinung tritt. Dabei sollte jedoch das Sauerstoffatom des Enolethers durch Koordination mit dem Lithium-Kation die Reaktion an der Enolether-Doppelbindung bzw. der allylischen Position gegenüber der Deprotonierung der exocyclischen Vinylgruppe begünstigen.^[122] Beim Halogen-Metall-Austausch ist zu klären, ob die Basizität der dazu benutzten Organometallverbindung (üblicherweise *n*- oder *tert*-Butyllithium) nicht bereits zur unerwünschten

Deprotonierung der terminalen Vinylgruppe ausreicht. Andererseits läuft der Halogen-Metall-Austausch im allgemeinen unter schonenderen Bedingungen ab als die Deprotonierung. Ein Problem, das dabei allerdings häufig entsteht, ist die Dimerisierung während des Halogen-Metall-Austauschs.

Die Addition von einfachen α -lithiierten Enolethern an Carbonylverbindungen ist von *Duhamel et al.*^[123] beschrieben worden. Bei der Verwendung von Silylenolethern kann es allerdings zur 1,3-Verschiebung des Silylrestes vom Sauerstoff zum lithiierten Kohlenstoffatom kommen^[124] (Abbildung 19), so daß hier wahrscheinlich ein Alkylenolether zum Einsatz kommen muß.

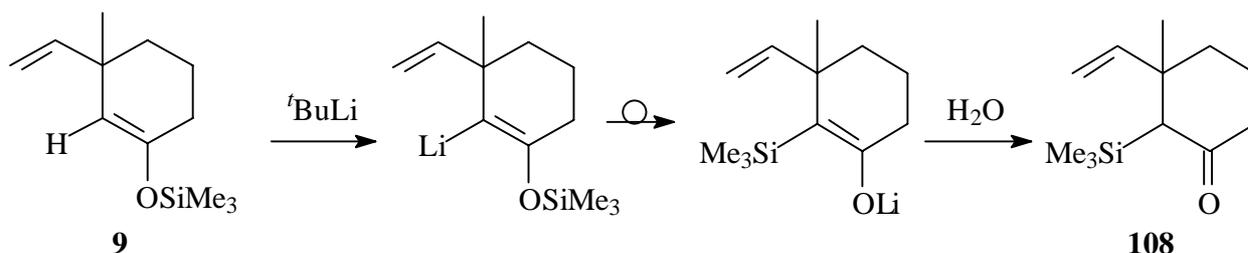


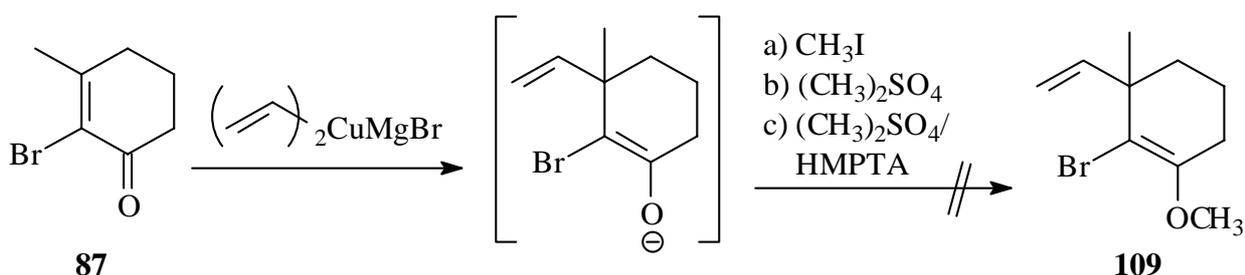
Abbildung 19: Mögliche 1,3-Wanderung der Silylgruppe nach Deprotonierung des Silylenolethers **9**

Um dies zu überprüfen, wurde **9** unter unterschiedlichen Bedingungen mit einem Äquivalent *tert*-Butyllithium behandelt und das Reaktionsgemisch mit Deuteriumoxid hydrolysiert. Die Analyse der Rohprodukte per GC/MS-Kopplung zeigte, daß in allen Fällen neben einem großen Teil des deuterierten Edukts **9** ebenfalls ein deuteriertes Produkt in ähnlicher Menge enthalten war, das sich von Deutero-**9** durch eine stark unterschiedliche Retentionszeit im Gaschromatogramm und ein anderes Zerfallsmuster im Massenspektrum unterschied. Es war also offenbar tatsächlich zur Umlagerung der anionischen Spezies gekommen. Der Strukturvorschlag **108** für dieses Produkt wird vor allem dadurch gestützt, daß dessen Basispeak bei $m/z = 73$ liegt, d. h. vom Kation der Trimethylsilylgruppe herrührt, während der von **9** bei $m/z = 195$ liegt und durch den Verlust der 3-Methylgruppe aus dem Molekülion erklärbar ist. Im Falle von **9** entsteht dabei ein doppelt allylstabilisiertes Radikalkation, was bei **108** nicht möglich ist, daher wird in diesem Fall der Abspaltung der Trimethylsilylgruppe der Vorzug gegeben, die ein relativ stabiles Kation bildet.

Aufgrund dieser Wanderungstendenz scheidet die Verwendung eines Trimethylsilylenolethers zu vinylicher Deprotonierung aus. Da bei der Deprotonierung 20-30% weiterer Nebenprodukte entstanden waren, die nur teilweise aufgeklärt werden konnte (s. Experimenteller Teil, Kap. 6.3.1), wurde die weitere Planung zunächst auf die Lithiierung durch Halogen-Metall-Austausch ausgerichtet. Dafür mußten entsprechende halogenierte C-Ring-Derivate dargestellt werden.

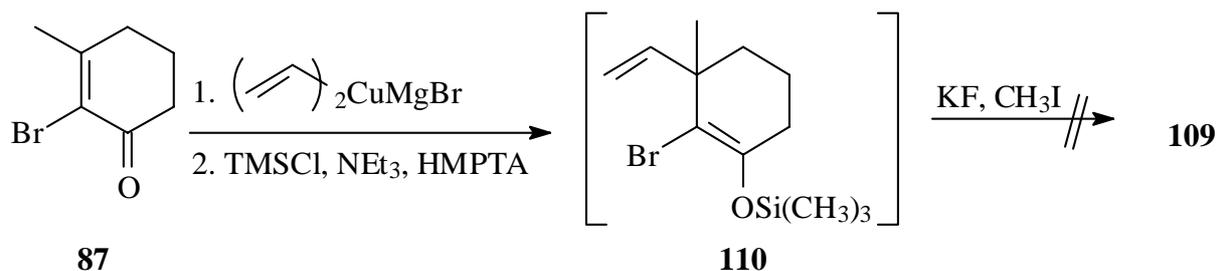
6.4.1 Darstellung halogenerter C-Ring-Vorläufer

Einige Beispiele für die 1,4-Addition von Organocupraten an 2-Bromenone sind in der Literatur beschrieben,^[125] der Abfang der intermediären Enolate durch Alkylierung am Sauerstoff ist allerdings unbekannt. Aufgrund der Gefahr der 1,3-Wanderung der Silylgruppe nach Halogen-Metall-Austausch sollte kein Silylenolether, sondern der Methylvinylether **109** als C-Ring-Vorläufer eingesetzt werden. **109** sollte zunächst durch Addition des Vinylcuprats an die Verbindung **87** (vgl. Kap. 6.2.3) und Abfang des entstehenden Enolats mit Methyljodid synthetisiert werden (Gleichung 62). Leider entstand nicht der Methylether **109**, sondern laut GC/MS-Kopplung lediglich das Keton **86**. Auch der Abfang mit Dimethylsulfat gelang nicht. Zusatz von HMPTA blieb, selbst bei erhöhter Reaktionstemperatur, ohne Erfolg.



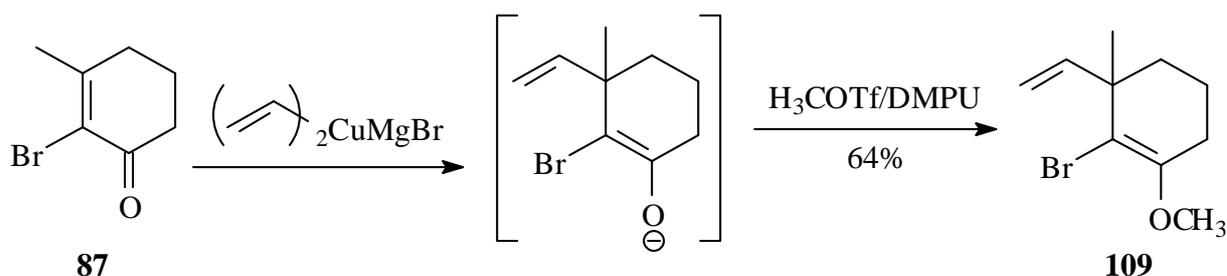
Gleichung 62

Daraufhin wurde versucht, den Trimethylsilylenolether **110** darzustellen und *in situ* durch Zusatz von Kaliumfluorid zu spalten und das dabei entstehende Kaliumenolat mit Methyljodid elektrophil abzufangen (Gleichung 63). Auch dies gelang nicht.



Gleichung 63

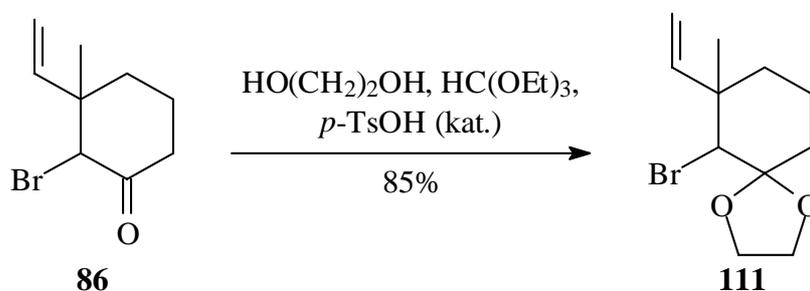
Schließlich wurde Methyltriflat als sehr reaktives und nach dem *Pearson*-Konzept^[113] „hartes“ Methylierungsmittel in Kombination mit DMPU als Cosolvens oder einer geringen Menge HMPTA eingesetzt. Jetzt konnte der Enolether **109** tatsächlich in 64%iger Ausbeute isoliert werden (Gleichung 64).



Gleichung 64

Die erfolgreiche Umsetzung wird durch die spektroskopischen Daten belegt. Im IR-Spektrum zeigen sich die für Enolether charakteristischen Banden bei 1217 und 1049 cm^{-1} , im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Singulett der neu eingeführten Methylgruppe bei 3.6 ppm . Die zur Enolether-Doppelbindung gehörigen Kohlenstoffatome erzeugen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum Singulett bei 105 ppm und 154 ppm . Der Molekülionenpeak im Massenspektrum erscheint bei $m/z = 230$ und 232 , durch Abspaltung einer Methylgruppe entsteht daraus der Basispeak bei $m/z = 215$ und 217 , jeweils mit Intensitäten, die der Isotopenverteilung des Broms entsprechen.

Zusätzlich wurde aus der Verbindung **86** (s. Kap. 6.2.3) durch Acetalisierung die Verbindung **111** hergestellt (Gleichung 65), die durch Umsetzung mit dem hochreaktiven *Rieke*-Magnesium^[126] in eine *Grignard*-Verbindung überführbar sein sollte. Das Ketal **111** konnte in guter bis sehr guter Ausbeute von 85% als Diastereomerenmischung isoliert werden.

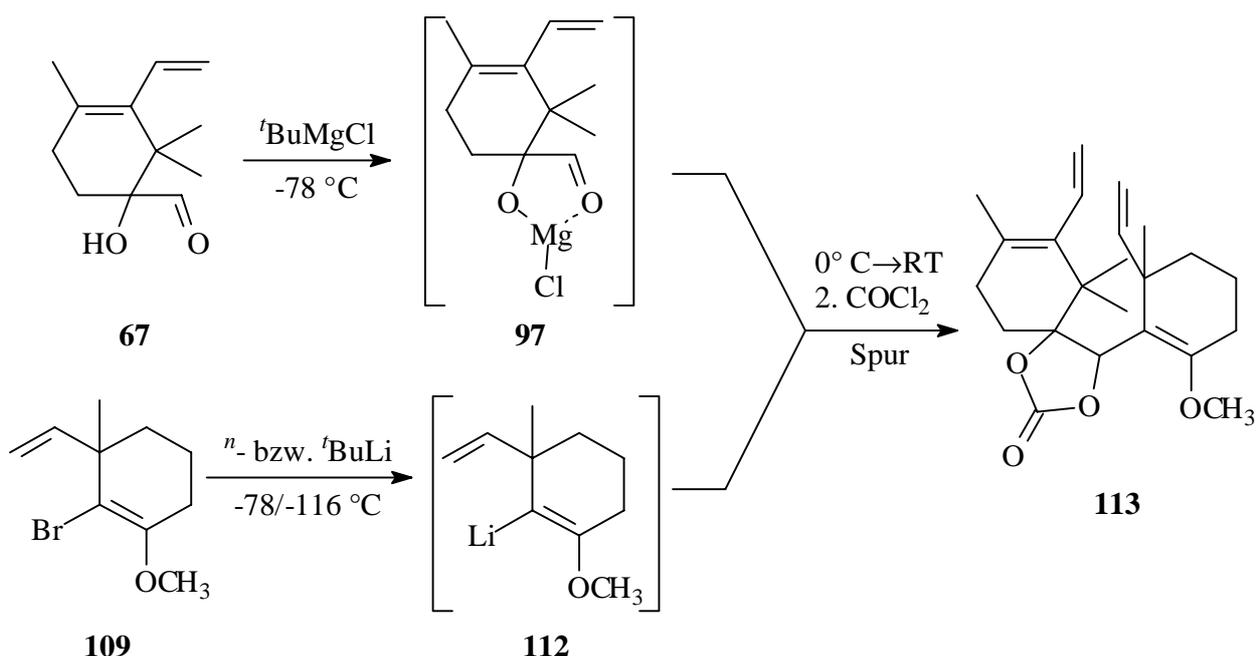


Gleichung 65

Im IR-Spektrum von **111** tritt die charakteristische Acetalbande bei 1264 cm^{-1} auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale der Protonen des Dioxolanrings als Multiplett bei 4.1 ppm erkennbar. Das *spiro*-Kohlenstoffatom erzeugt ein Singulett im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei 108 ppm . Auch das Massenspektrum liefert Belege für die Struktur. Der Peak bei $m/z = 181$ kann durch Verlust des Bromatoms erklärt werden, der Basispeak bei $m/z = 99$ ist für Dioxolan-Acetale charakteristisch.^[38]

6.4.2 Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz eines durch Halogen-Metall-Tausch metallierten C-Rings

Zunächst wurde die Addition analog zur Addition des aromatischen C-Ring-Vorläufers durchgeführt (Gleichung 66, vgl. Kap. 6.3.2). Auf Voruntersuchungen an Modellsystemen wurde verzichtet, da jeweils nur geringe Mengen von **67** mit hohen Überschüssen (5-10 Äquivalente) des jeweiligen C-Rings umgesetzt wurden, so daß die Vorarbeit im wesentlichen in der Synthese der C-Ring-Vorläufer, nicht der von **67**, bestand.



Gleichung 66

Durch Umsatzkontrollen wurde festgestellt, daß der A-Ring **67** nach zweistündiger Reaktion bei -78°C noch nicht verbraucht war. Daher wurde noch 9.5 h auftauend gerührt, bis **67** im Reaktionsgemisch nicht mehr nachweisbar war. Hauptbestandteil der Probe war mit ca. 50% laut GC der dehalogenierte C-Ring, der in mehrfachen Überschuß eingesetzt worden war. Außerdem war eine größere Zahl (>25) von Produkten enthalten; dabei ließ sich ein Addukt aus **67** und **109** nicht zweifelsfrei per GC/MS-Kopplung nachweisen, was möglicherweise an der Empfindlichkeit des entsprechenden Diols lag. Das Reaktionsgemisch wurde dann wie bereits bei der Addition des Aryl-C-Rings phosgeniert, um das als Diolat vorliegende potentielle Addukt als cyclisches Carbonat abzufangen.

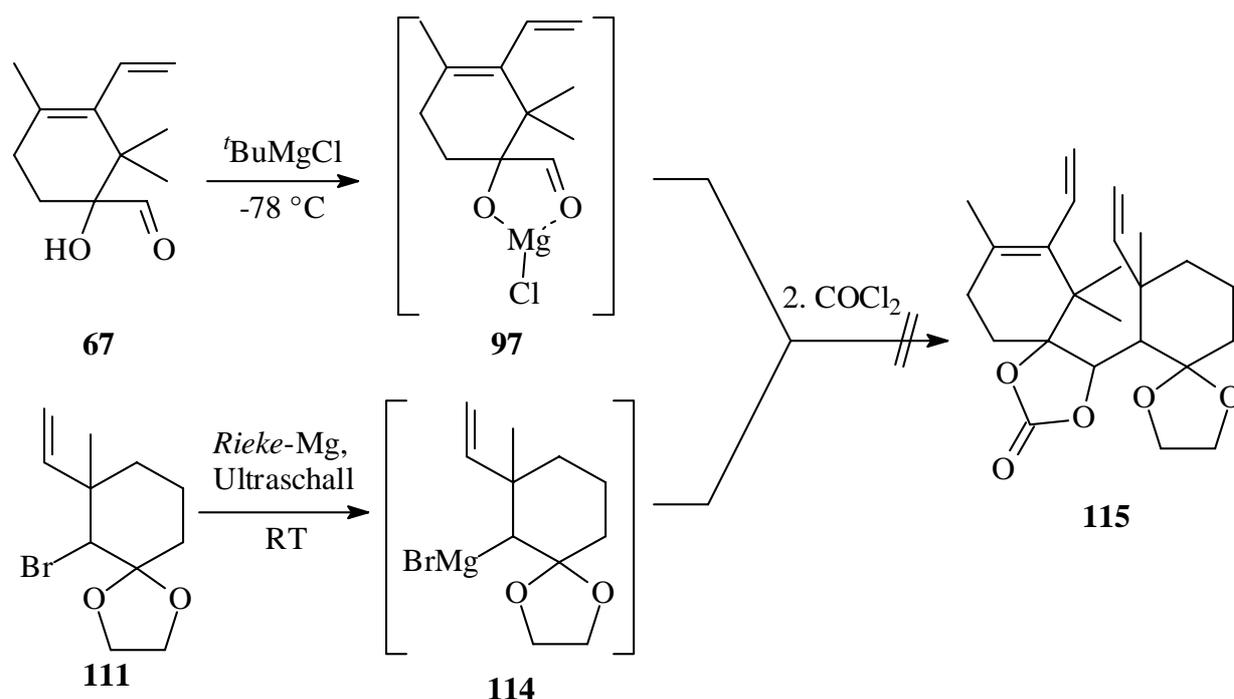
Da im Rohprodukt durch GC/MS-Kopplung nur eine Spur des Additionsprodukts **113** ($\ll 1\%$ laut GC) in einem sehr komplexen Gemisch von Nebenprodukten wahrscheinlich gemacht werden konnte, wurden die Bedingungen des Halogen-Metall-Tausches variiert. Doch auch bei tieferen Temperaturen (bis -116°C), Verwendung des reaktiveren *tert*-Butyllithiums anstelle von *n*-Butyllithium und sehr kurzen Reaktionszeiten zur Lithiierung konnten keine nennenswerten Mengen von **113** im erhaltenen sehr komplexen Gemisch wahrscheinlich gemacht werden. Die

massenspektrometrischen Daten von **113** werden in Kap. 6.4.5 diskutiert, da hier aufgrund der geringen Peakintensität ein starkes verrauschtes Spektrum vorlag; die Zuordnung der Struktur zum Peak wurde durch Vergleich der GC-Retentionszeiten getroffen.

Um auszuschließen, daß der Halogen-Metall-Tausch, bei dem es häufig zu Nebenreaktionen kommt, Ursache des Problems war, wurde zusätzlich versucht, die lithiierte Spezies **112** durch direkte Deprotonierung eines nichthalogenierten Enolethers zu erzeugen (s. Kapitel 6.4.5). Zunächst wurde jedoch ein weiterer Versuch unternommen, einen metallierten C-Ring ausgehend von einem halogenierten Derivat zu addieren.

6.4.3 Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz einer *Grignard*-Verbindung als C-Ring

Bei Verwendung des acetalisierten C-Rings **111** für eine *Grignard*-Reaktion sollte eine Dimerisierung des C-Rings, die beim Halogen-Metall-Tausch als Nebenreaktion auftreten kann, aus sterischen Gründen kaum möglich sein. Aufgrund des Substitutionsmusters kann auch keine Eliminierung oder *Grignard*-Reduktion auftreten. Da das Reaktionszentrum zwei quartären Zentren benachbart ist, wurde kein normales Magnesium-Metall zur *Grignard*-Reaktion verwendet, sondern *Rieke*-Magnesium,^[126] eine hochreaktive, fein dispergierte Form, die durch *in-situ*-Reduktion von Magnesiumsalzen mit Lithiummetall in Gegenwart von Naphtalin als Katalysator dargestellt wird. Den Versuch zur Addition des aus **111** erhaltenen *Grignard*-Reagens **114** zeigt Gleichung 67. Aufgrund der hohen sterischen Hinderung wurde zusätzlich Ultraschall eingesetzt, um das *Grignard*-Reagens zu erzeugen, und diese gegenüber dem A-Ring **67** in zehnfachem Überschuß eingesetzt.



Gleichung 67

Leider konnte kein Umsatz detektiert werden. Laut Untersuchung des Rohprodukts per GC/MS-Kopplung war der C-Ring **111** in dehalogenierter Form mit etwa 80% laut GC Hauptbestandteil. Daneben lag der nicht umgesetzte A-Ring **67** vor (ca. 7%). Die *Grignard*-Verbindung hatte sich also trotz der sterischen Hinderung quantitativ gebildet und war dabei auch nicht dimerisiert. Sie war jedoch offensichtlich nicht mehr ausreichend reaktiv gewesen, um an den chelatisierten, sterisch ebenfalls anspruchsvollen A-Ring **97** zu addieren, sondern war bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches hydrolysiert worden. Da in diesem Fall überhaupt kein Umsatz, nicht einmal Neben- oder Zersetzungsreaktionen in nennenswertem Ausmaß beobachtet werden konnten, wurde die Untersuchung von **111** als C-Ring-Vorläufer eingestellt.

Daher wurde versucht, eine halogenfreie Variante der Verbindung **109** zu synthetisieren, die durch direkte Deprotonierung des Enoleters lithiiert werden sollte.

6.4.4 Synthese eines Enoleters zur direkten Deprotonierung als C-Ring

Bei der Deprotonierung eines zu **109** analogen halogenfreien Enoleters besteht die Gefahr, daß die Deprotonierung in Allylstellung, also auf der unerwünschten Seite der Carbonylgruppe, gegenüber der vinylicischen Deprotonierung begünstigt ist. Um diese Fehlerquelle zu erkennen, wurde die Stabilität aller sinnvollen möglichen Lithiierungsprodukte mit semiempirischen Methoden berechnet^[103] und verglichen (Abbildung 20). Hierbei erwies sich das vinylständig lithiierte Derivat **112** als etwa 13.6 kJ stabiler als die beiden diastereomeren Allyllithium-Verbindungen **116a** und **116b**. Aufgrund der koordinierenden Eigenschaften des Sauerstoffatoms dem Lithiumatom gegenüber wurde die Gefahr der Lithiierung der exocyclischen Doppelbindung gering eingeschätzt.

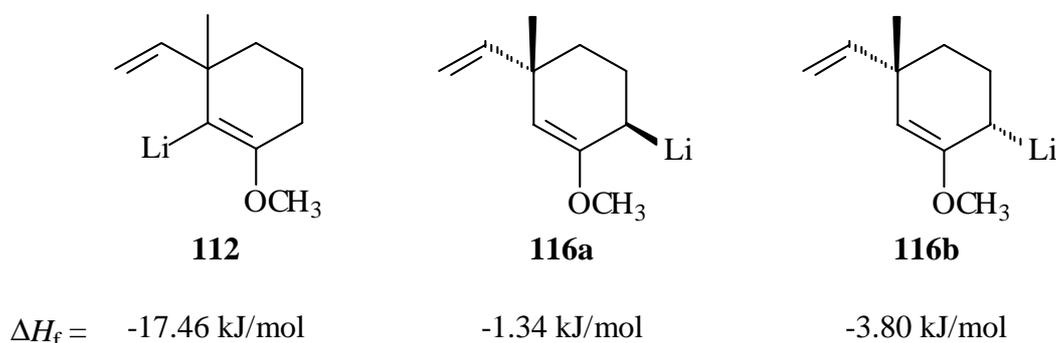
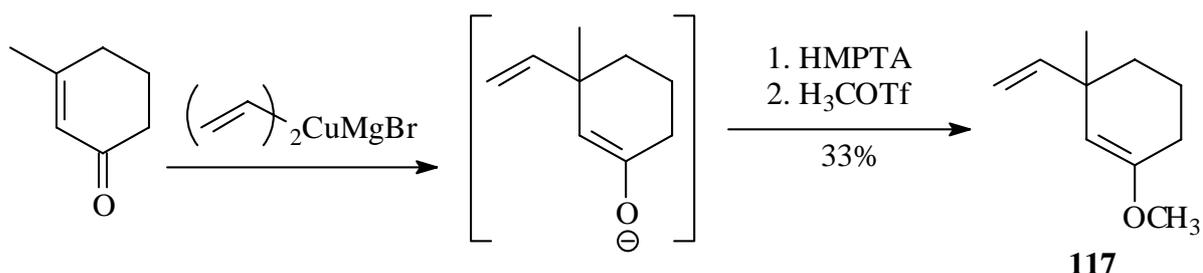


Abbildung 20: semiempirisch (AM1) berechnete Bildungsenthalpien möglicher Lithiierungsprodukte von **117**

Der bromfreie Enolether **117** wurde auf die gleiche Weise synthetisiert wie die bromierte Variante **109** (s. Kap. 6.4.1). Es erwies sich als essentiell, vor der Zugabe des Alkylierungsmittels HMPTA zuzusetzen, um die unerwünschte C-Alkylierung des intermediären Enolats zu unterdrücken (Gleichung 68).



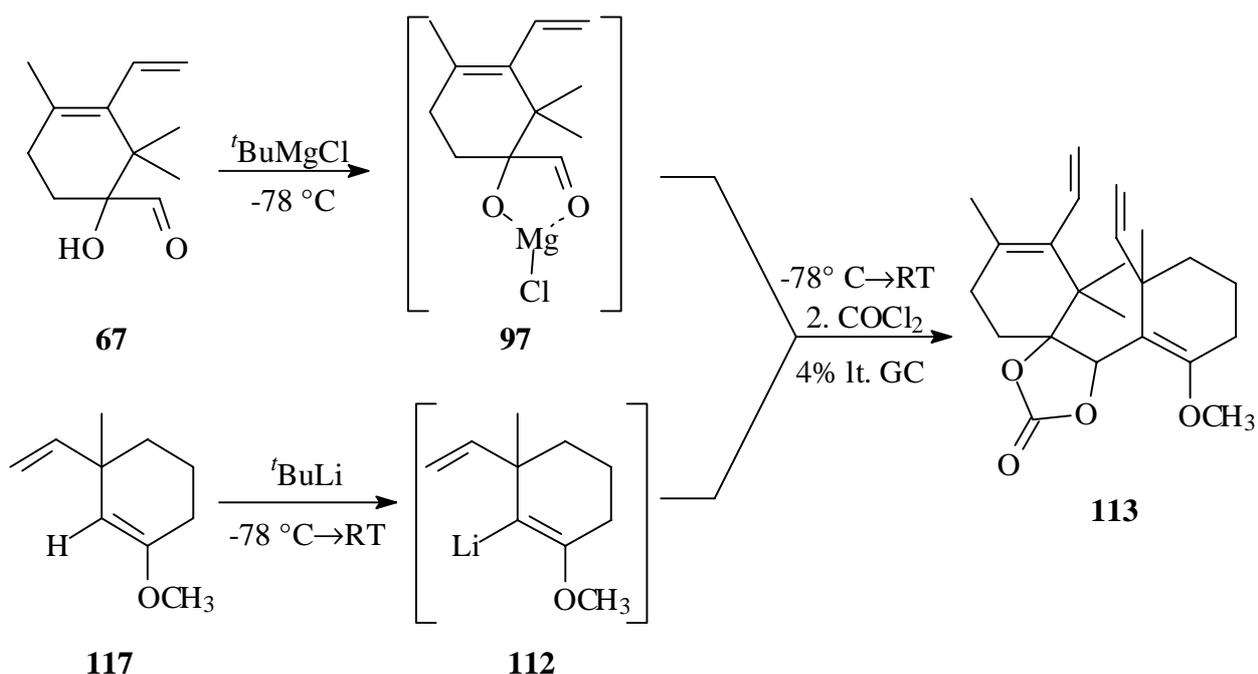
Gleichung 68

117 war laut GC/MS-Kopplung Hauptbestandteil des Rohprodukts. Dennoch konnte es nur in einer Ausbeute von 33% isoliert werden. Da die Verbindung **117** sehr flüchtig ist, sind entsprechende Ausbeuteverluste auf die Entfernung von Lösungsmittelresten an der Ölpumpe zurückzuführen.

Der Erfolg der Umsetzung zeigt sich an den spektroskopischen Daten von **117**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal des Enolether-Protons bei 4.4 ppm als Multipllett, die der Vinylprotonen bei 4.9 und 5.8 ppm. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak bei $m/z = 152$, den daraus durch Verlust der Methylgruppe hervorgehenden Basispeak bei $m/z = 137$ und das daraus durch Retro-Diels-Alder-Reaktion entstehende Fragment mit $m/z = 109$.

6.4.5 Versuch zur A-C-Verknüpfung unter Einsatz eines deprotonierten Enolethers als C-Ring

Der als C-Ring im großen Überschuß eingesetzte Enolether **117** wurde durch Umsetzung mit *tert*-Butyllithium unter kurzem Erwärmen auf Raumtemperatur lithiiert (vgl. Kap. 6.4), wobei eine intensiv rotgefärbte Lösung entstand, und mit dem chelatisierten A-Ring **97** umgesetzt. Das resultierende Addukt wurde wiederum mit Phosgen abgefangen (Gleichung 69).

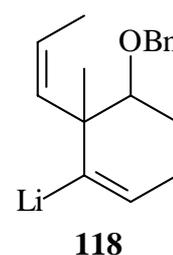


Gleichung 69

Man erhielt ein zwar komplexes, im Vergleich zur Lithiierung durch Halogen-Metall-Austausch (Kap. 6.4.2) jedoch deutlich einfacheres Gemisch, in dem das erwünschte Produkt **113** durch GC/MS-Kopplung nur zu 4.3% (laut GC) wahrscheinlich gemacht werden konnte. Aufgrund des hohen Überschusses an **117** war dieses mit 34% laut GC Hauptbestandteil des Rohprodukts. Auch nicht umgesetzter A-Ring **67** konnte mit 4.7% detektiert werden. Dies gibt einen Hinweis darauf, daß die Schwierigkeit bei dieser Reaktion nicht die Vermeidung von Nebenreaktionen, sondern der zu geringe Umsatz ist.

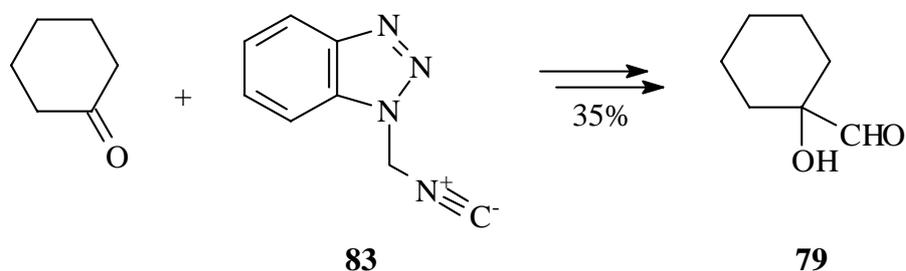
Das Massenspektrum von **113** stützt den Strukturvorschlag. Der Molekülionenpeak bei $m/z = 372$ ist schwach, stärker ist bei $m/z = 220$ die Abspaltung des C-Rings erkennbar. In der A-Ring-Teilstruktur dominiert wieder die Retro-Diels-Alder-Reaktion, die einen starken Peak bei $m/z = 122$ und davon ausgehend durch Verlust einer Methylgruppe den Basispeak bei $m/z = 100$ verursacht. Die Isolierung von **113** gelang aufgrund der Vielzahl (>40) der in geringen Mengen (<1%) vorliegenden Nebenprodukte leider nicht.

Auf eine Optimierung dieser Reaktion mußte im Rahmen dieser Arbeit verzichtet werden. Die wahrscheinlichste Erklärung für die geringe Ausbeute ist die sterische Hinderung der Reaktionszentren an A- und C-Ring. Möglicherweise kann auch der benachbarte Enoether-Sauerstoff durch seine Koordinationsfähigkeit zum Lithiumatom die Reaktivität des Anions herabsetzen. Einen zusätzlichen Hinweis auf den sterischen Anspruch der Reaktion geben die Arbeiten von *Prunet et al.*. Hier wird die Addition der sterisch wesentlich weniger gehinderten Verbindung **118**, die nur an einer Seite des Reaktionszentrums Substituenten trägt, an ähnliche Taxan-A-Ring-Derivate in nur mäßiger Ausbeute von 44% beschrieben.^[46b]



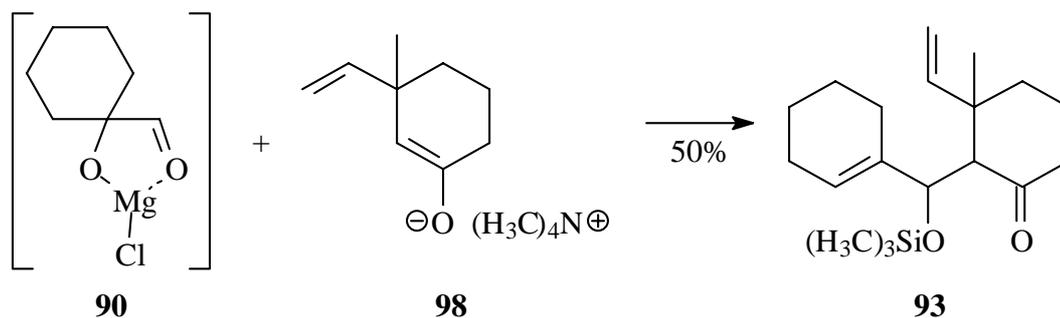
6.5 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurden die Untersuchungen zur Verknüpfung von A- und C-Ring durch Carbonyladdition unter chelatkontrollierter Diastereoselektivität beschrieben. Zunächst sollte versucht werden, ein Enolat als C-Ring einzusetzen, d. h. die Verknüpfung als Aldolreaktion auszuliegen. Hierzu wurde 1-Hydroxycyclohexan-1-carbaldehyd (**79**) als Modellsubstanz für den A-Ring synthetisiert. Die beste Ausbeute dieser instabilen, zur Dimerisierung neigenden Substanz konnte durch eine mehrstufigen Methode nach *Katritzky* realisiert werden (Gleichung 70).



Gleichung 70

Das chelatisierte Magnesiumalkoholat dieses A-Ring-Modells **90** wurde mit unterschiedlichen Enolaten vereinfachter C-Ring-Vorläufer umgesetzt. Von den untersuchten Varianten der Aldoladdition führte nur die Addition eines Ammoniumenolats (**98**), erzeugt durch fluoridinduzierte Desilylierung des entsprechenden Trimethylsilylenolethers **9**, zur quantitativen Bildung eines Addukts (**93**). Aus diesem Addukt eliminierte jedoch *in situ* die tertiäre Alkoholfunktion des A-Ring-Modells (Gleichung 71).

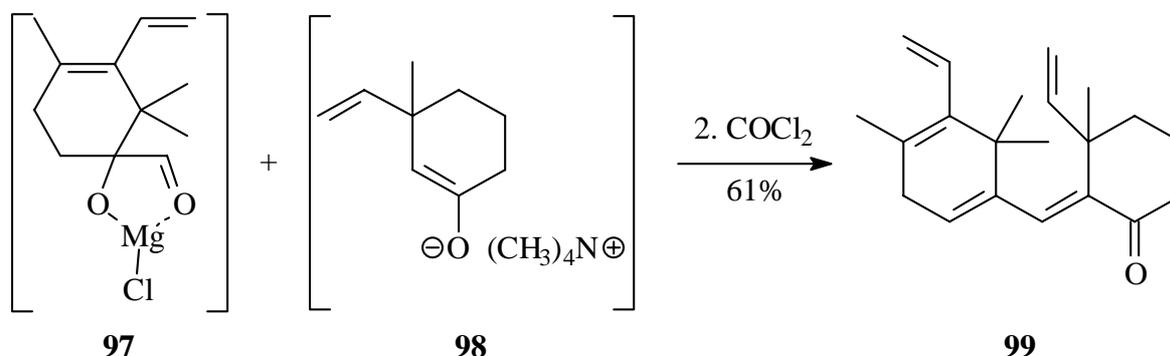


Gleichung 71

Mit einem Lithium- und einem Samariumenolat des C-Rings wurde ebenfalls die unerwünschte Eliminierung von Wasser aus dem primären Addukt beobachtet. Unter *Mukaiyama*-Bedingungen^[115] wurde dagegen kein Addukt aus A- und C-Ring gefunden.

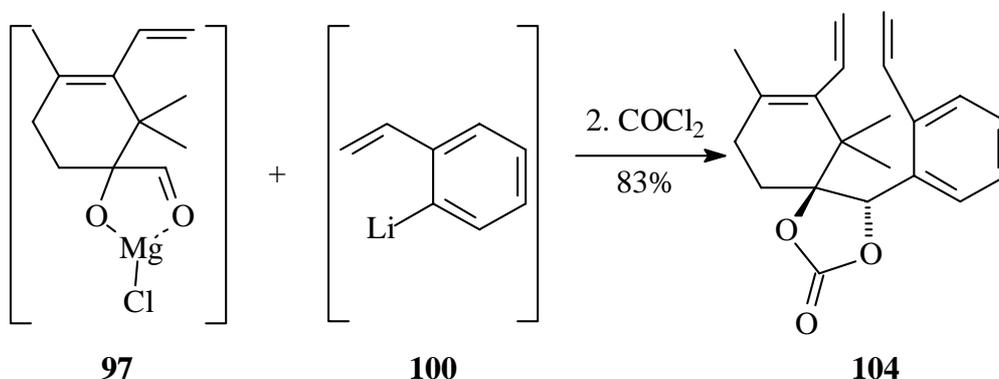
Die Ammoniumenolat-Aldolreaktion erschien am erfolgversprechendsten, um sie auf den A-Ring **67** zu übertragen. Das bei der Addition entstehende Diol sollte mittels Phosgen

elektrophil abgefangen werden sollte, um die unerwünschte Alkoholeliminierung zu verhindern. Dies gelang trotz umfangreicher Versuche jedoch nicht (Gleichung 72). Es konnte stets nur das doppelt eliminierte Addukt **99** isoliert werden.



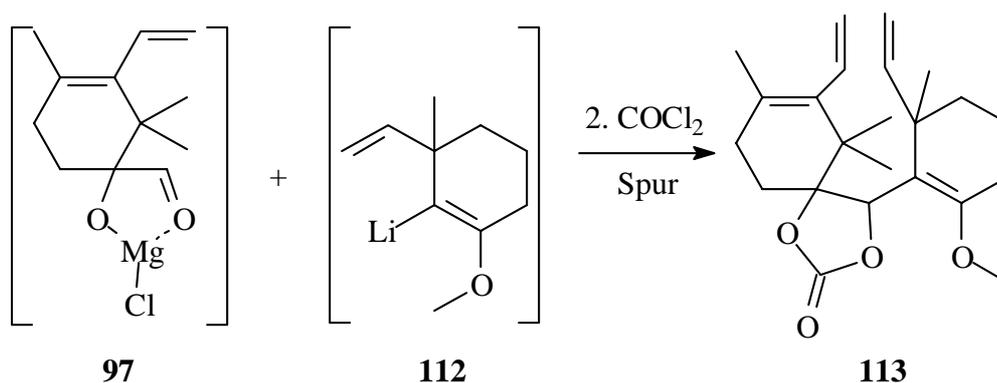
Gleichung 72

Daher wurde dieser Weg verlassen und stattdessen ein lithiiertes Aromat als C-Ring addiert. Das dabei entstandene Diol **103** wurde *in situ* durch Phosgen in sein cyclisches Carbonat **104** überführt (Gleichung 73). Es konnte eine gute Ausbeute von 60% über beide Stufen erreicht werden. Zudem zeigten Röntgenstrukturanalyse und NOESY-NMR-Untersuchungen, daß das erwünschte Diastereomer entstanden war. Die chelatkontrollierte Addition eignet sich somit zur Steuerung der Diastereoselektivität der Addition.



Gleichung 73

Als nächstes sollte diese Reaktion auf lithiierte Alkene übertragen werden. Dabei wurden jedoch nur geringe Mengen des Addukts **113** im Rohprodukt der Reaktion nachgewiesen (Gleichung 74). Die Lithiierung des C-Rings **112** durch direkte Deprotonierung erwies sich dabei der Lithiierung durch Halogen-Metall-Austausch überlegen.

