

Holger Schimanski

**Transannulare *O*-Heterocyclisierungen
zwölfgliedriger 1,5-Diene als Basis für Synthesen von
Acetogeninen aus *Annonaceae***

Münster

2001

Organische Chemie

**Transannulare *O*-Heterocyclisierungen
zwölfgliedriger 1,5-Diene als Basis für Synthesen von
Acetogeninen aus *Annonaceae***

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

vorgelegt von
Holger Schimanski
aus Hamburg
2001

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. W. Lange |
| Erster Gutachter: | Prof. Dr. G. Haufe |
| Zweiter Gutachter: | Prof. Dr. R. Aumann |
| Tag der mündlichen Prüfungen: | 2., 9. und 16. Oktober 2001 |
| Tag der Promotion: | 16. Oktober 2001 |

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1997 bis Juli 2001 am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster angefertigt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Haufe, danke ich für die Stellung des interessanten Themas, für die vielseitige Förderung und Unterstützung sowie für die anregenden fachlichen Diskussionen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Strukturmerkmale und Biosynthese der Acetogenine aus <i>Annonaceae</i> | 1 |
| 1.2 | Isolierung und Charakterisierung | 4 |
| 1.3 | Biologische Aktivität der Acetogenine | 5 |
| 1.4 | Synthesewege zu Acetogeninen aus <i>Annonaceae</i> | 7 |
| 1.4.1 | Totalsynthese von (+)-Bullatacin durch Sasaki et al. | 7 |
| 1.4.2 | Darstellung von (+)-Solamin durch Trost et al. | 9 |
| 1.4.3 | Totalsynthese von (+)-Rolliniastatin-1 nach Koert. | 10 |
| 2 | Aufgabenstellung | 13 |
| 3 | Allgemeiner Teil | 15 |
| 3.1 | Syntheseplanung | 16 |
| 3.1.1 | Retrosynthese | 16 |
| 3.1.2 | Syntheseplan zu 16,19- <i>cis</i> -Murisolin und weiteren <i>cis</i> - oder <i>trans</i> -konfigurierten Monotetrahydrofuran-yl-Acetogeninen | 17 |
| 3.1.3 | Syntheseplan zu Rolliniastatin-1 als Beispiel für Synthesen zu Bis(tetrahydrofuran-yl)-Acetogeninen | 19 |
| 3.1.4 | Syntheseplan zum (5 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5 <i>H</i> -furan-2-on | 21 |
| 3.2 | Synthese der Tetrahydrofuran-yl-Bausteine durch transannulare <i>O</i> -Heterocyclisierungen | 23 |
| 3.2.1 | Transannulare Reaktionen | 23 |
| 3.2.2 | Transannulare <i>O</i> -Heterocyclisierungen von Cyclododeca-(1 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,9 <i>Z</i>)-trien und Derivaten | 28 |
| 3.2.2.1 | Darstellung von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Dibrom- und <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 28 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.2.2.2 | Darstellung von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Brom- und <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en-2-ol | 34 |
| 3.2.2.3 | Versuche zur Darstellung von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Iod- 13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en-2-ol | 43 |
| 3.2.2.4 | Darstellung von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Dihydroxy- 13-oxabicyclo[8.2.1]-tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 46 |
| 3.2.3 | Transannulare <i>O</i> -Heterocyclisierungen von Derivaten des Cyclododeca-(1 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,9 <i>E</i>)-triens | 53 |
| 3.2.3.1 | Versuche zur Synthese von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2,9-Diod- 13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>E</i>)-en | 54 |
| 3.2.3.2 | Versuche zur Synthese von <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2-Hydroxy- 9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>E</i>)-en | 56 |
| 3.2.3.3 | Darstellung von <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-13-Oxabicyclo[10.1.0]- tridec-(8 <i>E</i>)-en-4,5-diol | 57 |
| 3.2.4 | Oxidative Olefinspaltungen der 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene | 61 |
| 3.2.4.1 | Ozonolyse der Dibrom-, Bromhydroxy- und Dihydroxy- substituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene | 61 |
| 3.2.4.2 | Bishydroxylierung der Diiod- und Iodhydroxysubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene | 71 |
| 3.2.5 | Halogensubstitution an den 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-enen und deren Folgeprodukten | 76 |
| 3.3 | Versuche zur Synthese von (5 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3-(2',3'-Epoxypropyl)- 5-methyl-5 <i>H</i> -furan-2-on | 82 |
| 3.3.1 | Synthesen durch Alkylierung mit enantiomerenrein erhältlichen Bausteinen | 82 |
| 3.3.2 | Synthesen über Allylverbindungen | 85 |
| 3.3.2.1 | Synthesen unter Verwendung von Propenoxid | 85 |
| 3.3.2.2 | Synthesesequenz unter Verwendung von Ethyllactat | 93 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5 | Experimenteller Teil | 103 |
| 5.1 | Allgemeine Hinweise | 103 |
| 5.1.1 | Messgeräte und Methoden | 103 |
| 5.1.2 | Chemikalien | 105 |
| 5.2 | Transannulare <i>O</i> -Heterocyclisierungen zu 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecenen | 106 |
| 5.2.1 | Synthese der 2,9-Dihalogen-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene | 106 |
| 5.2.1.1 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 106 |
| 5.2.1.2 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en und <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2,10-Diod- 13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 107 |
| 5.2.2 | Synthese der 2-Halogen-9-hydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene | 110 |
| 5.2.2.1 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Cyclododeca-(5 <i>Z</i> ,9 <i>E</i>)-dien-1,2-diol | 110 |
| 5.2.2.2 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclododeca-(5 <i>Z</i> ,9 <i>E</i>)-dien-1,2-diol | 111 |
| 5.2.2.3 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en-2-ol | 112 |
| 5.2.2.4 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]- tridec-(5 <i>Z</i>)-en-2-ol | 113 |
| 5.2.2.5 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2-Acetoxy-9-brom-13-oxabicyclo- [8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 115 |
| 5.2.2.6 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo- [8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 116 |
| 5.2.3 | Synthese der 2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene | 117 |
| 5.2.3.1 | 1,2;5,6-Diepoxy-cyclododec-(5 <i>Z</i>)-en und 1,2;5,6-Diepoxy- cyclododec-(5 <i>E</i>)-en | 117 |
| 5.2.3.2 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec- (5 <i>Z</i>)-en | 118 |
| 5.2.3.3 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec- (5 <i>Z</i>)-en und <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2,10-Diacetoxy-13-oxabicyclo- [7.3.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 119 |
| 5.2.3.4 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,12 <i>R</i>)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-dien | 122 |
| 5.2.3.5 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclododeca-(5 <i>E</i> ,9 <i>E</i>)-dien-1,2-diol | 123 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 5.2.3.6 | <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(8 <i>E</i>)-en-4,5-diol | 124 |
| 5.2.3.7 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>E</i>)-en-2,9-diol | 125 |
| 5.2.3.8 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]-tridec-(5 <i>E</i>)-en | 126 |
| 5.3 | Oxidation der C-C-Doppelbindung der 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene | 127 |
| 5.3.1 | Ozonolyse der Dibrom-, Bromhydroxy-, Bromacetoxy und Diacetoxy-substituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene | 127 |
| 5.3.1.1 | 1,1,12,12-Tetramethoxydodecan durch Ozonolyse von Cyclododecen | 127 |
| 5.3.1.2 | <i>rel</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan | 129 |
| 5.3.1.3 | <i>rel</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4-Brom-5,8;9,12-diepoxy-1,1,12-trimethoxydodecan | 130 |
| 5.3.1.4 | <i>rel</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-9-Acetoxy-4-brom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan | 131 |
| 5.3.1.5 | <i>rel</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan | 132 |
| 5.3.1.6 | <i>rel</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan | 133 |
| 5.3.1.7 | <i>rel</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-Dibrom-5,8-epoxydodecandial | 135 |
| 5.3.2 | Bishydroxylierung der Diiod- und Iodacetoxy-substituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene | 136 |
| 5.3.2.1 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecan-5,6-diol | 136 |
| 5.3.2.2 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]-tridecan-5,6-diol | 137 |
| 5.4 | Halogensubstitution | 138 |
| 5.4.1 | <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,2'' <i>R</i>)-Dodecahydro-5,5''-dioxo-[2,2';5',2'']terfuran | 138 |
| 5.5 | Versuche zur Synthese von (5 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5 <i>H</i> -furan-2-on | 140 |
| 5.5.1 | 2-Phenylthio- γ -valerolacton | 140 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.5.2 | 1,2- <i>O,O'</i> -Isopropylidenglycerin | 141 |
| 5.5.3 | 1,2- <i>O,O'</i> -Isopropyliden-3- <i>O''</i> -tosylglycerin | 142 |
| 5.5.4 | 1,2- <i>O,O'</i> -Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol | 143 |
| 5.5.5 | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,2;5,6-Di- <i>O</i> -isopropylidenmannit. | 144 |
| 5.5.6 | (2 <i>S</i>)-1,2- <i>O,O'</i> -Isopropylidenglycerin | 144 |
| 5.5.7 | (2 <i>R</i>)-1,2- <i>O,O'</i> -Isopropyliden-3- <i>O''</i> -tosylglycerin | 145 |
| 5.5.8 | (2 <i>R</i>)-1,2- <i>O,O'</i> -Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol | 146 |
| 5.5.9 | 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton | 146 |
| 5.5.10 | 2-Allyl- γ -valerolacton | 148 |
| 5.5.11 | 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton | 149 |
| 5.5.12 | 2-Allyl-2-phenylsulfinyl- γ -valerolacton | 150 |
| 5.5.13 | 2-Allyl-2-methylthio- γ -valerolacton | 151 |
| 5.5.14 | 2-Allyl-2-methylsulfinyl- γ -valerolacton | 152 |
| 5.5.15 | (2 <i>S</i>)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylactat | 153 |
| 5.5.16 | (2 <i>S</i>)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propan-1-ol | 155 |
| 5.5.17 | (2 <i>S</i>)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propanal | 156 |
| 5.5.18 | 4-Pentensäurebutylester | 158 |
| 5.5.19 | (4 <i>S</i>)-2-Allyl-3-hydroxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)- pentensäurebutylester | 159 |
| 5.6 | Erweiterte Daten zu den Kristallstrukturanalysen. | 161 |
| 5.6.1 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 161 |
| 5.6.2 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 162 |
| 5.6.3 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2,10-Diod-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en | 164 |
| 5.6.4 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclododeca-(5 <i>Z</i> ,9 <i>E</i>)-dien-1,2-diol | 166 |
| 5.6.5 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>Z</i>)-en-2-ol | 167 |
| 5.6.6 | <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5 <i>E</i>)-en-2,9-diol | 169 |
| 6 | Anhang | 175 |
| 6.1 | Verzeichnis der Abkürzungen. | 175 |
| 6.2 | Literaturverzeichnis | 177 |