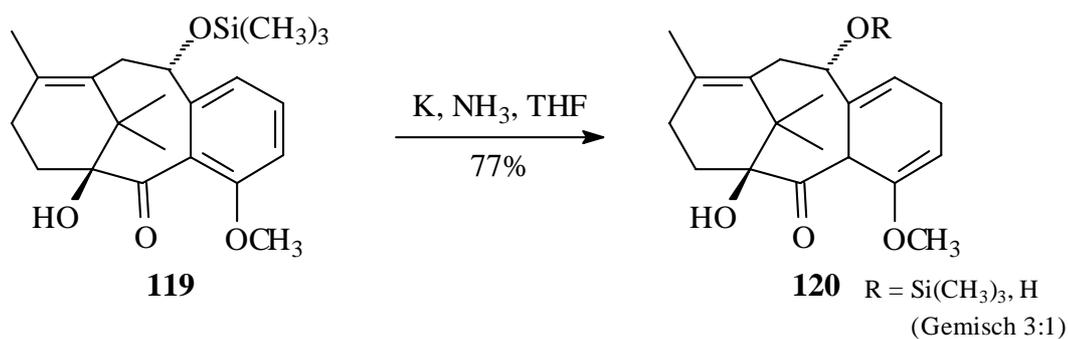


Gleichung 74

Die Addition ist also prinzipiell auch auf lithiierte Alkene übertragbar. Die geringen Ausbeuten der Addition können mit dem sterischen Anspruch beider Reaktanden begründet werden. Zukünftige Untersuchungen sollten sich daher auf weniger hoch substituierte Alkene als C-Ring-Vorläufer konzentrieren, da der schlankere aromatische C-Ring **100** in sehr guten Ausbeuten an **97** addierte. Denkbar wäre die entweder die Verwendung von unsubstituierten Alkenen anstelle von Enolethern oder die Verschiebung der Einführung der Vinylgruppe durch Cuprataddition auf einen Zeitpunkt nach der Verknüpfung von A- und C-Ring.

Im Falle der Anknüpfung des C-Rings durch Aldoladdition eines Ammoniumenolats war der Umsatz vollständig; im Rahmen zukünftiger Untersuchungen müßte ein Weg gefunden werden, die *in situ*-Eliminierung des entstehenden Aldols zu verhindern.

Alternativ bietet sich auch eine weitere Funktionalisierung des aromatischen C-Rings von **104** durch *Birch*-Reduktion an, ähnlich wie sie von *Wender et al.* beschrieben wurde (Gleichung 75).^[127]



Gleichung 75

7 Versuche zum B-Ringschluß durch Olefinmetathese

7.1 Vorüberlegungen

Für den Ringschluß zu Achtringen, der entropisch und enthalpisch ungünstig ist,^[128b] gibt es nur eine kleine Zahl nützlicher Methoden.^[128] Im Fall des Taxol[®]-B-Rings erschwert die in den Ring gerichtete geminale Dimethylgruppe des A-Rings den Ringschluß zusätzlich. In den beschriebenen Totalsynthesen von Taxol[®], die den B-Ring nicht durch eine Fragmentierungsreaktion aufbauen,^[26,28] werden eine mit nur 23%iger Ausbeute^[129] in begrenztem Maßstab^[130] ausführbare *McMurry*-Kupplung eines 9,10-*seco*-Taxans (*Nicolaou et al.*),^[8] eine intramolekulare *Heck*-Reaktion eines 10,11-*seco*-Taxans (*Danishefsky et al.*, 48%)^[27] und eine Samarium(II)-vermittelte Radikalcyclisierung eines offenkettigen B-Ring-Vorläufers (*Mukaiyama et al.*, 87%)^[29] genutzt. *Kuwajima et al.* benutzten eine selbstentwickelte *Lewis*-Säurevermittelte Cyclisierung eines 9,10-*seco*-Taxans (53%).^[30]

Die Ringschlußmetathese (RCM),^[131] eine noch relativ junge Methode, um insbesondere mittlere und große Ringe aufzubauen, hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt.^[132] Hierbei handelt es sich um eine durch Übergangsmetall-Carben-Komplexe katalysierte Cycloisomerisierung zweier Mehrfachbindungen. Das Prinzip dieser Reaktion^[133] zeigt Abbildung 21.

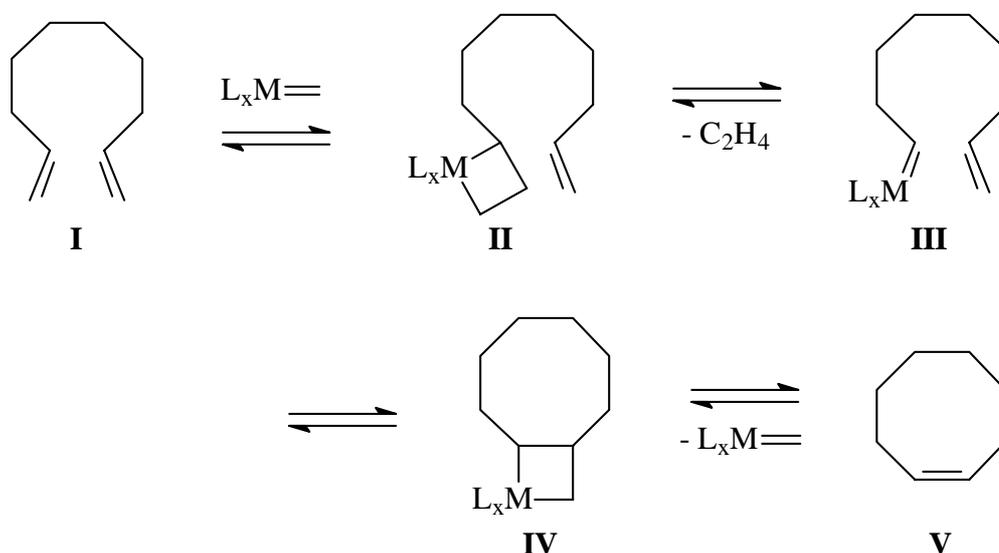


Abbildung 21: Das Prinzip der Ringschluß-Metathese ($L_xM=$: Übergangsmetall-Carben-Komplex als Katalysator)

Zunächst reagiert der Katalysator in einer Cycloaddition mit einer der Doppelbindungen des Substrats **I** zum Metallacyclobutan **II**, das unter Ethenverlust eine Cycloreversion zu **III** eingeht. Der Carbensubstituent am Katalysator wird also in einer intermolekularen Metathesereaktion gegen das zu cyclisierende Substrat ausgetauscht. In gleicher Weise reagiert der gebildete Übergangsmetall-Carben-Komplex **III** intramolekular mit der zweiten Doppelbindung zum Metallacyclobutan **IV**, das schließlich zum Cycloalken **V** zerfällt und dabei den Katalysator

zurückbildet. Dabei sind grundsätzlich alle Teilschritte reversibel. Das Gleichgewicht der Reaktion wird durch die Abspaltung des flüchtigen Ethens auf die Produktseite verschoben. Die Reaktion verläuft demnach überwiegend entropiekontrolliert.

Wesentlichen Anteil an der Verbreitung der Ringschlußmetathese in der organischen Synthese hat die Entwicklung der Katalysatoren nach *Schrock* (**121**)^[134] und *Grubbs* (**122**).^[135] Dies sind klar definierte, homogene Katalysatorsysteme, die mittlerweile auch kommerziell erhältlich sind (Abbildung 22).

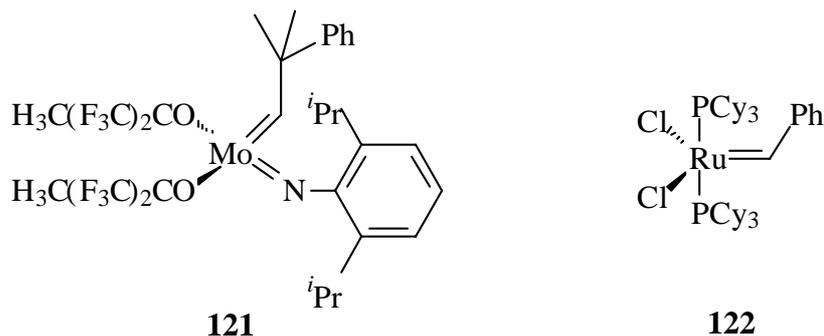


Abbildung 22: Die derzeit am häufigsten benutzten Metathese-Katalysatoren nach *Schrock* (**121**) und *Grubbs* (**122**)

Der *Schrock*-Katalysator **121** zeichnet sich durch hohe Aktivität auch bei der Metathese von mehrfachsubstituierten Doppelbindungen aus. Er ist jedoch äußerst empfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit und intolerant gegenüber Aldehyden, Alkoholen, Carbonsäuren und anderen funktionellen Gruppen.^[136]

Der *Grubbs*-Katalysator **122** hingegen ist weniger reaktiv und katalysiert im allgemeinen nicht die Bildung von tri- und tetrasubstituierten Doppelbindungen. Er toleriert die meisten funktionellen Gruppen und ist unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit. Diese Eigenschaften haben **122** zu breiter Anwendung im Bereich der organischen Synthese verholfen.^[131] Allerdings muß das Substrat häufig in einer für den Ringschluß günstigen Konformation vorliegen, um die RCM mit **122** zu ermöglichen.^[137]

Erfolgreiche Weiterentwicklungen dieses Katalysators basieren v. a. auf relativ fest an das Ruthenium gebundenen *N*-heterocyclischen Carbenliganden, die einen der labilen Phosphinliganden ersetzen (Abbildung 23).^[138]

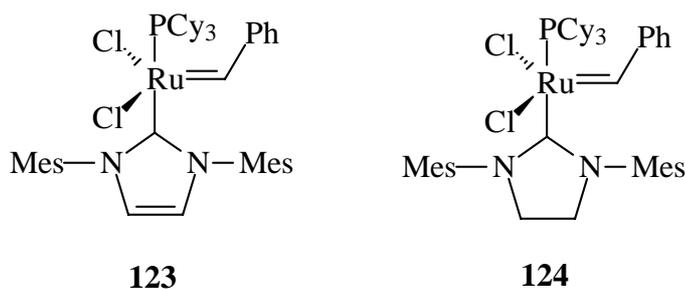
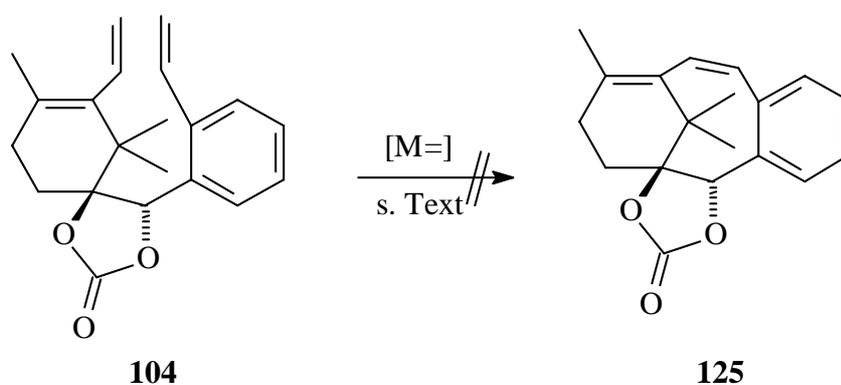


Abbildung 23: Die meistbenutzten Metathesekatalysatoren der zweiten Generation nach *Nolan* (**123**) und *Grubbs* (**124**)

Die dadurch erhaltenen Verbindungen, die von *Fürstner* und *Herrmann et al.*, *Grubbs et al.* und *Nolan et al.* entwickelt wurden, sind ähnlich robust wie **122**. Allerdings erlauben sie die Darstellung von tri- und tetrasubstituierten Olefinen, z.T. sogar aus elektronenarmen Edukten. Dabei ist die „gesättigte“ Variante **124** nach *Grubbs* noch reaktionsfähiger als die „ungesättigte“ **123** nach *Nolan*.^[132,139]

7.2 Versuche zur Metathese von 104

Das *seco*-Taxan **104** wurde – in stark verdünnter Lösung (2 mM), um die intramolekulare Reaktion zu **125** gegenüber Di- und Oligomerisierung zu begünstigen – mit dem *Grubbs*-Katalysator zur Reaktion gebracht (Gleichung 76). Nachdem unter den üblichen Bedingungen – bis zu 30 mol% **122** in Dichlormethan unter Rückfluß – auch nach mehreren Tagen kein Umsatz festzustellen war, wurde zu höhersiedenden Lösungsmitteln übergegangen. Im ebenfalls häufig benutzten Benzol konnte genau wie in Toluol kein Umsatz beobachtet werden. Da der Katalysator sich bei höheren Temperaturen sehr schnell zersetzte (Zersetzungs-Halbwertszeit von **122** bei 55° C in Benzol: ca. 40 min),^[139] wurde **122** bei Versuchen in siedendem Xylol portionsweise in regelmäßigen Abständen nachdosiert. Diese Versuche wurden abgebrochen, nachdem selbst stöchiometrischer Einsatz des Katalysators **122** keinerlei Umsatz erbrachte.



Gleichung 76

Da Substrate mit sauerstoffhaltigen Gruppen in entsprechender Position zum Reaktionszentrum den Katalysator durch Komplexierung inhibieren können, wurde ein Metatheseversuch von **104** in Gegenwart von Titan(IV)-isopropanolat unternommen, das nach *Fürstner et al.* diese Komplexierung verhindern kann.^[140] Dennoch konnte kein Umsatz nachgewiesen werden. In keinem Fall konnten di- oder oligomere Produkte wahrscheinlich gemacht werden. Offenbar ist die Reaktivität des *Grubbs*-Katalysators **122** zu gering für das sterisch sehr gehinderte Substrat **104**. Als nächstes wurde der hochreaktive *Schrock*-Katalysator **121** eingesetzt. Der Versuch brachte ebenfalls kein positives Ergebnis. Aufgrund des hohen Preises und der Empfindlichkeit dieses Katalysators wurden die weiteren Untersuchungen stattdessen mit dem vergleichbar reaktiven

Komplex **124** durchgeführt, der von *Grubbs et al.* eingeführt worden ist.^[139] Wegen der hohen thermischen Stabilität dieses Katalysators (Halbwertszeit bei 55° C in Benzol: 6 h)^[139] konnten lange Reaktionsdauern bei vergleichsweise hohen Temperaturen untersucht werden. Auch hier wurden Katalysatormengen von 20 bis 100 mol% unter den o. g. Reaktionsbedingungen eingesetzt. Dennoch konnte keinerlei Produkt per GC/MS-Kopplung nachgewiesen werden. Der größte Teil des Edukts **104** ließ sich stets zurückgewinnen. Eine Übersicht über die untersuchten Bedingungen findet sich in Tabelle 5.

Lösungsmittel	Katalysator	Menge/mol%	Temperatur/° C	max. Dauer/h
Dichlormethan	122	30	25	168
	122	30	45	72
	122	103	45	85
	124	20	45	24
Benzol	122	30	88	24
	122	50, Ti(OiPr) ₄ -Zusatz	88	24
	124	100 (portionsweise)	75	72
Xylol	122	69 (portionsweise)	140	16
	121	25	50	4
	121	25	100	9
	124	100	140	22

Tabelle 5: Übersicht über die Bedingungen, unter denen die Olefinmetathese von **104** untersucht wurde

Um die Reaktionsträgheit der Verbindung **104** zu erklären, wurde die aus der Röntgenstrukturanalyse bekannte Konformation analysiert. Der relativ große Abstand der Vinylgruppen zueinander erschwert aufgrund der Starrheit des Moleküls den intramolekularen Ringschluss, was die Fehlschläge mit dem vergleichsweise unreaktiven Grubbs-Katalysator **122** erklären könnte. Der sterische Anspruch insbesondere am A-Ring ist groß, was den Angriff des Katalysators zusätzlich behindert.

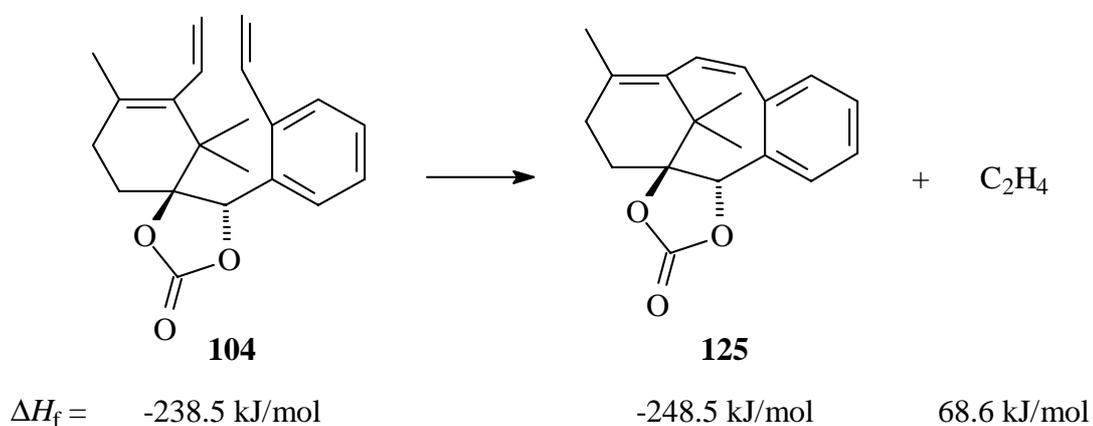
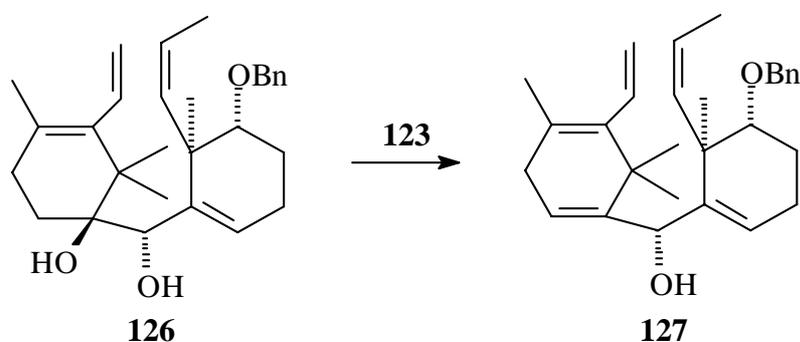


Abbildung 24: Berechnete Bildungsenthalpien für das *seco*-Taxan **104** und die Metatheseprodukte, **125** und Ethen

Die semiempirische Berechnung der Bildungsenthalpien^[103] von Edukt **104** sowie den Produkten **125** und Ethen ergab, daß die Ringschlußreaktion mit 59 kJ/mol relativ endotherm ist, da aufgrund des starren Gerüsts hohe Spannung aufgebaut werden muß (Abbildung 24). Wahrscheinlich ist diese hauptverantwortlich für die Reaktionsträgheit der Verbindung **104** gegenüber den Metathesebedingungen, da diese Reaktion vorwiegend entropiekontrolliert abläuft.

Beobachtungen von *Prunet et al.*,^[45,141] die erfolglos versucht haben, ein ähnliches System wie **104** mit dem *Nolan*-Katalysator **123** zu metathetisieren, unterstützen diese Vorstellung. Der daraufhin unternommene Versuch, ein nicht als Carbonat geschütztes Diol zu cyclisieren, führte zur Eliminierung des tertiären Alkohols, jedoch nicht zu Metathese (Gleichung 77). Allerdings ist die Verbindung **126** sterisch noch ungünstiger als **104**, da einer der zu metathetisierenden Reste kein terminales Olefin ist.



Gleichung 77: Ebenfalls nicht metathetisierbares *seco*-Taxan (racemisch, zwei Diastereomere) nach *Prunet et al.*

Offensichtlich sind die derzeit verfügbaren Katalysatoren nicht geeignet, sterisch so anspruchsvolle Systeme wie **104** oder **126** zu metathetisieren. Die Umsetzung wird dadurch zusätzlich erschwert, daß sie durch den Aufbau zusätzlicher Spannung endotherm ist. Möglicherweise ist eine überwiegend entropiekontrollierte Reaktion wie die Ringschlußmetathese zum Aufbau sterischer Spannung nur begrenzt geeignet, da der zu erwartende Entropiegewinn nicht ausreicht, um die zum Ringschluß aufzuwendende, relativ hohe Energie auszugleichen.

7.3 Zusammenfassung und Ausblick

Alle Untersuchungen zur Ringschlußmetathese von 9,10-*seco*-Taxanen verliefen erfolglos. Dies ist vermutlich auf den ungünstigen energetischen Verlauf der Reaktion zurückzuführen. Auch erschwert der sterische Anspruch der Ausgangsverbindung die Reaktion. Untersuchungen von *Prunet et al.* an ähnlichen Systemen verliefen ebenfalls nicht erfolgreich,^[45,141] was die Vermutung stützt, daß die Metathese zum Aufbau sterischer Spannung nur begrenzt geeignet ist.

Erfolgreiche Metathesereaktionen zu achtgliedrigen Ringen an Taxanen sind bislang nur für solche Fälle beschrieben, in denen ein konformativ flexibles System cyclisiert wurde. Die Synthese von A-B-C-Ringsystemen waren bislang erfolglos.^[141] *Blechert et al.* beschreiben den Aufbau des AB-Ringsystems **128** mit Hilfe des *Grubbs*-Katalysators **122** in 59%iger Ausbeute,^[142] während *Prunet et al.* das BC-System **129** beschreiben, synthetisiert als Diastereomerengemisch mit Hilfe des *Schrock*-Katalysators **121** in 93%iger Ausbeute^[143] (Abbildung 25).

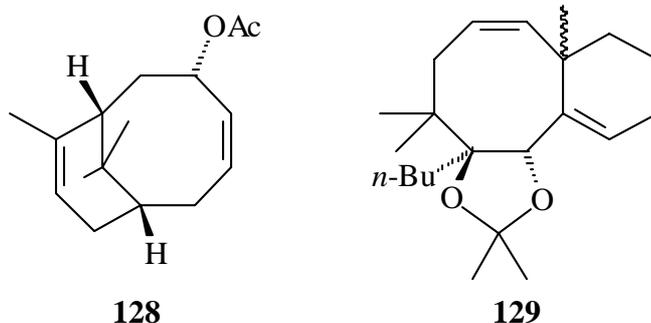
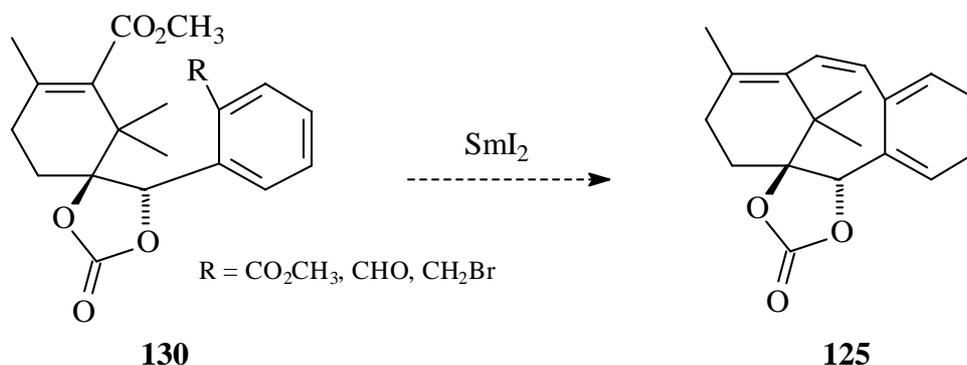


Abbildung 25: Durch Metathese dargestellte Teilsysteme des Taxangerüsts

Die Berechnung der Reaktionsenthalpien (AM1)^[103] der Ringschlußmetathesen von **128** (44 kJ/mol) und **129** (30 kJ/mol) zeigen, daß diese Reaktionen immer noch deutlich endotherm sind. Auch wird ihr Entropiegewinn geringer ausfallen, da der Ringschluß die Beweglichkeit der Substituenten stark einschränkt. Daß sie dennoch in guten Ausbeuten ablaufen, führt zu der Schlußfolgerung, daß die sterische Hinderung der Verbindung **104**, der die konformative Flexibilität der Vorläufer von **128** und **129** fehlt, das wesentliche Problem darstellt. Die Metathese von **104** scheitert also nicht nur an thermodynamischen, sondern vor allem an kinetischen Faktoren, die den Angriff des Katalysators erschweren.

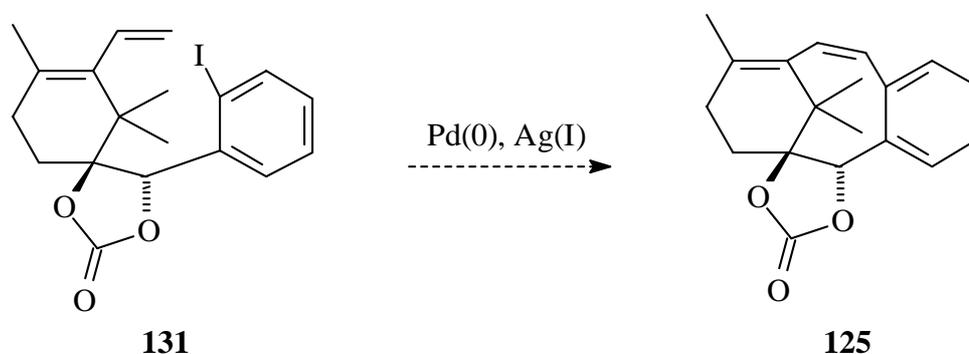
Zukünftige Untersuchungen sollten sich daher auf exotherme Ringschlußreaktionen konzentrieren. Voraussetzung ist, daß die notwendigen Funktionalitäten in das darzustellende 9,10-*seco*-Taxan eingeführt werden können. In Frage kommen radikalische Cyclisierungen, deren Triebkraft die hohe Bindungsenergie des als Radikalüberträger verwendeten Metalls zum Sauerstoff ist (Gleichung 78).



Gleichung 78

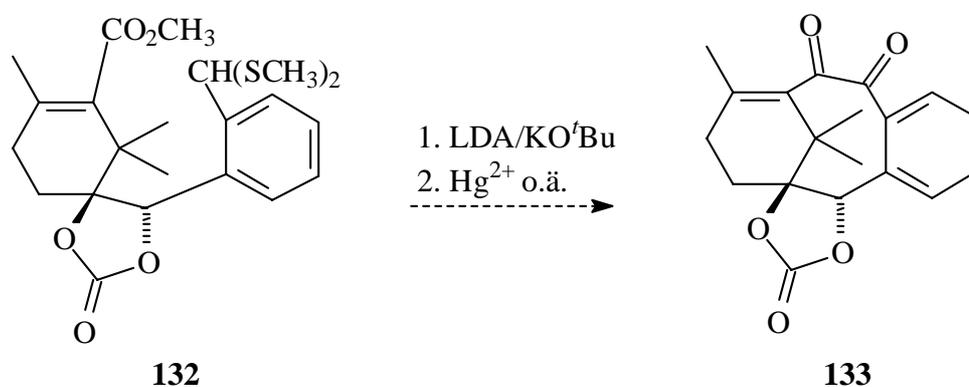
Neben der erfolgreich von *Nicolaou et al.* in der Total- und von *Kende et al.* in der Gerüstsynthese benutzten *McMurry*-Reaktion kommt hier eine Acyloin-Kondensation/Ketyl-Ketyl-Kupplung in Frage, die zweckmäßigerweise mit dem oxophilen Samarium(II)-iodid induziert würde. Eine solche Kupplung könnte auch an einem in Benzylstellung halogenierten C-Ring untersucht werden. Als A-Ring könnte **66** direkt eingesetzt oder als Ausgangsbasis für eine Aldehyd-Endgruppe benutzt werden.

Eine weitere Möglichkeit zur A-C-Verknüpfung wäre eine palladiumkatalysierte Kupplung wie die von *Danishefsky et al.* für ein 10,11-*seco*-Taxan beschriebene *Heck*-Reaktion. Unter schonenderen Bedingungen laufen *Stille*-, *Suzuki*- oder *Kumada*-Kupplung ab. Allerdings müßte die Synthese des A-Rings dafür angepaßt werden (Ersatz der Vinylgruppe durch ein Stannan, einen Boronsäureester bzw. ein Halogenid), während für die *Heck*-Reaktion **67** unverändert übernommen werden könnte (Gleichung 79).



Gleichung 79

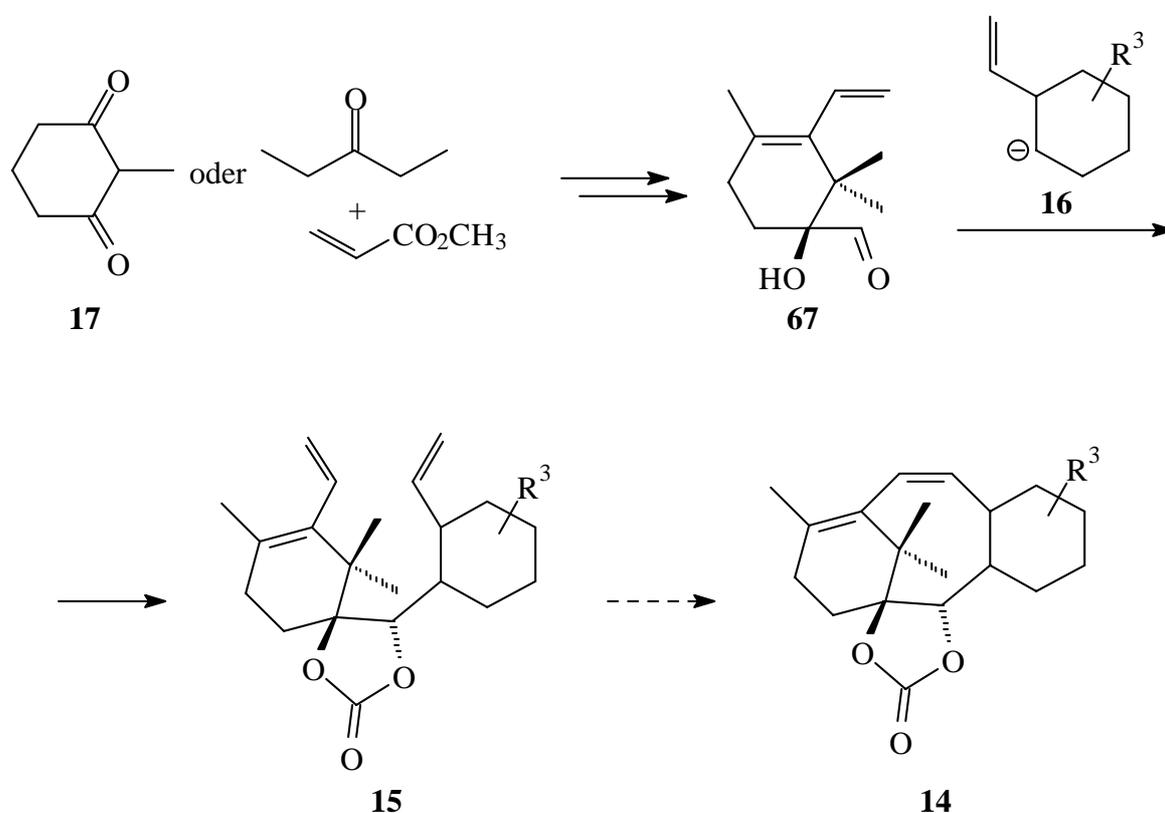
Als dritte Verknüpfungsmöglichkeit bietet sich eine Carbonyladdition an. Als A-Ring könnte **66** eingesetzt werden, der C-Ring müßte eine in Benzylstellung anionisierbare Gruppe enthalten, z. B. ein Dithioacetal. Dieses würde deprotoniert und könnte sich an die Estergruppe des A-Rings addieren. Da Dithioacetale maskierte Carbonylfunktionen darstellen, würde die Sauerstofffunktion an C9 auf diese Weise gleich mit eingeführt (Gleichung 80).



Gleichung 80

8 Zusammenfassung

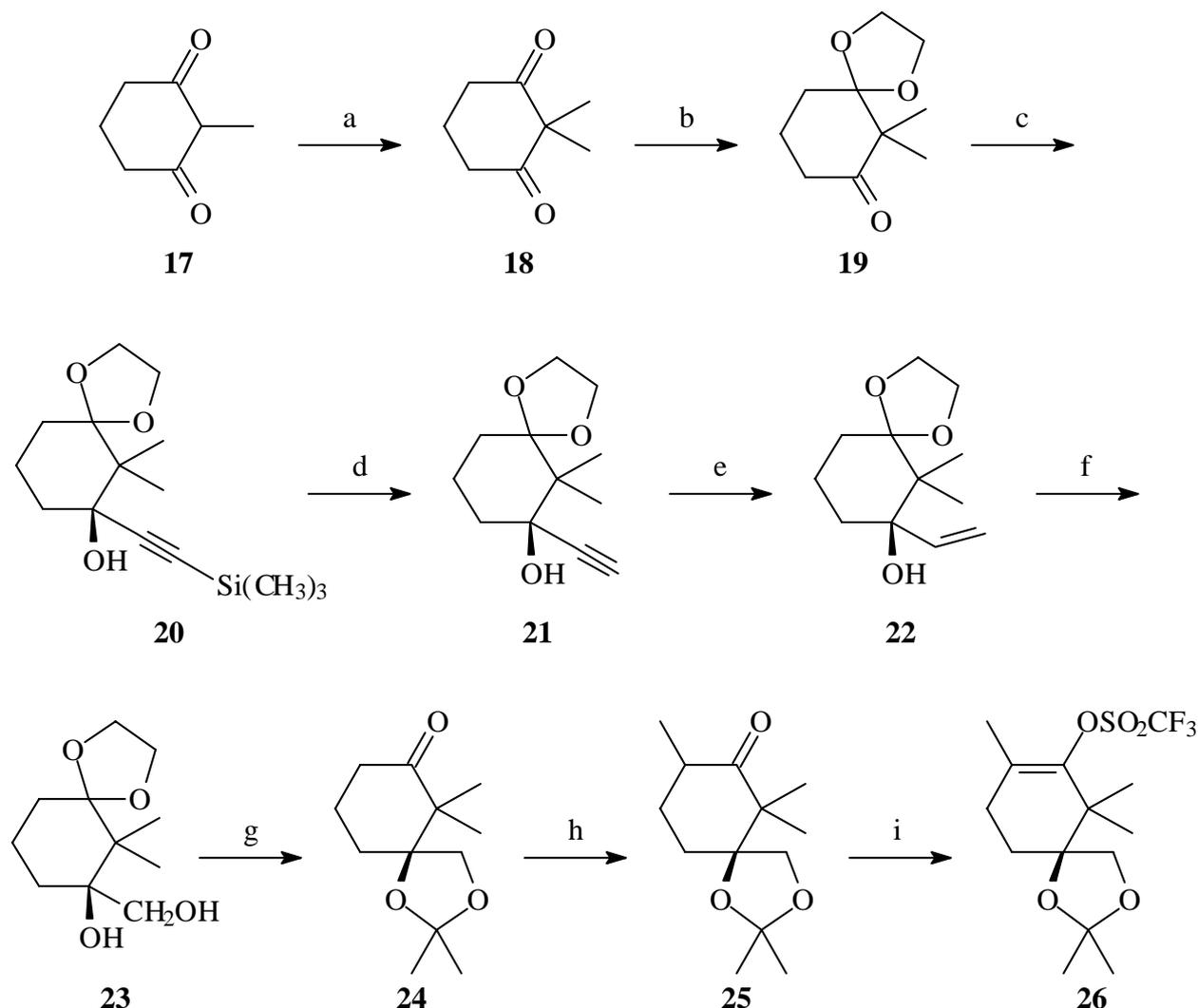
Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die konvergente Synthese von *seco*-Taxanen, die für den B-Ringschluß vorbereitet sein sollten. Als A-Ring wurde auf zwei verschiedenen enantioselektiven Wegen das geeignet substituierte Derivat **67** dargestellt. Die Synthese wurde bewußt flexibel gehalten, um bei Bedarf andere Ringschlußmethoden als die in dieser Arbeit untersuchte Ringschlußmetathese integrieren zu können. Unterschiedliche Verfahren zur Verknüpfung mit vereinfachten C-Ring-Vorläufern wurden untersucht, wobei die Anknüpfung eines aromatischen C-Ring-Derivats besonders erfolgreich war. Anschließend sollte das erhaltene 9,10-*seco*-Taxan **15** durch Ringschlußmetathese zum Taxangerüst umgesetzt werden (Schema 19).



Schema 19: Übersicht über die Untersuchungen dieser Arbeit

Die von *Matull* beschriebene hoch enantioselektive Teilsynthese des A-Rings der Taxane konnte mit Ausnahme der Ozonolyse von **22** gut reproduziert und teilweise weiter optimiert werden; sie erwies sich jedoch als ungeeignet zur Darstellung der benötigten größeren Mengen des Triflats **26** (Schema 20). Bei der Ozonolyse ließ sich nur durch Beschränkung der Ansatzgröße eine befriedigende Ausbeute erzielen. Auch die Einführung der α -Methylgruppe in **24** erforderte eine Anpassung und strenge Kontrolle der Reaktionsbedingungen. Besonders verbessert werden konnte die Synthese des Ketoketals **19**. Hier konnte die Ausbeute von 61% auf 92% gesteigert

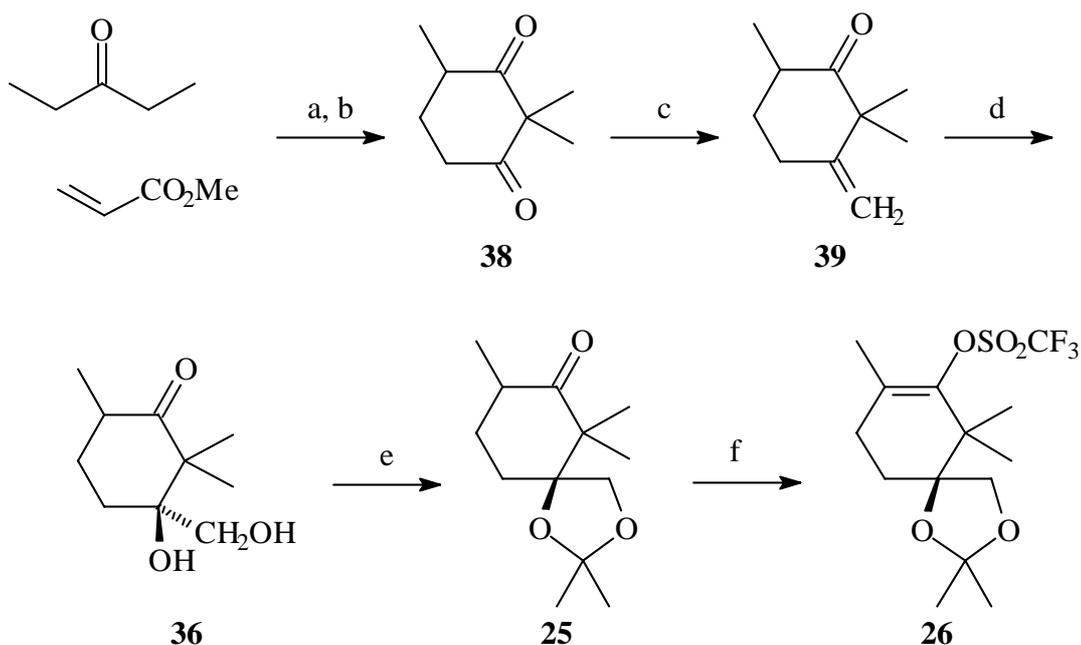
werden. Die Gesamtausbeute an Triflat **26** betrug 17%, d. h. 82% pro Reaktionsschritt, bei einer optischen Reinheit von 94% *ee*.



Schema 20: Syntheseweg des A-Ring-Vorläufers, modifiziert nach *Matull* (a) 1. Triton B, MeOH, RT, 2. MeI, Rückfluß, 72%; b) 1. HO(CH₂)₂OH, HC(OEt)₃, *p*-TsOH, RT, 2. Me₂CO, RT, 92%; c) LiCCSiMe₃, THF, -78° C → RT, 92% bzw. LiCCSiMe₃, (-)-DAIB ((-)-**29**), -78° C → RT, 73%, 94% *ee*; d) TBAF · 3 H₂O, THF, 99%; e) H₂, EtOAc, *Lindlar*-Katalysator, 100%; f) 1. O₃, CH₂Cl₂, -78° C, 2. NaBH₄, 54%; g) *p*-TsOH, Me₂CO, 99%; h) 1. LDA, THF, -78° C, 2. MeI, -78° C, 1 h, über 1 h erwärmen auf ca. -50° C, 84%; i) 1. LDA, HMPTA, THF, -78° C, 2. PhNTf₂, -78° C → RT, 79%).

Aufgrund der o. g. Schwierigkeiten bei der Maßstabsvergrößerung dieser Reaktionssequenz konnten auf diesem Wege keine ausreichenden Mengen des Triflats **26** hergestellt werden, um die geplanten weiteren Untersuchungen zu ermöglichen. Daher wurde ein weiterer Syntheseweg erarbeitet, der die Limitierung der Ansatzgröße durch den problematischen Ozonolyseschnitt umgeht. Der in Schema 21 zusammengefaßte Syntheseweg erfüllt diese Anforderung, umgeht zusätzlich den schwierigen Schritt der Enolatalkylierung von **24** und ist dazu um drei Schritte kürzer und äußerst kostengünstig. Seine Schlüsselschritte sind die regioselektive *Wittig*-Reaktion des Diketons **38**, gefolgt von der asymmetrischen Dihydroxylierung der eingeführten Dop-

pelbindung nach *Sharpless*. Für die Dihydroxylierung erwies sich der (DHQ)₂PYR-Ligand (**45**) als am besten geeignet. Zwar bleibt der durch die asymmetrische Dihydroxylierung erzielte Enantiomerenüberschuß mit 54% *ee* – dies entspricht einem Enantiomerenverhältnis (*er*) von 77:23 – hinter dem der enantioselektiven Carbonyladdition nach *Matull* zurück, trotzdem ist diese Route die Methode der Wahl zur schnellen Bereitstellung größerer Mengen des A-Ring-Vorläufers **26**. Auf diesem Syntheseweg wird eine Gesamtausbeute von 23% über 9 Syntheseschritte erzielt. Das entspricht einer mittleren Ausbeute von 85% pro Reaktionsschritt.

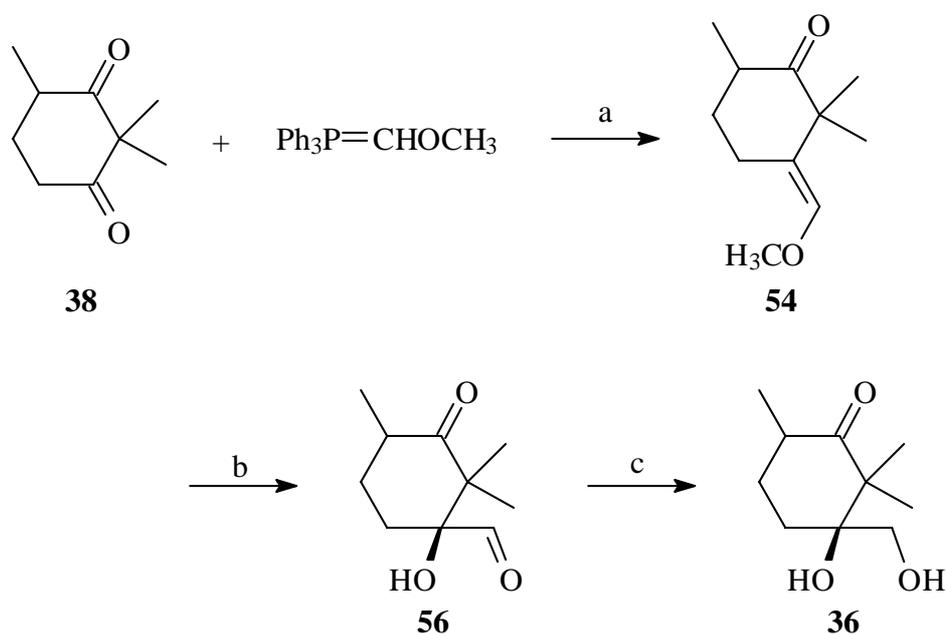


Schema 21: alternativer Syntheseweg zum A-Ring (a) MeONa, MeOH, Xylen, 120° C, 89%; b) NaH, MeI, DMF, 50° C, 49%; c) Ph₃P=CH₂, Benzol, Rückfluß, 59%; d) (DHQ)₂PYR (**45**), OsO₄, K₂Fe(CN)₆, K₂CO₃, *tert*-Butanol-Wasser, 0 - 5° C, 86%, 54% *ee*; e) PPTS, Aceton, RT, 99%; f) 1. LDA, HMPTA, THF, -78° C, 2. PhNTf₂, -78° C → RT, 79%)

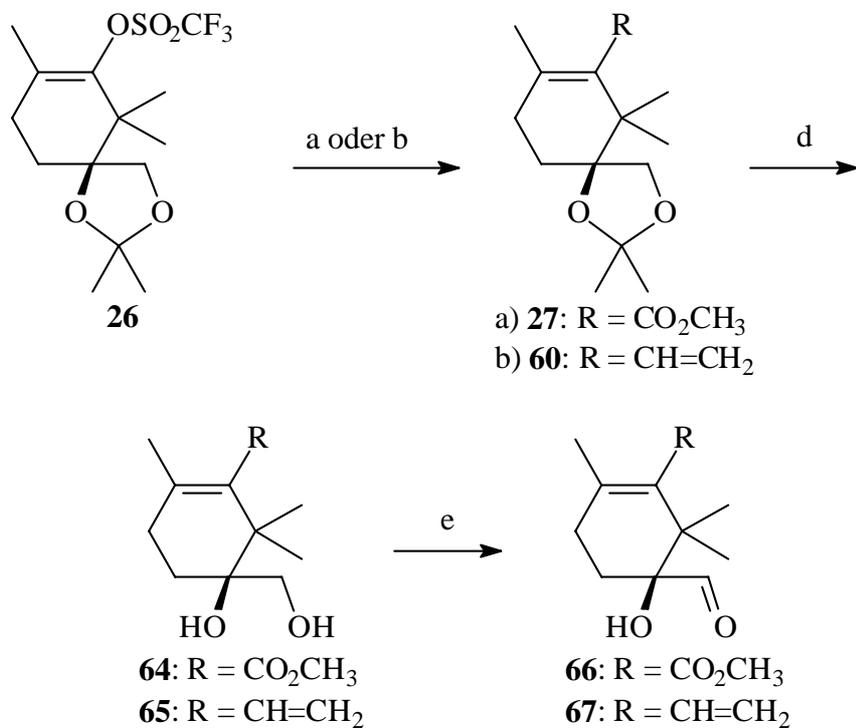
Durch Einsatz substituierter Ylide in der *Wittig*-Reaktion besteht jedoch weiteres Potential zur Verbesserung der Enantioselektivität der Reaktionssequenz, wie anhand der Verbindung **54** erfolgreich demonstriert werden konnte (Schema 22). Die zusätzliche Methoxy-Gruppe verbessert die Seitendifferenzierung in der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless* wesentlich. Im Rahmen dieser Arbeit konnte aber nicht mehr erschöpfend untersucht werden, welche Alkoxy- oder Silyloxy-Gruppe hier optimal ist.

Außerdem wurde die weitere Umsetzung von **26** zum einsatzfähigen A-Ring entwickelt. Das Triflat konnte in sehr guter Ausbeute sowohl mit Kohlenmonoxid unter Palladiumkatalyse carboxymethyliert als auch durch *Stille*-Kupplung zum Dien **60** vinyliert werden. Die Enoltriflatgruppierung von **26** bietet bei Bedarf weitere Substitutionsmöglichkeiten durch palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen. Die Entfernung der Acetonid-Schutzgruppe gelang sowohl mit dem Ester **27** als auch mit dem Dien **60**. Beide Diole, **64** und **65**, konnten in sehr

guten Ausbeuten zu den α -Hydroxyaldehyden **66** und **67** oxidiert werden, die die Zielstrukturen der A-Ring-Synthese darstellen (Schema 23).



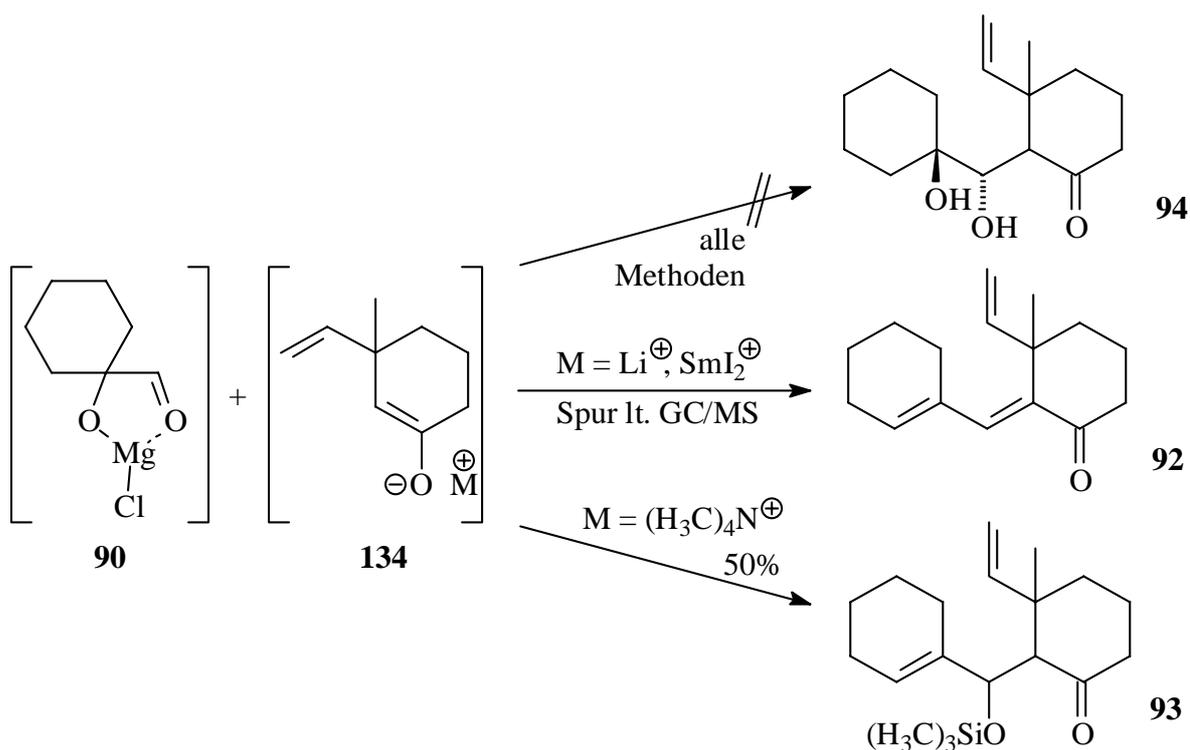
Schema 22: Verbesserung der Enantioselektivität durch den Einsatz substituierter Ylide (a) Benzen, 90° C, 3 h, 29%; b) (DHQD)₂PHAL, OsO₄, K₂CO₃, K₂Fe(CN)₆, *tert*-Butanol-Wasser, 0 - 5° C, 62%, 37-68% *ee*; c) Reduktion)



Schema 23: Fertigstellung der A-Ring-Derivate (a) CO, Pd(PPh₃)₄, NEt₃, MeOH, DMF, 80° C, 86%; b) H₂C=CHSnBu₃, Pd₂(dba)₃, TFP, NMP, LiCl, 60-70° C, 88%; d) *p*-TsOH, RT, MeOH/H₂O, **64** 49%, **65** 94%; e) IBX, DMSO, RT, 75-80%).

Die Gesamtausbeute an **66** betrug 7%, die an **67** 15% über neun Syntheseschritte. Mit **66** und **67** standen zwei strategisch bedeutsame Substanzen zur Verfügung, mit denen die Verknüpfung von A- und C-Ring untersucht werden konnte. Im folgenden wurde im Hinblick auf die geplante Ringschlußmetathese zum B-Ring ausschließlich mit dem Dien **67** weitergearbeitet.

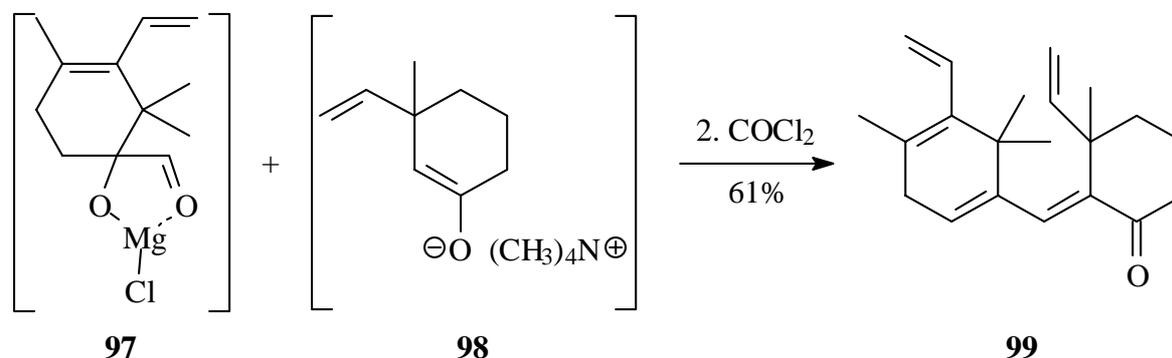
Zur Verknüpfung von A- und C-Ring wurde zunächst die Aldoladdition untersucht. Zur Kontrolle der Diastereoselektivität der Addition wurde die α -Hydroxyaldehydgruppierung des A-Rings in ihr Magnesiumchelate überführt. Als C-Ring wurde meist ein durch konjugate Cuprataddition an ein Cyclohexenonderivat dargestellter Trimethylsilylenolether eingesetzt, der zur regioselektiven Darstellung des gewünschten Enolats desilyliert wurde. Modellversuche mit Cyclohexan-1-ol-1-carbaldehyd (**79**) als A-Ring zeigten, daß sich die meisten Enolate zu unreaktiv gegenüber dem A-Ring verhielten, um das gewünschte Addukt zu erzeugen (Schema 24). Meist blieb der Umsatz mangelhaft oder es dominierten Nebenreaktionen. Hatte sich ein entsprechendes Addukt gebildet, waren beide Alkoholfunktionen eliminiert. Eine Ausnahme bildete die Addition eines Ammoniumenolats. Hier konnte in 50%iger Ausbeute die nur einfach eliminierte Verbindung **93** isoliert werden; offenbar hatte die Silylierung die Eliminierung des sekundären Alkohols verhindert.



Schema 24: Modellversuche zur Aldoladdition von C-Ring-Derivaten an die A-Ring-Modellverbindung **79/90**

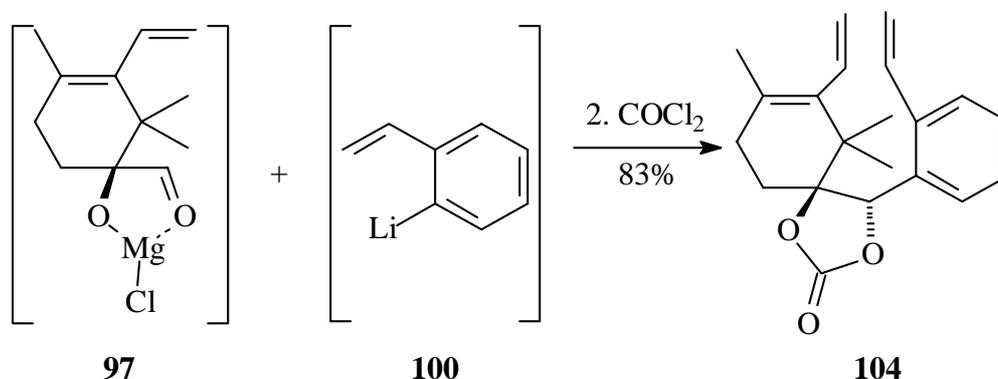
Bei der Addition des Ammoniumenolat-C-Ring an den A-Ring **67** sollte daher die Eliminierung von Wasser aus den Alkoholfunktionen verhindert werden, indem das Diol mittels Phosgen als cyclisches Carbonat abgefangen werden sollte. Es gelang allerdings nicht, das Diol vor der Eli-

minierung abzufangen. Stattdessen wurde das zweifach eliminierte Produkt **99** isoliert (Gleichung 81).



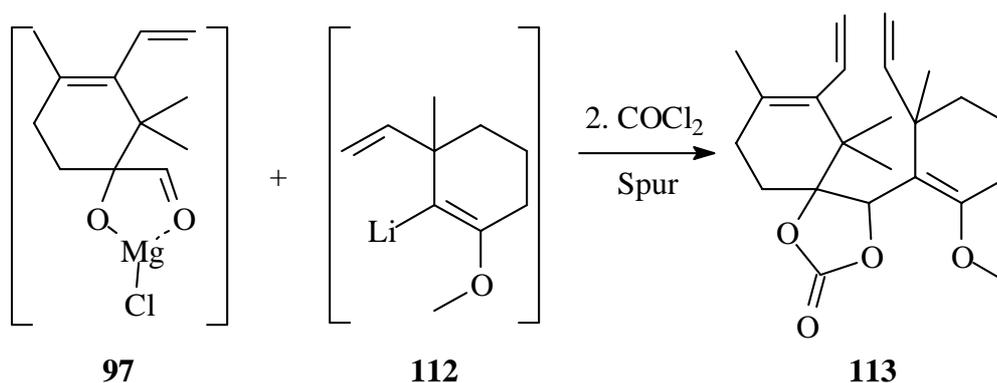
Gleichung 81

Daher wurde die Reaktion mit einem reaktiveren Nukleophil, nämlich *ortho*-Lithiostyrol, das durch Halogen-Metall-Tausch aus *ortho*-Bromstyrol dargestellt worden war, durchgeführt, um die angestrebte chelatkontrollierte Diastereoselektivität zu überprüfen. Das Addukt konnte direkt als Diol **103** erhalten oder *in situ* durch Phosgen als cyclisches Carbonat **104** abgefangen werden (Gleichung 82). Die Ausbeute betrug sehr gute 83%, und es konnte ausschließlich das erwünschte Diastereomer nachgewiesen werden. Der Strukturvorschlag wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.



Gleichung 82

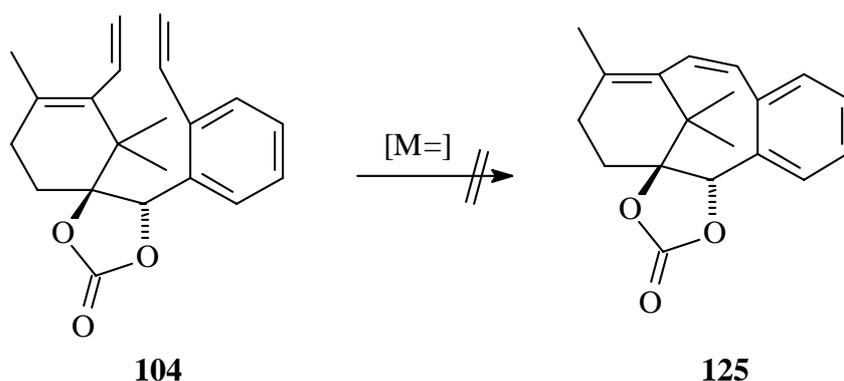
Der lithiierte Aromat **100** sollte nun durch einen lithiierten Aliphaten ersetzt werden, der dem C-Ring der Taxane ähnlicher war. Es wurden hauptsächlich Enolether-C-Ringe eingesetzt, die sich von der Struktur der bei der Aldoladdition verwandten Silylenolether ableiteten. Sie wurden durch Halogen-Metall-Austausch oder direkte Deprotonierung lithiiert. Leider konnte in beiden Fällen nur eine geringe Menge des erwünschten Addukts **113** als Bestandteil eines komplexen Gemisches wahrscheinlich gemacht werden (Gleichung 83).



Gleichung 83

Der geringe Umsatz wurde auf die sterische Hinderung beider Reaktionspartner zurückgeführt, so daß die Addition weniger hoch funktionalisierter, geringer substituierter C-Ring-Vorläufer erfolgversprechend erscheint.

Schließlich sollte der B-Ring am 9,10-*seco*-Taxan **104** durch Ringschlußmetathese geschlossen werden (Gleichung 84). Es wurden unterschiedliche Katalysatoren – der *Grubbs*- und der *Schrock*-Katalysator sowie ein Rutheniumkatalysator der zweiten Generation – unter breit variierten Bedingungen eingesetzt. In keinem Fall konnte das cyclisierte Produkt **125** nachgewiesen werden. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß das Substrat ziemlich starr ist, in einer für den Ringschluß weniger günstigen Konformation vorliegt und der Angriff des Katalysators sterisch erschwert wird. Außerdem ist der Ringschluß durch die Olefinmetathese deutlich endotherm, so daß weitere Versuche besser auf eine andere, exotherme Methode abzielen sollten.



Gleichung 84

Es konnte gezeigt werden, daß der enantioselektiv dargestellte A-Ring geeignet ist, durch chelatkontrolliert-diastereoselektive Addition von nucleophilen C-Ring-Derivaten 9,10-*seco*-Taxane aufzubauen. Der Ringschluß dieser Verbindungen zum Taxangerüst gelang allerdings nicht wie zunächst geplant durch Olefinmetathese. Stattdessen muß eine stärker exotherme Reaktion wie z. B. die *McMurry*-Kupplung zum Einsatz kommen, für die die strukturellen Voraussetzungen in **104** gegeben sind, die jedoch im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht werden konnte.

II. Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

1.1 Verwendete Meßgeräte und Methoden

Die **Schmelzpunkte** wurden auf einem Mikroheiztisch nach *Kofler* der Fa. *Reichert* ermittelt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden vom analytischen Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Münster durchgeführt. Dabei kamen die Geräte CH-O-Rapid der Fa. *Heraeus* und VarioEL III der Fa. *Elementar-Analysensysteme* zum Einsatz.

Optische Drehwerte wurden auf einem Polarimeter 241 der Fa. *Perkin-Elmer* gemessen. Es sind die spezifischen Drehungen in $(\text{Grad} \cdot \text{ml})/(\text{g} \cdot \text{dm})$ angegeben. Die Konzentration wird in der für Drehwerte üblichen Einheit $\text{g}/(100 \text{ ml})$ angegeben.

FT-IR-Spektren wurden auf einem Gerät IFS 28 der Fa. *Bruker* aufgenommen und mit dem Programm Opus der Fa. *Bruker* ausgewertet. Die Position der Banden ist in Form ihrer Wellenzahl in der Einheit cm^{-1} angegeben. Bei den aufgeführten Banden handelt es sich um Valenz- und Deformationsschwingungen, charakteristischen Absorptionen wurde das entsprechende Strukturmerkmal zugeordnet. Die Intensität der Banden wird durch folgende Abkürzungen beschrieben:

vs = sehr stark, s = stark, m = mittelstark, w = schwach, br = breit

1D-NMR-Spektren wurden mit einem Gerät WM-300 der Fa. *Bruker* aufgenommen (^1H -NMR-Spektren bei 300 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren bei 75.5 MHz), 2D-NMR-Spektren mit einem Gerät AX-400 der Fa. *Bruker* (^1H -NMR-Spektren bei 400.1 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren bei 100 MHz). Die Transformation und Auswertung der Spektren wurde mit dem Programm Nuts der Fa. *Acorn NMR* durchgeführt. Sondermessungen ausgewählter Verbindungen wurden mit einem Spektrometer Unity Plus 600 der Fa. *Varian* durchgeführt (^1H -NMR-Spektren bei 599.9 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren bei 150.0 MHz).

Die Werte der chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich auf das jeweils verwendete Lösungsmittel (Chloroform- d_3 : ^1H -NMR 7.24 ppm, ^{13}C -NMR 77.0 ppm, Dimethylsulfoxid- d_6 : ^1H -NMR 2.49 ppm, ^{13}C -NMR 39.7 ppm, Benzol- d_6 : ^1H -NMR 7.27 ppm, ^{13}C -NMR 128.0 ppm, Aceton- d_6 : ^1H -NMR 2.04 ppm, ^{13}C -NMR 29.3 und 206.3 ppm)^[38], im Falle von Chloroform- d_3 auch auf Tetramethylsilan (^1H -NMR 0.00 ppm, ^{13}C -NMR 0.0 ppm) als inneren Standard, falls der entsprechende Spektralbereich mit Signalen des Analyten überlagert war.

Die Aufspaltung der Signale wird durch folgende Abkürzungen beschrieben:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett,
m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett, dd = Dublett eines Dubletts usw.

Gegebenfalls wird die Signalform durch zusätzliche Angaben (br = breit, pseudo, Septett) näher charakterisiert.

¹³C-NMR-Spektren wurden unter ¹H-Breitbandentkopplung aufgenommen. Die Multiplizitäten wurden mit Hilfe der DEPT-Pulssequenzen bestimmt. Gegebenenfalls wurde die Zuordnung der Signale durch ¹H, ¹H-COSY-, GHSQC- und GHMBC-Spektren unterstützt.

Massenspektren unter **GC/MS-Kopplung** wurden mit folgenden Gerätekombinationen aufgenommen:

- Kapillar-GC/MS-System MAT 8230 (70 eV) der Fa. *Finnigan-MAT* (Sektorfeld) in Verbindung mit einem Gaschromatographen GC 3400 der Fa. *Varian* und dem Programm MASPEC 32 der Fa. *MasCom*. Mit dieser Gerätekombination wurden auch Sondermessungen (exakte Massenbestimmungen, Messungen unter chemischer Ionisation) durchgeführt. Bei exakten Massenbestimmungen diente Perfluorkerosen als Referenzsubstanz.
- Massenspektrometer und Software Saturn II der Fa. *Varian* (Ionenfalle) in Verbindung mit einem Gaschromatographen GC 3400 der Fa. *Varian*. Aufgrund des unterschiedlichen Zerfallsmusters sind die mit dieser Gerätekombination aufgenommenen Massenspektren durch den Zusatz „IT“ (Ion Trap) gekennzeichnet.

MALDI-TOF-Messungen wurden mit dem Flugzeit-Massenspektrometer Lazarus^[144] unter matrixassistierter Laserdesorption durchgeführt (Stickstofflaser, $\lambda = 337$ nm, Pulsdauer 3 ns, Beschleunigungsspannung 16 kV). Als Matrix wurde 2,5-Dihydroxybenzoesäure benutzt.

Schubstangen-Massenspektren wurden auf einem Gerät MAT 8230 der Fa. *Finnigan-MAT* in Verbindung mit dem Programm MASPEC 32 der Fa. *MasCom* aufgenommen.

ESI-Massenspektren wurden auf dem Gerät LC Quattro der Fa. *Micromass* gekoppelt mit dem Programm MassLynx der Fa. *Micromass* gemessen. Mit dieser Gerätekombination wurden auch exakte Massen bestimmt; dabei diente PEG-MME 350 als Referenzsubstanz.

Bei der **gaschromatographischen Analytik** kamen folgende Gerätekombinationen zum Einsatz:

- Gaschromatograph HP 5890 Series II mit dem automatischen Probenaufgeber HP 7673 A und eingebauter Quarzkapillarsäule HP 1 (25 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.3 μ m Filmdicke) oder HP 5 (25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, 0.33 μ m Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Zur Registrierung und Ausgabe der Chromatogramme diente ein Integrator-Schreiber HP 3396 der Fa. *Hewlett Packard*.
- Gaschromatograph HP 6890 Series II mit automatischen Probenaufgeber und eingebauter Quarzkapillarsäule HP 1 (25 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.3 μ m Filmdicke)

oder HP 5 (30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.25 μm Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Zur Registrierung und Ausgabe der Chromatogramme diente das Programm ChemStation der Fa. *Hewlett Packard*.

- Gaschromatograph GC9A der Fa. *Shimadzu* mit eingebauter Quarzkapillarsäule HP 1 (25 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, 0.3 μm Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Die Registrierung und Ausgabe der Chromatogramme übernahm ein Integrator-Schreiber C-R3A der Fa. *Shimadzu*.
- Zur **Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen** diente die gleiche Gerätekombination, jedoch mit einer chiralen Säule FS Hydrodex β -PM (50 m Länge, β -Cyclodextrin-Phase) der Fa. *Macherey-Nagel* ausgestattet.

Für die **präparative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie** wurde eine Anlage der Fa. *Knauer* eingesetzt, bestehend aus einer Pumpe 64, Differentialrefraktometer A0298 und Kompensationslinienschreiber 42 und einem Injektionsventil 7125 der Fa. *Rheodyne*. Die Säule (250 mm Länge, 30 mm Innendurchmesser, Füllung Eurospher) stammte von der Fa. *Knauer*.

Für die **analytische Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* mit einer Schichtdicke der Kieselgelphase von 0.2 mm verwendet. Zur Detektion wurde neben UV-Licht der Wellenlänge 254 nm ein Sprühreagens aus 25 g Molybdätophosphorsäure, 10 g Cer(IV)-sulfat und 60 ml konz. Schwefelsäure gelöst in 940 ml dest. Wasser verwendet. Bei der Entwicklung mit einem Heißluftfön (ca. 400° C) erschienen die Substanzen als blaue Flecken.

Bei der **präparativen Flash-Chromatographie** wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Fa. *Merck* mit einer Korngröße von 40-63 μm eingesetzt. Es kamen Glassäulen mit Durchmessern von 10-60 mm, z.T. mit einem Kühlmantel versehen, zum Einsatz.

Prozentangaben beziehen sich, falls nicht anders angegeben, auf Massenprozent. Die **Mischungsverhältnisse** der Laufmittel sind volumenbezogen.

1.2 Chemikalien

Die eingesetzten **Reagentien** wurden von den Herstellern *Acros*, *Aldrich*, *Avocado*, *Fluka*, *Lancaster*, *Merck* und *Strem* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die benutzten **Lösungsmittel** wurden, soweit nicht analysenrein (p. a.) bezogen, destillativ gereinigt und gegebenenfalls nach den üblichen Methoden^[145] absolutiert.

2 Darstellung des A-Ring-Vorläufers nach Matull

2.1 Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (18)

22.19 g (178 mmol) 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**17**) wurden in 223 ml trockenem Methanol suspendiert. Unter Rühren wurden 74.8 ml Triton B (Trimethylbenzylammoniumhydroxid, 40%ige Lösung in Methanol) zugegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das Diketon **17** auflöste. Man gab 12.5 ml (178 mmol) Methyljodid zu und erhitzte 6 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde das Methanol am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt. Der Rückstand wurde mit 44.5 g Eis und 44.5 ml konz. Salzsäure versetzt und genau 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahierte das Reaktionsgemisch viermal mit je 90 ml Ethylacetat und wusch die vereinigten organischen Phasen sofort viermal mit je 45 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung, zweimal mit je 45 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 45 ml ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt, ein gelbes Öl, kristallisierte im Ölpumpenvakuum teilweise aus und wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 18.03 g (128 mmol, 72%) **18**

Lit.^[37]: 54-57%

Smp.: 30-32° C

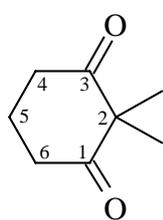
Sdp.: 80-90° C (0.4 mbar)

Lit.^[37]: 92-97° C (4 Torr)

R_f-Wert: 0.48 (Diethylether)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967 (s, CH), 1697 (s, C=O), 1460, 1427 (s, CH_{Def}), 1384 (s, C(CH₃)₂), 1316 (s), 1134 (s), 1030 (s), 918 (m), 899 (m), 845 (m), 801 (m), 733 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.22 (s, 6 H, 2 CH₃), 1.88 (m_c, 2 H, 5-H), 2.62 (m_c, 4 H, 4-H, 6-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 17.8 (t, C-5), 22.0 (q, 2 CH₃), 37.1 (t, C-4, C-6), 61.5 (s, C-2), 210.2 (s, C-1, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 140 (6) [M⁺], 139 (26) [M⁺ - H], 112 (4) [M⁺ - CO], 97 (100) [M⁺ - CO - CH₃], 84 (6), 70 (46), 55 (31) [C₃H₃O⁺], 39 (69).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[37] angegebenen überein.

2.2 Synthese von 6,6-Dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (19)

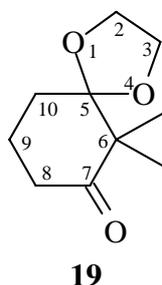
Ein Gemisch von 19.10 g (136 mmol) des Diketons **18**, 55 ml (330 mmol) Triethylorthoformiat und 24 ml (430 mmol) Ethylenglycol wurden mit einem Spatel *para*-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht gerührt. Laut GC/MS-Kopplung lag vollständig das Diketal **28** vor (s.u.). Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml Aceton p. a. verdünnt und so lange bei Raumtemperatur weitergerührt, bis die gaschromatographische Umsatzkontrolle ergab, daß der Umsatz zum Monoketal **19** nach ca. 6-10 h vollständig war. Die Säure wurde durch Zugabe eines Überschusses Triethylamin neutralisiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das dunkle Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt das Ketoketal **19** als farbloses bis gelbliches Öl, das im Kühlschrank kristallisierte.

Ausbeute: 23.11 g (126 mmol, 92%) **19**

R_f-Wert: 0.24 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955, 2880 (s, CH), 1708 (s, C=O), 1467 (m, CH_{Def}), 1266 (m), 1133 (m), 1071 (s), 947 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.14 (s, 6 H, 2 CH₃), 1.78 (m, 2 H, ³*J* = 6.9 Hz, 9-H), 1.90 (m, 2 H, 10-H), 2.42 (pseudo-t, 2 H, ³*J* = 6.9 Hz, 8-H), 3.96 (m, 4 H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

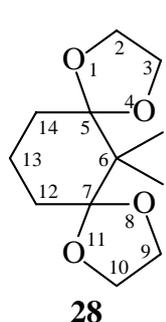
δ (ppm) = 18.9 (t, C-9), 19.9 (q, 2 CH₃), 29.5, 36.3 (2 t, C-8, C-10), 55.0 (s, C-6), 64.8, 65.2 (2 t, C-2, C-3), 113.1 (s, C-5), 212.6 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung, IT):

m/z (%) = 184 (2) [M⁺], 183 (8) [M⁺ - H], 114 (12), 99 (100) [CH₃CC(OCH₂)₂⁺], 86 (4), 69 (3), 55 (18) [C₄H₇⁺], 41 (19).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[34] angegebenen überein.

Als isolierbares Intermediat wurde 6,6-Dimethyl-1,4,8,11-tetraoxa-dispiro[4.1.4.3]tetradecan (**28**) durch GC/MS-Kopplung und NMR-Spektroskopie wahrscheinlich gemacht:

**¹H-NMR** (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.00 (s, 6 H, 6-CH₃), 1.50-1.63 (m, 6 H, 12-H, 13-H, 14-H), 3.90 (s, 8 H, 2-H, 3-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 18.3 (q, 6-CH₃), 18.7 (t, C-13), 30.3 (t, C-12, C-14), 36.4 (s, C-6), 65.0 (t, C-2, C-3, C-9, C-10), 112.8 (s, C-5, C-7).

28**MS** (GC/MS-Kopplung, IT):

m/z (%) = 228 (1) [M⁺], 227 (3) [M⁺ - H], 184 (38) [M⁺ - C₂H₄O], 141 (3), 126 (1), 115 (9), 99 (100) [CH₃CC(OCH₂)₂⁺], 86 (38) [H₂CC(OCH₂)₂⁺], 69 (4), 55 (11) [C₄H₇⁺], 41 (14).

2.3 Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylid an 19

2.3.1 Synthese von *rac*-6,6-Dimethyl-7-(trimethylsilylethinyl)-1,4-dioxa-*spiro*[4.5]decan-7-ol (*rac*-20)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 5.00 g (50.9 mmol) Trimethylsilylacetylen in 64 ml abs. Tetrahydrofuran auf -30° C gekühlt und unter Rühren mit 31.8 ml (50.9 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Man ließ 30 min auftauend rühren, kühlte die entstandene Lösung von Lithiumtrimethylsilylacetylid auf -78° C und tropfte über 15 min eine Lösung von 4.68 g (25.4 mmol) des Ketoketals **19** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Man ließ über Nacht auftauend rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 60 ml Diethylether verdünnt und mit 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt, ein rotbraunes Öl, wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Für analytische Zwecke wurde eine Probe flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Reines *rac*-**20** ist ein farbloses Öl, das nach einigen Tagen zu einem Feststoff kristallisierte.

Ausbeute: 6.50 g (23.9 mmol, 92%) *rac*-**20**

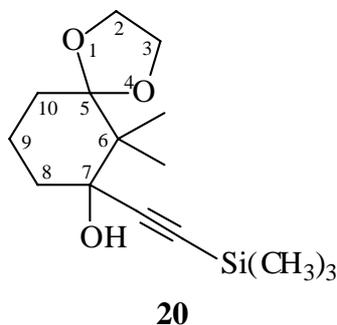
Lit.^[34]: 70%

R_F-Wert: 0.30 (Petrolether/Diethylether 2:1)

Smp.: 62-63° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3483 (s, OH), 2958, 2875 (s, CH), 2171 (m, C≡C), 1450 (m, CH_{Def}), 1249 (s, OH_{Def}), 1127 (m), 1052 (m, C-O), 1050 (s), 841 (s).

**¹H-NMR** (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.12 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.06, 1.19 (2 s, je 3 H, 2 CH₃), 1.47-1.98 (m, 6 H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.93 (m_c, 4 H, 2-H, 3-H), 4.12 (s, br, 1 H, OH).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = -0.1 (q, Si(CH₃)₃), 16.8 (q, CH₃), 17.9 (t, C-9), 22.7 (q, CH₃), 29.9, 35.0 (2 t, C-8, C-10), 45.5 (s, C-6), 64.3, 65.7 (2 t, C-2, C-3), 75.8 (s, C-7), 87.6 (s, C≡CSi), 107.6 (s, C≡CSi), 112.9 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 282 (52) [M⁺], 267 (9) [M⁺ - CH₃], 264 (11) [M⁺ - H₂O], 239 (24), 221 (18) [M⁺ - HO(CH₂)₂O], 205 (30), 178 (63), 142 (48), 99 (100) [CH₃CC(OCH₂)₂⁺], 73 (60) [Si(CH₃)₃⁺], 55 (17) [C₄H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[34] angegebenen überein.

2.3.2 Enantioselektive Synthese von 20

1.56 ml (10.42 mmol) Trimethylsilylacetylen und 1.00 g (5.21 mmol) (-)-DAIB ((-)-**29**) wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 26 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -30° C gekühlt. 9.77 ml (15.63 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan wurden zuge tropft. Man ließ unter Erwärmung auf 0° C 1 h rühren und kühlte dann auf -78° C ab. Über einen Zeitraum von 1 h tropfte man 0.48 g (2.60 mmol) des Ketons **19** gelöst in wenig abs. Tetrahydrofuran zu und ließ weitere 2 h bei -78° C rühren.

Zur Hydrolyse wurde ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Man verdünnte das Reaktionsgemisch mit dem 1.5fachen Volumen Diethylether, trennte die Phasen und wusch die organische Phase zweimal mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde eingeeengt und das Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt **20** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.54 g (1.90 mmol, 73%) **20**

Lit.^[33]: 75%

Enantiomerenüberschuß: 94% *ee* (chirale GC, isotherm 125° C) (*R*)-**20**

Lit.^[33]: 91% *ee*

Die spektroskopischen Daten wurden bereits in Kap. 2.3.1 beschrieben.

2.4 Desilylierung von **20** zu 7-Ethynyl-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (**21**)

6.20 g (17.6 mmol) **20** wurden in 300 ml Tetrahydrofuran p. a. gelöst. Man gab 7.25 g (23.0 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat zu, wobei die Lösung sich sofort dunkel färbte. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 650 ml Diethylether verdünnt und die wäßrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. **21** fällt nach Trocknung im Ölpumpenvakuum als farbloses Öl an, das im Verlauf einiger Wochen zu einem weißen Feststoff kristallisiert.

Ausbeute: 3.69 g (17.6 mmol, 100%) **21**

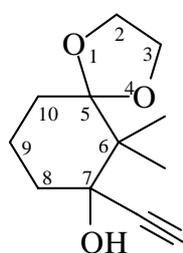
Lit.^[33]: 99%

Smp.: 48-50° C

R_F-Wert: 0.24 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3492 (s, OH), 3301 (s, C≡C-H), 2987, 2955, 2896 (s, CH), 2114 (m, C≡C), 1474 (m, CH_{Def}), 1393 (m), 1380 (m, C(CH₃)₂), 1142 (s), 1087 (s), 1044 (s), 912 (s).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.08, 1.21 (2 s, je 3 H, 2 CH₃), 1.54 (m_c, 2 H, 9-H), 1.69-1.99 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 2.37 (s, 1 H, C≡CH), 3.95 (m_c, 4 H, 2-H, 3-H), 4.14 (s, br, 1 H, OH).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

21 δ (ppm) = 16.8 (q, CH₃), 17.9 (t, C-9), 22.5 (q, CH₃), 29.8, 35.0 (2 t, C-8, C-10), 45.4 (s, C-6), 64.3, 65.7 (2 t, C-2, C-3), 71.6 (s, C-7), 75.5 (d, C≡CH), 85.8 (s, C≡CH), 112.8 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 210 (49) [M⁺], 195 (39) [M⁺ - CH₃], 193 (21) [M⁺ - OH], 192 (11) [M⁺ - H₂O], 177 (10) [M⁺ - H₂O - CH₃], 167 (22), 149 (19), 120 (20), 113 (45), 99 (100) [CH₃CC(OCH₂)₂⁺], 86 (77) [H₂CC(OCH₂)₂⁺], 55 (28) [C₄H₇⁺], 43 (29) [C₃H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

2.5 Lindlar-Hydrierung von **21** zu 6,6-Dimethyl-7-vinyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ol (**22**)

Eine Lösung von 23.33 g (111 mmol) des Alkins **21** in 500 ml Ethylacetat wurden mit 1.50 g (0.70 mmol, 0.63 mol%) Lindlar-Katalysator (5% Palladium auf Aktivkohle, vergiftet mit 3.5% Blei) versetzt und bis zur vollständigen Reaktion (ca. 24-36 h) bei Raumtemperatur unter 1 bar Wasserstoffgas gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgel abgesaugt und das Filtrat eingengt. Nach Entfernung von Lösungsmittelresten im Ölpumpenvakuum verblieb das Produkt **22** als farbloses Öl, das keiner weiteren Reinigung bedurfte. Es wurde kühl gelagert, da es sich im Verlauf einiger Wochen zersetzte.

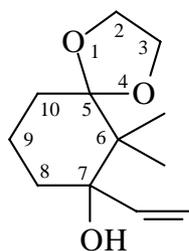
Ausbeute: 23.42 g (111 mmol, 99%) **22**

Lit. ^[33]: 99%

R_f-Wert: 0.48 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3251 (s, OH), 3092 (w, CH_{Alken}), 2983, 2951, 2884 (s, CH), 1473 (m, CH_{Def}), 1449 (m), 1416 (m), 1332 (m), 1210 (m), 1136 (s, C-O), 1093 (s), 1036 (s), 973 (m), 910 (s).



22

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.87, 1.04 (2 s, je 3 H, 2 CH₃), 1.39-1.83 (m, 6 H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.94 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 5.09 (dd, 1 H, ²J = 2.2 Hz, ³J_{cis} = 10.7 Hz, CH=CH₂), 5.31 (dd, 1 H, ²J = 2.2 Hz, ³J_{trans} = 17.2 Hz, CH=CH₂), 5.85 (ddd, 1 H, ³J_{cis} = 10.7 Hz, ³J_{trans} = 17.2 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 15.7 (q, CH₃), 18.2 (t, C-9), 21.8 (q, CH₃), 30.2, 33.1 (2 t, C-8, C-10), 45.1 (s, C-6), 64.3, 65.6 (2 t, C-2, C-3), 77.6 (s, C-7), 113.5 (s, C-5), 114.1 (t, CH=CH₂), 114.8 (d, CH=CH₂).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 212 (22) [M⁺], 197 (3) [M⁺ - CH₃], 194 (12) [M⁺ - H₂O], 150 (20), 142 (22), 155 (13), 108 (14), 99 (100) [CH₃CC(OCH₂)₂⁺], 86 (33) [H₂CC(OCH₂)₂⁺], 55 (39) [C₃H₃O⁺], 43 (27) [C₃H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

2.6 Ozonolyse von **22** zu 7-(Hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol (**23**)

In eine Lösung von 1.00 g (4.72 mmol) **22** in 50 ml Dichlormethan p. a. wurde bei -78°C unter Rühren ein ozonbeladener Sauerstoffstrom solange durch die Lösung geleitet, bis sich diese blau verfärbte (ca. 8-15 min). Das überschüssige Ozon wurde mit Argon ausgetrieben. Zur Reduktion des Ozonids gab man 0.90 g (23.8 mmol) Natriumborhydrid zu. Das Kühlbad wurde entfernt und über Nacht auftauend gerührt.