1 Einleitung

Bis vor wenigen Jahren noch war die Familie der *Annonaceae* — eine Gruppe tropischer und subtropischer Sträucher und Bäume — bezogen auf ihren großen Umfang von 2300 Arten eine chemisch nur wenig untersuchte Pflanzenfamilie.^{1,2} Das 1982 von Jolad et al. aus *Uvaria acuminata* als erstem Vertreter der Naturstoffklasse der Acetogenine aus *Annonaceae* isolierte Uvaricin³ initiierte jedoch ein großes Interesse an dieser Familie, begründet durch die ausgeprägte biologische Aktivität dieser neuen Gruppe von Verbindungen.

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Vertreter isoliert, sodass man heute etwa 350 Verbindungen zur Klasse der Acetogenine aus *Annonaceae*^{4,5,6,7} zählt. Ebenso wurden von mehreren Arbeitsgruppen eine Reihe von Total- und Partialsynthesen^{8,9,10} und Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung^{2,11} veröffentlicht, die die Bedeutung dieser Substanzklasse unterstreichen.

1.1 Strukturmerkmale und Biosynthese der Acetogenine aus *Annonaceae*

Strukturell gesehen handelt es sich bei den Acetogeninen aus *Annonaceae* um eine Gruppe von C₃₅/C₃₇-Naturstoffen, vermutlich polyketiden Ursprungs, die sich von den C₃₂/C₃₄-Fettsäuren und einer 2-Propanoleinheit ableiten lassen. In der Mitte einer langen Alkylkette befinden sich ein bis drei Tetrahydrofuraneinheiten, in der Regel mit flankierenden Hydroxylgruppen (siehe Abb. 1). An einem Ende der Alkylkette ist zusätzlich eine, häufig α,β -ungesättigte, γ -Lactoneinheit zu finden. Entlang der Kohlenstoffkette können vereinzelt zusätzliche Funktionalitäten wie weitere Hydroxylgruppen, Epoxy-, Keto- oder Acetoxyfunktionen oder auch Doppelbindungen auftreten.^{4,5,6,7}

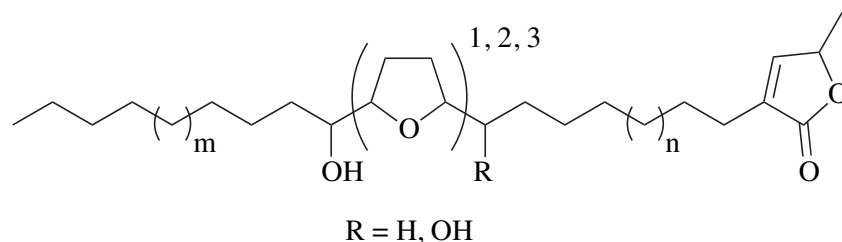


Abb. 1: Allgemeine Strukturmerkmale der Acetogenine aus *Annonaceae*^{2,4,5,6,7}

Zur Gliederung der großen Vielfalt der zu den Acetogeninen aus *Annonaceae* zählenden Verbindungen bedient man sich einer Klassifizierung in verschiedene Haupt- und Subtypen.^{2,4,5}