Zur Hydrolyse wurden 2 ml Wasser zugegeben, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 30 ml Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit je 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt das Diol **23** als farbloses Öl.

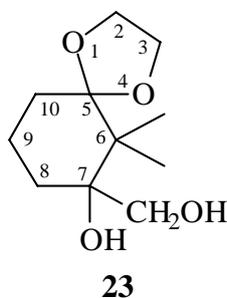
Ausbeute: 0.55 g (2.55 mmol, 54%) **23**

Lit. ^[33]: 78%

R_f-Wert: 0.37 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3483 (s, br, OH), 2954, 2882 (s, CH), 1451 (m, CH_{Def}), 1390 (m), 1354 (m), 1196 (m), 1141 (s, C-O), 1032 (s), 954 (m), 910 (m).



¹H-NMR (Chloroform- d_3):

δ (ppm) = 0.96, 1.00 (2 s, je 3 H, 2 CH_3), 1.50-1.73 (m, 6 H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.33 (d, 1 H, $^2J = 11.0$ Hz, CH_2OH), 3.64 (d, 1 H, $^2J = 11.0$ Hz, CH_2OH), 3.91 (m_c , 4 H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (Chloroform- d_3):

δ (ppm) = 15.9 (q, CH_3), 17.9 (t, C-9), 20.5 (q, CH_3), 29.6, 29.9 (2 t, C-8, C-10), 44.6 (s, C-6), 64.3, 65.4 (2 t, C-2, C-3, CH_2OH), 76.8 (s, C-7), 113.4 (s, C-5).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 216 (4) [M^+], 198 (10) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 185 (25) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 167 (3), 126 (5), 111 (8), 99 (100) [$\text{CH}_3\text{CC}(\text{OCH}_2)_2^+$], 87 (18), 86 (19) [$\text{H}_2\text{CC}(\text{OCH}_2)_2^+$], 55 (15) [C_4H_7^+], 43 (19) [C_3H_7^+].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

2.7 Umacetalisierung von **23** zu **2,2,6,6-Tetramethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (24)**

1.53 g (7.08 mmol) des Diols **23** wurden in 150 ml Aceton p. a. gelöst und mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Man ließ 60 h bei Raumtemperatur rühren, versetzte das Reaktionsgemisch mit einem Überschuß Triethylamin und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

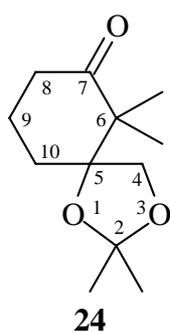
Ausbeute: 1.49 g (7.03 mmol, 99%) **24**

Lit. ^[33]: 89%

R_f-Wert: 0.38 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958, 2945, 2875 (s, CH), 1707 (s, C=O), 1458 (m, CH_{Def}), 1370 (m), 1246 (m), 1213 (s), 1150 (m, C-O), 1049 (s), 875 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.09, 1.13, 1.33, 1.35 (4 s, je 3 H, 4 CH₃), 1.69 (m_c, 1 H, 9-H), 1.99 (m_c, 3 H, 9-H, 10-H), 2.39 (m_c, 2 H, 8-H), 3.69 (d, 1 H, ²J = 8.8 Hz, 4-H), 3.89 (d, 1 H, ²J = 8.8 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 19.1, 20.1, 22.2, 26.1 (4 q, 4 CH₃), 27.2, 32.2, 36.9 (3 t, C-8, C-9, C-10), 52.0 (s, C-6), 70.6 (t, C-4), 87.6 (s, C-5), 109.9 (s, C-2), 213.3 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 212 (60) [M⁺], 197 (28) [M⁺ - CH₃], 155 (47), 154 (100) [M⁺ - C₃H₆O], 137 (26), 111 (28), 109 (27), 95 (28), 83 (14), 69 (16), 55 (10) [C₄H₇⁺], 43 (17) [C₃H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

2.8 Synthese von **2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (25)** durch Enolalkylierung

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 11.4 ml (80.5 mmol) abs. Diisopropylamin in 96 ml abs. Tetrahydrofuran auf -30° C gekühlt und mit 50.5 ml (80.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Man ließ 30 min auftauend rühren und kühlte dann auf -78° C. Eine Lösung von 3.11 g (14.67 mmol) des Ketons **24** in 35 ml abs. Tetrahydrofuran wurde zügig zugetropft und 1 h auftauend gerührt. Dann wurden wiederum bei

-78° C 10.0 ml (161.0 mmol) Methyljodid zugetropft. Man ließ noch 1 h bei dieser Temperatur rühren, danach wurde das Kühlbad entfernt und noch 1 h auftauend gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus 200 ml Petrolether und 100 ml Diethylether gegeben und die resultierende Suspension sofort über eine Säule (Kieselgel) filtriert (Petrolether/Diethylether 2:1). Das Filtrat wurde eingeeengt und flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum fiel das Produkt **25** als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Öls an. Ein Diastereomer konnte für analytische Zwecke rein erhalten werden.

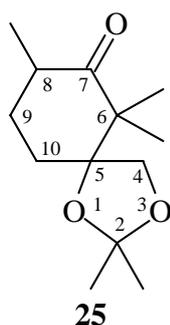
Ausbeute: 2.78 g (12.30 mmol, 84%) **25**

Lit.^[33]: 89%

R_f-Wert: 0.54, 0.56 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film, Diastereomergemisch):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2984, 2935, 2869 (s, CH), 1707 (s, C=O), 1457 (m, CH_{Def}), 1370 (m), 1213 (m), 1156 (s, C-O), 1002 (m), 871 (s).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, reines Diastereomer):

δ (ppm) = 1.01 (d, 3 H, ³*J* = 6.4 Hz, 8-CH₃), 1.11, 1.12, 1.30, 1.35 (4 s, je 3 H, 2-CH₃, 6-CH₃), 1.63-1.79 (m, 1 H, 9-H), 1.82-1.93 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 2.06-2.20 (m, 1 H, 10-H), 2.62 (m_c, 1 H, ³*J* = 6.4 Hz, 8-H), 3.72 (d, 1 H, ²*J* = 8.6 Hz, 4-H), 3.93 (d, 1 H, ²*J* = 8.6 Hz, 4-H).

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, anderes Diastereomer, bestimmt aus dem Gemisch):

δ (ppm) = 0.97 (d, 3 H, ³*J* = 6.4 Hz, 8-CH₃), 1.06, 1.23, 1.37, 1.42 (4 s, je 3 H, 2-CH₃, 6-CH₃), 1.79-2.10 (m, 3 H, 9-H, 10-H), 2.37 (pseudo-t, 1 H, ³*J* = 4.8 Hz, ²*J* = 2.5 Hz, 9-H), 2.72 (m_c, 1 H, ³*J* = 6.4 Hz, 8-H), 3.58 (d, 1 H, ²*J* = 8.6 Hz, 4-H), 3.74 (d, 1 H, ²*J* = 8.6 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, reines Diastereomer):

δ (ppm) = 14.9, 18.1, 24.2, 26.1, 27.7 (5 q, 5 CH₃), 29.5, 32.2 (2 t, C-9, C-10), 39.7 (d, C-8), 51.1 (s, C-6), 70.6 (t, C-4), 88.8 (s, C-5), 110.1 (s, C-2), 214.3 (s, C-7).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, anderes Diastereomer, bestimmt aus dem Gemisch):

δ (ppm) = 14.7, 18.5, 22.6, 26.1, 26.1 (5 q, 5 CH₃), 28.7, 33.5 (2 t, C-9, C-10), 39.2 (d, C-8), 53.0 (s, C-6), 70.6 (t, C-4), 86.4 (s, C-5), 109.4 (s, C-2), 214.8 (s, C-7).

Da die Massenspektren der beiden Diastereomeren sich nicht signifikant unterscheiden, wird hier nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 226 (57) [M^+], 211 (24) [$M^+ - CH_3$], 169 (25), 168 (100) [$M^+ - C_3H_6O$], 151 (30), 127 (61) [$C_7H_{11}O_2^+$, aus Ketal], 123 (41), 109 (30), 97 (25), 69 (54).

CH-Analyse:

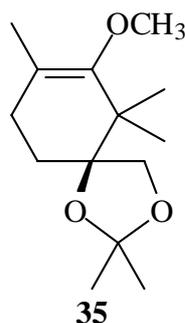
$C_{13}H_{22}O_3$	ber.:	C 68.99%	H 9.80%
	gef.:	C 68.75%	H 9.84%

Exakte Masse:

$C_{13}H_{22}O_3$	ber.:	226.15689 amu
	gef.:	226.15878 amu

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

Durch GC/MS-Kopplung konnten Spuren des Produkts der *C,O*-Dialkylierung **35** wahrscheinlich gemacht werden:

**MS (GC/MS-Kopplung):**

m/z (%) = 240 (38) [M^+], 225 (27) [$M^+ - CH_3$], 207 (12), 182 (100) [$M^+ - C_3H_6O$], 167 (43) [$M^+ - CH_3 - C_3H_6O$], 139 (51), 127 (71) [$C_7H_{11}O_2^+$, aus Ketal], 126 (17) [$C_8H_{14}O^+$, RDA], 114 (11) [$C_6H_{10}O_2^+$, RDA], 112 (11) [$C_6H_8O_2^+$, $M^+ - C_7H_{11}O_2$, Ketalverlust bzw. Ketalfragment - CH_3], 95 (33), 81 (28) [$C_7H_{11}^+$, $M^+ - C_7H_{11}O_2 - OCH_3$], 72 (32), 55 (22), 41 (19).

2.9 Umsetzung von **25** zu **2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-7-yltrifluormethansulfonat (26)**

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 2.52 ml (18 mmol) abs. Diisopropylamin in 75 ml abs. Tetrahydrofuran und 6.48 ml (36 mmol) HMPTA auf $-30^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 11.25 ml (18 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Man ließ 30 min auftauend rühren, kühlte auf $-78^\circ C$ ab und tropfte zügig eine Lösung von 3.39 g (15 mmol) des Ketons **25** in 30 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Man ließ 1 h auftauend rühren, kühlte wieder auf $-78^\circ C$ und gab 6.97 g (19.5 mmol) *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonyl)amin portionsweise zu. Die sich allmählich dunkel färbende Lösung wurde über Nacht auftauend gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit je 150 ml Petrolether und Diethylether verdünnt, dreimal mit je 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat

getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch flashchromatographische Reinigung (Petrolether/Diethylether 2:1) erhielt man **26** als gelbes Öl.

War ein nichtracemisches Edukt **25** eingesetzt worden, wurde der Enantiomerenüberschuß wie in Kap. 3.4.2.2 beschrieben durch chirale GC bestimmt (105° C isotherm, Retentionszeiten der Enantiomeren bei 532 min und 544 min).

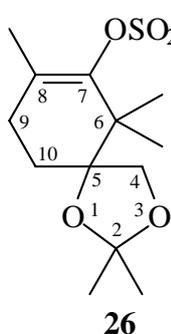
Ausbeute: 4.00 g (11.8 mmol, 79%) **26**

Lit. ^[33]: 96%

R_f-Wert: 0.62 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2938, 2875 (s, CH), 1661 (s), 1541 (m), 1380 (s), 1210 (s, F₃C-SO₂-OR), 1142 (s, C-O), 1059 (m), 986 (m), 888 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.02, 1.23, 1.26, 1.32, 1.60 (5 s, je 3 H, 2-CH₃, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.35-1.67 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 3.31, 3.62 (2 d, je 1 H, ²*J* = 8.7 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 17.5, 20.1, 22.8, 26.4 (4 q, 4 CH₃), 27.7, 28.7 (2 t, C-9 u. C-10), 27.8 (q, CH₃), 41.9 (s, C-6), 69.9 (t, C-4), 85.1 (s, C-5), 109.7 (s, C-2), 126.1 (s, C-8), 126.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 319 Hz, CF₃), 148.1 (s, C-7).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 358 (3) [M⁺], 343 (5) [M⁺ - CH₃], 300 (12) [M⁺ - C₃H₆O], 225 (37), 208 (8), [M⁺ - CF₃SO₃H], 150 (17) [M⁺ - CF₃SO₃H - C₃H₆O], 128 (23), 92 (100), 72 (30), 70 (37), 69 (23) [CF₃⁺], 65 (52), 57 (27), 43 (67) [C₃H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

3 Alternativer Syntheseweg zu 26 über Wittig-Reaktion und Dihydroxylierung

3.1 Darstellung von 2,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (40)

In 100 ml trockenem Methanol wurden 11.75 g (511 mmol) Natrium gelöst. Zur entstanden Natriummethanolat-Lösung wurden 250 ml trockenes Xylol gegeben. Unter starkem Rühren tropfte man ein Gemisch aus 46.9 ml (464 mmol) 3-Pentanon und 41.8 ml (464 mmol) Acrylsäuremethylester so zu, daß die Temperatur 35° C nicht überschritt. Dann wurde das gesamte Methanol bei 120-130° C (Heizbadtemperatur) aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Dabei fiel ein orangegelber Feststoff aus, der nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur abgesaugt und zweimal mit je 100 ml Petrolether gewaschen wurde. Anschließend löste man den Rückstand in 250 ml Wasser und säuerte mit konz. Salzsäure auf pH 2 an. Das Gemisch wurde viermal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in Petrolether zerkleinert und abgesaugt. Nach Entfernung von Lösungsmittelresten im Ölpumpenvakuum verblieb **40** als gelber, an Luft zerfließender Feststoff, der ohne weitere Reinigung direkt zu **38** umgesetzt wurde.

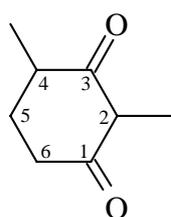
Ausbeute: 57.8 g (413 mmol, 89%) **40**

Smp.: 113-114° C

Lit.^[52]: 114-117° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3650-2500 (br, überlagernd, OH_{Enol}), 2970, 2935 (s, CH), 1711 (s, C=O), 1585 (s), 1458 (w, CH_{Def}), 1384, 1360 (s, CH_{Def}), 1263 (m), 1005 (s).



¹H-NMR (Diastereomerengemisch, Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.21 (d, 3 H, ³*J* = 6.9 Hz, 2-CH₃), 1.74 (m_c, 3 H, 4-CH₃), 1.95-2.25 (m, 2 H, 5-H), 2.39-2.58 (m, 2 H, 6-H), 2.65-2.84 und 3.50-3.63 (2 m, 2 H, 2-H, 4-H).

40

¹³C-NMR (Diastereomerengemisch, Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 7.0 (q, 2-CH₃), 16.2 (q, 4-CH₃), 28.3 (t, C-5), 40.1 (t, C-6), 44.3 (d, C-4), 61.9 (d, C-2), 205.4, 205.9 (s, C-1 u. C-3).

Da die Massenspektren beider Diastereomeren sich nicht signifikant unterschieden, wird hier nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 141 (<1) [$M + H^+$], 128 (1), 114 (62) [$M^+ - C_2H_2$], 113 (51) [$M^+ - C_2H_3$], 99 (52) [$M^+ - C_3H_5$], 87 (15), 85 (19) [$C_5H_9O^+$, RDA], 71 (10), 67 (13), 57 (10) [$C_3H_5O^+$], 55 (12), 44 (18), 43 (100).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit den in der Literatur^[52,53] angegebenen überein.

3.2 Enolalkylierung von 40 zu 2,2,4-Trimethylcyclohexan-1,3-dion (38)

22.51 g (564 mmol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 164 ml trockenem DMF suspendiert. 59.98 g des Rohprodukts der vorherigen Stufe (40) wurden in 300 ml trockenem DMF gelöst und diese Lösung über 10 min unter starkem Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf 50° C erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Man tropfte vorsichtig 32.1 ml (515 mmol) Methyljodid zu, erhitze wieder auf 50° C und ließ 2 h bei dieser Temperatur rühren.

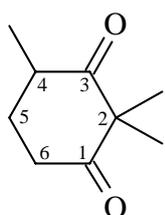
Zur Aufarbeitung wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 500 ml dest. Wasser verdünnt, viermal mit je 330 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 330 ml dest. Wasser gewaschen. Man trocknete über Magnesiumsulfat, engte am Rotationsverdampfer ein und entfernte Lösungsmittelreste im Ölpumpenvakuum. Das dunkle Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration (Petrolether/Diethylether 2:1) und gegebenenfalls Vakuumdestillation gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 28.46 g (203 mmol, 44% über zwei Stufen, destilliert) **38** Lit.^[52]: 58%

R_F-Wert: 0.32 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976, 2940, 2875 (s, CH), 1691 (s, C=O), 1461 (m, CH_{Def}), 1146 (m), 1015 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.10 (d, 3 H, 4-CH₃, ³*J* = 6.9 Hz), 1.17, 1.30 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.33-2.11 (m, 2 H, 5-H), 2.51-2.92 (m, 3 H, 4-H, 6-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

38 δ (ppm) = 14.7, 19.0, 25.9 (3 q, 3 CH₃), 24.6 (t, C-5), 37.1 (t, C-6), 40.7 (d, C-4), 61.0 (s, C-2), 210.6, 211.3 (2 s, C-1, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 154 (5) [M^+], 153 (39) [$M^+ - H$], 125 (10) [$M^+ - H - CO$], 111 (73) [$M^+ - CO - CH_3$], 70 (100) [$(CH_2)_3CO^+$], 55 (25) [$C_4H_7^+$], 41 (76) [$C_3H_5^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[34,51] angegebenen überein.

3.3 Untersuchungen zur Einführung der 1-Methyleninheit in das Diketon 38

3.3.1 Versuch zur *Lombardo-Methylenierung* von 38

3.45 g (52.8 mmol) frisch aktivierter Zinkstaub wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 40 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und mit 1.22 ml (17.4 mmol) Dibrommethan versetzt. Man kühlte die Suspension auf $-40^\circ C$ und tropfte unter kräftigem Rühren 1.38 ml (12.6 mmol) Titan(IV)-chlorid zu. Es wurde noch 15 min bei $-40^\circ C$, dann 72 h bei $+5^\circ C$ gerührt. Die grau-grüne Suspension wurde mit 10 ml abs. Dichlormethan verdünnt und tropfenweise mit 517 mg (3.36 mmol) des Diketons **38** gelöst in 8 ml abs. Dichlormethan versetzt. Man ließ 30 min bei Raumtemperatur rühren.

Zur Aufarbeitung verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 80 ml Diethylether und hydrolysierte durch vorsichtige Zugabe von 40 ml 1 M Salzsäure. Man gab 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu und trennte die Phasen. Die organische Phase wurde zweimal mit je 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Da die Untersuchung des Rohproduktes mittels GC-/MS-Kopplung ein komplexes Gemisch nicht identifizierbarer Nebenprodukte anzeigte, in dem das erwünschte Produkt **37** nur zu etwa 20% lt. GC enthalten war, wurde auf eine Isolierung verzichtet.

Die spektroskopischen Daten von **37** werden in Kap. 3.3.3 aufgeführt.

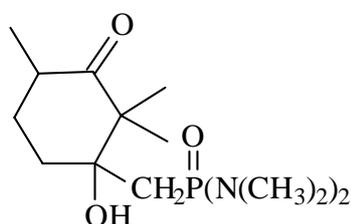
3.3.2 Versuch zur *Corey-Horner-Wadsworth-Emmons-Methylenierung* von 38

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 4.88 g (32.5 mmol) Methylphosphonsäure-*bis*-(dimethylamid) in 110 ml abs. Tetrahydrofuran bei $-78^\circ C$ mit 20.3 ml (32.5 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann tropfte man 5.00 g (32.5 mmol) des Diketons **38** zu und ließ noch 30 min bei $-78^\circ C$ rühren. Das Kühlbad wurde entfernt und die intensiv rote Lösung weitere 90 min auftauend gerührt, dann für 7 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ abkühlen und setzte zur Hydrolyse 10 ml dest. Wasser zu. Zur Eliminierung des Phosponats gab man ca. 10 g Kieselgel zu und kochte 27 h unter Rückfluß.

Eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Umsatzkontrolle zeigte, daß das Reaktionsgemisch etwa zur Hälfte aus Edukt **38** bestand, während das Produkt **37** eine Minderkomponente war, d. h. daß es auch unter diesen drastischen Bedingungen offensichtlich nicht gelungen war, das Diketon **38** quantitativ in sein β -Hydroxyphosphonsäurediamid zu überführen. Auf eine Auftrennung des Rohproduktes wurde daher verzichtet.

Die spektroskopischen Daten von **37** werden in Kap. 3.3.3 aufgeführt.

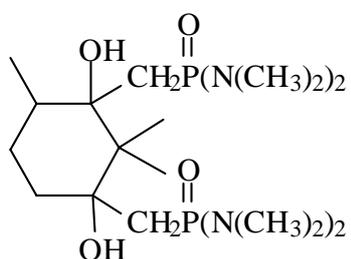
Das intermediäre Phosphonsäureaddukt **42** wurde durch ESI-MS des Reaktionsgemisches, das eine Vielzahl von Produkten enthielt, wahrscheinlich gemacht, ebenso das *Bis*-Addukt **43**, das bei Einsatz eines dreifachen Überschusses des lithiierten Phosphonsäurediamids entstanden war, und das Produkt der doppelten Methylenierung **41**.



42

MS (ESI-MS, ES+):

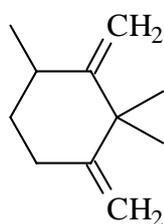
m/z (%) = 311 (21) [M + Li⁺], 327 (43) [M + Na⁺], 343 (22) [M + K⁺].



43

MS (ESI-MS, ES+):

m/z (%) = 461 (28) [M + Li⁺], 477 (17) [M + Na⁺], 493 (5) [M + K⁺].



41

MS (ESI-MS, ES+):

m/z (%) = 151 (81) [M + H⁺].

3.3.3 Wittig-Reaktion von **38** zu 2,2,6-Trimethyl-3-methylencyclohexanon (**37**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 44.6 ml (71.4 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan unter Rühren zu einer Suspension von 25.92 g (71.4 mmol) Methyltri-

phenylphosphoniumbromid in 150 ml Benzol p. a. getropft. Man ließ 1 h bei Raumtemperatur rühren. Zur entstandenen intensiv gelben Suspension tropfte man unter starkem Rühren über 10 min eine Lösung von 7.19 g (47.3 mmol) des Diketons **38** gelöst in 50 ml Benzol p. a. zu und ließ 2.5 h unter Rückfluß kochen.

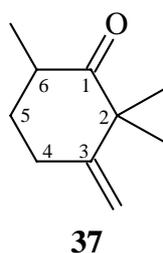
Nach dem Abkühlen saugte man die entstandene Suspension über Kieselgel ab, wusch den Filtrückstand mit Petrolether und engte das Filtrat ein. Durch Zusatz von kaltem Petrolether wurde ein großer Teil des noch enthaltenen Triphenylphosphinoxids gefällt und über Kieselgel abgesaugt. Diese Prozedur wurde ein weiteres Mal wiederholt. Das Rohprodukt ist ein relativ leichtflüchtiges, farbloses Öl, das für analytische Zwecke flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 5:1) gereinigt werden konnte.

Ausbeute: 4.64 g (30.5 mmol, 59%) **37**

R_f-Wert: 0.58 (Petrolether/Diethylether 5:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3091 (w, CH_{Alken}), 2976, 2933, 2872 (s, CH), 1712 (s, C=O), 1637 (m, C=C), 1456 (s, CH_{Def}), 1378 (m, C(CH₃)₂), 1118 (m), 945, 896 (m, CH₂, Alken, Def).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, 6-CH₃), 1.21 und 1.27 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.98-2.09 (m, 1 H, 5-H), 2.29-2.35 (ddd, 1 H, ²J = 3.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 14.1 Hz, 5-H), 2.58-2.77 (m_c überlagert m, 3 H, ³J = 5.0 Hz, , 4-H, 6-H), 4.76 (m, 2 H, 3-CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 15.0, 21.7, 27.3 (3 q, je CH₃), 31.6, 34.0 (2 t, C-4, C-5), 40.4 (d, C-6), 52.0 (s, C-2), 108.4 (t, 3-CH₂), 153.5 (s, C-3), 214.9 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 152 (64) [M⁺], 137 (45) [M⁺ - CH₃], 123 (6), 109 (64) [M⁺ - CH₃ - CO], 95 (10), 81 (100) [M⁺ - CH₃ - CO - C₂H₄], 69 (65) [C₄H₅O⁺], 67 (87), 55 (24) [C₄H₇⁺], 53 (22), 41 (55) [C₃H₅⁺], 39 (43).

CH-Analyse:

C ₁₀ H ₁₆ O	ber.	C 78.90%	H 10.59%
	gef.	C 79.00%	H 11.07%

Aufgrund des geringfügig zu hohen Meßwertes für den Wasserstoffanteil wurde zusätzlich die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung, EI):

C ₁₀ H ₁₆ O	ber.	152.12017 amu
-----------------------------------	------	---------------

gef. 152.11906 amu

3.4 Versuche zur Einführung der Dioleinheit

3.4.1 *cis*-Dihydroxylierung von **37** zu *rac*-3-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**36**)

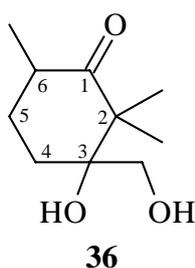
1.14 g (7.5 mmol) **37** und 1.28 g (10 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid wurden in 44 ml Aceton p. a. und 6 ml dest. Wasser gelöst und mit 0.75 ml einer 2.5%igen Lösung von Osmium(VIII)-oxid in *tert*-Butanol versetzt. Nach viertägigem Rühren bei Raumtemperatur gab man zur Zerstörung überschüssigen Oxidationsmittels einen Spatel Natriumbisulfit zu und ließ 20 Minuten rühren. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Ethylacetat und 40 ml dest. Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) verblieb **36** als Diastereomerengemisch in Form eines farblosen, sehr zähen Öls.

Ausbeute: 1.19 g (6.40 mmol, 85%) **36**

R_F-Werte: 0.37, 0.41 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3433 (s, br, OH), 2973, 2950, 2876 (s, CH), 1698 (s, C=O), 1457, 1379 (s, CH_{Def}), 1240 (m, OH_{Def}), 1130, 1091 (m), 1043, 1985 (s, C-O), 916 (m), 733 (s).



¹H-NMR (Diastereomerengemisch, Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.99 und 1.10 (2 d, 3 H, ³*J* = 4.8 bzw. 6.7 Hz, 6-CH₃), 1.22 (s, 6 H, 2-CH₃), 1.80-2.10 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.36 (m, br, 2 H, OH), 2.69 (m_c, 1 H, ³*J* = 6.7 Hz, 6-H), 3.22-3.70 (m, 2 H, 3-CH₂).

¹³C-NMR (Diastereomerengemisch, Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 14.8 und 15.0 (2 q, 6-CH₃), 17.4 (2 q, 2-CH₃), 28.5 (t, C-4), 29.5 und 29.7 (2 t, C-5), 39.0 und 39.6 (2 d, C-6), 51.5 und 52.6 (2 s, C-2), 64.7 und 65.6 (2 t, 3-CH₂OH), 78.0 und 79.5 (2 s, C-3), 215.5 und 215.6 (2 s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 186 (44) [M⁺], 168 (7) [M⁺ - H₂O], 155 (58) [M⁺ - CHO], 137 (76) [M⁺ - CHO - H₂O], 127 (17), 123 (15), 113 (38) [C₇H₁₃O⁺, RDA aus M⁺ - OH], 112 (11), 109 (45) [M⁺ - CHO - H₂O - CO], 99 (37), 95 (45), 85 (73), 81 (45), 71 (47), 67 (95), 54 (43) [C₃H₃O⁺, RDA aus M⁺ - OH], 43 (100) [C₃H₇⁺ oder C₂H₃O⁺], 41 (95).

CH-Analyse:

$C_{10}H_{18}O_3$	ber.:	C 64.49%	H 9.74%
	gef.:	C 63.66%	H 9.77%

Aufgrund des etwas zu geringen Meßwerts für den Kohlenstoffgehalt wurde zusätzlich die exakte Masse bestimmt, um die Elementarzusammensetzung abzusichern.

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung, EI):

$C_{10}H_{18}O_3$	ber.:	186.12559 amu
	gef.:	186.12765 amu

3.4.2 Asymmetrische Dihydroxylierung von **37 zu (S)-3-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**36**)**

3.4.2.1 Nach Sharpless et al. mit (DHQ)₂PHAL (44**) als Ligand**

4.20 g AD-Mix[®] α nach Sharpless et al.^[47] und 285 mg (3.00 mmol) Methansulfonamid wurden in einem Gemisch aus 15 ml *tert*-Butanol und 15 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung vorlag. Diese wurde auf 0° C gekühlt und zusätzlich mit 0.23 ml (18 μ mol) einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*-Butanol versetzt. Nach kurzem Rühren wurden 0.34 g (2.25 mmol) des Alkens **37** zugegeben und drei Tage bei 0° C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die dunkle Lösung portionsweise mit 4.5 g Natriumbisulfit versetzt und 30 min gerührt. Man extrahierte die nun grüne Lösung fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Reste von Ligand und Eisensalzen wurden flashchromatographisch (Ethylacetat) abgetrennt. Man erhielt **36** als farbloses Öl.

Ausbeute: s. Tabelle 3.4.2.2

3.4.2.2 Mit anderen Ligandentypen nach Sharpless et al.

0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 95 mg (1.00 mmol) Methansulfonamid und die in Tabelle 6 angegebene Menge des jeweiligen Liganden wurden bei Raumtemperatur in 5 ml *tert*-Butanol und 5 ml dest. Wasser gelöst. Sobald beide Phasen klar waren, gab man 0.127 ml (10 μ mol, 1 mol%) einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid dazu und ließ 15 min rühren. Dann wurde die Lösung auf 0° C gekühlt und

152 mg (1.00 mmol) des Alkens **37** wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde, bis die gaschromatographische Umsatzkontrolle vollständigen Umsatz anzeigte, bei dieser Temperatur gehalten (ca. 3-7 d).

Zur Aufarbeitung versetzte man portionsweise mit 1.5 g Natriumbisulfit und ließ 30-60 min auftauend rühren. Das Reaktionsgemisch wurde drei- bis fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) erhielt man das farblose Rohprodukt (Diastereomergemisch) als sehr zähes Öl.

Die Enantiomeren- und Diastereomerenüberschüsse wurden durch chirale GC des von **36** abgeleiteten Acetonids **25** bestimmt. Die Trennung wurde isotherm bei einer Säulentemperatur von 105° C mit einer Säule FS-Hydrodex β erreicht. Das Unterschußdiastereomer ließ sich nicht in seine Enantiomeren trennen und erschien bei einer Retentionszeit von 195 min, das Unterschußenantiomer des zweiten, im Überschuß vorliegenden Diastereomers bei 237 min und sein Überschußenantiomer bei 245 min.

Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Ligand	Einwaage	Ausbeute	de^a	$ee^{a,b}$
(DHQ) ₂ PHAL (44)	(1 mol% im AD-Mix α)	60%	95%	6%
(DHQ) ₂ PYR (45)	17.6 mg (2 mol%)	86%	42%	38% ^{c)}
(DHQ) ₂ AQN (46)	17.1 mg (2 mol%)	89%	>>95%	10%
(DHQ)IND (47)	9.2 mg (2 mol%)	70%	78%	6%
(DHQ)PHN (48)	10.1 mg (2 mol%)	97%	65%	21%
(DHQ) ₂ PYR (45)	88.0 mg (10 mol%)	75%	47%	34%
(DHQ) ₂ PHAL (44)	78.0 mg (10 mol%)	62%	66%	9%

^{a)} gemessen als Acetonid (vgl. Kap. 3.5), ^{b)} im auftrennbaren (Überschuß-)Diastereomer, ^{c)} real 54% ee

Tabelle 6: Ligandeneinwaagen und Ergebnisse der asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless*

Die spektroskopischen Daten der Verbindung **36** sind bereits in Kap. 3.4.1 aufgeführt.

3.4.3 Untersuchungen zur Substratvariation der asymmetrischen Dihydroxylierung

3.4.3.1 Darstellung von 3-Methoxymethylen-2,2,6-trimethylcyclohexan-1-on (**57**)

10.5 g (30.6 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 80 ml trockenem Toluol suspendiert. Bei 0° C wurden unter starkem Rühren 19.1 ml (30.6 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft. Man ließ 45 min rühren.

Zu der entstandenen intensiv roten Suspension tropfte man wiederum unter starkem Rühren eine Lösung von 4.72 g (30.6 mmol) des Diketons **38** in 20 ml trockenem Toluol dazu und erhitzte 2.5 h lang unter Rückfluß.

Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde dieses mit dem dreifachen Volumen Petrol-ether verdünnt und die Fällung von Triphenylphosphinoxid über Kieselgel abgesaugt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 25:1) gereinigt.

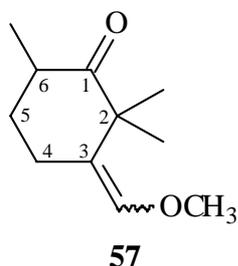
Das (*E*)-Isomer (identifiziert durch NMR-NOE-Messungen) konnte rein erhalten werden. Die spektroskopischen Daten des (*Z*)-Isomers wurden aus dem Gemisch bestimmt.

Ausbeute: 1.15 g (6.32 mmol, 21%) (*E/Z*)-**57** (Isomerengemisch, ca. 1:1 lt. GC)
0.44 g (2.42 mmol, 8%) (*E*)-**57**
Gesamtausbeute 29% **57** (Isomerengemisch 1:2.8 lt. GC)

R_f-Werte: 0.20, 0.23 (Petrolether/Diethylether 25:1)

FT-IR (Film, Gemisch geometrischer Isomeren):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055 (w, CH_{Alken}), 2972, 2932, 2871 (s, CH), 1709 (s, C=O), 1665 (s, C=C), 1456 (s, CH_{Def}), 1377, 1357 (m, CH_{Def}), 1234 (s), 1126, 1083 (s, C-O), 1021 (m, C-O), 856 (m, CH_{Alken}, Def).



¹H-NMR (Benzol-*d*₆, (*E*)-Isomer):

δ (ppm) = 1.04 (d, 3 H, ³*J* = 6.5 Hz, 6-CH₃), 1.13, 1.28 (2 s, 2-CH₃), 1.14-1.21 (m, 1 H, 5-H), 1.68-1.78 (m, 1 H, 5-H), 2.16 (m_c, 1 H, ³*J* = 5.1 Hz, 4-H), 2.37 (m_c, 1 H, ³*J* = 6.5 Hz, 6-H), 2.92 (ddd, 1 H, ³*J* = 3.0 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 14.6 Hz, 4-H), 3.18 (s, 3 H, OCH₃), 5.74 (d, 1 H, ⁴*J* = 1.3 Hz, 3-CHOCH₃).

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, (*Z*)-Isomer, bestimmt aus dem Isomerengemisch):

δ (ppm) = 1.04 (d, 3 H, ³*J* = 6.5 Hz, 6-CH₃), 1.14, 1.29 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.67-1.86 (m, 1 H, 4-H oder 5-H), 1.99 (m_c, 1 H, ³*J* = 5.2 Hz, 4-H oder 5-H), 2.16 (m_c, 1 H, ³*J* = 5.2 Hz, 4-H oder 5-H), 2.37 (m_c, 1 H, ³*J* = 6.1 Hz, 6-H), 2.92 (ddd, 1 H, ³*J* = 2.8 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 14.6 Hz, 4-H oder 5-H), 3.17 (s, 3 H, OCH₃), 5.74 (d, 1 H, ⁴*J* = 1.5 Hz, 3-CHOCH₃).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, (*E*)-Isomer):

δ (ppm) = 15.1 (q, 6-CH₃), 21.2 (t, C-5), 22.0 (q, 2-CH₃), 27.1 (q, 2-CH₃), 34.4 (t, C-4), 40.5 (d, C-6), 48.6 (s, C-2), 59.0 (q, OCH₃), 123.0 (s, C-3), 141.4 (d, 3-CHOCH₃), 213.4 (s, C-1).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, (*Z*)-Isomer, bestimmt aus dem Isomerengemisch):

δ (ppm) = 16.2 (q, 6-CH₃), 23.2 (t, C-5), 25.9 (q, 2-CH₃), 27.9 (q, 2-CH₃), 34.4 (d, C-4), 40.3 (d, C-6), 49.7 (s, C-2), 59.2 (q, OCH₃), 120.4 (s, C-3), 142.6 (d, 3-CHOCH₃), 214.8 (s, C-1).

NOESY-Experimente an (E)-57 (Benzol-*d*₆):

$\delta_{\text{Einstrahlung}}/\text{ppm}$	$\delta_{\text{NOE}}/\text{ppm}$
1.13 (2-CH ₃)	1.28 (stark, 2-CH ₃), 1.68-1.78 (stark, 5-H), 2.16 (mäßig, 4-H), 2.37 (stark, 6-H), 2.92 (mäßig, 4-H), 3.18 (schwach, OCH ₃), 5.74 (stark, 3-CHOCH ₃)
1.28 (2-CH ₃)	1.04 (schwach, 6-CH ₃), 1.13 (stark, 2-CH ₃), 1.68-1.78 (mäßig, 5-H), 2.16 (mäßig, 4-H), 2.92 (mäßig, 4-H), 3.18 (schwach, OCH ₃), 5.74 (stark, 3-CHOCH ₃)
3.18 (OCH ₃)	1.04 (schwach, 6-CH ₃), 1.28 (schwach, 2-CH ₃), 5.74 (stark, 3-CHOCH ₃)
5.74 (3-CHOCH ₃)	1.13 (schwach, 2-CH ₃), 1.28 (stark, 2-CH ₃), 3.18 (stark, OCH ₃)

Da sich die Massenspektren der geometrischen Isomeren nicht wesentlich unterscheiden, wird hier nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 182 (17) [M⁺], 167 (2) [M⁺ - CH₃], 154 (14) [M⁺ - CO], 139 (100) [M⁺ - CH₃ - CO], 123 (4), 111 (12) [M⁺ - CH₃ - CO - C₂H₄ oder CO], 97 (28) [C₆H₉O⁺], 79 (27) [C₆H₇⁺], 67 (20), 55 (16) [C₄H₇⁺], 41 (44) [C₃H₅⁺].

CH-Analyse:

C ₁₁ H ₁₈ O ₂	ber.:	C 72.49%	H 9.95%
	gef.:	C 71.99%	H 10.33%

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung, EI):

C ₁₁ H ₁₈ O ₂	ber.:	182.13068	
	gef.:	182.13142	(Isomer A)
		182.13070	(Isomer B)

3.4.3.2 Asymmetrische Dihydroxylierung von 57

0.99 g (3.00 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 0.42 g (3.00 mmol) Kaliumcarbonat, 95 mg (1.00 mmol) Methansulfonamid und die in Tabelle 7 aufgeführte Menge des entsprechenden Liganden (2 mol%) wurden bei Raumtemperatur mit je 5 ml *tert*-Butanol und dest. Wasser versetzt und so lange gerührt, bis beide Phasen klar waren. Dann tropfte man 0.127 ml (1 mol%) einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*-Butanol zu und ließ weitere 15 min rühren.

Dann wurde auf 0° C abgekühlt. Man gab 182 mg (1.00 mmol) des Enolethers **57** zu und ließ 4 d bei 0-5° C rühren.

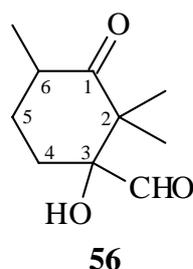
Zur Aufarbeitung wurden 1.50 g Natriumbisulfit portionsweise zugegeben und 30 min auftauend gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 30 ml dest. Wasser aufgenommen und fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (Ethylacetat) erhielt man **56** als Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: s. Tabelle 7

R_f-Werte: 0.59, 0.65 (Ethylacetat)

FT-IR (Film, Diastereomerengemisch):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3472 (s, OH), 2960, 2935, 2874 (s, CH und H-CO), 1725, 1714, 1700 (s, C=O), 1456 (s, CH_{Def}), 1374 (s, CH_{Def}), 1323 (m, OH_{Def}), 1244 (m, C-OH), 1142 (s, C-O), 1080 (s), 1013 (s), 930 (w), 864 (w), 799 (m).



¹H-NMR (Benzol-*d*₆, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 0.86 und 0.99 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.03 und 1.04 (s, 6 H, 2-CH₃), 1.70-2.10 (m, 3 H, 4-H, 6-H), 2.05-2.40 (m_c, 2 H, 5-H), 3.21 und 3.48 (s, br, 1 H, OH), 9.21 und 9.28 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 14.8, 15.1, 18.3 und 18.6 (4 q, 2-CH₃), 22.8 und 23.9 (2 d, C-6), 27.6, 27.9, 29.7 und 30.8 (4 t, C-4, C-5), 38.6 und 39.6 (2 q, 6-CH₃), 50.6 und 50.9 (2 s, C-2), 82.4 und 83.8 (2 s, C-3), 201.8 und 203.5 (2 d, CHO), 211.2 und 212.5 (2 s, C-1).

Da die Massenspektren der beiden Diastereomere sich nicht signifikant unterscheiden, wird nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung, ein Diastereomer):

m/z (%) = 184 (1) [M⁺], 169 (2) [M⁺ - CH₃], 166 (5) [M⁺ - H₂O], 155 (22) [M⁺ - CHO], 138 (25) [M⁺ - H₂O - CO], 128 (9), 123 (10), 109 (14) [M⁺ - H₂O - H - C₃H₄O (RDA)], 98 (22), 83 (61) [C₅H₇O⁺], 72 (100), 56 (72) [C₃H₄O⁺, RDA von M⁺ - H₂O], 41 (44).

Zur Absicherung des bei Elektronenstoß-Ionisation sehr schwachen Molekülionenpeaks wurde eine Messung unter den schonenderen Bedingungen der chemischen Ionisation mit Ammoniak durchgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung, CI):

m/z (%) = 202 (100) [M + NH₄⁺].

Aufgrund der geringen Stabilität des Produktes – es kam lt. GC/MS-Kopplung zur Spaltung des α -Hydroxyaldehyds, wobei die Verbindung **38** entstand (spektroskopische Daten s. Kap. 3.2) – konnte keine CH-Analyse erhalten werden. Daher wurde die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse (ESI-MS, ES+):

$C_{10}H_{16}O_3 + Na^+$ ber.: 207.0997 amu
gef.: 207.0979 amu

Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses sowie des Enantiomerenüberschusses des auf der chiralen GC in seine Enantiomere auftrennbaren Diastereomers (vgl. Theoretischer Teil, Kap. 4.4.1) wurde eine Probe des Hydroxyaldehyds **56** (18.4 mg, 0.10 mmol) unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 0.34 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei $-78^\circ C$ mit 0.13 ml (0.14 mmol) einer 1.1 M Lösung von Tri-(*tert*-butoxy)-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30minütigem Rühren wurde 1 ml dest. Wasser zugegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Durch GC/MS-Kopplung wurde sichergestellt, daß das Diol **36** Hauptbestandteil des Rohproduktes war (spektroskopische Daten s. Kap. 3.4.1). Das Rohprodukt wurde wie in Kap. 3.5 beschrieben zur Verbindung **25** acetalisiert, über eine Stummelsäule filtriert (Ethylacetat) und wie in Kap. 3.4.2.2 beschrieben durch chirale GC untersucht.

Ligand	Einwaage	Ausbeute an 56	<i>de</i> ^{a)}	<i>ee</i>
(DHQ) ₂ PHAL (44)	15.6 mg	114 mg (0.62 mmol, 62%)	38%	53% ^{b)}
(DHQ) ₂ AQN (46)	17.1 mg	129 mg (0.70 mmol, 70%)	33% ^{c)}	52% ^{d)}

^{a)} bestimmt als Acetonid **25**, ^{b)} im Überschußdiastereomer (s.u., vgl. auch Kap. 4.4.2),

^{c)} umgekehrte Diastereoselektivität, ^{d)} im Unterschußdiastereomer

Tabelle 7: Ligandeinwaagen und Ergebnisse der asymmetrischen Dihydroxylierung von **57**

3.4.4 Einführung der Dioleinheit in **37** durch Epoxidierung und Epoxidhydrolyse

3.4.4.1 Synthese von *rac*-**36** durch Epoxidierung und anschließende *in situ*-Epoxidöffnung

1.14 g (7.50 mmol) des Alkens **37** wurden unter starkem Rühren in einem Gemisch aus 67 ml dest. Wasser und 20 ml Methanol emulgiert. Bei $0^\circ C$ gab man portionsweise 2.71 g (ca. 11 mmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure (70-75%ig in Wasser) zu und rührte die entstandene Suspension 1 h bei dieser Temperatur. Aufgrund der schlechten Suspendierbarkeit wurde die Reaktionsmischung noch 1 h bei Raumtemperatur im Ultraschallbad behandelt. Zur hydrolysierenden Öffnung des Epoxids gab man 5 ml 10%ige Schwefelsäure zu und ließ 48 h rühren.

Zur Aufarbeitung setzte man festes Natriumhydroxid zu, bis die Lösung trübe blieb, sättigte sie mit Natriumchlorid und extrahierte fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Flashchromatographische Reinigung (Ethylacetat) ergab **36** als farbloses, zähes Öl.

Ausbeute: 0.90 g (4.84 mmol, 65%) **36**

Die spektroskopischen Daten der Verbindung **36** wurden bereits in Kap. 3.4.1 behandelt.

3.4.4.2 Versuch zur Darstellung von enantiomerenangereichertem **36** durch *Jacobsen*-Epoxidierung mit Hypochlorit als Cooxidans

63 ml einer ca. 5.5 M Lösung von Natriumhypochlorit in Wasser wurden mit 1.13 g (3.15 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat versetzt (ca. 0.05 M). Der pH-Wert wurde mit 1.0 M Natriumhydroxid-Lösung auf 11.3 eingestellt. Diese Lösung wurde bei 0° C tropfenweise mit einer Lösung von 1.14 g (7.50 mmol) des Alkens **37** und 0.16 g (0.25 mmol) des *Jacobsen*-Katalysators (*S,S*)-*N,N'*-Bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminomangan(III) in 10 ml Dichlormethan versetzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden 30 ml Dichlormethan zugegeben, zweimal mit je 50 ml dest. Wasser und einmal mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Da das Rohprodukt hauptsächlich aus nicht umgesetztem Edukt **37** bestand und laut GC/MS-Kopplung kein Epoxid **39** nachweisbar war, wurde der Versuch abgebrochen.

3.4.4.3 Versuch zur Darstellung von enantiomerenangereichertem **36** durch *Jacobsen*-Epoxidierung mit MCPBA als Cooxidans (Tiefemperatur-Variante)

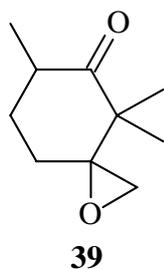
Eine Lösung von 152 mg (1.00 mmol) des Olefins **37**, 52 mg (0.08 mmol, 8 mol%) des *Jacobsen*-Katalysators (*S,S*)-*N,N'*-Bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin-mangan(III)-chlorid (**59**) und 0.59 g (5.00 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in 10 ml abs. Dichlormethan wurden auf -78° C gekühlt. Man gab 494 mg (2.00 mmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure zu und ließ 1.5 h bei dieser Temperatur rühren. Da die gaschromatographische Umsatzkontrolle lediglich nicht umgesetztes Edukt anzeigte, wurde noch 72 h auftauend gerührt.

Zur Aufarbeitung verdünnte man mit 30 ml Diethylether, wusch zweimal mit je 12 ml ges. Natriumhydrogensulfid-Lösung und je einmal mit je 12 ml ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden zweimal mit je 16 ml Diethyl-

ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Da auch in diesem Fall im Rohprodukt nur Spuren des gewünschten Epoxids **39** wahrscheinlich gemacht werden konnten, wurde die Reaktion abgebrochen.

Das Epoxid **39** wurde durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht:



MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 168 (3) [M^+], 152 (2), 150 (24) [$M^+ - H_2O$], 135 (6) [$M^+ - H_2O - CH_3$], 140 (2) [$M^+ - CO$], 125 (26), 122 (72) [$M^+ - CO - H_2O$], 107 (100) [$M^+ - CO - H_2O - CH_3$], 97 (35), 83 (64), 81 (56), 69 (24), 67 (60), 55 (89) [$C_4H_7^+$ o. $C_3H_3O^+$], 43 (86) [$C_3H_7^+$ o. $C_2H_3O^+$], 41 (41) [$C_3H_5^+$].

3.5 Überführung von **36** in **25** durch Schutz der Diolfunktion

3.04 g (16.3 mmol) des Diols **36** wurden in 150 ml Aceton p. a. gelöst und mit einer Spatelspitze Pyridiniumtosylat oder *para*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis lt. DC kein Edukt mehr detektierbar war (ca. 18-24 h).

Zur Aufarbeitung setzte man einen Überschuß Triethylamin zu, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte das Rohprodukt durch Flashchromatographie (Petrol-ether/Diethylether 2:1). Man erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 3.65 g (16.15 mmol, 99%) **25**

Die spektroskopischen Daten von **25** wurden bereits in Kap. 2.8 beschrieben.

4 Fertigstellung des kupplungsfähigen A-Rings

4.1 Versuche zur Substitution des Triflatrestes in 26 durch geeignete funktionelle Gruppen

4.1.1 Carbonylierung von 26 zu 2,2,6,6,8-Pentamethyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-7-carboxylat (27)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 4.08 g (11.4 mmol) des Triflats **26** in 150 ml Dimethylformamid p. a., 20.4 ml trockenem Methanol und 3.31 ml trockenem Triethylamin gelöst. Zur Entfernung gelösten Sauerstoffs wurde einige Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann gab man 0.61 g (0.66 mmol, 5.8 mol%) *Tetrakis*-(triphenylphosphin)-palladium(0) zu und ließ 24 h lang bei 80° C unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre (Gasbürette, 1 bar) rühren.

Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit je 385 ml Petrolether und Diethylether verdünnt, dreimal mit je 130 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und einmal mit 130 ml dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

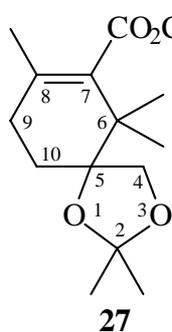
Ausbeute: 2.62 g (9.79 mmol, 86%) **27**

Lit.^[33]: 87%

R_f-Wert: 0.53 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2951 (s, CH), 1722 (s, C=O), 1437 (m), 1379 (m, CH_{Def}), 1365 (m), 1213 (s), 1030 (m), 873 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.04, 1.07, 1.32, 1.37, 1.60 (5 s, je 3 H, 2-CH₃, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.75 (m_c, 1 H, 9-H oder 10-H), 1.95 (m_c, 2 H, 9-H oder 10-H), 2.26 (m_c, 1 H, 9-H oder 10-H), 3.26 (d, 1 H, ²*J* = 8.7 Hz, 4-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.93 (d, 1 H, ²*J* = 8.7 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.2, 22.4, 24.4, 26.4, 27.7 (5 q, je CH₃), 28.4, 28.9 (2 t, C-9, C-10), 38.5 (s, C-6), 51.2 (q, OCH₃), 70.0 (t, C-4), 83.7 (s, C-5), 109.6 (s, C-2), 133.5, 134.2 (2 s, C-7, C-8), 170.7 (s, C=O).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 268 (16) [M^+], 253 (9) [$M^+ - CH_3$], 237 (18) [$M^+ - OCH_3$], 236 (16) [$M^+ - CH_3OH$], 210 (26), 193 (13), 179 (27), 178 (37), 161 (23), 154 (35) [$C_9H_{14}O_2^+$, RDA], 139 (23) [154 - CH_3], 114 (50) [$C_6H_{10}O_2^+$, RDA], 99 (34) [$C_5H_7O_2^+$, RDA - CH_3], 72 (45) [$C_4H_8O^+$, RDA - C_2H_2O], 71 (100) [$C_4H_7O^+$], 56 (22), 43 (34).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[33] angegebenen überein.

4.1.2 *Stille-Kupplung* von **26** zu **2,2,6,6,8-Pentamethyl-7-vinyl-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en** (**60**)

1.25 g (3.49 mmol) des Triflats **26**, 888 mg (20.9 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid und 65 mg (279 μ mol) *Tris*-(2-furyl)-phosphin (**63**) wurden in 28 ml trockenem *N*-Methylpyrrolidinon gelöst. Durch die Lösung wurde für einige Minuten Argon geleitet, um enthaltenen Luftsauerstoff zu vertreiben. Dann gab man unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß 64.1 mg *Tris*(dibenzyliden-aceton)-dipalladium(0) zu und ließ 10 min bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wurden 3.06 ml (10.47 mmol) Tributylvinylstannan zugegeben, wobei sich die dunkle Lösung gelb färbt. Das Reaktionsgemisch wurde weiterhin unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß 36 h bei 55° C gerührt.

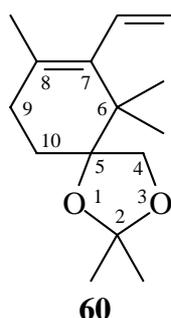
Zur Aufarbeitung versetzte man das Reaktionsgemisch mit 1.83 g (12.0 mmol) DBU, ließ 5 min rühren, verdünnte mit 35 ml ges. Kaliumfluorid-Lösung und extrahierte zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt **60** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.73 g (3.09 mmol, 88%) **60**

R_f -Wert: 0.65 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3078 (w, CH_{Alken}), 2986, 2938, 2910 (s, CH), 1621 (w, C=C), 1462 (m, CH_{Def}), 1378, 1368 (s, $C(CH_3)_2$), 1244, 1216 (s), 1083 (m, COC), 1058 (s, COC), 1011 (m), 918 (s), 874 (m, CH_2 , Alken, Def).

**¹H-NMR** (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.95, 1.06 (2 s, je 3 H, 6-CH₃), 1.37, 1.42 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.66 (s, 3 H, 8-CH₃), 1.68-1.80 (m, 1 H, 9-H oder 10-H), 1.89-2.00 (m, 2 H, 9-H oder 10-H), 2.18-2.35 (m, 1 H, 9-H oder 10-H), 3.64, 3.94 (2 d, je 1 H, ²*J* = 8.5 Hz, 2-H), 4.94 (dd, 1 H, ²*J* = 2.7 Hz, ³*J*_{trans} = 17.5 Hz, CH=CH₂), 5.24 (dd, 1 H, ²*J* = 2.7 Hz, ³*J*_{cis} = 11.2 Hz, CH=CH₂), 6.13 (dd, 1 H, ³*J*_{cis} = 11.2 Hz, ³*J*_{trans} = 17.5 Hz, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.4, 22.4, 24.1, 26.5, 27.6 (5 q, je CH₃), 29.2 (2 t, C-9, C-10), 39.3 (s, C-6), 70.2 (t, C-4), 84.6 (s, C-5), 109.3 (s, C-2), 119.0 (t, CH=CH₂), 127.9 (s, C-7), 135.4 (d, CH=CH₂), 137.6 (s, C-8).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 236 (<1) [M⁺], 221 (4) [M⁺ - CH₃], 207 (4) [M⁺ - H - C₂H₄], 178 (10), 163 (8), 161 (8), 135 (13), 122 (8) [C₉H₁₄⁺, RDA], 120 (26), 107 (100) [C₅H₇O₂⁺, RDA - CH₃], 105 (26), 93 (24), 91 (22), 79 (17), 72 (20), 43 (33).

CH-Analyse:

C ₁₅ H ₂₄ O ₂	ber.:	C 76.23%	H 10.23%
	gef.:	C 75.84%	H 10.54%

Exakte Masse (ESI-MS, ES⁺):

C ₁₅ H ₂₄ O ₂	ber.:	236.17763 amu
	gef.:	236.17406 amu

4.1.3 Versuch zur Darstellung von 7-(1,3-Dithian-2-yl)-2,2,6,6,8,8-pentamethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (61)

Eine Lösung von 360 mg (3.00 mmol) 1,3-Dithian in 25 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.53 ml (3.00 mmol) HMPTA wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß auf -30° C gekühlt. Man gab 1.88 ml (3.00 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zu und ließ 30 min auftauend rühren. Bei -20° C wurden 29 mg (1.50 mmol) Kupfer(I)-iodid zugegeben. Man ließ 2 h rühren, während bis auf 0° C erwärmt wurde.

Die erhaltene graubraune Suspension wurde auf -78° C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 107 mg (0.30 mmol) des Triflats **26** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Man ließ auftauend rühren.

Da die gaschromatographische Umsatzkontrolle keinen Hinweis auf Bildung des erwünschten Produkts gab, jedoch eine Vielzahl von Neben- und Zersetzungsprodukten zeigte, wurde die Reaktion nach 120 h abgebrochen.

4.2 Acetalspaltungen

4.2.1 Darstellung von Methyl-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-carboxylat (**64**) aus **27** durch Acetalspaltung

1.24 g (4.63 mmol) des Ketals **27** wurden in einem Gemisch aus 80 ml Methanol und 8 ml Wasser gelöst, mit 0.88 g (4.63 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 5-6 d bis zum vollständigen Umsatz, der dünnschichtchromatographisch kontrolliert wurde, bei Raumtemperatur gerührt.

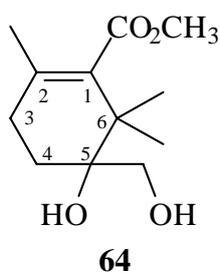
Zur Aufarbeitung verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 300 ml Ethylacetat, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase fünfmal mit je 100 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) und Entfernung der Lösungsmittelreste im Ölpumpenvakuum erhielt man **64** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.49 g (2.15 mmol, 46%) **64**

R_F-Wert: 0.37 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3444 (s, br, OH), 2975, 2950, 2860 (s, CH), 2850 (m, OCH₃), 1714 (s, C=O), 1650 (s, überlagert, C=C), 1450, 1434 (m, CH_{2,Def}), 1382 (m, CH_{Def}), 1270, 1244 (s, C-O), 1162 (w, CO-O-CH₃), 1084, 1040 (s, COH), 927 (m), 822 (w), 767 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.02 und 1.12 (2 s, je 3 H, 6-CH₃), 1.62 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.81 (m, 2 H, ³J = 6.8 Hz, 3-H), 2.01-2.18 (m, 2 H, 4-H), 2.25 (s, br, 2 H, OH), 3.46 (d, 1 H, ²J = 11.1 Hz, 5-CH₂OH), 3.69 (d, 1 H, ²J = 11.1 Hz, 5-CH₂OH), 3.70 (s, 3 H, CO₂CH₃).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 20.9 (q, 2-CH₃), 22.5, 22.9 (2 q, 6-CH₃), 26.0, 28.3 (2 t, C-3, C-4), 39.5 (s, C-6), 51.1 (q, CO₂CH₃), 64.8 (t, 5-CH₂OH), 74.1 (s, C-5), 133.1 (s, C-1), 134.2 (s, C-2), 170.5 (s, C=O).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 228 (4) [M^+], 210 (<1) [$M^+ - H_2O$], 197 (22) [$M^+ - OCH_3$], 196 (40) [$M^+ - CH_3OH$], 179 (16) [$M^+ - H_2O - CH_2OH$], 165 (100) [$M^+ - H_3COH - CH_2OH$], 155 (61) [$C_9H_{15}O_2^+$, RDA + H^+], 154 (25) [$C_9H_{14}O_2^+$, RDA], 139 (57) [$C_8H_{11}O_2^+$, RDA - CH_3], 137 (26), 123 (74) [$C_8H_{11}O^+$, RDA - OCH_3], 109 (29), 107 (22), 95 (80) [$C_7H_{11}^+$, RDA - CO_2CH_3], 79 (29), 73 (33) [$C_3H_5O_2^+$, RDA - H], 67 (29), 55 (22), 43 (46), 41 (27).

CH-Analyse:

$C_{12}H_{20}O_4$	ber.:	C 63.14%	H 8.83%
	gef.:	C 63.58%	H 8.95%

Exakte Masse (ESI-MS, ES^+):

$C_{12}H_{20}O_4 + Na^+$	ber.:	251.1259 amu
	gef.:	251.1243 amu

4.2.2 Darstellung von 1-(Hydroxymethyl)-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (65) aus 60 durch Acetalspaltung

1.77 g (7.50 mmol) des Ketals **60** wurden in 130 ml Methanol und 13 ml dest. Wasser gelöst und mit 1.43 g (7.50 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man ließ 5-6 d bei Raumtemperatur rühren.

Zur Aufarbeitung gab man 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 300 ml Ethylacetat zu, trennte die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit je 200 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeignet. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) verblieb **65** als weißer Feststoff.

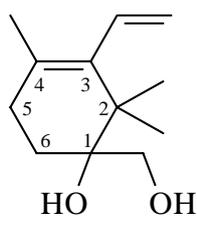
Ausbeute: 1.38 g (7.04 mmol, 94%) **65**

Smp.: 67-69° C

R_f -Wert: 0.42 (Ethylacetat)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421 (s, OH), 3085 (w, CH_{Alken}), 2965, 2940, 2926, 2860, 2831 (s bis m, CH), 1625 (m, C=C), 1456, 1397, 1375 (m, OH und CH_{Def}), 1071 (m, C-O), 1043 (s, C-O), 995, 912 (m, $CH_{Alken, Def}$), 897 (w).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.92 und 1.05 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.67 (d, 3 H, ⁵*J* = 1.0 Hz, 4-CH₃), 1.79 (m_c, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, 5-H), 1.98 (s, br, 2 H, OH), 2.00-2.20 (m, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, 6-H), 3.46 (d, 1 H, ²*J* = 11.1 Hz, 1-CH₂OH), 3.71 (d, 1 H, ²*J* = 11.1 Hz, 1-CH₂OH), 4.93 (dd, 1 H, ²*J* = 2.7 Hz, ³*J*_{trans} = 17.7 Hz, CH=CH₂), 5.26 (dd, 1 H, ²*J* = 2.7 Hz, ³*J*_{cis} = 11.1 Hz, CH=CH₂), 6.10 (ddm_c, 1 H, ³*J*_{cis} = 11.1 Hz, ³*J*_{trans} = 17.7 Hz, ⁵*J* = 1.0 Hz, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.0 (q, 4-CH₃), 22.7, 22.9 (2 q, 2-CH₃), 26.3, 29.1 (2 t, C-5, C-6), 40.3 (s, C-2), 65.0 (t, 1-CH₂OH), 74.8 (s, C-1), 119.3 (t, CH=CH₂), 127.5 (d, CH=CH₂), 135.3 (s, C-4), 137.2 (s, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 196 (<1) [M⁺], 178 (9) [M⁺ - H₂O], 165 (14) [M⁺ - CH₃O], 163 (3), 147 (37) [M⁺ - H₂O - CH₃O], 122 (21) [C₉H₁₄⁺, RDA], 107 (100) [C₈H₁₁⁺, RDA - CH₃], 91 (28), 79 (18) [C₆H₇⁺, RDA - CH₃ - C₂H₄], 67 (6), 55 (5), 43 (16), 41 (9).

CH-Analyse:

C ₁₂ H ₂₀ O ₂	ber.:	C 73.43%	H 10.27%
	gef.:	C 73.28%	H 10.46%

Exakte Masse (ESI-MS, ES⁺):

C ₁₂ H ₂₀ O ₂ + Na ⁺	ber.:	219.1361 amu
	gef.:	219.1374 amu

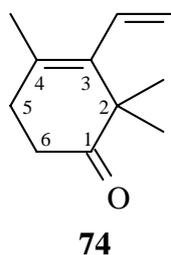
4.3 Oxidationen

4.3.1 Versuch zur Oxidation von **65** zu 1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (**67**) mit dem *Dess-Martin-Periodinan*

Eine Lösung von 100 mg (0.51 mmol) des Diendiols **65** in 1 ml Dichlormethan wurde unter Rühren zu einer Lösung von 275 mg (0.65 mmol) des *Dess-Martin-Periodinans* (**71**) in 2.5 ml Dichlormethan gegeben. Man ließ 30 min bei Raumtemperatur rühren, gab das Reaktionsgemisch in 5 ml 1 N Natronlauge, verdünnte mit 11 ml Diethylether und trennte die Phasen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Durch GC-/MS-Kopplung konnte 2,2,4-Trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-on (**74**) als Hauptbestandteil des Rohproduktes - entstanden durch oxidative Diolsplaltung - wahrscheinlich gemacht werden.

Wurde die Reaktion alternativ bei 0° C durchgeführt, konnte kein Umsatz detektiert werden.



MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 164 (40) [M^+], 149 (34) [$M^+ - CH_3$], 131 (3), 122 (9) [$C_9H_{14}^+$, RDA], 121 (13) [$C_9H_{13}^+$, RDA - H], 107 (100) [$C_8H_{11}^+$, RDA - CH_3], 93 (20) [$C_7H_9^+$, RDA - H - C_2H_4], 91 (24), 79 (20) [$C_6H_7^+$, RDA - $CH_3 - C_2H_4$], 77 (12), 65 (6), 53 (5), 51 (3), 41 (7).

4.3.2 Versuch zur Oxidation von **65** zu **1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (67)** mit **4-Hydroxy-TEMPO (4-Hydroxy-72)/BAIB**

162 mg (606 μ mol) *Bis*(acetoxy)iodbenzol wurden zu einer Lösung von 98 mg (500 μ mol) des Diendiols **65** und 11.2 mg (61 μ mol, 10 mol%) 4-Hydroxy-TEMPO (4-Hydroxy-**72**) in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar war.

Zur Aufarbeitung wurde mit 2.5 ml Dichlormethan verdünnt und mit 2.5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 2.5 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2.5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknete über Magnesiumsulfat und engte ein.

Auch hier konnte durch GC-/MS-Kopplung 2,2,4-Trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-on (**74**) als einziges Oxidationsprodukt wahrscheinlich gemacht werden.

Die massenspektrometrischen Daten von **74** wurden bereits im vorherigen Kapitel aufgeführt.

4.3.3 Oxidation von **65** zu **1-Formyl-2,2,4-trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-ol (67)** mit **IBX (70)**

0.50 g (2.55 mmol) des Diendiols **65** wurden in 9.5 ml DMSO gelöst und unter Rühren mit 1.07 g (3.83 mmol) IBX (**70**) versetzt. Man ließ bis zum vollständigen Umsatz ca. 3 h bei Raumtemperatur rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 120 ml Ethylacetat und 50 ml dest. Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase fünfmal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am

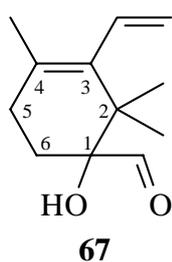
Rotationsverdampfer eingengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) des gelben Rohproduktes erhielt man **67** als farbloses bis gelbliches Öl.

Ausbeute: 0.43 g (2.24 mmol, 88%) **67**

R_F-Wert: 0.63 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3495 (s, br, OH), 3080 (m, CH_{Alken}), 2970, 2945, 2930 (s, CH), 2835 (m, H-CO), 1720 (s, C=O), 1622, 1605 (m, C=C), 1460, 1445 (m, CH_{Def}), 1362 (m, OH_{Def}), 1152 (w), 1069 (w), 1017, 1025 (m, RCH=CH₂), 921 (w), 800 (w).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.95 und 1.05 (2 s, je 3 H, 2-CH₃), 1.72 (d, 3 H, ⁵*J* = 0.8 Hz, 4-CH₃), 1.73-1.84 (m, 1 H, 5-H), 1.87-2.00 (m, 1 H, 5-H), 2.15-2.42 (m, 2 H, 6-H), 3.40 (m, 1 H, OH), 5.01 (dd, 1 H, ²*J* = 2.4 Hz, ³*J*_{trans} = 17.7 Hz, CH=CH₂), (dd, 1 H, ²*J* = 2.4 Hz, ³*J*_{cis} = 11.4 Hz, CH=CH₂), 6.13 (ddd, 1 H, ³*J*_{cis} = 11.4 Hz, ³*J*_{trans} = 17.7 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, CH=CH₂), 9.80 (d, 1 H, ⁴*J* = 0.6 Hz, CHO).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.0 (q, 4-CH₃), 22.7 und 23.3 (2 q, 2-CH₃), 27.7 und 29.2 (2 t, C-5, C-6), 39.9 (s, C-2), 79.9 (s, C-1), 119.7 (t, CH=CH₂), 127.5, 136.9 (2 s, C-3 u. C-4), 134.2 (d, CH=CH₂), 206.2 (d, CHO).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 194 (6) [M⁺], 176 (3) [M⁺ - H₂O], 165 (39) [M⁺ - CHO], 150 (21) [M⁺ - CHO - CH₃], 147 (15) [M⁺ - H₂O - CHO], 135 (10), 123 (49), 121 (24) [C₉H₁₃⁺, RDA - H], 107 (100) [C₈H₁₁⁺, RDA - CH₃], 93 (29) [C₇H₉⁺, RDA - H - C₂H₄], 91 (31), 81 (15), 79 (27) [C₆H₇⁺, RDA - CH₃ - C₂H₄], 77 (14), 67 (8), 53 (8), 43 (49), 41 (16).

CH-Analyse:

C ₁₂ H ₁₈ O ₂	ber.:	C 74.19%	H 9.34%
	gef.:	C 73.74%	H 10.06%

Da aufgrund der Zersetzlichkeit der Verbindung **67**, die zur Abspaltung von Formaldehyd neigt, keine korrekte CH-Analyse erhalten werden konnte, wurde zusätzlich die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse (ESI-MS, ES⁺):

C ₁₂ H ₁₈ O ₂ + Na ⁺	ber.:	217.1205 amu
	gef.:	217.1218 amu

In Spuren konnte das durch Glykolspaltung entstandene 2,2,4-Trimethyl-3-vinylcyclohex-3-en-1-on (**74**) durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden (s. Kap. 4.3.1).

4.3.4 Oxidation von **64** zu Methyl-5-formyl-5-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-carboxylat (**66**) mit IBX (**70**)

0.31 g (1.58 mmol) des Esterdiols **64** wurden in 5.9 ml DMSO gelöst und unter Rühren mit 0.66 g (2.37 mmol) IBX (**70**) versetzt. Man ließ ca. 4-6 h bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur rühren. Dabei trat eine weiße Fällung auf.

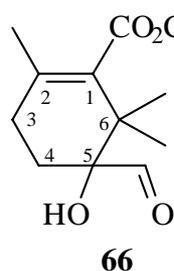
Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 70 ml Ethylacetat und 30 ml dest. Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) des gelben Rohproduktes erhielt man **66** als farbloses bis gelbliches Öl.

Ausbeute: 0.23 g (1.19 mmol, 75%) **66**

R_f-Wert: 0.65 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3438 (s, br, OH), 2980, 2952, 2870 (s, CH), 2850 (m, H-CO), 1714 (s, C=O), 1680 (s, C=O), 1435 (m, CH_{Def}), 1330 (w), 1270, 1242 (m, CO-O-C_{Def}), 1136 (w), 1039 (m, C-OH), 932 (w), 805 (m), 766 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.04, 1.16 (2 s, je 3 H, 6-CH₃), 1.70 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.75-2.02 (m, 2 H, 3-H), 2.12-2.38 (m, 2 H, 4-H), 3.73 (s, 3 H, CO₂CH₃), 9.80 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 20.8 (q, 2-CH₃), 22.8, 23.3 (2 q, 6-CH₃), 27.2, 28.5 (2 t, C-3 und C-4), 39.0 (s, C-6), 51.2 (q, CO₂CH₃), 76.1 (s, C-5), 133.3, 134.0 (2 s, C-1, C-2), 169.9 (s, CO₂CH₃), 205.2 (d, CHO).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 226 (2) [M⁺], 197 (8) [M⁺ - CHO], 195 (8) [M⁺ - OCH₃], 194 (20) [M⁺ - CH₃OH], 179 (13) [M⁺ - CHO - H₂O], 165 (100) [M⁺ - CH₃OH - CHO], 154 (4) [C₉H₁₄O₂⁺, RDA], 147 (11) [M⁺ - CH₃OH - CHO - H₂O], 139 (14) [C₈H₁₁O₂⁺, RDA - CH₃], 137 (16) [M⁺ - CH₃OH - CHO - C₂H₄], 121 (10), 107 (8), 95 (39) [C₆H₈⁺, RDA - CO₂CH₃], 79 (13), 67 (14), 55 (8), 43 (22).

CH-Analyse:

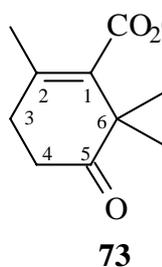
$C_{12}H_{18}O_4$	ber.:	C 63.70%	H 8.02%
	gef.:	C 62.97%	H 8.18%

Da aufgrund der Zersetzlichkeit der Verbindung **66**, die zur Abspaltung von Formaldehyd neigt, keine korrekte CH-Analyse erhalten werden konnte, wurde zusätzlich die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse (ESI-MS, ES+):

$C_{12}H_{18}O_4$	ber.:	226.1205 amu
	gef.:	226.1218 amu

Als Nebenprodukt konnte das durch Glykolspaltung entstandene Methyl-2,6,6-trimethyl-5-oxocyclohex-1-en-1-carboxylat (**73**) durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden:



MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 196 (34) [M^+], 178 (5), 168 (31) [$M^+ - CO$], 165 (37) [$M^+ - OCH_3$], 154 (44) [$C_9H_{14}O_2^+$, RDA], 139 (100) [$C_8H_{11}O_2^+$, RDA - CH_3 bzw. $M^+ - CO_2CH_3$], 137 (30), 121 (27), 109 (31), 107 (33), 95 (73) [$C_6H_8^+$, RDA - CO_2CH_3], 94 (62), 93 (59), 79 (55), 73 (60), 67 (42), 55 (34), 53 (30), 41 (52).

5 Darstellung einer A-Ring-Modellverbindung

5.1 Synthese von (1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (79) durch Dihydroxylierung und Oxidation

5.1.1 Darstellung von 1-Hydroxy-1-hydroxymethyl-cyclohexan (81)

1.00 g (10.42 mmol) Methylcyclohexan (**80**) und 1.78 g (13.89 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid wurden in 60 ml Aceton p. a. und 3.1 ml dest. Wasser gelöst und mit 1.04 ml einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*-Butanol versetzt. Man ließ über Nacht rühren.

Zur Aufarbeitung wurden 2.64 g Natriumbisulfit zugesetzt, 20 min gerührt und dann mit 280 ml Diethylether und 50 ml dest. Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) und Entfernung der Lösungsmittelreste im Ölpumpenvakuum verblieb **81** als weißer Feststoff.

Ausbeute: 1.27 g (9.77 mmol, 94%) **81**

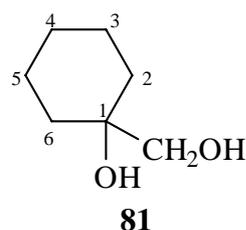
R_f-Wert: 0.29 (Ethylacetat)

Smp.: 74-75° C

Lit.^[98]: 77.5° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (s, br, OH), 3229 (s, CH), 2854 (m, CH), 1446 (m, CH_{Def}), 1281 (w, OH_{Def}), 1167 (m, C-O), 1043 (s, C-O), 994 (m), 962 (m), 915 (m), 893 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.25-1.70 (m, 10 H, 2-H bis 6-H), 2.33 (s, 1 H, OH), 2.66 (s, 1 H, OH), 3.44 (d, 2 H, ⁴*J* = 0.9 Hz, CH₂OH).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.9 (t, C-3, C-5), 25.9 (t, C-4), 34.2 (t, C-2, C-6), 70.1 (t, CH₂OH), 71.8 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 130 (<1) [M⁺], 112 (1) [M⁺ - H₂O], 99 (100) [M⁺ - CH₂OH], 81 (70) [M⁺ - CH₂OH - H₂O], 55 (15) [C₄H₇⁺], 41 (12) [C₃H₅⁺].

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten stimmen gut den in der Literatur^[98] genannten überein.

5.1.2 Oxidation von 81 zu (1-Hydroxycyclohexyl)-1-carbaldehyd (79)

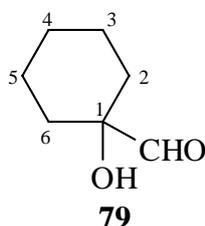
0.30 g (2.31 mmol) 1-Hydroxy-1-hydroxymethylcyclohexan (**81**) wurden in 8.4 ml DMSO gelöst und unter Rühren mit 1.54 g (3.47 mmol) IBX (**70**) versetzt. Man ließ bei Raumtemperatur rühren, bis der Umsatz laut gaschromatographischer Umsatzkontrolle vollständig war. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 110 ml Ethylacetat und 40 ml Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ether 2:1). Man erhielt **79** als farbloses Öl, das bei -30° C aufbewahrt wurde.

Ausbeute: 0.07 g (0.55 mmol, 24%) **79**

R_F-Wert: 0.18 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3434 (s, br, OH), 2935, 2857 (s, CH), 2825 (m, CH), 1731 (s, C=O), 1449 (s, CH_{Def}), 1372 (m, OH_{Def}), 1316 (w), 1257, 1265 (m, C-O), 1189 (w), 1160 (m), 1066 (w), 1040 (m, C-O), 1002 (m), 926 (m), 851, 836 (w), 796 (m).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.10-1.90 (m, 10 H, 2-H bis 6-H), 9.52 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 20.3, 20.9, 25.4, 31.5, 32.0 (5 t, C-2 bis C-6), 71.1 (s, C-1), 203.8 (d, CHO).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 128 (<1) [M⁺], 110 (1) [M⁺ - H₂O], 99 (100) [M⁺ - CHO], 81 (99) [M⁺ - CHO - H₂O], 69 (4), 57 (10) [C₄H₉⁺], 55 (17) [C₄H₇⁺], 43 (9), 41 (9).

Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[101] genannten überein.

5.2 Versuch der Synthese von 79 über Corey-Seebach-Umpolung

5.2.1 Darstellung von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-1,3-dithian (82)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 1.20 g (10.0 mmol) 1,3-Dithian in 60 ml abs. Tetrahydrofuran bei -30°C tropfenweise mit 6.25 ml (10.0 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Man ließ 30 min auftauend rühren und kühlte dann auf -78°C ab. Eine Lösung von 1.14 ml (11.0 mmol) Cyclohexanon in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde zugepfropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auftauend gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Diethylether verdünnt und in 40 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether 5:1) erhielt man **82** als sehr zähes, schwach gelbliches Öl.

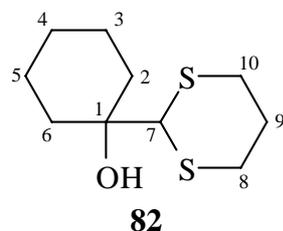
Ausbeute: 1.92 g (8.80 mmol) 88% **82**

Lit.^[99]: k.A.

R_f-Wert: 0.22 (Petrolether/Diethylether 5:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3458 (s, br, OH), 2937, 2890, 2860 (s, CH), 1446, 1421 (s, CH_{Def}), 1375 (m, CH_{Def}), 1350 (m, OH_{Def}), 1275 (m), 1275 (s), 1171, 1144 (s), 1059 (m), 973 (s), 911 (s), 853 (m), 794 (s).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.95-1.15 (m, 10 H, 2-H bis 6-H), 2.00-2.16 (m, 2 H, 9-H), 2.81-3.00 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 4.17 (s, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.8 (t, C-3, C-5), 25.5 (t, C-4), 25.8 (t, C-9), 30.5 (t, C-8, C-10), 35.0 (t, C-2, C-6), 60.3 (d, C-7), 73.7 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 218 (1) [M^+], 200 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 168 (<1), 153 (<1), 120 (100) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{S}_2^+$], 99 (19) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+$], 87 (17), 81 (44) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 55 (14), 41 (23).

Die ¹H-NMR-spektroskopischen und die massenspektrometrischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[99] angegebenen überein.

5.2.2 Versuch zur oxidativen Spaltung des Dithians 82

1.82 g (8.33 mmol) des Cyclohexanon-Dithian-Addukts **82** wurden in 8.3 ml eines Gemisches von Acetonitril und Wasser (9:1) gelöst und portionsweise mit 5.37 g (12.5 mmol) PIFA versetzt. Man ließ bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur rühren (ca. 1 h).

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 17 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und einige Minuten gerührt. Man extrahierte fünfmal mit je 25 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt enthielt jedoch nur Spuren des Hydroxyaldehyds **79**, die durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht wurden.

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten des Produkts **79** sind in Kap. 5.1.2 aufgeführt.

5.3 Synthese von **79** nach *Katritzky et al.*

5.3.1 Darstellung von 4-Ethoxy-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]dec-7-en (**84**)

1.00 g (10.20 mmol) Cyclohexanon wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Dazu gab man 1.19 ml (20.40 mmol) abs. Ethanol und 1.61 g (10.20 mmol) BetMIC (**83**). Die rote Lösung wurde auf 0° C gekühlt und portionsweise mit 2.29 g (20.40 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Man ließ über Nacht auftauend rühren, engte das Reaktionsgemisch ein und nahm den Rückstand in 100 ml Diethylether auf. Man filtrierte vom Rückstand ab, engte das Filtrat ein und reinigte das so erhaltene Rohprodukt durch Flashchromatographie (Petrolether/Diethylether 2:1 mit 2% Dimethylethylamin-Zusatz). Nach Entfernung von Lösungsmittelresten im Ölpumpenvakuum erhielt man **84** als gelbliches Öl.

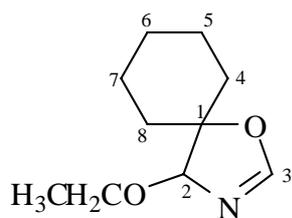
Ausb.: 1.09 g (5.96 mmol, 58%) **84**

Lit.^[101]: 65%

R_f-Wert: 0.32 (Ethylacetat)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950 (m, CH), 2935 (s, CH), 2862 (m, CH), 1625 (s, OC=N), 1450 (m, CH_{Def}), 1373, 1313, 1266, 1230 (w), 1120, 1109 (s, C-O u. NC-O), 1041 (m), 987, 938 (m), 884, 796 (w).

**84****¹H-NMR** (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.22 (t, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.35-1.80 (m, 10 H, 4-H bis 8-H), 3.58 und 3.90 (2 dq, je 1 H, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, CH₂CH₃), 4.80 (s, 1 H, 2-H), 6.94 (s, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 15.1 (q, CH₃), 22.7, 23.0, 25.0, 29.1, 35.6 (5 t, C-4 bis C-8), 64.5 (t, CH₂CH₃), 86.1 (s, C-1), 99.8 (d, C-2), 156.6 (d, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 183 (5) [M⁺], 154 (4) [M⁺ - C₂H₅], 138 (9) [M⁺ - OC₂H₅], 122 (3), 109 (3), 99 (11), 85 (100) [C₄H₇NO⁺], 81 (18), 56 (38) [C₂H₄NO⁺], 41 (13).

Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten stimmen sehr gut mit den in der Literatur^[101] genannten überein.