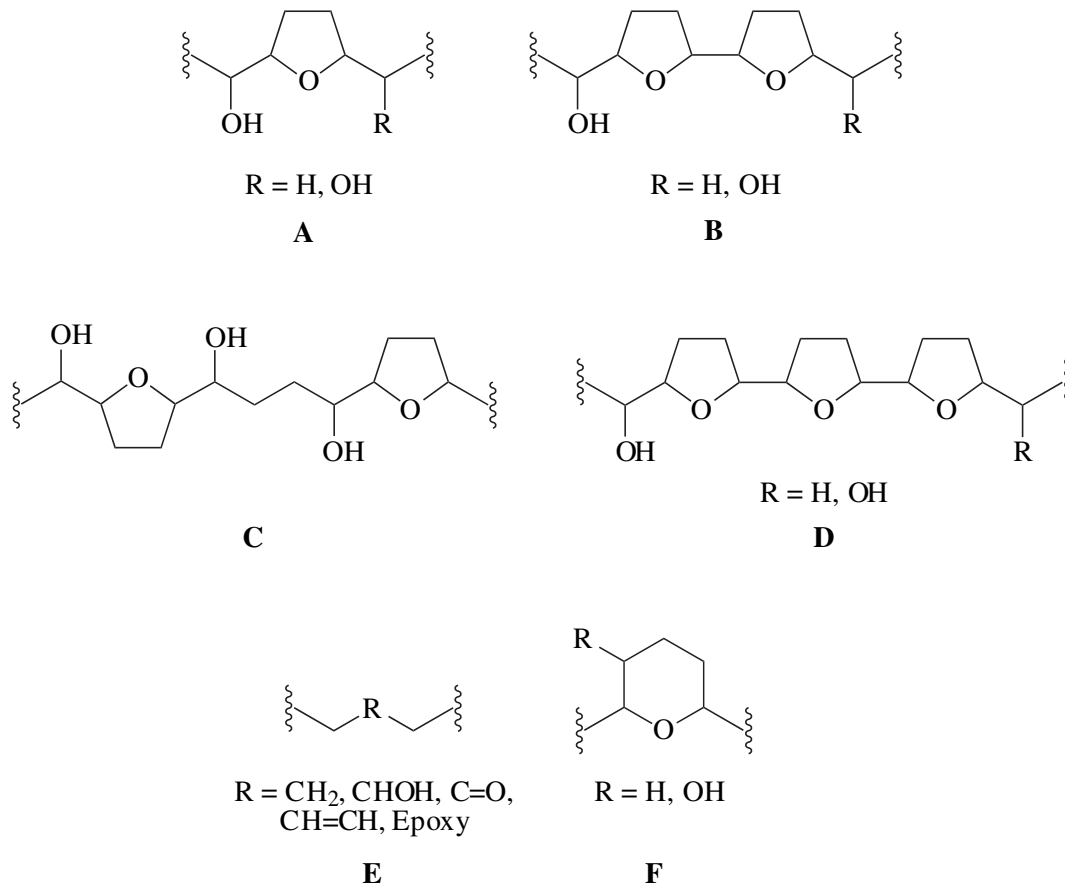


Abb. 2: Unterteilung der Acetogenine aus *Annonaceae* in Haupttypen^{2,4,5}

Man unterscheidet zwischen Monotetrahydrofuran- (**A**), direkt (**B**) und nicht direkt (**C**) benachbarten Bistetrahydrofuran-Verbindungen als den drei wichtigsten Hauptgruppen. Nur ein geringer Teil der bisher bekannten Strukturen zeigt drei Tetrahydrofuran-Einheiten (**D**). Aufgrund ihrer engen strukturellen Verwandtschaft werden auch einige Naturstoffe zu den Acetogeninen aus *Annonaceae* gezählt, bei denen anstelle der Tetrahydrofuran-Einheiten Tetrahydropyran-Gruppen (**F**) oder auch Methylene-, Epoxy-, Keto- oder sekundäre Alkoholfunktionen (**E**) zu finden sind.

Unter den Subtypen — unterschieden anhand der variierenden Struktur der terminalen γ -Lactoneinheit (siehe Abb. 3) — sind die Acetogenine aus *Annonaceae* mit einer endständigen, α,β -ungesättigten γ -Methyl- γ -lacton-Funktion (**Ia**) am häufigsten anzutreffen.

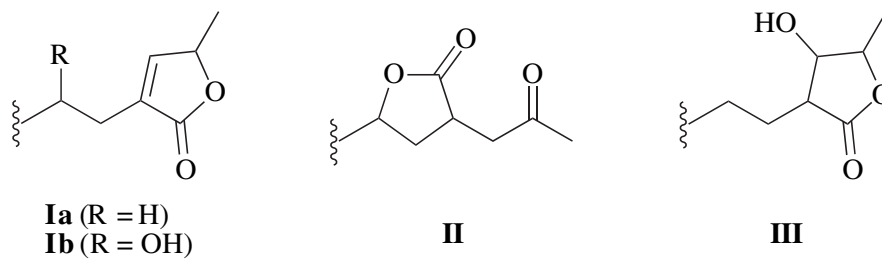


Abb. 3: Subtypenzuordnung der Acetogenine aus *Annonaceae* anhand der γ -Lactoneinheit^{2,4}

Zusätzlich kann eine Hydroxylgruppe in β -Position zum Lacton-Ring vorhanden sein (**Ib**). Dieser Subtyp lässt sich durch Translactonisierung und anschließende Umlagerung des freiwerdenden Allylalkohols zur Ketogruppe in **II** überführen.¹² Somit ist Subtyp **II** vermutlich nicht natürlichen Ursprungs, sondern ein Artefakt der Isolierungs- und Reinigungsschritte.¹³ Eher selten anzutreffen ist die gesättigte β -Hydroxy- γ -methyl- γ -lacton-Einheit (Subtyp **III**), die als Vorstufe von **Ia** angesehen wird.

Im Gegensatz zu den oben genannten Merkmalen sind bezüglich der Länge der Kohlenstoffkette kaum Variationen bekannt. Alle bisher isolierten Acetogenine aus *Annonaceae* sind Derivate der Lacceroïn- (C_{32}) und der Ghedoin-Säure (C_{34}). Es wird angenommen, dass die Pflanzen der *Annonaceae*-Familie ausschließlich jene Derivate biosynthetisieren, die ein Optimum an Aktivität und Schutz gegen Herbivore (Pflanzenfresser) und Krankheiten bieten. Die in den Pflanzen enthaltenen Zell- und Mitochondrien-Membranen scheinen mit ihren Abmessungen vorzugeben, welche Kettenlänge hierbei am besten den Anforderungen genügt. Kürzere Acetogenine haben eine geringere Aktivität und es wird angenommen, dass auch die längeren an Wirksamkeit verlieren. Da weder die Lacceroïn- noch die Ghedoin-Säure aus den Pflanzen isoliert werden konnte, wird postuliert, dass die freien Säuren und deren Veresterungsprodukte in komplizierten biosynthetischen Prozessen nur als kurzlebige Intermediate in Erscheinung treten, anstatt als Endprodukte freigesetzt zu werden. Eine enzymatische Reaktion mit einer C_3 -Einheit innerhalb von Stoffwechselprozessen könnte daher, gefolgt von Lactonisierung, Dehydratisierung, Epoxidierungen und Cyclisierungen zur Substanzklasse der Acetogenine aus *Annonaceae* führen. Eine Abfolge entsprechender Reaktionen ist bisher nicht nachgewiesen. Unterstützt wird diese Vermutung aber durch die Isolierung von Vorstufen (beispielsweise nicht-cyclisierten Verbindungen mit Doppelbindungen, Epoxy-, Keto-, oder Dihydroxygruppen in entsprechenden Positionen) und durchgeführte Semisynthesen wie dem Aufbau weiterer Tetrahydrofuranyleinheiten ausgehend von C-C-Doppelbindungen enthaltenden Acetogeninen.^{2,4,5,14,15}

1.2 Isolierung und Charakterisierung

Acetogenine aus *Annonaceae* sind in organischen Lösungsmitteln gut löslich. Sie können somit durch Extraktion der entfetteten, getrockneten Pflanzenteile wie Samen, Rinde oder Wurzel erhalten werden.^{4,6} Das isolierte Gemisch von Naturstoffen wird durch einen Extraktionstrennungsgang mit wechselnden Lösungsmitteln weiter aufgetrennt. Im Anschluss wird der Rückstand mittels Normaldrucksäulenchromatographie und HPLC gereinigt. Durch *reversed-phase* C₁₈ HPLC gelingt es, auch diastereomere Acetogenine aus *Annonaceae* voneinander zu trennen.^{4,6} Die Detektion erfolgt dabei in der Regel durch bioaktivitätsgerichtete Analytik² oder Dünnschichtchromatographie.

Da Acetogenine aus *Annonaceae*, von wenigen Ausnahmen abgesehen,^{16,17} eher wachsartige, amorphe Konsistenz besitzen und auch nur schwer in kristalline Derivate für die Röntgenkristallstrukturanalyse zu überführen sind, ist eine häufig komplexe und aufwendige Analytik nötig.^{4,6}

Das Molekulargewicht kann relativ leicht durch massenspektrometrische Methoden mit chemischer Ionisation (CI-MS) oder *fast atom bombardment* (FAB-MS oder FAB-LiMS) bestimmt werden. Hochauflösende Massenspektrometrie erlaubt die Bestimmung der Summenformel.