5.3.2 Hydrolyse von 84 zu 1-Hydroxy-1-cyclohexan-1-carbaldehyd (79)

Eine Lösung von 1.09 g (5.96 mmol) **84** in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 3 ml 5%iger Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Diethylether verdünnt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase viermal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 2:1) gereinigt. Man erhielt **79** als farbloses Öl, das als verdünnte Lösung in Tetrahydrofuran bei -30° C gelagert wurde, um Dimerisierung zu vermeiden.

Ausbeute: 0.25 g (1.97 mmol, 33%) **79**

Lit.^[101]: 35%

Die spektroskopischen und spektrometrischen Daten des Produkts **79** sind in Kap. 5.1.2 aufgeführt.

6 Synthese der C-Ring-Vorläufer

6.1 Darstellung des aromatischen C-Ring-Vorläufers *ortho*-Bromstyrol (101)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 2.16 g (54.1 mmol) einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 4.32 g (55.3 mmol) Dimethylsulfoxid in 80 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 1 h auf 80° C erhitzt. Die Lösung wurde dann auf 0° C abgekühlt und mit 19.3 g (54.1 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid versetzt. Man ließ 15 min bei Raumtemperatur rühren, gab 10.0 g (54.1 mmol) *ortho*-Brombenzaldehyd (**102**) zu und erhitzte wieder 1 h auf 80° C.

Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 270 ml Petrolether verdünnt, fünfmal mit je 35 ml Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (Petrolether), wobei **101** als farbloses Öl erhalten wurde.

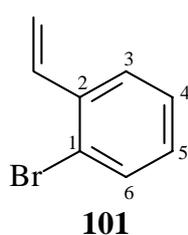
Ausbeute: 5.84 g (31.9 mmol, 59%) **101**

Lit.^[120]: 59%

R_f-Wert: 0.54 (Petrolether)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3080, 3050 (w, CH_{Vinyl} u. CH_{Aryl}), 1626, 1588 (m, C=C_{Vinyl}), 1467, 1434, 1415 (s, C=C_{Aryl}), 1028 (vs, C-Br_{Def}), 968 (m), 917 (s), 985, 917 (s, CH_{Vinyl, Def}), 762 (vs, C=C_{Aryl, 1,2-disubst., Def}), 731 (s).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 5.35 (d, 1 H, ³J_{cis} = 8.2 Hz, CH=CH₂), 5.68 (d, 1 H, ³J_{trans} = 13.2 Hz, CH=CH₂), 7.04 (dd, 1 H, ³J_{cis} = 8.2 Hz, ³J_{trans} = 13.2 Hz, CH=CH₂), 7.09 (m, 1 H, C-5), 7.26 (m_c, 1 H, ³J = 6.0 Hz, C-4 o. C-3), 7.53 (m, 2 H, C-6 und C-3 oder C-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 116.6 (t, CH=CH₂), 123.6 (s, C-1), 126.8, 127.4, 129.0 (3 d, C-3, C-4, C-5), 132.9 (d, C-6), 135.8 (d, CH=CH₂), 137.5 (s, C-2).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 182 (66)/184 (58) [M⁺], 103 (100) [M⁺ - Br], 77 (75) [C₆H₅⁺], 63 (14), 51 (71) [C₄H₃⁺].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen sehr gut mit den in der Literatur^[120] angegebenen überein.

6.2 Synthesen der C-Ring-Vorläufer für Aldol-Typ-Reaktionen

6.2.1 Darstellung von 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-3-vinylcyclohex-1-en (9)

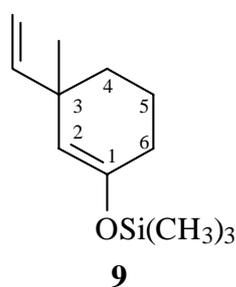
Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 95 mg (2.27 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid und 215 mg (1.14 mmol) Kupfer(I)-iodid in 70 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Bei 0° C wurden zu dieser Suspension 1.25 g (11.35 mmol) 3-Methylcyclohex-2-en-1-on und 1.75 ml (12.5 mmol) Chlortrimethylsilan gegeben. Man ließ 10 min rühren und tropfte dann über 20 min 13.6 ml (13.6 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran zu.

Nach mindestens dreistündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und fünfmal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Kugelrohrdestillation (125° C, 10 mbar) des Rohprodukts erhielt man **9** als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.00 g (9.53 mmol, 84%) **9**

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3082, 3060, 3025 (w, CH_{Vinyl}), 2960, 2919, 2850 (s, CH), 1723 (m), 1664 (s, C=CO), 1630 (m, C=C), 1454 (s, CH_{Def}), 1364 (m), 1252, 1194 (s, C-O), 1124 (w), 1097 (w), 1029 (w), 996 (w), 962 (m, CH_{Vinyl, Def}), 898, 842 (s, CH_{Vinyl, Def}), 752 (m), 686 (w).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.18 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.03 (d, 3 H, ³*J* = 11.4 Hz, 3-CH₃), 1.20-1.50 (m, 2 H, 4-H), 1.50-1.66 (m, 2 H, 5-H), 1.90-2.10 (m, 2 H, 6-H), 4.60 (q, 1 H, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2-H), 4.78-5.05 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.78-5.87 (m, 1 H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.0 (3 q, Si(CH₃)₃), 21.1 (t, C-5), 25.4 (q, 3-CH₃), 28.9, 29.8 (2 t, C-4, C-6), 35.6 (s, C-3), 103.0 (d, C-2), 111.6 (t, CH=CH₂), 150.4 (s, C-1), 148.0 (d, CH=CH₂).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 210 (7) [M⁺], 195 (100) [M⁺ - CH₃], 181 (8) [M⁺ - H - C₂H₄, RDA], 176 (3), 167 (2) [C₉H₁₅OSi⁺, RDA - CH₃], 142 (4), 115 (2), 105 (7), 98 (7), 73 (27) [Si(CH₃)₃⁺], 68 (4), 54 (5).

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[95] genannten überein.

6.2.2 Bromierung von 1,3-Cyclohexandion zu 2-Brom-1,3-cyclohexandion (88)

10.0 g (100 mmol) Brom wurden unter Eis-Wasser-Kühlung zu einer Lösung von 11.20 g (100 mmol) 1,3-Cyclohexandion in 250 ml dest. Wasser getropft. Man ließ 30 min rühren. Die dabei entstandene Suspension wurde solange gekocht, bis die Fällung sich wieder vollständig gelöst hatte, und dann heiß über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde auf 0° C gekühlt, wobei wiederum eine Fällung auftrat. Diese wurde ebenfalls abgesaugt, mehrfach mit etwas Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Drittel seines Volumens eingengt, nochmals gekühlt und abgesaugt, wodurch eine zweite Produktfraktion erhalten wurde. Das Produkt **88** fällt als beigefarbenes Pulver an. Die spektroskopischen Daten deuten darauf hin, daß **88** praktisch vollständig in seiner Enolform vorliegt.

Ausbeute: 15.1 g (86.5 mmol, 86%) **88**

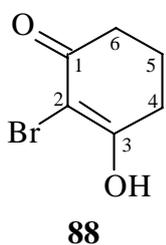
Lit.^[108]: 60%

Smp.: 169-171° C (Zersetzung)

Lit.^[108]: 170° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3422 (s, OH), 2900, 2850 (m, überlagert, CH), 1650 (s, C=O), 1565 (s, C=C), 1421 (w, CH_{Def}), 1320 (s, C-OH), 1291 (m), 1194 (w), 1141 (w), 1068 (w), 994 (w), 965 (m, C-Br).



¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆):

δ (ppm) = 2.07 (m_c, 2 H, ³*J* = 6.3 Hz, 5-H), 2.71 (m_c, 4 H, ³*J* = 6.3 Hz, 4-H, 6-H), 11.17 (s, br, 1 H, OH).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆):

δ (ppm) = 20.2 (t, C-5), 33.7 (2 t, C-4, C-6), 98.6 (s, C-2), 182.4 (2 s, C-1, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 190 (51)/192 (49) [M⁺], 162 (100)/164 (98) [M⁺ - CO o. C₂H₂ (RDA)], 134 (3)/136 (3) [M⁺ - CO - C₂H₄], 120 (17)/122 (17) [M⁺ - CO - C₃H₆], 111 (19) [M⁺ - Br], 83 (27) [M⁺ - Br - CO o. C₂H₄], 71 (9), 69 (9) [M⁺ - Br - C₃H₆], 55 (57), 42 (28) [M⁺ - Br - CO - C₃H₆].

6.2.3 Überführung von 88 in 2-Brom-3-methylcyclohex-2-en-1-on (87)

14.00 g (80.0 mmol) 2-Bromcyclohexan-1,3-dion (**87**) wurden bei 0° C unter starkem Rühren portionsweise zu 300 ml (200 mmol) einer 0.67 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in abs. Diethylether gegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt.

Dann tropfte man bei 0° C unter Rühren 100 ml 6 N Salzsäure zu. Nach 45minütigem Rühren versetzte man das Reaktionsgemisch mit 100 ml Diethylether und trennte die Phasen. Die wäßrige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das dunkle Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Petrolether/Diethylether 5:1 unter Zusatz von 2% *N,N*-Dimethylethylamin) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

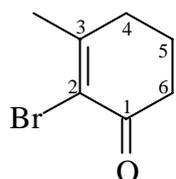
Ausbeute: 9.01 g (47.6 mmol, 60%) **87**

Lit.^[108]: 47%

R_f-Wert: 0.15 (Petrolether/Diethylether 5:1, 2% *N,N*-Dimethylethylamin)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2949, 2869 (s, CH), 1678 (vs, C=O), 1605 (s, C=C), 1453 (m, CH_{Def}), 1426 (s, CH_{Def}), 1373 (m, CH_{Def}), 1321 (w), 1270 (s), 1194 (m), 1173 (s), 1135 (s), 1040 (m, CBr), 978 (s), 910 (m), 887 (w), 839 (w), 793 (s).



87

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.93 (m_c, 2 H, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 5-H), 2.10 (m_c, 3 H, $^4J = 0.75$ Hz, 3-CH₃), 2.42-2.54 (m, 4 H, $J = 6.3$ Hz, $J = 0.75$ Hz, 4-H, 6-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.5 (t, C-5), 25.6 (q, 3-CH₃), 33.9 (t, C-4), 37.5 (t, C-6), 122.5 (s, C-2), 160.4 (s, C-3), 190.7 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 188 (73)/190 (72) [M⁺], 160 (96)/162 (93) [M⁺ - CO o. C₂H₄ (RDA)], 132 (13)/134 (13) [M⁺ - CO - C₂H₄], 109 (22) [M⁺ - Br], 81 (14) [M⁺ - Br - CO o. C₂H₄], 53 (100) [M⁺ - Br - CO - C₂H₄].

Die IR- und NMR-spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[146] angegebenen überein.

6.2.4 Synthese von 2-Brom-3-methyl-3-vinylcyclohexanon (**86**)

10 ml (10 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in abs. Tetrahydrofuran wurden auf -10° C gekühlt und mit 969 mg (5.09 mmol) Kupfer(I)-iodid versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die dunkle Lösung wurde auf -78° C gekühlt und tropfenweise über 30 min mit 1.00 g (5.29 mmol) 2-Brom-3-methylcyclohex-2-en-1-on (**87**) versetzt. Man ließ 2.5 h rühren und gab das Reaktionsgemisch dann in 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Es wurde

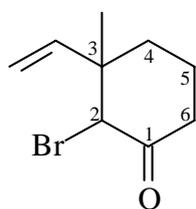
fünfmal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Petrolether/-Diethylether 5:1) erhielt man **86** als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.03 g (4.77 mmol, 90%) **86**

R_F-Wert: 0.40 (Petrolether/Diethylether 5:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3085 (w, CH_{Alken}), 2939, 2868 (s, CH), 1717 (s, C=O), 1643 (m, C=C), 1452, 1422 (s, CH_{Def}), 1376 (m, CH_{Def}), 1321 (m), 1085 (m), 991, 968 (s, CH_{Alken, Def}), 922 (m), 778 (s), 732 (s, CH_{Def}).



86

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 1.10 und 1.16 (2 q, 3 H, 3-CH₃), 1.60-2.40 und 2.80-3.00 (5 m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.09 und 4.33 (2 d, 1 H, *J* = 1.1 Hz, 2-H), 5.00-5.20 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.75-5.87 (m, 1 H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 21.2, 21.4 (2 t, C-5), 23.9, 24.4 (2 q, 3-CH₃), 33.4, 36.4 (2 t, C-4, C-6), 44.8, 45.0 (2 s, C-3), 63.3 (d, C-2), 114.2, 114.7 (2 t, CH=CH₂), 142.2, 142.4 (2 d, CH=CH₂), 202.9, 203.1 (2 s, C-1).

Da die Massenspektren der beiden im Verhältnis von ca. 1:1.2 (lt. NMR-Integration) erhaltenen Diastereomeren sich nicht wesentlich unterscheiden, wird hier nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 216 (2)/218 (2) [M⁺], 201 (1)/203 (1) [M⁺ - CH₃], 173 (0.5), 161 (1), 137 (86) [M⁺ - Br], 119 (5) [M⁺ - Br - CO], 109 (15), 95 (25) [M⁺ - Br - C₃H₆], 83 (98) [H₂Br⁺], 81 (100) [Br⁺ u./o. H₂Br⁺], 79 (36) [Br⁺], 67 (41) [M⁺ - Br - CO - C₃H₆], 55 (30), 41 (32).

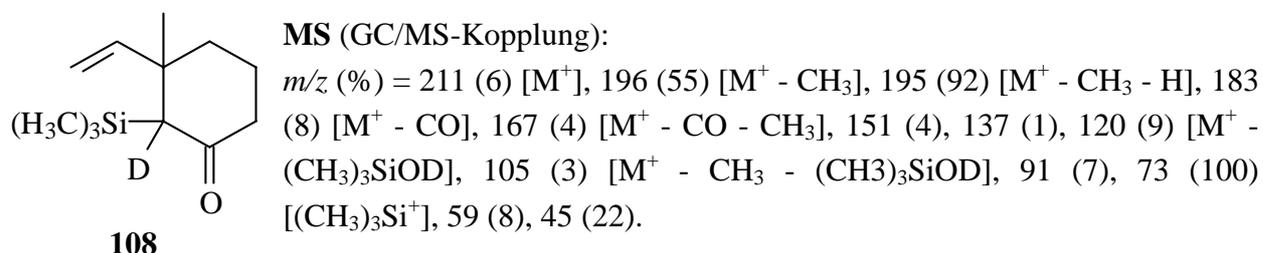
CH-Analyse:

C ₉ H ₁₃ OBr	ber.:	C 49.79%	H 6.04%
	gef.:	C 49.78%	H 6.28%

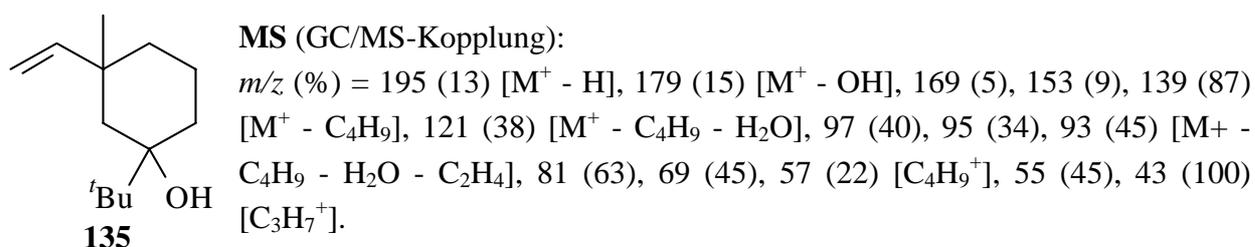
6.3 Darstellung aliphatischer metallierbarer C-Ring-Vorläufer

6.3.1 Vorversuch zur Untersuchung der Wanderungstendenz der Silylgruppe α -ständig lithiiertes Silylenolether

Eine Lösung von 0.21 g (1.00 mmol) **9** in 1 ml trockenem Tetrahydropyran wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß auf -78°C gekühlt und mit 0.73 ml einer 1.5 M Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan versetzt. Man ließ 10 min rühren, erwärmte für 30 min auf -10°C und kühlte wieder auf -78°C (alternativ wurde 3 h bei -78°C gerührt). Nachdem 0.18 ml Deuteriumoxid zugetropft worden waren, erwärmte man auf Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Kieselgel filtriert. Die Untersuchung erfolgte durch GC/MS-Kopplung.



In geringeren Mengen wahrscheinlich gemacht werden konnte die Verbindung **135**, die durch *tert*-Butyllithium-induzierte Desilylierung mit folgender Carbonyladdition eines weiteren Äquivalents *tert*-Butyllithium entstanden ist.



6.3.2 Halogenierte C-Ring-Vorläufer

6.3.2.1 Synthese von 2-Brom-1-methoxy-3-methyl-3-vinylcyclohex-1-en (109)

10 ml (10 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in abs. Tetrahydrofuran wurden auf -10°C gekühlt und mit 969 mg (5.09 mmol) Kupfer(I)-iodid versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die dunkle Lösung wurde auf -78°C gekühlt, und 1.00 g (5.29 mmol) 2-Brom-3-methylcyclohex-2-en-1-on (**87**) wurden tropfenweise über 30 min zugegeben. Man ließ 2.5 h rühren und gab 2.74 ml (25.00 mmol) Methyltriflat zu. Es wurde weitere 2 h gerührt,

dann 10 ml DMPU und weitere 2.26 ml (20.62 mmol) Methyltriflat zugegeben und über Nacht auftauend gerührt.

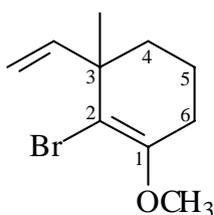
Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Man extrahierte fünfmal mit je 30 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether 5:1) erhielt man **109** als farbloses Öl, das sich bei Licht und Raumtemperatur schnell dunkel färbte.

Ausbeute: 0.78 g (3.37 mmol, 64%) **109**

R_F-Wert: 0.55 (Petrolether/Diethylether 5:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3412 (w, br, OH), 3081 (w, CH_{Alken}), 2956, 2940 (s, CH), 1651 (s, C=C), 1453 (s, CH_{Def}), 1367 (s, CH_{Def}), 1217 (s, C-O-C), 1049 (m, C-O-C), 918 (s, CH_{Alken, Def}), 677 (m, C-Br).



109

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.25 (s, 3 H, 3-CH₃), 1.42-1.54 (m, 2 H, 4-H), 1.84-2.06 (m, 2 H, 5-H), 2.20-2.35 (m, 2 H, 6-H), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 4.97-5.18 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.81-6.02 (m, 1 H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.0 (t, C-5), 21.8 (q, 3-CH₃), 26.2 (t, C-6), 28.7 (t, C-4), 40.3 (s, C-3), 58.8 (q, OCH₃), 104.9 (s, C-2), 113.6 (t, CH=CH₂), 146.4 (d, CH=CH₂), 154.2 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 230 (16)/232 (15) [M⁺], 215 (100)/217 (97) [M⁺ - CH₃], 203 (12)/205 (13) [M⁺ - CH=CH₂], 189 (2)/187 (1) [M⁺ - CH₃ - CH=CH₂], 151 (21) [M⁺ - Br], 136 (10) [M⁺ - CH₃ - Br], 123 (5)/121 (4), 109 (7) [M⁺ - Br - CH₃ - CH=CH₂], 91 (19), 79 (17), 77 (17), 65 (6), 43 (8).

CH-Analyse:

C ₁₀ H ₁₅ OBr	ber.:	C 51.97%	H 6.54%
	gef.:	C 51.52%	H 6.40%

6.3.3 Zur Umsetzung mit Rieke-Magnesium

6.3.3.1 Darstellung von 2-Brom-1,1-ethyldioxy-3-methyl-3-vinylcyclohexan (111)

0.72 g (3.32 mmol) des α -Bromketons **86**, 0.37 ml (6.64 mmol) Ethylenglycol, 1.65 ml (9.95 mmol) Triethylorthoformiat wurden vermischt, mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 6 d bei Raumtemperatur gerührt.

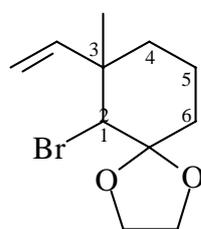
Das Reaktionsgemisch wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 9:1) getrennt. Man erhielt das Produkt **111** (chromatographisch nicht trennbares Diastereomerengemisch im Verhältnis von 1:1.25 laut GC) als zähes Öl.

Ausbeute: 0.74 g (2.84 mmol, 85%) **111**

R_f-Wert: 0.20 (Petrolether/Diethylether 9:1)

FT-IR (Film, Diastereomerengemisch):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3083 (w, CH_{Alken}), 2941, 2892 (s, CH), 1638 (m, C=C), 1455 (m, CH_{Def}), 1414 (w), 1375 (w, CH_{Def}), 1336 (s, CH_{Def}), 1264 (s, C-O-C), 1229 (m), 1192, 1141 (s), 1081, 1057, 1030 (s, C-O-C), 952, 915 (s, CH_{Alken, Def}), 892, 853 (w), 714 (s, CH_{Def}), 657 (m, CBr).



111

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 1.21 (s, 3 H, 3-CH₃), 1.40-1.98 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.88-4.26 (m, 5 H, O(CH₂)₂O, 2-H), 4.96-5.13 (m, 2 H, HC=CH₂), 5.82 (dd, 0.6 H, ³J_{cis} = 10.6 Hz, ³J_{trans} = 17.4 Hz, HC=CH₂) und 6.47 (dd, 0.4 H, ³J_{cis} = 11.1 Hz, ³J_{trans} = 17.7 Hz, HC=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 19.0 (q, 3-CH₃), 19.1 (t, C-5), 35.7, 35.8, 38.0 38.8 (4 t, C-4, C-6), 43.9 (s, C-3), 64.9, 65.0, 66.2 (3 t, O(CH₂)₂O), 68.1 und 69.6 (2 d, C-2), 108.4 (s, C-1), 112.2 und 113.0 (2 t, CH=CH₂), 141.8, 147.6 (2 d, CH=CH₂).

Da die Massenspektren der beiden Diastereomeren sich nicht signifikant unterscheiden, wird hier nur eines wiedergegeben.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 262 (<1)/260 (<1) [M⁺], 245 (2)/247 (1.5) [M⁺ - CH₃], 181 (42) [M⁺ - Br], 167 (6), 138 (4), 125 (50) [C₇H₉O₂⁺, aus Ketal], 113 (5), 99 (100) [C₅H₇O₂⁺, aus Ketal], 86 (42), 67 (9), 55 (23), 41 (15).

CH-Analyse:

$C_{11}H_{17}O_2Br$	ber.:	C 50.59%	H 6.56%
	gef.:	C 51.12%	H 6.67%

Exakte Masse (ESI-MS, ES+):

$C_{11}H_{17}O_2Br + Na^+$	ber.:	283.0310 amu / 285.0290 amu
	gef.:	283.0320 amu / 285.0300 amu

6.3.4 Zur direkten Deprotonierung

6.3.4.1 Darstellung von 1-Methoxy-3-methyl-3-vinylcyclohexen (117)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 10 ml (10 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran und 14 ml abs. Tetrahydrofuran auf $-15^{\circ}C$ gekühlt und mit 969 mg (5.9 mmol) Kupfer(I)-iodid versetzt. Man ließ 25 min rühren, kühlte auf $-78^{\circ}C$ und tropfte dann eine Lösung von 0.58 g (5.29 mmol) 3-Methylcyclohex-2-en-1-on in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Man ließ 2 h bei dieser Temperatur rühren, gab dann 4.63 ml (20.5 mmol) HMPTA und 2.25 ml (20.5 mmol) Methyltriflat zu und ließ über Nacht auftauend rühren.

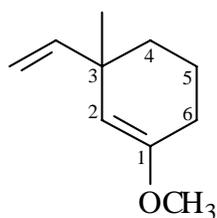
Zur Aufarbeitung gab man das Reaktionsgemisch in 400 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 250 ml Diethylether, schüttelte und trennte die Phasen. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 60 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether 10:1) erhielt man **117** als farbloses Öl.

Ausbeute: 235 mg (1.54 mmol, 33%) **117**

R_f -Wert: 0.73 (Petrolether/Diethylether 10:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3085, 3040 (w, CH_{Alken}), 2934 (s, CH), 2840 (m, OC-H), 1662 (s, C=CO), 1625 (w, C=C), 1452 (m, CH_{Def}), 1379 (m, CH_{Def}), 1261 (w), 1215, 1125, 1120, 1115 (s, COC), 1015 (m, $CH_{Alken, Def}$), 913 (s), 875 (m), 816 (s, $CH_{Alken, Def}$).



117

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.02 (s, 3 H, 3-CH₃), 1.18-2.14 (m, 6 H, C-4, C-5, C-6), 3.44 (s, 3 H, OCH₃), 4.20-4.50 (m, 1 H, 2-H), 4.77-4.96 (m, HC=CH₂), 5.59-5.93 (m, 1 H, HC=CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 19.0 (t, C-5), 25.7 (q, 3-CH₃), 25.7, 29.2 (2 t, C-4, C-6), 42.7 (s, C-3), 53.7 (q, OCH₃), 110.6 (t, CH=CH₂), 147.1 (d, CH=CH₂), 148.5 (d, C-2), 154.2 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

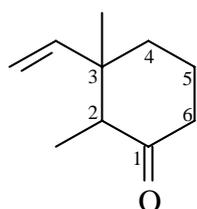
m/z (%) = 152 (10) [M⁺], 137 (100) [M⁺ - CH₃], 125 (16) [M⁺ - C₂H₃], 109 (13) [M⁺ - CH₃ - C₂H₄, RDA von M⁺ - CH₃], 105 (18), 93 (12), 91 (14), 79 (18) [M⁺ - CH₃ - C₂H₄ - CH₃OH], 77 (15), 65 (8), 45 (16), 41 (20).

Da nur eine geringe Menge der Verbindung **117** zur Verfügung stand, wurde anstelle einer CH-Analyse die exakte Masse bestimmt.

Exakte Masse (GC/MS-Kopplung):

C₁₀H₁₆O ber.: 152,12012 amu
gef.: 152,11805 amu

Als Nebenprodukte konnten in geringen Mengen die diastereoisomeren Produkte der mit der *O*-Alkylierung konkurrierenden *C*-Alkylierung des intermediären Enolats durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Massenspektren wird hier nur eines aufgeführt.



136

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 152 (18) [M⁺], 137 (40) [M⁺ - CH₃], 123 (9), 110 (23) [M⁺ - CH₃ - C₂H₃], 97 (17), 95 (16) [110 - CH₃], 81 (100) [C₅H₅O⁺, RDA von M⁺ - CH₃ - C₂H₃ - H], 67 (38) [C₄H₃O⁺], 55 (30), 41 (43).

7 Verknüpfung von A- und C-Ring durch Addition nucleophiler C-Ring-Vorläufer

7.1 Untersuchungen zur A-C-Kupplung durch Aldol-Typ-Reaktionen

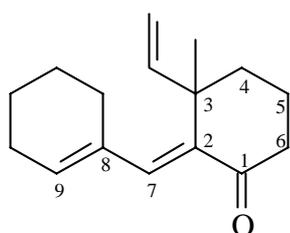
7.1.1 Modellversuche

7.1.1.1 Addition eines Lithiumenolats als C-Ring an das A-Ring-Modell 79

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 50 mg (0.39 mmol) der A-Ring-Modellverbindung **79** in 2.5 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt und mit 0.25 ml (0.39 mmol) einer 20%igen (1.5915 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt und 45 min bei dieser Temperatur gerührt.

Ebenfalls unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 409 mg (1.95 mmol) des Trimethylsilylenolethers **9** in 6 ml abs. Diethylether bei Raumtemperatur mit 1.22 ml (1.95 mmol) einer 1.6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether versetzt und 90 min gerührt. Dann wurde diese Lösung auf -78°C abgekühlt und mit der ersten Lösung vereinigt. Man ließ noch 2 h bei dieser Temperatur, dann über Nacht auftauend rühren.

Zur Aufarbeitung gab man 3 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zu, verdünnte mit 75 ml Diethylether, trennte die Phasen und engte ein. Die Untersuchung des Rohproduktes durch GC/MS-Kopplung zeigte nur geringen Umsatz an. Ein zweifach eliminiertes Kupplungsprodukt von A- und C-Ring ((2-Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-3-methyl-3-vinylcyclohexanon, **92**) konnte massenspektrometrisch wahrscheinlich gemacht werden, das jedoch nur zu 7% laut GC im Rohprodukt enthalten war.



92

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 230 (24) $[\text{M}^+]$, 215 (100) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 187 (31) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4, \text{RDA}]$, 159 (10) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - 2 \text{C}_2\text{H}_4]$, 133 (8) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_9 \text{ (A-Ring) - H}]$, 121 (5), 105 (5) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_9 - \text{C}_2\text{H}_4]$, 93 (16), 79 (11), 55 (7) $[\text{C}_4\text{H}_7^+]$, 41 (10) $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$.

7.1.1.2 Addition eines Ammoniumenolats als C-Ring an das A-Ring-Modell 79

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 200 mg (1.56 mmol) der A-Ring-Modellverbindung **79** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt, mit 0.98 ml (1.56 mmol) einer 20%igen (1.59 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt und 45 min bei dieser Temperatur gerührt.

Dann gab man eine Lösung von 1.64 g (7.79 mmol) des Trimethylsilylenolethers **9** in 18 ml abs. Tetrahydrofuran zu, ließ weitere 5 min rühren und versetzte dann mit 0.80 g (8.60 mmol) wasserfreiem Tetramethylammoniumfluorid.

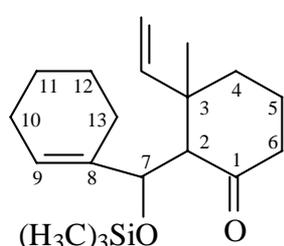
Man ließ 60 min bei -78°C und dann 2 h auftauend rühren. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 40 ml Diethylether verdünnt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das so erhaltene Rohprodukt durch zweifache Flashchromatographie (zuerst Petrolether/Diethylether 5:1, dann Petrolether/Diethylether 19:1). Man erhielt als Produkt 2-[Cyclohex-1-en-1-yl][(trimethylsilyl)oxy]methyl]-3-methyl-3-vinylcyclohexanon (**93**), das sich von der erwünschten Verbindung durch Eliminierung des tertiären Alkohols an C-8 unterschied, als farbloses bis schwach gelbes Öl.

Ausbeute: 261 mg (0.78 mmol, 50%) **93**

R_f-Wert: 0.27 (Petrolether/Diethylether 5:1)

FT-IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3082 (w, CH_{Alken}), 2933, 2859 (s, CH), 1691 (s, C=O), 1616 (m, C=C), 1450 (m, CH_{Def}), 1375 (w, CH_{Def}), 1251 (s, C-O), 1203 (m), 1097 (s, C-O), 1049 (s), 1021, 1002 (m), 911 (s, $\text{CH}_{\text{Alken, Def}}$), 839 (s), 754 (m, $\text{CH}_{\text{Alken, Def}}$).



93

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.06 (q, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (q, 3 H, 3- CH_3), 1.19-1.84 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 11-H, 12-H), 2.00-3.00 (m, 8 H, 2-H, 6-H, 7-H, 10-H, 13-H), 5.14 (m, 3 H, 9-H, 3- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.74 (dd, 1 H, $^3J_{\text{cis}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.4$ Hz, 3- $\text{CH}=\text{CH}_2$).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 2.4 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.9, 22.9, 24.0, 27.5 (4 d, C-4, C-5, C-11, C-12), 25.3 (q, 3- CH_3), 35.2, 38.4 (2 d, C-10, C-13), 39.6 (s, C-3), 39.8 (t, C-6), 50.9 (d, C-2), 74.7 (d, C-7), 112.6 (t, 3- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.0 (s, C-8), 142.4, 145.7 (2 d, C-9, 3- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 201.6 (s, C-1).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 320 (9) [M^+], 305 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 292 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ (RDA)], 277 (11) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4$ (RDA) od. CO], 263 (29), 252 (11), 237 (14) [$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}^+$, Verlust des A-Rings], 209 (13) [237 - CO], 196 (13), 182 (18) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{OSi}^+$, Verlust des C-Rings], 169 (12), 145 (8), 117 (10), 91 (24), 75 (43), 73 (100) [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$], 55 (8) [C_4H_7^+], 41 (14) [C_3H_5^+].

Da die Verbindung **93** sich sehr schnell zu einem komplexen Produktgemisch zersetzte, gelang es nicht, eine korrekte CH-Analyse zu erhalten. Daher wurde aus dem teilweise zersetzten Produktgemisch die exakte Masse von **93** bestimmt.

Exakte Masse (ESI-MS, ES+):

$C_{19}H_{32}O_2Si + Na^+$ ber.: 343.2069 amu
 gef.: 343.2098 amu

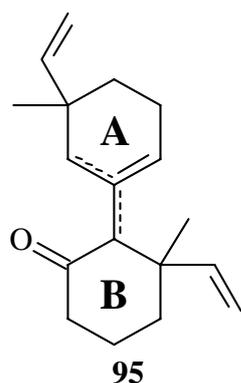
7.1.1.3 Versuch zur Verknüpfung von A-Ring-Modellverbindung 79 mit dem C-Ring 9 durch Mukaiyama-Aldoladdition

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 50 mg (0.39 mmol) der A-Ring-Modellverbindung **79** in 2.5 ml abs. Tetrahydrofuran auf $-78^\circ C$ gekühlt und mit 0.25 ml (0.39 mmol) einer 20%igen (1.5915 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt und 45 min bei dieser Temperatur gerührt.

Immer noch bei $-78^\circ C$ wurde langsam eine Lösung von 409 mg (1.95 mmol) des Trimethylsilylenoethers **9** in 4.5 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Danach gab man unter starkem Rühren über 15 min 1.95 ml (1.95 mmol) einer 1 M Lösung von Titan(IV)-chlorid in Dichlormethan zu. Da eine gaschromatographische Umsatzkontrolle nach zweistündigem Rühren bei $-78^\circ C$ kein Produkt erkennen ließ, wurde über Nacht auftauend gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Diethylether gegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die Untersuchung des so erhaltenen Rohprodukts durch GC/MS-Kopplung zeigte, daß nicht das erwünschte Produkt entstanden war, sondern eine *Mukaiyama*-Aldolkondensation des C-Rings **9** mit dem Desilylierungsprodukt von sich selbst. Für die Desilylierung, die durch die Eliminierung von Wasser aus dem Addukt autokatalytisch abläuft, sind wahrscheinlich unvermeidbare Spuren von Salzsäure in der Titan(IV)-chlorid-Lösung verantwortlich. Spuren eines Addukts mit der A-Ring-Modellverbindung **79** konnten nicht nachgewiesen werden.

Das C-Ring-Dimer 5',6-Dimethyl-5',6-divinyl-1,1'-bi(cyclohexan)-1-en-2-on (**95**), das als Isomeregemisch vorlag, wurde durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich gemacht. Da sich die Massenspektren der Isomeren nicht nennenswert unterscheiden, wird hier nur eines aufgeführt.



MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 258 (19) [M^+], 243 (23) [$M^+ - CH_3$], 229 (18) [$M^+ - H - CO$], 215 (6) [$M^+ - CH_3 - CO$ oder C_2H_4], 190 (14) [$C_{13}H_{18}O^+$, RDA], 189 (15) [$C_{13}H_{17}O^+$, RDA - H], 176 (63) [$C_{12}H_{16}O^+$], 161 (23) [$C_{11}H_{13}O^+$], 133 (47) [$C_{10}H_{13}^+$], 121 (100) [$C_9H_{13}^+$, A-Ring], 120 (83) [$C_9H_{12}^+$, A-Ring - H], 105 (62) [$C_8H_9^+$, A-Ring - H - CH_3], 93 (54) [A-Ring - C_2H_4], 91 (45), 81 (31), 79 (49), 77 (23), 67 (24) [$C_5H_8^+$, RDA], 55 (21) [$C_4H_7^+$], 41 (32) [$C_3H_5^+$].

7.1.1.4 Samarium(II)-iodid-vermittelte Aldoladdition des Bromketons **86** an die A-Ring-Modellverbindung **79**

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 100 mg (0.78 mmol) der A-Ring-Modellverbindung **79** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran auf $-78^\circ C$ gekühlt und mit 0.49 ml (0.78 mmol) einer 20%igen (1.59 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt und 45 min bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wurden – ebenfalls unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß – 170 mg (0.78 mmol) des α -Bromketons **86** als C-Ring bei $0^\circ C$ zu einer 0.1 M Lösung von Samarium(II)-iodid in Tetrahydrofuran gegeben und gerührt, bis nach ca. 2 min die tiefblaue Farbe des zweiwertigen Samariums vollständig nach gelbbraun umgeschlagen war. Diese Lösung wurde zu der Lösung des chelatisierten A-Rings gegeben. Man ließ 2 h auftauend rühren.

Die Untersuchung einer Probe des Reaktionsgemisches durch GC/MS-Kopplung ergab, daß es zu 95% aus nicht umgesetzten Edukten und dem Dehalogenierungsprodukt des C-Rings **86** bestand. Lediglich zu 5% war ein Kupplungsprodukt von A- und C-Ring enthalten, das massenspektrometrisch als das zweifache Eliminierungsprodukt **92** der gewünschten Verbindung wahrscheinlich gemacht werden konnte, das bereits in Kap. 7.1.1.1 beschrieben wurde. Daher ließ man noch 72 h bei Raumtemperatur rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 10 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung und 20 ml Diethylether gegeben und geschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt bestand laut GC/MS-Kopplung neben dem dehalogenierten C-Ring-Vorläufer aus einer Vielzahl von größtenteils nicht identifizierbaren Produkten in geringen Mengen. Mehrere Isomeren eines dehalogenierten dimeren C-Rings, lt. Massenspektrum identisch mit **95** (s. vorheriges Kapitel), wurden wahrscheinlich gemacht. Eine Trennung war nicht möglich.

Die intermediär wahrscheinlich gemachte Verbindung **92** ist bereits in Kap. 7.1.1.1 beschrieben worden. Das C-Ring-Dimer **95** wurde im vorherigen Kapitel beschrieben.

7.1.2 Addition eines Ammoniumenolats als C-Ring an den A-Ring 67

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 70 mg (0.36 mmol) des A-Rings **67** in 3.5 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt und mit 0.23 ml (0.36 mmol) einer 20%igen (1.5915 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man ließ 45 min bei dieser Temperatur rühren und tropfte dann langsam eine Lösung von 0.27 g (1.81 mmol) des Trimethylsilylenolethers **9** dazu.

Dann wurden 0.16 g (1.72 mmol) wasserfreies Tetramethylammoniumfluorid zugegeben, 30 min bei -78°C gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Nach 80 min wurde wieder auf -78°C gekühlt, man gab 7.5 ml (8.51 mmol) einer 20%igen (1.89 M) Lösung von Phosgen in Toluol zu und ließ über Nacht auftauend rühren.

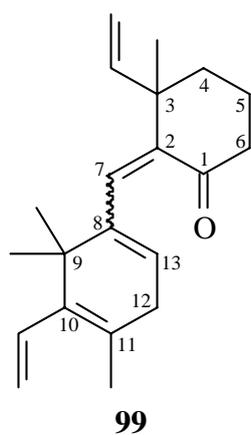
Zur Aufarbeitung wurde portionsweise mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und mit 10 ml Diethylether verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Petrolether/Diethylether 10:1) gereinigt. Man erhielt das zweifach eliminierte Produkt 3-Methyl-2-[(4,6,6-trimethyl-5-vinylcyclohexa-1,4-dien-1-yl)methylene]-3-vinylcyclohexanon (**99**) als nicht trennbares 1:1-Gemisch der geometrischen Isomeren in Form eines gelblichen Öls.

Ausbeute: 65 mg (0.22 mmol, 61%) **99**

R_F-Wert: 0.41 (Petrolether/Ether 10:1)

FT-IR (Film, Gemisch geometrischer Isomeren):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3082 (w, CH_{Alken}), 2950, 2932, 2890 (s, CH), 1713, 1700 (s, C=O), 1638 (m, C=C), 1455 (s, CH_{Def}), 1377 (m, CH_{Def}), 1290 (w), 1227 (m), 1075 (m), 1000 (s, $\text{CH}_{\text{Alken, Def}}$), 842, 806 (w, $\text{CH}_{\text{Alken, Def}}$).



99

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, Gemisch geometrischer Isomeren):

δ (ppm) = 0.85-1.30 (m, 6 H, 11- CH_3 , 3- CH_3), überlagert von 1.06 (s, 6 H, 9- CH_3), 1.53-1.91, 2.15-2.49 (2 m, 8 H, 4-H, 5-H, 6-H, 12-H), 4.08-5.32, 5.57 - 6.27 (2 m, 8 H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$, 7-H, 13-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, Gemisch geometrischer Isomeren):

δ (ppm) = 17.9 (q, 11- CH_3), 21.0 (q, 3- CH_3), 23.1 (t, C-5), 24.0 (q, 9- CH_3), 27.2, 36.2, 36.5 (3 d, C-4, C-6, C-12), 40.8, 41.4 (2 s, C-3, C-9), 97.9, 133.2, 143.9, 158.9 (4 s, C-2, C-8, C-10, C-11), 112.8, 118.8 (2 t, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.0, 135.2, 145.8, 145.8 (4 d, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$, C-7, C-13), 211.3

(s, C-1).

Da sich die Massenspektren der geometrischen Isomeren nahezu identisch sind, wird hier nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 296 (9) [M^+], 281 (2) [$M^+ - CH_3$], 253 (1) [$M^+ - CH_3 - C_2H_4$ od. CO], 225 (1) [$M^+ - CH_3 - C_2H_4$ od. CO - C_2H_4], 174 (100) [$M^+ - C_9H_{14}$, elektrocyclischer Ringschluß gefolgt von RDA], 159 (81) [$C_{12}H_{11}O^+$, $M^+ - C_9H_{14} - CH_3$], 147 (4) [$C_{11}H_{15}^+$, A-Ring], 105 (3), 91 (6), 77 (3), 41 (4).