Die Charakterisierung der Lactongruppe ist durch ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Methoden möglich. Die Subtypen lassen sich relativ leicht an unterschiedlichen chemischen Verschiebungen unterscheiden, unterstützt auch durch den Vergleich mit bereits bekannten Acetogeninen aus *Annonaceae* bzw. Modellsubstanzen.¹⁸ Die absolute Konfiguration des Stereozentrums der Lactongruppe vom Subtyp **Ia** kann durch Ozonolyse des Acetogenins mit oxidativer, saurer Aufarbeitung erhalten werden. Die gaschromatographische Untersuchung an einer chiralen Phase zeigt die erhaltene (*S*)-Milchsäure. Circular dichroismus-Spektroskopie und die Analyse von ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektren von Moshersäureestern, also (*R*)- oder (*S*)-2-Methoxy-2-(trifluormethyl)-2-phenyl-acetaten (MTPA),¹⁹ ermöglichen Aussagen zur absoluten Konfiguration der weiteren asymmetrischen Kohlenstoffatome in den Subtypen **Ib**, **II** und **III**. Umfassendere, systematische Untersuchungen von Modellsubstanzen zur Lactongruppe mit definierter Konfiguration fehlen aber bisher, sodass durch Vergleichsspektren die Annahmen zur Absolut-Konfiguration zur Zeit nicht weiter verifiziert werden können.

Zur Identifizierung der weiteren Funktionalitäten wie Tetrahydrofuran-, Hydroxy-, Epoxy- oder Ketogruppen dienen hauptsächlich ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen. Anhand der Anzahl

der Signale in einem bestimmten charakteristischen Bereich kann man beispielsweise relativ gut zwischen Systemen mit einer (Haupttyp **A**), mit zwei benachbarten (**B**), zwei getrennt vorliegenden (**C**) oder mit drei Tetrahydrofuranyleinheiten (**D**) unterscheiden. Deren Lage innerhalb der Alkylkette muss jedoch durch sorgfältige Analyse aufwendiger massenspektrometrischer Experimente aus den Zerfallsmustern abgeleitet werden.^{4,6}

Zur Klärung der Stereochemie^{20,21} der Systeme vom Typ **A**, **B** und **C** wurden Bibliotheken von Modellsubstanzen definierter Konfiguration^{22,23,24} erstellt, sodass durch Vergleich mit den experimentell gefundenen chemischen Verschiebungen auf die Relativkonfiguration der Systeme geschlossen werden kann. Häufig bleibt es aber bei unsymmetrischen Systemen schwierig zu erkennen, an welcher Seite sich die Lactongruppe befindet, also beispielsweise zwischen einer *threo,trans,erythro*- und *erythro,trans,threo*-Anordnung zu unterscheiden. Die absolute Konfiguration wird dann meist ausgehend von den das Tetrahydrofuranyleinheit flankierenden Hydroxylgruppen durch Bildung von Mosher-Säureestern bestimmt.²⁵

1.3 Biologische Aktivität der Acetogenine

Besonderes Interesse haben die Acetogenine aus *Annonaceae* neben ihrer pestiziden, immunsuppressiven, antiprotozoären, anthelmitischen und antimikrobiellen Wirksamkeit vor allem durch ihre ausgeprägte Antitumoraktivität und ihre cytotoxischen Eigenschaften hervorgehoben.^{2,4} Sie gelten als die potentesten der bekannten Komplex I-Inhibitoren der NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase²⁶ im Elektronen-Transport-System der Mitochondrien, sowie der NADH-Oxidase in Plasma-Membranen von Krebszellen. Letzteres führt durch Herabsetzung der oxidativen und der cytosolischen ATP-Produktion zu einem programmierten Zelltod (Apoptose). Selbst bei multiresistenten Krebszelllinien bleibt diese Wirkung erhalten.²

Auf der Basis der Untersuchungen zur biologischen Aktivität verschiedener isolierter Acetogenine aus *Annonaceae* können zusammenfassend folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen bezüglich der cytotoxischen Eigenschaften abgeleitet werden:^{2,8,11,27,28}

- Bistetrahydrofuranyle-Acetogenine vom Typ **B** (direkt verknüpfte Tetrahydrofurane) gelten als die cytotoxischsten Verbindungen innerhalb der Klasse der Acetogenine aus *Annonaceae*, gefolgt von Bistetrahydrofuranyle-Verbindungen mit separierten Ringen (Typ **C**). Diese stehen, abgesehen von einzelnen Ausnahmen, in der Rangfolge vor den Monotetra-

hydrofuran-Verbindungen (**A**), welche wiederum eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu den Acetogeninen ohne Tetrahydrofuran-Einheiten (**E**) zeigen.

- Das Vorhandensein einer endständigen γ -Lacton-Einheit ist entscheidend für jegliche biologische Aktivität.
- Zwei den Tetrahydrofuranring flankierende Hydroxyl-Gruppen haben sich als optimale Position hinsichtlich der Wirksamkeit erwiesen. Eine zusätzliche OH-Gruppe an unbestimmter Position am Kohlenstoffgerüst trägt zudem zur Polarität und zur höchstmöglichen Aktivität bei. Diese sinkt jedoch, wenn die Zahl der Hydroxyl-Gruppen auf über vier erhöht wird.
- Der Vergleich von Acetogeninen, die sich nur in der Kettenlänge unterscheiden, ergibt bei den kürzeren C₃₅-Verbindungen eine stärkere Wirksamkeit als bei den entsprechenden C₃₇-Substanzen.
- Ein Vergleich von Konfigurationsisomeren zeigt, dass sowohl die relative als auch die absolute Stereochemie von Bedeutung sind.
- Der Abstand zwischen Hydroxyl-flankierten Tetrahydrofuran-Einheiten und terminaler Lacton-Funktion wirkt sich erheblich auf die Aktivität und die Selektivität aus. Ein Abstand von dreizehn Methylengruppen in Mono- und Bistetrahydrofuran-Verbindungen ist optimal.
- Die Hydroxylgruppe in 4-Position (Subtyp **Ib**) und die häufig anzutreffende OH-Gruppe in 10-Position erwiesen sich nicht als essentiell für eine mögliche Wirksamkeit.
- Verbindungen mit Tetrahydropyran-Einheiten (Typ **F**) sind sowohl bezüglich der Wirksamkeit als auch des Wirkmechanismus vergleichbar zu analogen Acetogeninen mit Tetrahydrofuran-Einheiten.

Man vermutet, dass die Tetrahydrofuran-Ringe als hydrophile Ankerstellen an Lipidmembranen fungieren, die Lacton-Funktionalität in diese Membranen eindringt, direkt mit den Proteinrezeptorstellen wechselwirkt und sich hierbei der Geometrie von spezifischen Zelltypen anpassen kann. Die Stellung der Tetrahydrofuran-Gruppen bzw. die Länge der Polymethylenkette zwischen Tetrahydrofuran- und Lacton-Einheit innerhalb des Moleküls bestimmen dabei die Tiefe des Eindringens des Lacton-Fragmentes in die lipidische Doppelschicht.²

1.4 Synthesewege zu Acetogeninen aus *Annonaceae*

Aufgrund ihrer ausgeprägten Wirkfähigkeit und ihrer begrenzten Zugänglichkeit aus natürlicher Quelle wurden in den letzten Jahren zahlreiche Anstrengungen unternommen, Synthesestrategien zu verschiedenen Acetogeninen aus *Annonaceae* zu entwickeln. Besonders im Hinblick auf systematische Untersuchungen und Optimierungen von Acetogeninen aus *Annonaceae* als Pharmakophor sind alternative synthetische Zugänge von entscheidender Bedeutung. Untersuchungen beispielsweise zum Einfluss der Kettenlänge, der Position der Tetrahydrofuranyleinheiten bzw. weiterer Hydroxylgruppen innerhalb der Alkylkette oder der Einführung anderer Funktionalitäten^{29,30,31,32,33,34,35} im Austausch gegen Tetrahydrofuranyle- oder Lacton-Gruppen auf die biologische Aktivität lassen sich ausgehend von den Naturstoffen selbst nicht bewerkstelligen, da diese aufgrund ihrer chemischen Struktur nur wenige Möglichkeiten zu Derivatisierungen³⁶ bieten.