Da diese Verbindung sehr wenig haltbar war und rasch zerfiel, konnte keine korrekte CH-Analyse erhalten werden. Daher wurde die exakte Masse von **99** bestimmt.

Exakte Masse (ESI-MS, ES+):

$C_{21}H_{28}O + H^+$	ber.:	297.2218 amu
	gef.:	297.2225 amu

7.2 A-C-Kupplung durch Addition eines lithiierten aromatischen C-Ring-Vorläufers

7.2.1 Synthese von (1*S*,1'*S*)- und (1*R*, 1'*R*)-1-[1'-Hydroxy-(2-vinyl-phenyl)-methyl]-2,2,4-trimethyl-3-vinyl-cyclohex-3-en-1-ol (103)

Eine Lösung von 236 mg (1.29 mmol) 2-Bromstyrol (**101**) in 3.5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei $-78^\circ C$ unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß über 10 min mit 0.884 ml (1.29 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt.

Eine Lösung von 50 mg (258 μ mol) des Diens **67** in 2.5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei $-78^\circ C$ unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß mit 0.162 ml (258 μ mol) einer 20%igen (1.89 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt.

Die beiden Lösungen wurden zusammengegeben und noch 2 h bei $-78^\circ C$, dann auftauend über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung gab man 3 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zu, ließ 3 h rühren und verdünnte mit 75 ml Diethylether. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 5:1) gereinigt und fiel als weißer Feststoff an.

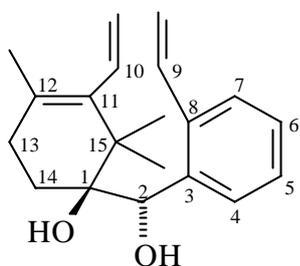
Ausbeute: 64 mg (215 μ mol, 83%) **103**

R_f -Wert: 0.20 (Petrolether/Diethylether 5:1)

Smp.: 96-99° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3391 (s, br, OH), 3076 (w, CH_{Vinyl} u. CH_{Ar}), 2966, 2925 (s, CH), 1624 (m, C=C), 1464 (s, C=C_{Ar} u. CH_{Def}), 1376 (s, C(CH₃)₂ u. OH_{Def}), 1080 (w, C-OH), 1006 (s, C-OH), 915 (s, CH_{Vinyl}), 768 (m, CH_{Ar}, 1,2-disubst., Def).



+ Enantiomer
103

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 1.17, 1.23 (2 s, je 3 H, 15-CH₃), 1.39 (t, 2 H, ³*J* = 6.9 Hz, 13-H), 1.55-1.74 (m, überlagert, 1 H, 14-H), 1.64 (s, 3 H, 12-CH₃), 1.83-1.99 (m, 1 H, 14-H), 2.68, 2.88 (2 s, br, 1-OH u. 2-OH), 4.96 (dd, 1 H, ²*J* = 2.6 Hz, ³*J*_{trans} = 17.7 Hz, 11-CH=CH₂), 5.21 (s, br, 1 H, 2-H), 5.30 (m, 2 H, 11-CH=CH₂), 5.59 (dd, 1 H, ²*J* = 1.3 Hz, ³*J*_{trans} = 17.4 Hz, 8-CH=CH₂), 6.20 (m_c, 1 H, ²*J* = 1.3 Hz, ³*J*_{cis} = 11.1 Hz, 8-CH=CH₂), 7.02 (m_c, 1 H, ³*J*_{cis} = 11.4 Hz, ³*J*_{trans} = 16.8 Hz, ⁴*J* = 5.7 Hz, 8-CH=CH₂), 7.25 (m, überlagert, 1 H, 6-H), 7.28 (m_c, 1 H, ³*J* = 7.2 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 4-H), 7.42 (dd, 1 H, ³*J* = 7.2 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 5-H), 7.62 (m_c, 1 H, ⁴*J* = 5.7 Hz, 7-H)

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 21.1 (q, 12-CH₃), 23.4, 24.4 (2 q, 15-CH₃), 27.8, 28.5 (2 t, C-13, C-14), 43.4 (s, C-15), 70.5 (d, C-2), 76.3 (s, C-1), 116.9, 118.9 (2 t, je CH=CH₂), 126.2, 127.8, 127.9, 127.9, 134.7, 135.7 (6 d, C-4, C-5, C-6, C-7, 2 CH=CH₂), 136.9, 137.7, 140.1 (3 s, C-3, C-8, C-11).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 299 (0.5) [M⁺ + H], 280 (1) [M⁺ - H₂O], 265 (2) [M⁺ - H₂O - CH₃], 237 (2) [M⁺ - H₂O - CH₃ - C₂H₄], 209 (1), 181 (1), 165 (52) [C₁₁H₁₇O⁺, Diolspaltung], 134 (47) [C₉H₉O⁺, RDA - C₂H₂O o. Diolspaltung + H], 123 (85) [C₉H₁₅⁺, RDA + H], 107 (100) [C₈H₁₁⁺, RDA - CH₃], 93 (23), 91 (35) [C₇H₇⁺], 79 (34), 77 (26) [C₆H₅⁺], 55 (8), 43 (81) [C₂H₃O⁺].

CH-Analyse:

C ₂₀ H ₂₆ O ₂	ber.:	C 80.50%	H 8.78%
	gef.:	C 80.64%	H 9.05%

Exakte Masse (ESI-MS, ES⁺):

C ₂₀ H ₂₆ O ₂ + Na ⁺	ber.:	321.1830 amu
	gef.:	321.1827 amu

7.2.2 Schutz des Diols **103** als (5*S*,4*S*)- und (4*R*,5*R*)-6,6,8-Trimethyl-7-vinyl-4-(2-vinylphenyl)-1,3-dioxa-spiro[4.5]dec-7-en-2-on (**104**)

44 mg (148 μmol) des Diols **103** wurden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 0.87 ml (10.75 mmol) Pyridin und 1.82 ml (3.44 mmol) einer 20%igen (1.89 M) Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man ließ über Nacht auftauend rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 40 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und intensiv geschüttelt. Man extrahierte dreimal mit je 50 ml Dichlormethan, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Diethylether 9:1) gereinigt. Man erhielt **104** als weißen Feststoff.

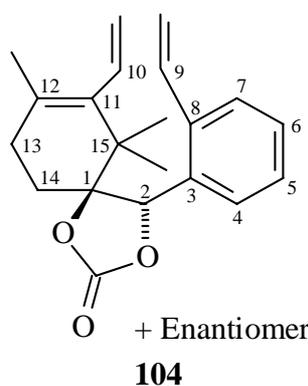
Ausbeute: 32 mg (99 μmol , 67%) **104**

R_f-Wert: 0.19 (Petrolether/Diethylether 9:1)

Smp.: 79-80° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3090 (w, $\text{CH}_{\text{Vinyl, Ar}}$), 2978, 2920 (s, CH), 1801 (vs, C=O), 1625 (w, C=C), 1464 (m, CH_{Def}), 1272 (m), 1227, 1176 (s, C-O_{Ester}), 1046 (vs, C-O_{Def}), 920 (s, $\text{CH}=\text{CH}_{2,\text{Def}}$), 770 (s, CH_{Ar} , 1,2-disubst., Def).



¹H-NMR (Aceton-*d*₆):

δ (ppm) = 1.16, 1.22 (2 s, je 3 H, 15- CH_3), 1.50 (m, 2 H, 13-H), 1.55 (s, 3 H, 12- CH_3), 1.66 (m, 1 H, 14-H), 2.00 (m_c, 1 H, 14-H), 5.01 (dd, 1 H, $^2J = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.4$ Hz, 11- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33 (dd überlagert mit dd, 2 H, $^2J = 0.8$ Hz, $^2J = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 11.3$ Hz, 11- $\text{CH}=\text{CH}_2$, 8- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.67 (dd, 1 H, $^2J = 1.2$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, 8- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.04 (s, 1 H, 2-H), 6.22 (dd, 1 H, $^3J_{\text{cis}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.4$ Hz, 11- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (dd, 1 H, $^3J_{\text{cis}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, 8- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.23 (m, 1 H, 4-H), 7.41 (m_c, 2 H, 5-H, 6-H), 7.54 (m,

1 H, 7-H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆):

δ (ppm) = 21.1 (q, 12- CH_3), 23.0, 23.2 (2 q, 15- CH_3), 25.7 (t, C-14), 29.0 (t, C-13), 43.1 (s, C-15), 79.5 (d, C-2), 90.3 (s, C-1), 118.4 (t, 8- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.1 (t, 11- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.7 (d, C-7), 128.0 (d, C-4), 128.9 (d, C-5), 129.3 (s, C-12), 130.2 (d, C-6), 133.9 (s, C-3), 134.5 (d, 8- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.6 (d, 11- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.3 (s, C-11), 138.2 (s, C-8), 155.2 (s, C=O).

NOESY-Experimente (Aceton- d_6):

$\delta_{\text{Einstrahlung}}/\text{ppm}$	$\delta_{\text{NOE}}/\text{ppm}$
1.16 (15-CH ₃)	1.66 (14-H), 5.01 (11-CH=CH ₂ , schwach), 6.04 (2-H, stark), 6.22 (11-CH=CH ₂ , stark)
1.22 (15-CH ₃)	1.50 (13-H), 5.01 (11-CH=CH ₂ , schwach), 5.33 (11-CH=CH ₂ oder 8-CH=CH ₂ , schwach), 6.04 (2-H, stark), 6.22 (11-CH=CH ₂ , stark), 7.05 (8-CH=CH ₂ , stark)
1.55 (12-CH ₃)	2.00 (14-H, stark), 5.01 (11-CH=CH ₂ , stark), 5.33 (11-CH=CH ₂ oder 8-CH=CH ₂), 5.67 (8-CH=CH ₂ , schwach), 6.04 (2-H, sehr schwach), 6.22 (11-CH=CH ₂), 7.05 (8-CH=CH ₂), 7.23 (4-H, schwach)
6.04 (2-H)	1.16 (15-CH ₃), 1.22 (15-CH ₃), 7.05 (8-CH=CH ₂)

ROESY-Experimente (Aceton- d_6):

$\delta_{\text{Einstrahlung}}/\text{ppm}$	$\delta_{\text{NOE}}/\text{ppm}$
1.16 (15-CH ₃)	1.22 (15-CH ₃ , stark), 1.55 (12-CH ₃ , schwach), 2.00 (14-H, sehr schwach), 5.33 (11-CH=CH ₂ oder 8-CH=CH ₂ , sehr schwach), 6.04 (2-H, sehr schwach), 7.41 (5-H oder 6-H, sehr schwach)
1.22 (15-CH ₃)	1.16 (15-CH ₃ , stark), 1.50 (13-H, sehr schwach), 1.55 (12-CH ₃ , sehr schwach), 6.04 (2-H, sehr schwach)
1.55 (12-CH ₃)	1.16 (15-CH ₃ , schwach), 1.22 (15-CH ₃ , stark), 2.00 (14-H, stark), 5.01 (11-CH=CH ₂ , stark), 5.33 (11-CH=CH ₂ oder 8-CH=CH ₂), 5.67 (8-CH=CH ₂ , schwach), 7.23, 7.41, 7.54 (4-H - 7-H, schwach)
6.04 (2-H)	1.16, 1.22 (15-CH ₃), 1.55 (12-CH ₃), 2.00 (14-H, schwach), 5.33 (11-CH=CH ₂ oder 8-CH=CH ₂ , schwach), 5.67 (8-CH=CH ₂), 6.22 (11-CH=CH ₂ , stark), 7.05 (8-CH=CH ₂ , sehr stark), 7.23 (4-H, stark)

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 324 (2) [M⁺], 309 (1) [M⁺ - CH₃], 280 (3) [M⁺ - CO₂], 265 (3) [M⁺ - CO₂ - CH₃], 237 (6) [M⁺ - CO₂ - CH₃ - C₂H₄], 225 (4), 197 (8), 181 (5), 165 (3) [C₁₁H₁₇O⁺, CO₂-Verlust, α -Spaltung], 135 (7), 122 (21) [C₉H₁₄⁺, RDA], 117 (26), 115 (26) [C₉H₇⁺, RDA - CO₂ - CH₃ - CO], 107 (100) [C₈H₁₁⁺, RDA - CH₃], 105 (17), 93 (16), 91 (22) [C₇H₇⁺], 79 (12), 77 (10) [C₆H₅⁺], 55 (5), 41 (7) [C₃H₅⁺].

CH-Analyse:

C₂₁H₂₄O₃ ber.: C 77.75% H 7.46%
gef.: C 77.41% H 7.78%

Exakte Masse (ESI-MS, ES⁺):

C₂₁H₂₄O₃ + NH₄⁺ ber.: 342.2069 amu
gef.: 342.2071 amu

7.2.3 Ein-Topf-Synthese von **104**

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 1.18 g (6.45 mmol) *ortho*-Bromstyrol (**101**) gelöst in 17.5 ml abs. Tetrahydrofuran bei -78°C über 10 min mit 4.42 ml (6.45 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und 3 h bei -78°C gerührt.

Ebenfalls unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurden 250 mg (1.29 mmol) des Dien-Aldehyds **67** in 7.5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 0.81 ml (1.29 mmol) einer 20%igen (1.59 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man ließ 1 h bei -78°C rühren.

Dann gab man die erste Lösung auf einmal zur zweiten und ließ noch 2 h bei -78°C , dann über Nacht auftauend rühren. Zur Einführung des cyclischen Carbonats wurde das Reaktionsgemisch wieder auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 17.1 ml (32.3 mmol) einer 20%igen Lösung (1.89 M) von Phosgen in Toluol versetzt. Man ließ ca. 2 h auftauend rühren, bis etwa 0°C erreicht waren, und hydrolysierte durch portionsweise Zugabe von 65 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Es wurde 10 min gerührt, dann mit 65 ml Diethylether verdünnt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch (Petrolether/Ether 10:1, 2% *N,N*-Dimethylethylamin-Zusatz) gereinigt. Man erhielt **104** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 250 mg (772 μmol , 60% über zwei Stufen) **104**

Die physikalischen und spektroskopischen Daten von **104** wurden bereits in Kap. 7.2.2 beschrieben.

7.3 Versuche zur A-C-Kupplung durch Addition lithierter Alkene als C-Ring-Vorläufer

7.3.1 Versuch zur Addition eines durch Halogen-Metall-Austausch lithierten Alkens als C-Ring

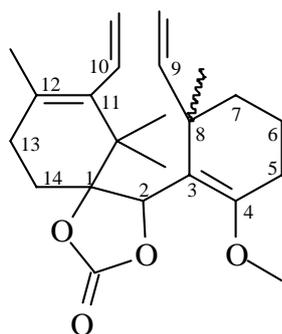
200 mg (1.03 mmol) des A-Rings **67** wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 0.65 ml (1.03 mmol) einer 20%igen (1.59 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man ließ 45 min bei dieser Temperatur rühren.

Eine Lösung von 0.89 g (3.86 mmol) des bromierten Enolethers **109** in 11 ml abs. Tetrahydrofuran wurde auf -78°C gekühlt, mit 2.42 ml (3.86 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde sie mit der anderen Lösung vereinigt und 2 h bei -78°C gerührt. Da eine Umsatzkontrolle durch GC/MS-Kopplung nur Spuren von Produkt **113** wahrscheinlich machen ließ, wurde noch 9.5 h auftauend gerührt.

Dann tropfte man langsam bei -78°C 13.6 ml (20.00 mmol) einer 20%igen (1.89 M) Lösung von Phosgen in Toluol zu und ließ über Nacht auftauend rühren.

Zur Aufarbeitung gab man das Reaktionsgemisch vorsichtig in 15 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml Diethylether. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige noch dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte am Rotationsverdampfer ein.

Die Analyse des so erhaltenen Rohprodukts durch GC/MS-Kopplung ließ nur eine Spur des Addukts 4-(2-Methoxy-6-methyl-6-vinylcyclohex-1-en-1-yl)-6,6,8-trimethyl-7-vinyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-on (**113**) wahrscheinlich machen. Da ein sehr komplexes Gemisch von nicht identifizierbaren Produkten vorlag, ließ sich **113** nicht isolieren.

**113**

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 372 (0.4) [M^+], 278 (3), 220 (1.2) [$\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O} - \text{H}$, Verlust des C-Rings], 207 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O} - \text{CO}_2$], 175 (1.8), 163 (3), 145 (5.3), 122 (28) [$\text{C}_9\text{H}_{14}^+$, RDA des A-Rings], 107 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{11}^+$, RDA - CH_3], 87 (63), 85 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O} - \text{CO}_2 - \text{C}_9\text{H}_{14}$ (RDA)], 71 (51), 55 (36) [C_4H_7^+], 45 (34), 41 (19) [C_3H_5^+].

7.3.2 Versuch zur Addition eines durch Deprotonierung lithiierten Alkens als C-Ring

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 50.0 mg (0.26 mmol) des A-Rings **67** in 2.5 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt und mit 0.16 ml (0.26 mmol) einer 20%igen (1.59 M) Lösung von *tert*-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man ließ mindestens 45 min rühren.

Parallel dazu wurde eine Lösung von 122.0 mg (0.98 mmol) des Enolethers **117** in 4 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt und mit 0.65 ml (0.98 mmol) einer 1.5 M Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan versetzt und ebenso 45 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde das Kühlbad entfernt und die Lösung für 2-3 min auf 0°C erwärmt, wobei sie sich tiefrot färbte, und schließlich wieder auf -78°C abgekühlt. Die Lösungen wurden vereinigt und 135 min lang auftauend gerührt, woraus eine gelbliche Lösung resultierte.

Zum Schluß kühlte man das Reaktionsgemisch wieder auf -78°C ab und versetzte tropfenweise mit 10.60 ml (20.00 mmol) einer 20%igen (1.89 M) Lösung von Phosgen in Toluol und ließ dann über Nacht auftauend rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch portionsweise mit 40 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und mit 150 ml Diethylether verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im

Vakuum wurde das dunkle Rohprodukt durch GC/MS-Kopplung analysiert. Das gewünschte Produkt konnte wahrscheinlich gemacht werden, war allerdings laut GC zu lediglich 4% in einem sehr komplexen, größtenteils nicht identifizierbaren Gemisch enthalten. Es konnte nicht isoliert werden.

Das Massenspektrum von **113** wurde bereits im vorherigen Kapitel aufgeführt.

8 Versuche zur Ringschlußmetathese von **104** zum Taxangerüst **125**

8.1 Allgemeine Versuchsdurchführung

Alle Reaktionen wurden unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit durchgeführt. Eine 0.02 M Lösung des A-C-Addukts **104** im gewählten absolutierten Lösungsmittel (s. Tabelle 8) wurde durch Einleiten von Argon von Sauerstoff befreit, auf die angegebene Temperatur erhitzt und mit dem gewünschten Katalysator versetzt (s. Tabelle 8, vgl. Kap. 7.2, Theoret. Teil). Zur Umsatzkontrolle wurden regelmäßig Aliquots entnommen, in einigen Fällen wurde Katalysator während der Reaktion nachdosiert, um seiner thermischen Zersetzung entgegenzuwirken. In allen Fällen ließ sich kein Produkt **125** durch GC/MS-Kopplung wahrscheinlich machen.

Zur Aufarbeitung zwecks Rückgewinnung des Edukts **104** wurde das Reaktionsgemisch entweder nach dem Abkühlen eingengt und durch Flashchromatographie (Toluol) gereinigt oder mit einem geringen Überschuß *Tris*-(hydroxymethyl)-phosphin (**137**) versetzt, 10 min gerührt, dann mit Kieselgel versetzt und weitere 10 min gerührt. Das Kieselgel mit den adsorbierten Rutheniumkomplexen wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Lösungsmittel	Katalysator	Menge/mol%	Temperatur/° C	max. Dauer/h
Dichlormethan	122	30	25	168
	122	30	45	72
	122	103	45	85
	124	20	45	24
Benzol	122	30	88	24
	122	50, Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ -Zusatz	88	24
	124	100 (portionsweise)	75	72
Xylol	122	69 (portionsweise)	140	16
	121	25	50	4
	121	25	100	9
	124	100	140	22

Tabelle 8: Versuche zur Ringschlußmetathese von **104**

9 Darstellung benutzter Reagentien

9.1 Darstellung des DAIB-Liganden (29)

9.1.1 Darstellung von (1*R*,4*S*)-1,1,7-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dion ((-)-Campherchinon, (-)-31)

25.0 g (160 mmol) natürlicher (+)-Campher (**30**) wurden in 20 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Zugabe von 20.0 g (180 mmol) Selendioxid wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion gab man noch 10.0 g (90 mmol) Selendioxid zu und erhitze weitere 4 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 2 N Natronlauge neutralisiert und mit ges. Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht.

Das schwarze Gemisch wurde einer Wasserdampfdestillation über eine Kondensationsbrücke unterworfen. Man extrahierte das gelbe Destillat fünfmal mit je 100 ml Diethylether und engte die vereinigten organischen Phasen ein. Das gelbe, breiige Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert. **31** fiel in Form intensiv gelber, blättchenförmiger Kristalle an, die im Vakuum getrocknet wurden.

Ausbeute: 16.3 g (98 mmol, 61%) (-)-**31**

Lit.^[147]: 84%

Smp.: 194-195° C

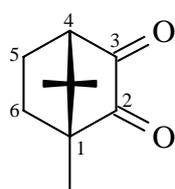
Lit.^[147]: 195-196° C

$[\alpha]_D^{20}$: -108° (c=1.0, Toluol) (-)-**32**

Lit.^[147]: -109.8° (c=1.0, Toluol)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2970, 2935 (s, CH), 1769, 1749 (s, C=O), 1446 (m), 1377 (m, C(CH₃)₂), 1295 (m), 1160 (m), 1104 (m), 999 (s), 968 (s).



(-)-**31**

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.95, 1.06, 1.11 (3 s, je 3H, 3 CH₃), 1.58-1.68 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.91 (m, 1H, 6-H), 2.16 (m, 1H, 5-H), 2.62 (pseudo-d, 1H, ³*J* = 5.5 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 8.7, 17.3, 21.0 (3 q, 3 CH₃), 22.2, 29.9 (2 t, C-5, C-6), 42.5 (s, C-7), 57.9 (d, C-4), 58.6 (s, C-1), 202.7, 204.7 (2 s, C-2, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 167 (13) [M⁺ + H], 166 (2) [M⁺], 138 (27) [M⁺ - CO], 123 (21) [M⁺ - CO - CH₃], 110 (8) [M⁺ - 2 CO], 95 (100) [M⁺ - 2 CO - CH₃], 83 (32), 67 (25), 55 (15), 39 (39).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[147] angegebenen überein.

9.1.2 Synthese von (1R,4S)-3-Hydroxyimino-1,1,7-trimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]-heptan ((+)-32) aus (-)-Campherchinon ((-)-31)

5.00 g (30.1 mmol) (-)-Campherchinon ((-)-**31**), 4.92 g (60.0 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 4.20 g (60.0 mmol) Hydroxylammoniumchlorid wurden in 400 ml Ethanol und 220 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen am Rotationsverdampfer eingengt. Man extrahierte den Rückstand viermal mit je 50 ml Dichlormethan und wusch die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Sie wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt einen fahlweißen Feststoff, der hinreichend rein für die weitere Verwendung war.

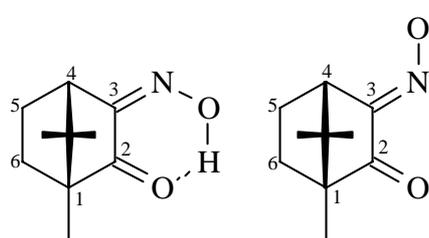
Ausbeute: 5.28 g (29.5 mmol, 98%) (+)-**32** Lit.^[148]: 92%

Smp.: 147-148° C Lit.^[149]: 142-143° C

[α]_D²⁰: +180° (c=1.3, Chloroform) Lit.^[149]: +182° (c=1.3, Dichlormethan)

FT-IR (KBr, Diastereomerengemisch):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425 (s, OH), 2959, 2931, 2881 (s, CH), 1742 (s, C=O), 1641 (s, C=N), 1396 (s), 1377 (s, C(CH₃)₂), 1001 (s), 949 (s), 929 (s).



(+)-**32**

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 0.85, 0.97, 1.00 (3 s, je 2.4 H, 3 CH₃, Hauptdiastereomer), 0.88, 0.97, 0.98 (3 s, je 0.6 H, 3 CH₃, Nebendiastereomer), 1.54, 1.75 (2 m_c, 3 H, 5-H und 6-H), 2.01 (m_c, 1 H, ³J = 4.5 Hz, 5-H), 3.32 (d, 1 H, ³J = 4.5 Hz, 4-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃, Diastereomerengemisch):

δ (ppm) = 8.4, 17.6, 20.5 (3 q, 3 CH₃, Hauptdiastereomer), 8.8, 17.9, 20.6 (3 q, 3 CH₃, Nebendiastereomer), 23.7, 30.6 (2 t, C-5, C-6, Hauptdiastereomer), 24.9, 29.9 (2 t, C-5, C-6, Nebendiastereomer), 44.9 (d, C-4, Nebendiastereomer), 46.6 (d, C-4, Hauptdiastereomer), 46.7 (s, C-7, Hauptdiastereomer), 49.6 (s, C-7, Nebendiastereomer), 58.5 (s, C-1, Hauptdiastereomer), 59.5 (s, C-1, Nebendiastereomer), 156.1 (s, C-3, Nebendiastereomer), 159.6 (s, C-3, Hauptdiastereomer), 204.3 (s, C-4, Hauptdiastereomer), 204.5 (s, C-4, Nebendiastereomer).

Die Zuordnung der Signale zum Haupt- bzw. Nebendiastereomer erfolgte aufgrund ihrer relativen Intensitäten zueinander.

Da keine signifikanten Unterschiede zwischen des Massenspektren beider Diastereomeren zu beobachten sind, wird nur eines aufgeführt.

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 181 (12) [M^+], 164 (8) [$M^+ - OH$], 153 (4) [$M^+ - CO$], 136 (73) [$M^+ - CO - OH$], 120 (20) [$M^+ - CO - NH_2OH$], 109 (32), 95 (51), 81 (23), 67 (52), 55 (48), 39 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[149] angegebenen überein.

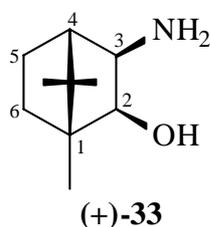
9.1.3 Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-Amino-1,1,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol ((+)-*cis*-*exo*-3-Amino-2-hydroxybornan, (+)-33) aus (+)-32

2.50 g (66.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden bei 0° C in 225 ml abs. Diethylether suspendiert. Über einen Zeitraum von 1 h wurde eine Lösung von 4.25 g (23.0 mmol) des Oxims (+)-32 in 225 ml abs. Diethylether zugetropft. Man ließ eine Stunde unter Rückfluß kochen, kühlte wieder auf 0° C und hydrolysierte durch vorsichtige Zugabe von ges. Natriumchlorid-Lösung. Die ausgefallenen Aluminiumsalze wurden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 33 als weißer Feststoff anfiel, der keiner weiteren Reinigung bedurfte.

Ausbeute:	3.40 g (19.0 mmol, 82%) (+)-33	Lit. ^[33] : 90%
Smp.:	198-200° C	Lit. ^[150] : 198-200° C
[α]_D²⁰:	+0.1° (c=1.40, Methanol)	Lit. ^[149] : -1.3° (c=1.43, Methanol)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 3136 (s, OH, NH), 2953 (s, CH), 1618 (m), 1400 (s, OH_{Def}), 1095 (m), 1062 (m), 963 (w), 823 (w).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.86, 0.97, 1.07 (3 s, je 3 H, 3 CH₃), 0.85-1.05 (m, 3H, 5-H o. 6-H o. OH), 1.45 (m, 1 H, 5-H o. 6-H o. OH), 1.57 (d, 1 H, ³*J* = 4.5 Hz, 4-H), 1.71 (m, 1 H, 5-H o. 6-H o. OH), 3.07, 3.38 (2 d, je 1 H, ³*J* = 7.3 Hz, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 11.4, 21.2, 21.9 (3 q, 3 CH₃), 26.9, 33.2 (2 t, C-5, C-6), 46.6 (s, C-7), 48.7 (s, C-1), 53.5 (d, C-4), 57.5 (d, C-3), 79.1 (d, C-2).

MS (GC/MS-Kopplung, IT):

m/z (%) = 170 (8) [$M^+ + H$], 169 (2) [M^+], 154 (9) [$M^+ - CH_3$], 150 (15) [$M^+ - CHNH_2$], 136 (13), 123 (14), 109 (18), 98 (37), 95 (33) [$M^+ - CHOH - CHNH_2 - CH_3$], 84 (100), 67 (30), 56 (52), 41 (60).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[149] angegebenen überein.

9.1.4 Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-Dimethylamino-1,1,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol ((-)-*cis*-*exo*-3-Dimethylaminoisoborneol, (-)-DAIB, (-)-29)

8.29 g (49.1 mmol) des Aminoalkohols (+)-**33** wurden mit je 22.43 g Ameisensäure und 37%iger Formaldehyd-Lösung versetzt und über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen hydrolysierte man das Reaktionsgemisch mit 2 N Natronlauge und stellte den pH-Werte mit ges. Natriumcarbonat-Lösung auf 8 ein. Dann wurde die Lösung viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flashchromatographie (Petrolether/Diethylether 1:1) und anschließende Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhielt (-)-DAIB (**29**) als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.18 g (5.99 mmol, 12%) (-)-**29**

Lit.^[33]: 21-51%

Sdp.: 75° C (0.05 mbar)

Lit.^[151]: 120° C (18 Torr)

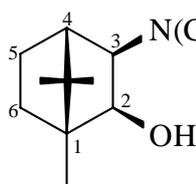
$[\alpha]_D^{20}$: -13.5° (c=1.1, Ethanol) (-)-**29**

Lit.^[152]: -14.5° (c = k.A.)

R_F-Wert: 0.02-0.1 (Petrolether/Diethylether 1:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3361 (s, OH), 2956, 2887, 2829 (s, CH), 1669 (m), 1470 (m), 1391 (m, C(CH₃)₂), 1096 (m), 1051 (m), 930 (m).



(-)-**29**

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.74 (s, 3 H, CH₃), 0.88-0.93 (m, 2 H, 5-H o. 6-H), 0.94, 1.02 (2 s, je 3 H, C(CH₃)₂), 1.33-1.43 (m, 1 H, 5-H o. 6-H), 1.63-1.73 (m, 1 H, 5-H o. 6-H), 1.92 (d, 1 H, ³J = 4.8 Hz, 4-H), 2.20 (d, 1 H, ³J = 7.2 Hz, 2-H), 2.25 (s, 6-H, N(CH₃)₂), 3.40 (d, 1 H, ³J = 7.2 Hz, 3-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 11.4, 20.7, 22.0 (3 q, 3 CH₃), 27.9, 32.2 (2 t, C-5, C-6), 46.3 (s, C-7), 47.1 (d, C-4), 74.2 (d, C-2), 78.8 (d, C-3).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 197 (3) [M^+], 182 (11) [$M^+ - CH_3$], 168 (22), 151 (3), 136 (2), 112 (100), 95 (10) [$M^+ - CH_3 - HO(CH_2)_2N(CH_3)_2$], 84 (20), 67 (8), 58 (15), 42 (22).

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[152] angegebenen überein.

9.2 Darstellung von *Tris*-(2-furyl)-phosphin (**63**)

Eine Lösung von 40 ml (550 mmol) Furan in 200 ml abs. Diethylether wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß unter Eiskühlung portionsweise mit 250 ml (400 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlte wieder auf 0° C und tropfte unter starkem Rühren eine Lösung von 6.99 ml (80 mmol) Phosphor-trichlorid in 100 ml trockenem Benzol zu. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen wurden portionsweise 150 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das braune Rohprodukt wurde durch Säulenfiltration (Petrolether/Diethylether 2:1) von polaren Verunreinigungen befreit und danach durch Kugelrohr-Destillation gereinigt. **63** fiel als weißer Feststoff an, der sich an der Luft schnell oberflächlich gelb verfärbte und daher unter Argon aufbewahrt wurde.

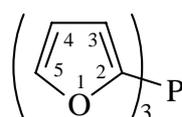
Ausbeute: 14.26 g (61.47 mmol, 77%) **63**

Lit.^[79]: 42%

R_f-Wert: 0.65 (Petrolether/Diethylether 2:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3142, 3124 (m, CH_{Ar}), 2926 (w), 2602 (w), 1586, 1550, 1460 (je s, C=C_{Ar}), 1369 (s, P-C), 1319 (s), 1152, 1120, 1008 (je s, C-O), 902 (s), 879 (m), 836 (m), 751 (s, CH_{Def}).



63

¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 6.39 (m_c, 3 H, 4-H), 6.78 (m_c, 3 H, 3-H), 7.64 (m_c, 3 H, 5-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 111.0 (d, C-4), 121.2 (d, C-3), 147.7 (d, C-5), 149.0 (s, C-2).

¹⁹P-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = -76.4 (s).

MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 232 (100) [M^+], 204 (13) [$M^+ - CO$], 186 (7), 185 (10), 157 (14), 165 (10) [$M^+ - C_4H_3O$], 152 (39), 134 (34), 128 (18), 109 (15), 98 (16) [$M^+ - 2 C_4H_3O$], 78 (12), 70 (22).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur^[153] angegebenen überein.

9.3 Synthese des *Dess-Martin-Periodinans* (71)

9.3.1 Darstellung von 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (IBX, 70)

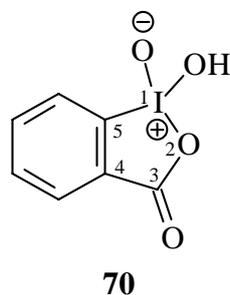
25.0 g (100 mmol) 2-Iodbenzoesäure wurden zu einer Lösung von 90,5 g (145 mmol) Oxone[®] (Kaliumperoxomonosulfat-Tripelsalz) in 325 ml dest. Wasser gegeben, das Reaktionsgemisch unter Rühren langsam auf 70-75° C erwärmt und 3 h auf dieser Temperatur gehalten. Die entstandene Suspension wurde auf 5° C gekühlt und 1.5 h unter langsamem Rühren auf dieser Temperatur gehalten. Das ausgefallene Produkt wurde über eine Glasfritte abgesaugt und sechsmal mit je 50 ml dest. Wasser sowie zweimal mit je 50 ml Aceton gewaschen. Man erhielt **70** als weißen, kristallinen Feststoff, der im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit wurde. Da **70** vereinzelt als explosiv beschrieben worden ist,^[154] wurde es unter entsprechenden Vorichtsmaßnahmen gehandhabt.

Ausbeute: 24.61 g (88 mmol, 88%) **70**

Lit.^[81]: 79-81%

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3096 (s, br, CH_{Ar}), 1637 (s, C=O), 1562, 1454, 1436 (m, C=C), 1332, 1298 (s, C-O oder O-H_{Def}), 1247 (m), 1139 (m), 832 (s), 781, 751 (s, C_{Ar}, 1,2-disubst.), 695 (m).



¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆):

δ (ppm) = 7.79-7.88 (m, 1 H,), 7.94-8.06 (m, 2 H,), 8.14 (d, 1 H, ³*J* = 7.8 Hz).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆):

δ (ppm) = 125.2 (s, C-4), 130.2, 133.1, 133.1, 133.5 (4 d, C_{Ar}), 146.7 (s, C-5), 167.6 (s, C-3).

MS (ESI-MS, ES⁻):

m/z (%) = 45.1 (100), 88.9 (13), 90.8 (21), 278.9 (33) [$M - H^+$], 558.7 (26) [$2 M - H^+$], 820.8 (15) [$3 M - H_3O^+$].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[84] angegebenen überein.

9.3.2 Acetoxylierung von 70 zu 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin-Periodinan, 71)

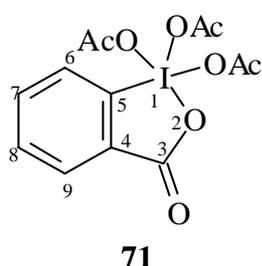
13.27 g (47.4 mmol) IBX (**70**) wurden zu einer Lösung von 70 mg (0.37 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 53 ml Acetanhydrid gegeben. Die resultierende Suspension wurde 2 h unter Schutzgas bei 80° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eis-Wasser-Bad gekühlt, kalt auf einer Glasfritte abgesaugt und der Filtrerrückstand fünfmal mit je 7 ml kaltem, trockenem Ether gewaschen. **71** fiel als weißer, kristalliner Feststoff an, der unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt wurde.

Ausbeute: 15.94 g (37.6 mmol, 79%) **71**

Lit.^[82]: 91%

Smp.: 133-134° C

Lit.^[82]: 134° C



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 2.01 (s, 6 H, 2 CH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 7.84-8.02 (m, 1 H, C-7 oder C-8), 8.10 (t, 1 H, ³*J* = 9.5 Hz, C-8 oder C-7), 8.17 (d, 1 H, ³*J* = 8.9 Hz, C-9 oder C-6), 8.31 (m, 1 H, C-6 oder C-9).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 20.0 (2 q, 2 CH₃), 20.2 (q, CH₃), 126.5 (s, C-4), 128.9, 131.8, 133.6, 135.6 (4 d, C_{Ar}), 142.3 (s, C-5), 166.3 (s, CO_{Lacton}), 175.7 (s, CO_{Ester}), 176.2 (2 s, 2 CO_{Ester}).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^[84] angegebenen überein.

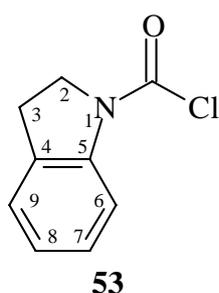
9.4 Darstellung des (DHQ)IND-Liganden (47) zur asymmetrischen Dihydroxylierung

9.4.1 Synthese von Indolinyln-carbamoylchlorid (53)

4.50 ml (40.0 mmol) Indolin (**51**) und 11.0 ml (80.0 mmol) Triethylamin wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß vermischt und auf 0° C gekühlt. Unter Rühren tropfte man dazu über 30 min eine Lösung von 4.08 g (41.0 mmol) Triphosgen in 45 ml abs. Tetrahydrofuran. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhielt eine gelbe Suspension. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingengt und der erhaltene pfirsichfarbene Rückstand sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 6.38 g (35.2 mmol, 88%) **53**

Lit.^[58b]: 100%



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 3.18 (t, 2 H, 3-H, ³*J* = 8.4 Hz), 4.23 (t, 2 H, 2-H, ³*J* = 8.4 Hz), 7.03-7.15 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.16-7.27 (m, 2 H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 27.0 (t, C-3), 51.6 (t, C-2), 115.2, 116.1, 122.2, 125.0 (je d, C-6, C-7, C-8, C-9), 127.1, 127.9 (je s, C-4, C-5), 143.2 (s, C=O).

9.4.2 Synthese des (DHQ)IND-Liganden (47)

Eine Lösung von 3.26 g (10.0 mmol) Dihydrochinin (**52**) und 5.5 ml (39.0 mmol) Triethylamin in 40 ml abs. Dichlormethan wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit einer Lösung von 3.68 g (20.3 mmol) Indolylcarbonylchlorid (**53**) in 30 ml abs. Dichlormethan versetzt. Man ließ 3 d rühren.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit je 25 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen dreimal mit je 25 ml Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und engte am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Triethylamin 19:1) gereinigt und fiel als weißer, pudriger Feststoff an.

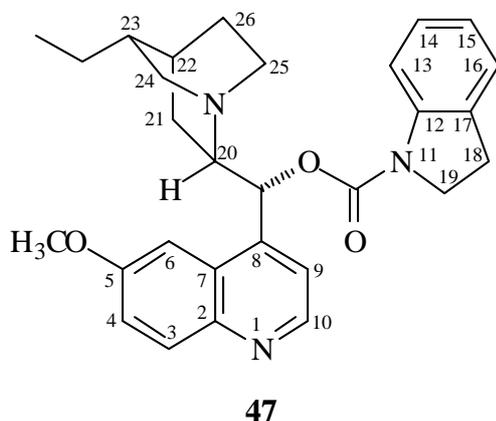
Ausbeute: 2.71 g (5.70 mmol, 57%) **47**

Lit.^[58b]: 54%

R_f-Wert: 0.38 (Ethylacetat/Triethylamin 19:1)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2950, 2931, 2862 (s, CH), 1712 (s, C=O), 1620, 1601, 1509 (m, C=C), 1487, 1463 (s, CH_{Def}), 1405 (s), 1334 (m), 1317 (m), 1296 (m), 1228, 1137 (s, C-O), 1085 (m), 1033 (s), 852 (m), 754 (s, CH_{Ar, Def}).



¹H-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 0.86 (t, 3 H, ³*J* = 9.0 Hz, CH₃CH₂), 1.30-1.90 (m, 8 H, 21-H, 22-H, 23-H, 26-H, CH₃CH₂), 2.55-2.73 (m, 1 H, 20-H), 2.97-3.25 (m, 4 H, 24-H, 25-H), 3.30-3.50 (m, 2 H, 18-H), 3.96 (s, 3 H, CH₃O), 4.11 (m, 2 H, 19-H), 6.59 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, CHCON), 6.95 (m, 1 H, Ar-H), 7.15 (d, 2 H, *J* = 7.2 Hz, 2 Ar-H), 7.35 (dd, 1 H, *J* = 2.9 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 4-H oder 6-H), 7.40 (d, 1 H, *J* = 4.2 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz, 6-H oder 4-H), 7.77 (m, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, 1 H, ³*J* = 9.3 Hz, 3-H),

8.74 (d, 1 H, ³*J* = 4.5 Hz, 10-H).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₃):

δ (ppm) = 11.9 (q, CH₃CH₂), 24.1 (t, CH₃CH₂), 25.4 (d, C-22), 27.5, 27.8, 28.4 (3 t, C-18, C-21, C-26), 37.4 (d, C-23), 42.3, 47.0 (2 t, C-19, C-25), 55.5 (q, CH₃O), 58.3 (t, C-24), 59.3 (d, C-20), 74.5 (d, CHOCON), 101.3 (d, C-6), 114.7 (d, C-13), 118.8, 121.8, 122.9, 125.1, 127.0 (5 d, C-4, C-9, C-14, C-15, C-16), 127.6 (s, C-7), 131.8 (2 d, C-3, C-17), 144.1, 144.9 (4 s, C-2, C-8, C-12, C=O), 147.5 (d, C-10), 157.9 (s, C-5).