Die in der Literatur beschriebenen Total- und Partialsynthesen^{4,8,9,10} bedienen sich meist einer konvergenten Strategie, in der auf getrenntem Weg zunächst γ -Lacton- und Tetrahydrofuranyleinheit synthetisiert und dann in der letzten Phase der Synthese zusammengefügt werden. Die gewünschte Stereochemie des Tetrahydrofuranylebausteins wird dabei durch Verwendung enantiomerenreiner Bausteine aus dem *chiral pool* wie Glutamin- oder Weinsäure und enantioselektiver katalytischer Reaktionen wie der Epoxidierung oder Bishydroxylierung nach Sharpless erzielt. Im Falle der enantioselektiven Synthese der γ -Lactoneinheit wird meist auf Milchsäureethylester, Propenoxid oder ebenfalls Glutaminsäure als leicht verfügbare enantiomerenreine Bausteine zurückgegriffen.^{4,8,9,10} Drei sehr unterschiedliche Totalsynthesen von Acetogeninen aus *Annonaceae* seien hier beispielhaft aufgeführt.

1.4.1 Totalsynthese von (+)-Bullatacin durch Sasaki et al.

Eine elegante und sehr effiziente Synthese von (+)-Bullatacin (**6**) wurde durch Sasaki et al.³⁷ erarbeitet (Abb. 4). Ausgehend von (2*S*,3*R*)-Isopropyliden-diethyltartrat (**1**) wird durch zweimalige Umsetzung in einer doppelten Wittig-Olefinierung und anschließende Reduktion der Bisallylalkohol **2** erhalten. Durch Sharpless-Epoxidierung zur Verbindung **3** werden die weiteren vier Stereozentren eingefügt. Nach dem Schützen der primären Hydroxygruppen wird die Bistetrahydrofuranyleinheit **4** Lewisäure-katalysiert durch Freisetzen der zentralen Diol-einheit und intramolekulare Epoxidhydrolyse erhalten. Die enantiomerenreine, C₂-symmetri-

sche Verbindung wird nun durch Umsetzung mit einem Äquivalent Mesylchlorid und Spaltung der Benzoessäureester in das Epoxid **5** überführt.

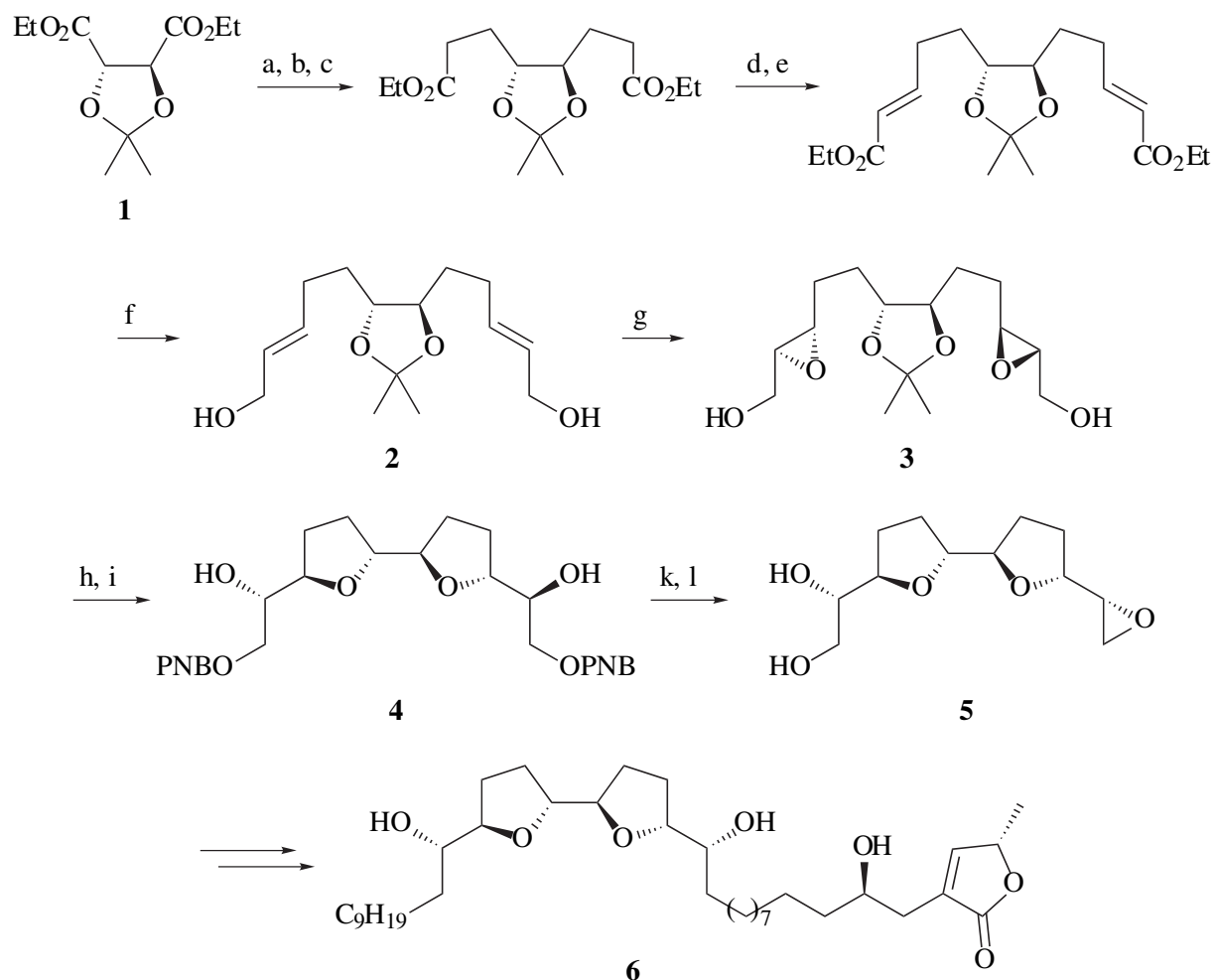


Abb. 4: Synthese von (+)-Bullatacin (**6**) nach Sasaki et al.³⁷

(a) DIBALH, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, (b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, DME, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT, (c) H_2 , Pd/C, EtOH, RT, (d) DIBALH, Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, (e) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, DME, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT, (f) DIBALH, Toluol, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, (g) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (+)-DIPT, TBHP, 4 Å Molsieb, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, (h) *p*-Nitrobenzoesäurechlorid, Et_3N , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOH, CH_2Cl_2 , H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, (k) MsCl, Et_3N , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, (l) *n*-Bu₄NOH, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Von dieser in 11 Stufen erhaltenen Schlüsselverbindung ausgehend vervollständigen Sasaki und Mitarbeiter die Sequenz bis zum (+)-Bullatacin (**6**), wobei zuvor Hoye et al.³⁸ zeigten, wie die Lactongruppe als nahezu vollständiger Baustein angebracht werden kann.

1.4.2 Darstellung von (+)-Solamin durch Trost et al.

Einen völlig anderen Weg gehen Trost und Shi³⁹ in ihrer 13-stufigen Synthese von (+)-Solamin (**9**),⁴⁰ in der sie einen Tetrahydrofuranring durch C-C-Knüpfung (Ramberg-Bäcklund-Olefinierung) und anschließende Hydrierung aufbauen.

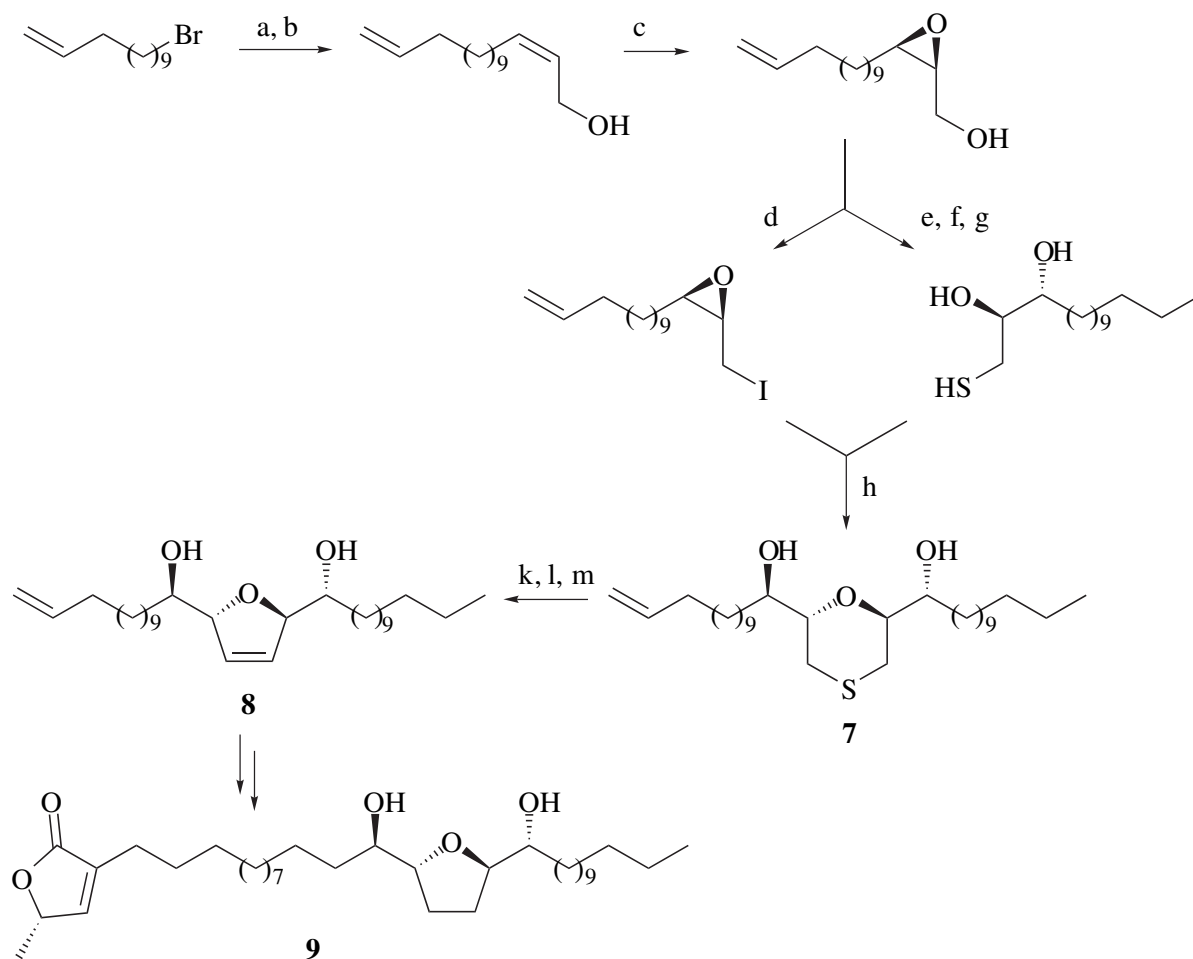


Abb. 5: Totalsynthese von (+)-Solamin (**9**) nach Trost et al.³⁹

(a) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, BuLi, THF, HMPA, -78°C auf RT, (b) H_2 , Lindlar-Katalysator, Hexan, RT, (c) $t\text{BuOOH}$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, L-(+)-DET, 4 Å Molsieb, CH_2Cl_2 , -20°C , (d) I_2 , Ph_3P , $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, Et_3N , THF, 0°C , (e) H_2 , Pd/C, Hexane, EE, (f) $t\text{BuSH}$, NaOH, $t\text{BuOH}$, H_2O , (g) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, PhOCH_3 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0°C , (h) (i) Cs_2CO_3 , DMF, RT, (ii) KOH, H_2O , $t\text{BuOH}$, (k) MCPBA, Toluol, Hexan, 0°C , (l) TMSCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , (m) (i) KO^tBu , $t\text{BuOH}$, CCl_4 , RT, (ii) TsOH, H_2O , EtOH, RT.

Im Schlüsselschritt wird das 1,4-Oxathian **7** zum Sulfon oxidiert und nach Silylierung der freien OH-Gruppen in α -Stellung zur SO_2 -Gruppe chloriert. *In situ* bildet sich durch Abstraktion eines zweiten Protons in α' -Position und Substitution des Chlorids durch den intramolekularen Angriff dieses Carbanions ein Episulfon, das dann SO_2 unter Bildung von **8** eliminiert.

1.4.3 Totalsynthese von (+)-Rolliniastatin-1 nach Koert

Acetogenine aus *Annonaceae* mit *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranyleinheiten wie Rolliniastatin-1 (**19**) aus *Rollinia mucosa*¹⁷ wurden bisher deutlich seltener isoliert als solche mit *trans*-Konfiguration. Eine Totalsynthese für **19** beschreibt Koert⁴¹ (Abb. 6, 7 und 8). In dieser nahezu linearen, vielstufigen Sequenz werden die benötigten Stereozentren ausschließlich durch Synthesebausteine aus dem *chiral pool* und durch diastereoselektive Reaktionen einführt bzw. aufbaut und somit ganz auf enantioselective katalytische Verfahren verzichtet.