MS (ESI-MS, ES⁺):

m/z (%) = 472.3 (100%) [M + H⁺].

Die IR- und NMR-spektroskopischen Daten stimmen sehr gut mit den in der Literatur^[58b] angegebenen überein.

9.5 Synthese von 1-(Isocyanomethyl)-1*H*-1,2,3-Benzotriazol (BetMIC, 83)**9.5.1 Darstellung von 1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl-methylformamid (85)**

23.83 g (200 mmol) 1*H*-1,2,3-Benzotriazol, 18.00 g (600 mmol) Paraformaldehyd und 37.5 ml (1.11 mol) Formamid wurden in 250 ml Toluol suspendiert und 5 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nachdem das Gemisch abgekühlt worden war, wurde es mit 100 ml 27%iger Natriumchlorid-Lösung versetzt und über Nacht bei -5° C bis 0° C gelagert. Der dabei ausgefallene weiße Feststoff wurde auf einer Glasfritte abgesaugt, mit wenig dest. Wasser und wenig Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 28.61 g (162.6 mmol, 81%) **85**

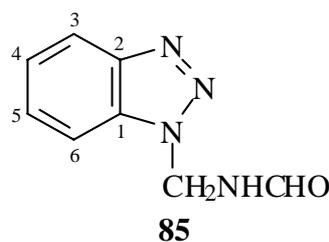
Lit.^[101]: 79%

Smp.: 134-135° C

Lit.^[101]: 140-141° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3225 (s, NH), 3037 (s, CH_{aryl}), 2876 (m, CH), 1682 (s, NC=O, Amid I), 1556 (s, br, C=C_{aryl} überlagert mit NHCO, Amid II), 1493 (m, C=C_{aryl}), 1453 (s, CH_{Def}), 1386 (s), 1306 (m), 1232 (s, C-N), 1152 (s, C-N), 1028 (m), 923 (m), 767 (m), 744 (s, CH_{Def, aryl, 1,2-disubst.}).

**¹H-NMR** (Dimethylsulfoxid-*d*₆):

δ (ppm) = 6.36 (d, 2 H, ³J = 6.8 Hz, CH₂), 7.79 (pseudo-dt, 2 H, J = 48.4 Hz, J = 7.3 Hz, 3-H, 6-H), 8.29 (dd, 2 H, J = 28.0 Hz, J = 8.3 Hz, 4-H, 5-H), 8.51 (s, 1 H, CHO), 9.72 (s, br, NH).

^{13}C -NMR (Dimethylsulfoxid- d_6):

δ (ppm) = 49.5 (t, CH_2), 111.2 (d, C-6), 119.2 (d, C-3), 124.3 (d, C-4), 127.5 (d, C-5), 132.2 (s, C-1), 145.7 (s, C-2), 162.1 (d, CHO).

MS (Schubstange):

m/z (%) = 176 (39) [M^+], 147 (6) [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 120 (29), 119 (68) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3^+$], 103 (8), 91 (39) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$], 84 (73), 77 (24) [C_6H_5^+], 66 (100) [C_5H_6^+], 58 (39).

Die IR- und NMR-spektroskopischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen überein^[155].

9.5.2 Darstellung von 1-(Isocyanomethyl)-1H-1,2,3-benzotriazol (BetMIC, 83) aus 85

Eine Suspension von 28.50 g (162 mmol) **85** in 162 ml trockenem Dichlormethan und 162 ml trockenem Triethylamin wurde auf 0° C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 15.0 ml (162 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Man ließ noch 2 h im Eisbad rühren.

Zur Aufarbeitung wurden 325 g Eis zugegeben, 15 min gerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 100 ml Eiswasser gewaschen und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der braune Rückstand wurde in 500 ml Diethylether aufgenommen, die Suspension filtriert und das Filtrat eingengt. Man erhielt **83** als orangefarbenen Feststoff.

Ausbeute: 13.39 g (84.8 mmol, 52%) **83**

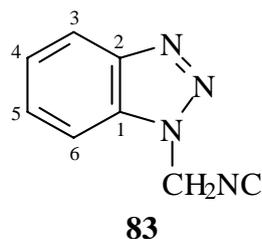
Lit.^[101]: 61%

Smp.: 98-101° C

Lit.^[101]: 99-101° C

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3070 (w, CH_{arom}), 3003 (m, CH_{arom}), 2984 (s, CH), 2953 (m, CH), 2140 (vs, NC), 1712 (m), 1615, 1594 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1495 (s), 1454 (s, CH_{Def}), 1379 (s), 1319 (s), 1290 (m), 1272 (s), 1233 (s), 1164 (s), 1123 (m), 1000 (m), 977 (s), 927 (s), 983 (s), 764 (vs, CH_{Def} , 1,2-disubst. Aromat).



^1H -NMR (Chloroform- d_3):

δ (ppm) = 6.21 (s, 2 H, CH_2), 7.42-7.49 (m, 1 H, 4-H), 7.56-7.69 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 8.09 (pseudo-dt, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 3-H).

^{13}C -NMR (Chloroform- d_3):

δ (ppm) = 52.2 (t, CH_2), 108.8 (d, C-6), 120.4 (d, C-3), 124.9 (d, C-4), 128.9 (d, C-5), 131.8 (s, C-1), 146.2 (s, C-1), 163.6 (s, CN).

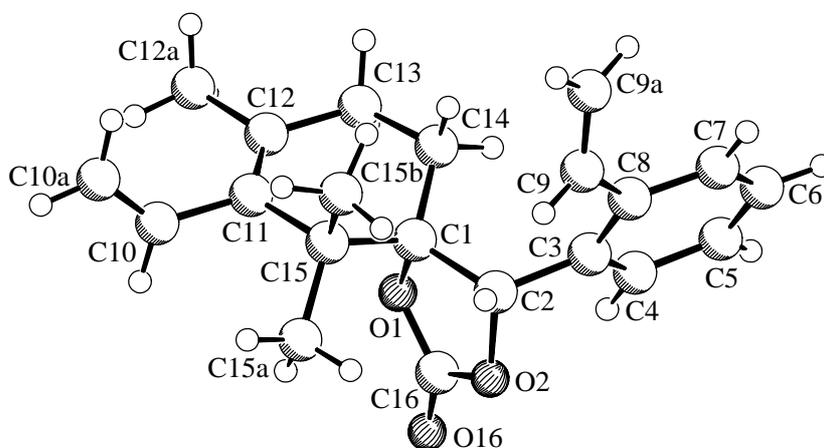
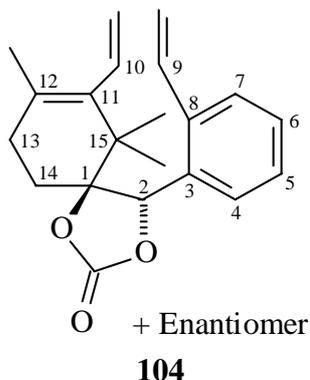
MS (GC/MS-Kopplung):

m/z (%) = 158 (59) [M^+], 130 (22) [$M^+ - N_2$], 129 (74) [$M^+ - N_2 - H$], 103 (46) [$M^+ - N_2 - HCN$], 102 (76) [$M^+ - N_2 - H - HCN$], 90 (100) [$C_6H_4N^+$], 77 (40) [$C_6H_5^+$], 76 (37) [$C_6H_4^+$], 63 (39), 51 (30), 39 (33).

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur^[101] angegebenen.

III. Anhang

1 Kristallstrukturanalyse von (5*S*,4*S*)-6,6,8-Trimethyl-7-vinyl-4-(2-vinyl-phenyl)-1,3-dioxo-spiro[4.5]dec-7-en-2-on (104)



SCHAKAL

Daten der Kristallstrukturanalyse von 104

Identifikationscode	SCF1810
Empirische Formel	C ₂₁ H ₂₄ O ₃
Molmasse	324.40 g mol ⁻¹
Temperatur	198(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c (Nr. 14)
Gitterkonstanten	a = 7.605(1) Å b = 19.813(1) Å β = 91.87(1)° c = 11.857(1) Å
Zellvolumen	1785.6(3) Å ³
Formeleinheiten/Elementarzelle	4
Dichte (berechnet)	1.207 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.079 mm ⁻¹
F(000)	696
Kristallgröße	0.25 x 0.20 x 0.15 mm
Farbe des Kristalls	farblos
Theta-Bereich für Datensammlung	2.00 to 25.00°
Bereiche der Indizes	-7 ≤ h ≤ 9, -21 ≤ k ≤ 23, -14 ≤ l ≤ 14
gesammelte Reflexe	11874
unabhängige Reflexe	3130 [R(int) = 0.0713]

Anhang

Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Einschränkungen/Parameter	3130 / 0 / 220
GOF F ²	1.016
abschließende R-Indices [I>2σ(I)]	R = 0.0535, R _w ² = 0.1209
R-Indices (gesamte Daten)	R = 0.1366, R _w ² = 0.1511
Extinktionskoeffizient	0.79 cm ⁻¹
Restelektronendichte	0.219 und -0.183 eÅ ⁻³

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2548(2)	2785(1)	7344(1)	48(1)
O(2)	2888(2)	2197(1)	5777(2)	55(1)
C(1)	2028(3)	3262(1)	6446(2)	39(1)
C(2)	1871(3)	2780(1)	5411(2)	43(1)
C(3)	40(3)	2546(2)	5041(2)	44(1)
C(4)	-716(4)	2001(2)	5573(2)	55(1)
C(5)	-2388(4)	1776(2)	5260(3)	69(1)
C(6)	-3298(4)	2092(2)	4382(3)	72(1)
C(7)	-2583(4)	2635(2)	3858(3)	68(1)
C(8)	-915(4)	2886(2)	4187(2)	52(1)
C(9)	-239(4)	3500(2)	3644(2)	66(1)
C(9A)	-1220(5)	4022(2)	3318(3)	107(1)
C(10A)	5768(5)	5133(2)	7760(3)	89(1)
C(10)	5367(4)	4515(2)	7772(3)	68(1)
C(11)	3620(3)	4199(1)	7490(2)	46(1)
C(12)	2273(3)	4259(2)	8166(2)	48(1)
C(12A)	2340(4)	4636(2)	9286(2)	76(1)
C(13)	514(3)	3925(2)	7938(2)	52(1)
C(14)	314(3)	3573(1)	6797(2)	41(1)
C(15)	3510(3)	3794(1)	6381(2)	43(1)
C(15A)	5291(3)	3453(2)	6171(3)	68(1)
C(15B)	3136(4)	4293(2)	5410(2)	66(1)
C(16)	3141(3)	2210(2)	6903(3)	55(1)
O(16)	3802(3)	1762(1)	7442(2)	78(1)

Tabelle 9: Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren (x 10³ Å²). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors

Anhang

	Bindungslänge / Å
O(1)-C(16)	1.338(4)
O(1)-C(1)	1.469(3)
O(2)-C(16)	1.343(3)
O(2)-C(2)	1.448(3)
C(1)-C(14)	1.512(3)
C(1)-C(15)	1.546(3)
C(1)-C(2)	1.557(3)
C(2)-C(3)	1.518(3)
C(3)-C(4)	1.386(4)
C(3)-C(8)	1.399(4)
C(4)-C(5)	1.386(4)
C(5)-C(6)	1.381(4)
C(6)-C(7)	1.364(5)
C(7)-C(8)	1.406(4)
C(8)-C(9)	1.477(4)
C(9)-C(9A)	1.325(4)
C(10A)-C(10)	1.262(4)
C(10)-C(11)	1.497(4)
C(11)-C(12)	1.327(4)
C(11)-C(15)	1.540(4)
C(12)-C(13)	1.509(3)
C(12)-C(12A)	1.522(4)
C(13)-C(14)	1.526(3)
C(15)-C(15A)	1.541(4)
C(15)-C(15B)	1.538(4)
C(16)-O(16)	1.195(3)

Tabelle 10: Bindungslängen in Kristall von **104**

	Bindungswinkel / °
C(16)-O(1)-C(1)	110.5(2)
C(16)-O(2)-C(2)	109.9(2)
O(1)-C(1)-C(14)	106.02(19)
O(1)-C(1)-C(15)	107.16(18)
C(14)-C(1)-C(15)	111.9(2)
O(1)-C(1)-C(2)	100.84(19)
C(14)-C(1)-C(2)	115.01(18)
C(15)-C(1)-C(2)	114.6(2)

Anhang

(Fortsetzung)	Bindungswinkel / °
O(2)-C(2)-C(3)	108.6(2)
O(2)-C(2)-C(1)	103.12(17)
C(3)-C(2)-C(1)	117.4(2)
C(4)-C(3)-C(8)	119.4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.7(2)
C(8)-C(3)-C(2)	120.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)	121.3(3)
C(6)-C(5)-C(4)	119.3(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.2(3)
C(6)-C(7)-C(8)	121.4(3)
C(3)-C(8)-C(7)	118.3(3)
C(3)-C(8)-C(9)	122.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)	119.6(3)
C(9A)-C(9)-C(8)	124.6(3)
C(10A)-C(10)-C(11)	128.1(3)
C(12)-C(11)-C(10)	121.6(2)
C(12)-C(11)-C(15)	122.8(2)
C(10)-C(11)-C(15)	115.6(2)
C(11)-C(12)-C(13)	123.3(2)
C(11)-C(12)-C(12A)	124.5(2)
C(13)-C(12)-C(12A)	112.0(2)
C(12)-C(13)-C(14)	114.9(2)
C(1)-C(14)-C(13)	111.66(19)
C(15A)-C(15)-C(11)	110.0(2)
C(15A)-C(15)-C(15B)	107.7(2)
C(11)-C(15)-C(15B)	107.9(2)
C(15A)-C(15)-C(1)	110.8(2)
C(11)-C(15)-C(1)	109.4(2)
C(15B)-C(15)-C(1)	111.01(19)
O(16)-C(16)-O(1)	124.4(3)
O(16)-C(16)-O(2)	124.2(3)
O(1)-C(16)-O(2)	111.5(3)

Tabelle 11: Bindungswinkel im Kristall von **104**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	47(1)	43(1)	52(1)	9(1)	-7(1)	3(1)
O(2)	44(1)	47(1)	74(1)	-9(1)	1(1)	8(1)
C(1)	35(1)	42(2)	38(1)	5(1)	-3(1)	1(1)
C(2)	39(2)	43(2)	48(2)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(3)	40(2)	53(2)	41(2)	-14(2)	2(1)	1(2)
C(4)	48(2)	63(2)	54(2)	-13(2)	3(1)	-12(2)
C(5)	58(2)	76(3)	72(2)	-28(2)	14(2)	-15(2)
C(6)	44(2)	102(3)	70(2)	-38(2)	1(2)	-6(2)
C(7)	55(2)	92(3)	55(2)	-30(2)	-7(2)	20(2)
C(8)	51(2)	65(2)	41(2)	-21(2)	-2(1)	7(2)
C(9)	76(2)	77(3)	45(2)	-6(2)	-9(2)	14(2)
C(9A)	114(3)	103(4)	103(3)	19(3)	-10(2)	30(3)
C(10A)	78(2)	79(3)	111(3)	-5(2)	-9(2)	-22(2)
C(10)	56(2)	63(3)	84(2)	-1(2)	3(2)	-9(2)
C(11)	44(2)	47(2)	48(2)	-1(2)	-2(1)	-6(1)
C(12)	48(2)	52(2)	44(2)	-4(1)	0(1)	-5(1)
C(12A)	76(2)	92(3)	62(2)	-25(2)	10(2)	-21(2)
C(13)	45(2)	60(2)	52(2)	-7(2)	10(1)	-1(2)
C(14)	33(1)	47(2)	44(2)	-3(1)	4(1)	1(1)
C(15)	36(1)	46(2)	47(2)	-1(1)	8(1)	-7(1)
C(15A)	40(2)	72(3)	92(2)	-18(2)	20(2)	-8(2)
C(15B)	79(2)	63(2)	57(2)	11(2)	10(2)	-21(2)
C(16)	35(2)	48(2)	80(2)	2(2)	-10(2)	-1(2)
O(16)	61(1)	52(2)	119(2)	17(1)	-26(1)	8(1)

Tabelle 12: Anisotrope Temperaturfaktoren ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$). Der Exponent des anisotropen Temperaturfaktors ist definiert als: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2450	2994	4756	52
H(4)	-77	1777	6165	66
H(5)	-2901	1408	5644	82
H(6)	-4426	1931	4143	86
H(7)	-3227	2849	3257	81
H(9)	987	3523	3518	79
H(9A1)	-2452	4017	3430	129
H(9Å2)	-693	4401	2973	129
H(10A)	4904	5461	7553	107
H(10B)	6934	5271	7959	107
H(10)	6289	4213	7987	81
H(12A)	1897	4343	9879	115
H(12B)	1608	5042	9222	115
H(12C)	3558	4765	9476	115
H(13A)	-418	4272	7986	63
H(13B)	320	3589	8540	63
H(14A)	-590	3215	6841	50
H(14B)	-91	3903	6219	50

Tabelle 13: Atomkoordinaten der Wasserstoffatome ($\times 10^4$) und isotrope Temperaturfaktoren ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$)

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
AD	asymmetrische Dihydroxylierung
Äq.	Äquivalente
Ar	Aromat, Aryl-
BAIB	(<i>Bis</i> acetoxy)-iodbenzol
ber.	berechnet
BetMIC	Benzotriazolylmethylisocyanid
BSA	<i>N,O</i> - <i>Bis</i> (trimethylsilyl)-acetamid
Bu	Butyl-
bzw.	beziehungsweise
Chloramin T	<i>N</i> -Chlor- <i>para</i> -toluolsulfonamid
COSY	Correlation Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl-
d	Tage
DAIB	<i>cis-exo</i> -3-Dimethylaminoisoborneol, 3-Dimethylamino-1,1,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol
dba	Dibenzylidenaceton-
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
Def	Deformationsschwingung
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
d. h.	das heißt
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylidenharnstoff; 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Electro Spray Ionization, Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl-
FT	<i>Fourier</i> transform, <i>Fourier</i> -Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation
GHSQC	Gradient Heteronuclear Single Bond Quantum Correlation
Gl.	Gleichung

h	Stunden
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on
IR	Infrarot
IT	Ion Trap, Ionenfalle
k.A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
l	Liter
Lit.	Literatur
M	molar
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
Mes	Mesityl-
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
N	normal
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, Kernmagnetische Resonanz
NOESY	Nuclear <i>Overhauser</i> Effect Spectroscopy
Oxone [®]	Kaliumperoxomonosulfat-Tripelsalz
p. a.	pro analysi, zur Analyse
PEG	Polyethylenglykol
PFK	Perfluorkerosen
Ph	Phenyl-
PIFA	<i>Bis</i> (trifluoracetoxy)-iodbenzol
ppm	parts per million
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PDC	Pyridiniumdichromat
R	organischer Rest
RDA	Retro- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion
<i>R_f</i>	relative Wanderungsgeschwindigkeit
ROESY	Rotational Nuclear <i>Overhauser</i> Effect Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
S.	Seite
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
sp.	Spezies
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
Tf	Trifluormethansulfonyl-
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	<i>Tris</i> -(2-furyl)-phosphin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl-
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumper Ruthenat
Triton B [®]	Trimethylbenzylammoniumhydroxid
vgl.	vergleiche

3 Literatur

- [1] C.R. Wilson, J.-M. Sauer, S.B. Hooser, *Toxicol* **2001**, 39, 175-185.
- [2] K.C. Nicolaou, W.-M. Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38-69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15-46.
- [3] M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggen, A.T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2325-2327.
- [4] a) D.G.I. Kingston, *Chem. Commun.* **2001**, 867-880;
b) D.G.I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 726-734.
- [5] C. Gennari, A. Carcano, M. Donghi, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4746-4755.
- [6] S.B. Horwitz, J. Fant, P.B. Schiff, *Nature (London)* **1979**, 277, 665-667.
- [7] a) *Die Zeit*, 25.04.1994, Eibensaft aus dem Labor;
b) *Der Spiegel*, 9/1994, 248-250, Feinschliff am Zellgift;
c) *Westdeutsche Allgemeine Zeitung*, 27.9.1997, 228, Eibenschnitt sammeln gegen Krebs;
d) *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 31.05.2000, Taxol schon bald aus Haselnußblättern?;
e) T. Beardsley, *Spektrum Wiss.* **1994**, 3, 46-53.
- [8] K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.J. Liu, P.G. Nantermet, R.K. Guy, C.F. Claiborne, J. Renaud, E.A. Couladouros, K. Paulvannan, E.J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630-634.
- [9] a) M. Distefano, G. Scambia, C. Ferlini, C. Gaggini, R. De Vincenzo, A. Riva, E. Bombardelli, I. Ojima, A. Fattorossi, P.B. Panici, S. Mancuso, *Int. J. Cancer* **1997**, 72, 844-850;
b) D. Polizzi, G. Pratesi, S. Monestiroli, M. Tortoreto, F. Zunino, E. Bombardelli, A. Riva, P. Morazzoni, T. Colombo, M. D'Incalci, M. Zucchetti, *Clinical Cancer Research* **2000**, 6, 2070-2074;
c) Bayer erhält exklusive Vertriebsrechte für Krebs-Wirkstoff, *Handelsblatt* 20.03.2000, 56, 20.
- [10] a) D.M. Bollag, D.A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C.M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325-2333;
b) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1567-1673.
- [11] E. ter Haar, R.J. Kowalski, E. Hamel, C.M. Lin, R.E. Longley, S.P. Gunasekera, H.S. Rosenkranz, B.W. Day, *Biochemistry* **1996**, 35, 243-250.
- [12] a) Y. Shintani, T. Tanaka, Y. Nozaki, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, 40, 513-520;
b) T. Lindel, P.R. Jensen, W. Fenical, B.H. Long, A.M. Casazza, J. Carboni, C.R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8744-8745;
- [13] E. Hamel, D.: Sackett, D. Vourloumis, K.C. Nicolaou, *Biochemistry* **1999**, 38, 5490-5498.
- [14] S.L. Mooberry, G. Tien, A.H. Hernandez, A. Plubrukarn, B.S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, 59, 653-660.
- [15] J.D. Winkler, P.H. Axelsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2963-2966.
- [16] I. Ojima, S. Chakravarty, T. Inoue, S. Lin, L. He, S. Band Horwitz, S.D. Kuduk, S.J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 4256-4261.
- [17] U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 47, 1228-1233.
- [18] M. Wang, X. Xia, Y. Kim, D. Hwang, J.M. Jansen, M. Botta, D.C. Liotta, J.P. Snyder, *Org. Lett.* **1999**, 1, 43-46.
- [19] P. Giannakakou, R. Gussio, E. Nogales, K.H. Downing, D. Zaharevitz, B. Bollbuck, G. Poy, D. Sackett, K.C. Nicolaou, T. Fojo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 2904-2909.
- [20] L. He, P.G. Jagtap, D.G.I. Kingston, H.-J. Shen, G.A. Orr, S.B. Horwitz, *Biochemistry* **2000**, 39, 3972-3978.

- [21] R. Kaczmarek, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2845-2848.
- [22] Y. Shintani, T. Tanaka, Y. Nozaki, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, 40, 513-520.
- [23] A.N. Boa, P.R. Jenkins, N.J. Lawrence, *Contemporary Organic Synthesis* **1994**, 1, 48-75.
- [24] J. Brecht, H. Thonet, J. Schmitz, *Annalen* **1924**, 437, 1.
- [25] W.-S. Fang, Q.-C. Fang, X.-T. Liang, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2305-2310.
- [26] R.A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R.J. Biediger, P.D. Boatman, M. Shindo, C.C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K.K. Murthi, L.N. Gentile, J.H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597-1598.
- [27] S.J. Danishefsky, J.J. Masters, W.B. Young, J.T. Link, L.B. Snyder, T.V. Magee, D.K. Jung, R.C.A. Isaacs, W.G. Bornmann, C.A. Alaimo, C.A. Coburn, M.J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.
- [28] P.A. Wender, N.F. Baldham, S.P. Conway, P.E. Floreancig, T.E. Glass, J.B. Houze, N.E. Krauss, D. Lee, D.G. Marquess, P.L. McGrane, W. Meng, M.G. Natchus, A.J. Shuker, J.C. Sutton, R.E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757-2758; und dort zitierte Veröffentlichungen.
- [29] T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-i. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121-161.
- [30] a) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12980-12981;
b) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3811-3820;
c) Supporting Information zu a) und b).
- [31] D. Enders, R.W. Hoffmann, *Chem. unserer Zeit* **1985**, 19, 177-190.
- [32] A.S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J.C. Hodges, L.N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3513-3515.
- [33] S. Matull, *Dissertation*, Münster **1999**.
- [34] K. Scharpwinkel, *Dissertation*, Münster **1996**.
- [35] M.T. Reetz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542-555, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556.
- [36] a) D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828-5835;
b) T.J. Leitereg, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4019-4026;
c) J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 16-18.
- [37] K. Mori, H. Mori, *Org. Synth.* **1989**, 68, 56-62.
- [38] M. Hess, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [39] M. Midland, J.I. McLoughlin, R.T. Werley, *Org. Synth.* **1963**, 4, 792-798.
- [40] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446-450.
- [41] M.P. DeNinno, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9927-9928.
- [42] R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 765-771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 745-752.
- [43] T. Veysoglu, L.A. Mitscher, J.K. Swayze, *Synthesis* **1980**, 807-810.
- [44] B. Lehmann, *Diplomarbeit*, Münster **1998**.
- [45] J. Prunet, *Taxol: Synthesis and Metathesis*, Vortrag, The 12th European Symposium on Organic Chemistry, Groningen 15.07.2001.
- [46] a) B. Muller, F. Delalogue, M. den Hartog, J.-P. Férézou, A. Pancrazi, J. Prunet, J.-Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3313-3316;
b) D. Bourgeois, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, J. Prunet, *Synlett* **1999**, 1555-1558.
- [47] H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.

- [48] S.H. Pine, *Org. React.* **1993**, *43*, 1-92.
- [49] a) L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293-4296;
b) L. Lombardo, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81-89.
- [50] E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [51] J.R. Hargreaves, P.W. Hickmott, B.J. Hopkins, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2599-2603.
- [52] M.L. Miller, P.S. Ray, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3991-3996.
- [53] E. Piers, J.R. Grierson, C.K. Lau, I. Nagakura, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 210-223.
- [54] L. Fitjer, U. Quabeck, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855-864.
- [55] E.J. Corey, G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6816-6821.
- [56] V. van Rheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.
- [57] T. Ogino, K. Mochizuki, *Chem. Lett.* **1979**, 443-446.
- [58] a) L. Wang, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568-7570;
b) Supplementary Material zu a)
- [59] K.B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawanami, D. Lübben, E. Manoury, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588.
- [60] H. Becker, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447-449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448-451.
- [61] C. Harcken, R. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 40-54.
- [62] P. Blundell, A.K. Ganguly, V.M. Girijavallabhan, *Synlett* **1994**, 263-265.
- [63] H. Becker, S.B. King, M. Taniguchi, K.P.M. Vanhessche, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3940-3941.
- [64] M. Schlosser, K.-F. Christmann, A. Piskala, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2814-2820.
- [65] E.J. Corey, J. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4725-4727.
- [66] H. Schmidbauer, H. Stühler, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 345-346.
- [67] F. Friguelli, R. Germani, F. Pizzo, G. Savelli, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1939-1943.
- [68] M. Palucki, G.J. McCormick, E.N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5457-5460.
- [69] a) H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11551-11552;
b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- [70] J.P. Collman, Z. Wang, A. Straumanis, M. Quelquejeu, E. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4360-461.
- [71] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724-725.
- [72] a) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735;
b) W.J. Scott, J.E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47-54;
c) S. Cacchi, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 45-52;
d) J.A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.
- [73] a) J.K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508;
b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W.J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-639.
- [74] K. Tsushima, T. Hirade, H. Hasegawa, A. Murai, *Chem. Lett.* **1995**, 801-802.
- [75] a) A. de Meijere, F.E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411;
b) I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- [76] F.J. Aladro, F.M. Guerra, F.J. Moreno-Dorado, J.M. Bustamante, Z.D. Jorge, G.M. Mas-sanet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3209-3213.
- [77] R.J. Toivola, A.M.P. Koskinen, *Synlett* **1996**, 1159-1161.
- [78] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
- [79] D.W. Allen, B.G. Hutley, M.T.J. Mellor, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1972**, 63-67;

- [80] Y. Queneau, W.J. Krol, W.G. Bornmann, S.J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4043-4047.
- [81] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [82] R.E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [83] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
- [84] D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [85] J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.
- [86] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.
- [87] R. Lenz, S.V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3291-3292.
- [88] S.V. Ley, J. Norman, W.P. Griffith, S.P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-646.
- [89] T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6011-6014.
- [90] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig **1993**.
- [91] A.J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- [92] S. de Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272-9279.
- [93] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483;
b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [94] K. Sonogashira, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming (Hrsg.), Bd. 3, Pergamon, Oxford **1991**, 521-561.
- [95] H. Muratake, N. Natsume, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6331-6342.
- [96] a) Y. Zhang, T. Liu, R. Lin, *Synth. Commun.* **1988**, 2003-2010;
b) T. Arime, N. Kato, F. Komadate, H. Saegusa, N. Mori, *Synth. Commun.* **1994**, 3315-3319.
- [97] M.W. Rathke, *Org. React.* **1975**, *22*, 423-460.
- [98] J. Ortiz, A. Grujarro, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3005-3012.
- [99] W.A. McHale, A.G. Kutateladze, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9924-9931.
- [100] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287-290.
- [101] A.R. Katritzky, Y.-X. Chen, K. Yannakopoulou, P. Lue, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6657-6660.
- [102] A.R. Katritzky, D. Cheng, R.P. Musgrave, *Heterocycles* **1997**, *44*, 67-70.
- [103] Die Rechnungen wurden mit dem Programmpaket HyperChem Pro 5.11 der Fa. HyperCube durchgeführt. Zur Voroptimierung diente das MM+-Kraftfeld (vgl. N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127-8134). Zur semiempirischen Rechnung wurde das AM1-Verfahren verwandt (M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909). Als Algorithmus für die Strukturoptimierung wurde „Polak-Ribiere“ gewählt, als Zielgradient $<0.1 \text{ kcal}/(\text{Å mol})$ vorgegeben.
- [104] M.T. Reetz, A. Kindler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, C5-C7.
- [105] M. Zembayashi, K. Tamao, M. Kumada, *Synthesis* **1977**, 422-423.
- [106] T.D. Penning, S.W. Djuric, J.M. Miyashiro, S. Yu, J.P. Snyder, D. Spangler, C.P. Anglin, D.J. Fretland, J.F. Kachur, R.H. Keith, D.S. Tsai, D. Villani-Price, R.E. Walsh, D.L. Wiodomski, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 858-868.
- [107] R.G. Shepherd, A.C. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2153-2155.
- [108] I.N. Nazarov, S.I. Zav'ialov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1958**, 200-202; *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Sciences* **1958**, *1*, 186-189.
- [109] A.B. Smith III, S.J. Branca, N.N. Pilla, M.A. Guaciaro, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1855-1869.
- [110] I. Kuwajima, E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 181-187.
- [111] Persönliche Mitteilung Prof. Dr. D. Little, University of California, Santa Barbara, USA.

- [112] I. Kuwajima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3257-3258.
- [113] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3559.
- [114] K.O. Christe, W.W. Wilson, R.D. Wilson, R. Bau, J. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619-7625.
- [115] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203-331.
- [116] P. Girard, J.L. Namy, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [117] T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889-3890.
- [118] Persönliche Mitteilung Prof. Dr. J. Prunet, Ecole Polytechnique, Palaiseau, Frankreich.
- [119] Zur CH-Acidität von Styrol sind keine Daten veröffentlicht; zum Vergleich: der pK_S -Wert von Benzol wird mit ca. 43 angegeben (A. Streitwieser, Jr., P.J. Scannon, H.M. Niemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7936-7937). Der pK_S -Wert des Diols **103** wurde durch Näherungsrechnungen mit dem Programm ILab der Fa. *ACDLabs* (Zugang über Internet <http://www.acdlabs.com/ilab>) zu 14 ± 0.5 abgeschätzt.
- [120] S. Bräse, J. Rümper, K. Voigt, S. Albecq, G. Thureau, R. Villard, B. Waegell, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 671-678.
- [121] L. Duhamel, F. Tombret, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, 1-16.
- [122] M. Braun, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 444-465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 430-451.
- [123] L. Duhamel, J. Gralak, A. Bouyanzer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7745-7748.
- [124] L. Duhamel, J. Gralak, A. Bouyanzer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1763-1765.
- [125] H.S.H. Gautun, R. Carlson, P.N. Skancke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1835-1840.
- [126] R.D. Rieke, M.S. Sell, W.R. Klein, T. Chen, J.D. Brown, M.V. Hanson, *Rieke Metals*, in: A. Fürstner (Hrsg.), *Active Metals*, Verlag Chemie, Weinheim **1996**, 1-60.
- [127] P.A. Wender, T.E. Glass, N.E. Krauss, M. Mühlebach, B. Peschke, D.B. Rawlins, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7662-7663.
- [128] a) N.A. Petasis, M.A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757-5821;
b) G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881-930;
c) L. Yet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349-9403;
d) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007;
- [129] K.C. Nicolaou, R.K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2247-2259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079-2091.
- [130] K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P.G. Nantermet, C.F. Claiborne, J. Renaud, R.K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652.
- [131] a) R.H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450;
b) S.K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371-388;
c) M.L. Randall, M.L. Snapper, *J. Mol. Catalysis A: Chem.* **1998**, *133*, 29-40.
- [132] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [133] E.L. Dias, T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- [134] a) R.R. Schrock, J.S. Murdzek, G.C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875;
b) H.H. Fox, K.B. Yap, J. Robbins, S. Cai, R.R. Schrock, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2287-2289.
- [135] a) S.-T. Nguyen, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325;
b) S.-T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs; J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859;
c) P. Schwab, R.H. Grubbs; J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

- [136] a) M.D.E. Forbes, J.T. Patton, T.L. Myers, H.D. Maynard, D.W. Smith, G.R. Schulz, K.B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978-10980;
b) J.E. O'Gara, J.D. Portmess, K.B. Wagener, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2837-2841.
- [137] A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *63*, 2361-2366.
- [138] a) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F.J. Kohl, W.A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790;
b) M. Scholl, T.M. Trnka, J.P. Morgan, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250;
c) A. Fürstner; O.R. Thiel; L. Ackermann; H.J. Schanz; S.P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *64*, 2204-2207.
- [139] a) M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956;
b) A.K. Chatterjee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.
- [140] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- [141] D. Bourgeois, J. Prunet, A. Pancrazi, T. Prangé, J.-Y. Lallemand, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4029-4036.
- [142] M. Wenz, D. Großbach, M. Beitzel, S. Blechert, *Synthesis* **1999**, 607-614.
- [143] a) D. Bourgeois, A. Pancrazi, L. Ricard, J. Prunet, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 741-744;
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2000**, *39*, 725-728;
b) D. Bourgeois, J. Mahuteau, A. Pancrazi, S.P. Nolan, J. Prunet, *Synthesis* **2000**, 869-882.
- [144] Eigenentwicklung Dr. Heinrich Luftmann, Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster.
- [145] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, Hrsg. G. Dyker, *Praxis der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim **1996**.
- [146] H. Kotsuki, T. Shimanouchi, R. Oshima, S. Fujiwara, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2709-2722.
- [147] M.K. Ellis, B.T. Golding, A.B. Maude, W.P. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 747-755.
- [148] A. M'Boungou-M'Passi, F. Hénin, J. Muzart, J.P. Pète, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 214-217.
- [149] M.P. Bonner, E.R. Tornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1299-1308.
- [150] R. Chittenden, G.H. Cooper, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 49-54.
- [151] R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *120*, 445-446.
- [152] A.H.M. de Vries, J.F.G.A. Jansen, B.L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479-4491.
- [153] C. Santelli-Rouvier, C. Coin, L. Toupet, M. Santelli, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495*, 91-96.
- [154] J.B. Plumb, D.J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, 16. Juli, 3.
- [155] a) A.R. Katritzky, M. Sutharchanadevi, L. Urogdi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1847-1851;
b) H. Saikachi, H. Sasaki, T. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 723-726.

Danke!

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. H.J. Schäfer danke ich für die interessante Themenstellung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanke ich mich für das tolle, von Hilfsbereitschaft geprägte Arbeitsklima und die vielen netten Stunden im Kaffeeraum. Insbesondere gilt dies natürlich für meine (ehemaligen) LaborkollegInnen Mark Plate, Silke Kratschmer und Stefanie Rolvering sowie Georg Feldmann und Ulf Bäumer. Für die stete Diskussionsbereitschaft und viele gute Tips bedanke ich mich insbesondere bei meinen „VorgängerInnen“ Stefan Matull und Katja Scharpwinkel, bei Jan Friese, Martin Wendker, Wolfgang Thielemann, Thomas Gedig, Phu Qui Nguyen, Michael Overs, Georg Feldmann und Dr. Heinrich Luftmann.

Für die redaktionelle Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit danke ich Phu Qui Nguyen, Katharina Dreger, Georg Feldmann, Thomas Gedig, Jan Friese und Tanja Renkes, deren Aufmerksamkeit und konstruktive Kritik mir sehr geholfen hat.

Für die superschnelle Aufnahme von Massenspektren, auch unter Erfüllung von zahllosen Sonderwünschen, danke ich Bärbel Wippich ganz besonders, ebenso Manfred Küpper, Thomas Gedig, Tanja Renkes und Andreas Brockmeyer. Bei Dr. Heinrich Luftmann bedanke ich mich für die Hilfe bei der Spektreninterpretation und die vielen Hintergrundinformationen.

Für die rasche Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Dr. Klaus Bergander, Frau Karin Voß und Herrn Dieter Kaiser. Für die ebenfalls superschnelle Durchführung und Lösung der Röntgenstrukturanalyse bedanke ich mich bei Dr. Roland Fröhlich.

Für die effektive und selbständige Hilfe im Labor während des letzten Drittels meiner Arbeit geht ein ganz herzliches Dankeschön an Heidi Beforth.

Dank gebührt auch den stets hilfsbereichten, freundlichen und kompetenten Damen aus dem Sekretariat, Frau Renate Kölle, Frau Hanna Quiller und Edeltraud Schröder.

Auch an meine Forschungspraktikanten Thorsten Bartusel, Christine Kiss, Saskia Rühmer, Carsten Vehring und Marc Blumenkemper, die mich tatkräftig bei der Arbeit unterstützt und zu einem positiven Arbeitsklima beigetragen haben, geht an großes Dankeschön.

Nicht vergessen möchte ich die netten Labornachbarn von Arbeitskreis Hoppe, Jan-Georg Peters und Markus Wagner, und natürlich Martin Lübke, Michael Essers und die anderen vom

AK Haufe, die mir des öfteren schnell und unbürokratisch mit Chemikalien ausgeholfen haben. Markus Dierker danke ich dafür, mich in die Untiefen der Netzwerkadministration eingeführt zu haben, Jan Friese für die Einführung in die HPLC, Klaus Gerdes vom AK Würthwein für die Notration *ortho*-Bromstyrol in letzter Minute und all den Kolleginnen und Kollegen aus den Praktika und natürlich aus der Massenspektrometrie für das gute Arbeitsklima.

Ganz besonders großer Dank gebührt meinen Eltern, die mich durch das gesamte Studium in jeder Beziehung, nicht nur finanziell, unterstützt haben. Julia Bilke danke ich für ihr Verständnis und ihre Geduld, insbesondere während der Niederschrift dieser Arbeit, und meiner Schwester Esther-Maria (nicht nur) für den guten Rat am Telefon und die Erweiterung meines Blickwinkels.

Dank schulde ich auch allen meinen KommilitonInnen und FreundInnen in Münster und in Lünen, die mich während des Studiums begleitet haben und ohne die das Studentenleben nicht denkbar gewesen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Bernd Wilhelm Lehnemann
Geburtsdatum, -ort: 27. Mai 1973 in Lünen
Eltern: Maria B. Lehnemann, geb. Keuper, und
Dr. phil. Wingolf P. Lehnemann
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1979 - 1983 Kardinal-von-Galen-Grundschule, Lünen
1983 - 1992 Städtisches Gymnasium Lünen-Altünen
03. Juni 1992 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

Juli 1992 - Juni 1993 Grundausbildung bei der Ausbildungskompanie für Stabsdienst und Militärkraftfahrer 2/7 in Wuppertal, danach Tätigkeit im Stabsdienst bei der 3. Kompanie des Instandsetzungsbataillons 7 in Unna-Königsborn

Hochschulausbildung:

Oktober 1993 Aufnahme des Studiums der Chemie (Diplomstudiengang) an der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) in Münster
26. Oktober 1995 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
18. April 1997 mündliche Diplom-Chemiker-Prüfung
Mai 1997 - Januar 1998 Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. H.J. Schäfer im Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster, Thema: *Untersuchungen zur stereoselektive Synthese des A-Rings der Taxane*
07. Januar 1998 Diplom-Chemiker-Prüfung
Februar 1998 Beginn der vorliegenden Dissertation bei Herrn Prof. Dr. H.J. Schäfer

Berufliche Tätigkeiten:

August 1997 - Januar 1998 Studentische Hilfskraft
Februar 1998 - Juni 2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster
seit Juli 2001 Wissenschaftliche Hilfskraft am Organisch-Chemischen Institut der WWU Münster

Münster, den 28. Oktober 2001