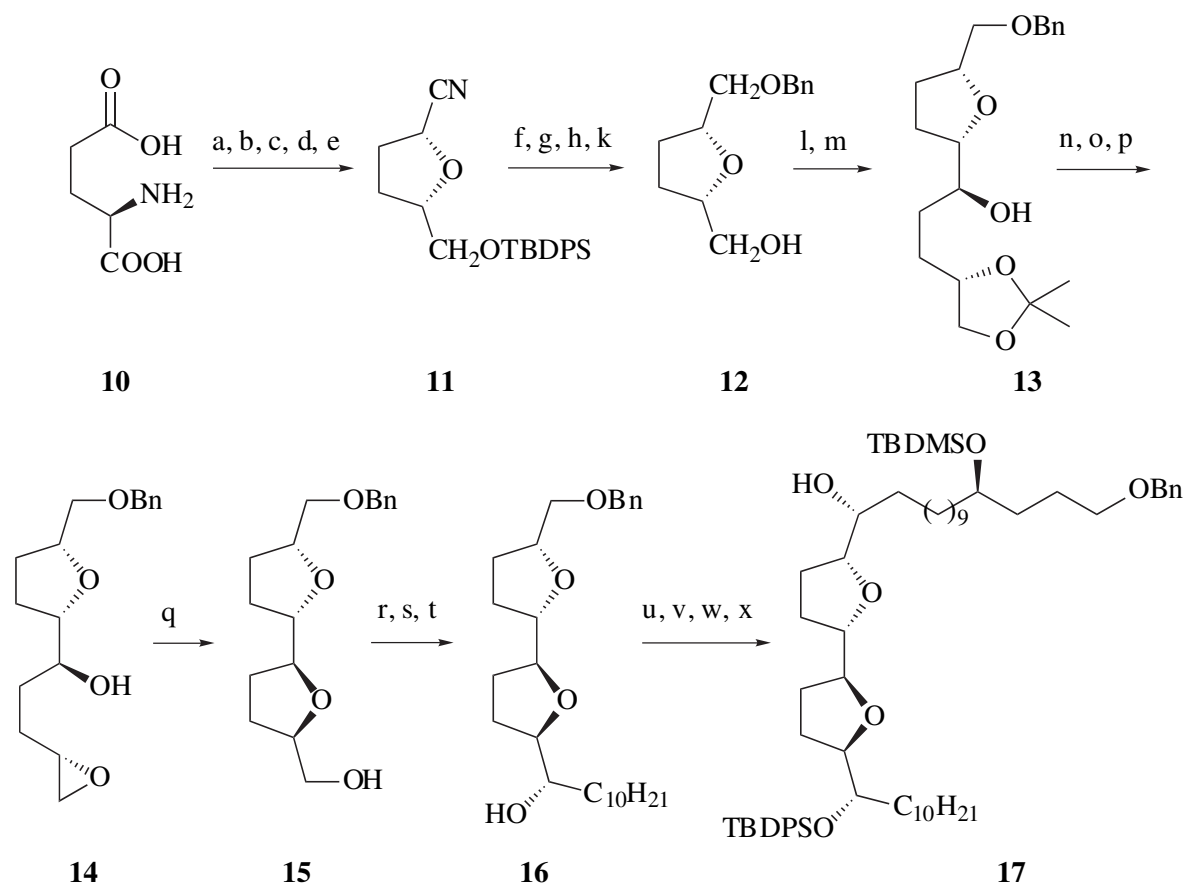


Abb. 6: Totalsynthese von (+)-Rolliniastatin-1 nach Koert⁴¹ (Teil 1)

(a) NaNO_2 , H_2SO_4 , (b) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, (c) TBDPSCl , Imidazol, DMF, (d) (i) DIBALH , (ii) Ac_2O , Et_3N , (e) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0°C , $d_e = 71:29$, (f) NaOMe , MeOH , (g) LiAlH_4 , THF, (h) BnBr , NaH , (k) Bu_4NF , THF, (l) Swern-Oxidation, (m) **21** als Grignard-Verbindung, $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, -78°C , Et_2O , dann Zugabe des Aldehyds, -78°C auf RT , $d_e = 93:7$, (n) AcOH , THF, H_2O , (o) MsCl , Py , 0°C , (p) K_2CO_3 , MeOH , (q) AcOH , CH_2Cl_2 , RT , (r) Swern-Oxidation, Zugabe von $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr}$, (s) Swern-Oxidation, (t) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , -78°C , $d_e = 82:18$, (u) TBDMSCl , (v) H_2 , Pd/C , THF, (w) Swern-Oxidation, (x) $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, Et_2O , -78°C , Zugabe von **22**, -78°C auf RT , $d_e = 95:5$.

Ausgehend von Glutaminsäure (**10**) wird zunächst in einer fünfstufigen Sequenz das Nitril **11** mit 30 % Ausbeute enantiomerenrein dargestellt.⁴² Nach Umwandlung zum Methylester und Reduktion wird benzyliert und desilyliert und so der Alkohol **12** erhalten.

Durch Swern-Oxidation und anschließende kupferkatalysierte Alkylierung mit der aus **21** (siehe Abb. 8) gebildeten Grignard-Verbindung erhält man **13** mit der gewünschten *cis/threo*-Konfiguration mit einem Diastereomerenverhältnis 93:7. Entfernen der Isopropyliden-Schutzgruppe, Mesylierung und Behandlung mit einer Base führen zum Epoxid **14**, das säurekatalysiert in **15** überführt werden kann. Durch diese intramolekulare Epoxid-Öffnung nach einem S_N2-Mechanismus erhält man das *cis/threo/cis*-konfigurierte Bistetrahydrofuranyl-System.

Oxidation der freien, primären OH-Gruppe zum Aldehyd und Umsetzung mit C₁₀H₂₁MgBr führt zu **16**, aber erst durch Swern-Oxidation und anschließende erneute Reduktion zum Alkohol erhält man **16** in einem mit 82:18 akzeptablen Diastereomerenverhältnis *cis/threo/cis/erythro* zu *cis/threo/cis/threo*, also bezüglich der Konfiguration der flankierenden, jetzt sekundären Hydroxylgruppe. Es wird silyliert und die durch Debenzylierung freigesetzte OH-Funktion zum Aldehyd oxidiert. Die kupferkatalysierte Umsetzung mit der Grignard-Verbindung **22** (siehe Abb. 8) führt zur Verbindung **17** mit *threo*-konfigurierter Hydroxylgruppe (90 % de).

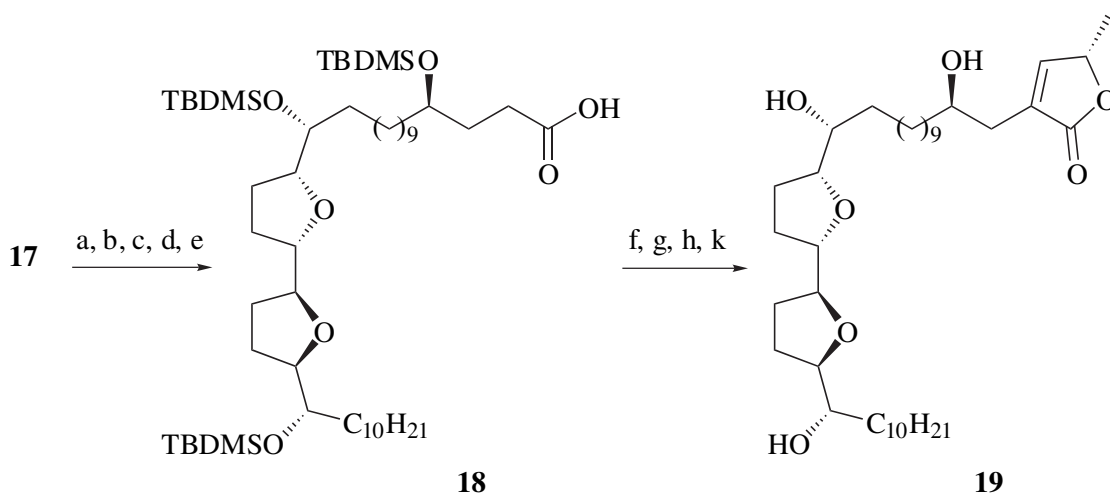


Abb. 7: Totalsynthese von (+)-Rolliniastatin-1 nach Koert⁴¹ (Teil 2)

(a) Bu₄NF, THF, (b) TBDMSCl, (c), H₂, Pd/C, THF, (d) Swern-Oxidation, (e) KMnO₄, Na₂HPO₄, ^tBuOH, H₂O, (f) LDA, PhSPh, THF, 0 °C, (g) LDA, (*S*)-Propenoxid, THF, 0 °C, dann TsOH, (h) MMPP, THF, MeOH, dann Δ, Toluol, (k) 5 % HF, CH₃OH, THF, RT.

Weitere neun Stufen (siehe Abb. 7) sind nötig, um die Synthese der γ-Lactoneinheit zu vervollständigen. Die gewünschte Stereochemie der Methylgruppe wird dabei durch

Umsetzung mit (*S*)-Propenoxid erhalten. Die Doppelbindung wird durch Einführung einer Phenylthiogruppe und anschließende Eliminierung als Sulfoxid generiert.

Die im Zuge der Totalsynthese verwendete Grignard-Verbindung **22** wurde von Koert in einer 13-stufigen Sequenz dargestellt (siehe Abb. 8). Das Bromid **21** wiederum wurde enantiomerenrein ausgehend von L-(–)-Äpfelsäuredimethylester (**20**) mit 54 % Ausbeute durch eine fünfstufige Synthese⁴³ erhalten.

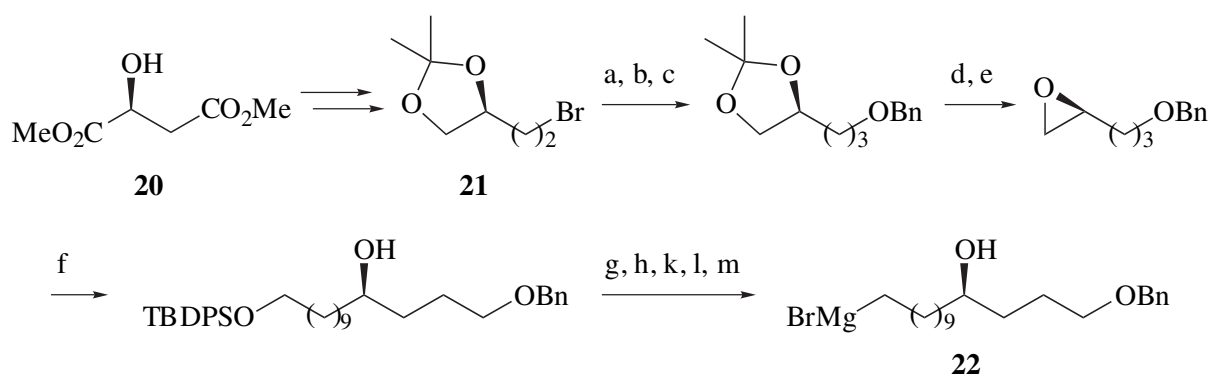


Abb. 8: Vorstufen zur Synthese der Lactongruppe von (+)-Rolliniastatin-1 nach Koert⁴¹

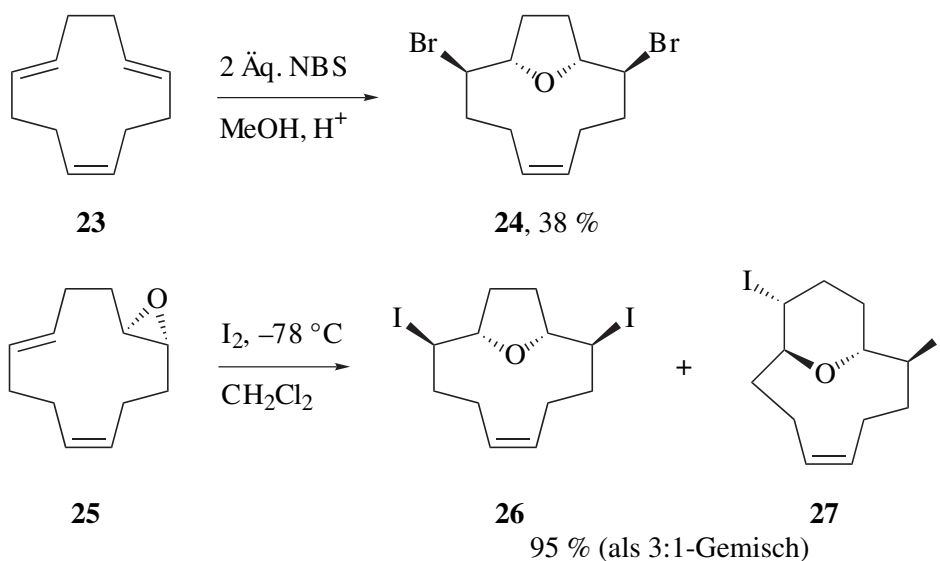
(a) NaCN, DMSO, (b) (i) NaOH, (ii) LiAlH₄, (c) BnBr, NaH, DMF, (d) AcOH, (e) TsCl, Py; K₂CO₃, MeOH, (f) TBDPSO(CH₂)₉MgBr, CuBr • Me₂S, (g) TBDPSCl, (h) Bu₄NF, THF, RT, (k) TsCl, Py, (l) LiBr, THF, (m) Mg, Et₂O.

Insgesamt zeigt diese Totalsynthese, wieviel Aufwand betrieben werden muss, wenn das Kohlenstoffgerüst und die einzelnen Funktionalitäten durch eine Vielzahl von Fragmenten und dadurch bedingt durch eine große Anzahl an C-C-Knüpfungen und Reaktionen zur Umwandlung von funktionellen Gruppen aufgebaut wird.

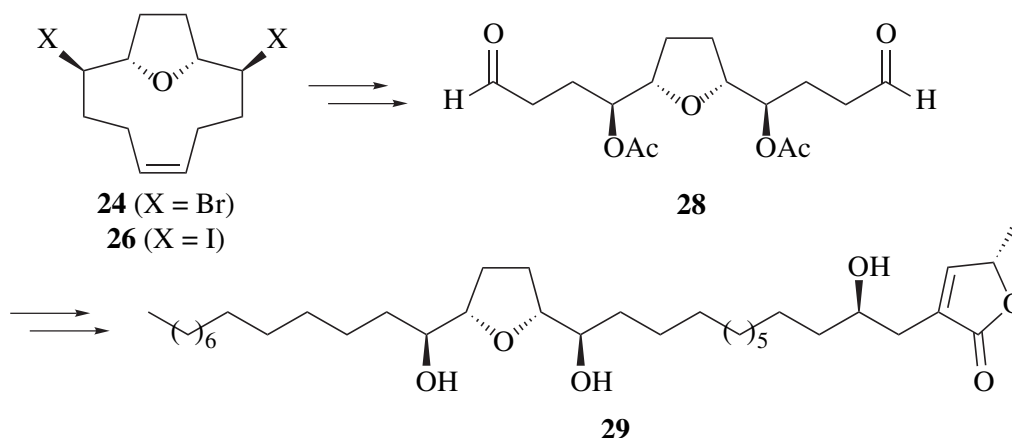
Anzustreben ist deshalb eine Synthese, die mit möglichst wenigen Schlüsselschritten den Hauptteil des Kohlenstoffgerüsts inklusive der benötigten Chiralitätszentren stereoselektiv aufbaut. Auch sollte sie weniger speziell auf nur einen Vertreter zugeschnitten sein, sondern modularen Charakter besitzen, um mehrere Stereoisomere oder Derivate nach gleichem Muster aufbauen zu können (vgl. hierzu die Arbeiten von Sinha, Keinan und Mitarbeitern⁴⁴). Ein Beitrag zu einer Synthesestrategie in diesem Sinne soll im Rahmen dieser Arbeit geleistet werden.

2 Aufgabenstellung

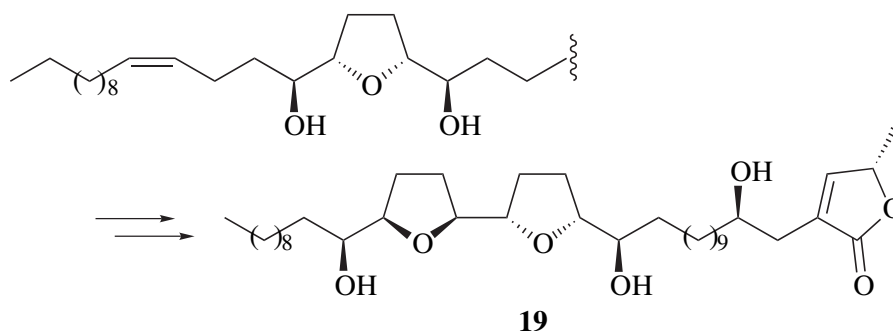
Den Ausgangspunkt für die im Rahmen dieser Arbeit gewählte Synthesestrategie zu Acetogeninen aus *Annonaceae* bilden die literaturbekannten Umsetzungen von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in saurem Methanol⁴⁵ und Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trienmonoepoxid (**25**) mit Iod⁴⁶ unter transannularer *O*-Heterocyclisierung direkt zu den *cis*-2,5-dialkylierten, α,α' -disubstituierten Tetrahydrofuranen **24** und **26**.



Ausgehend von diesen Verbindungen sollten über **28** *threo,cis,threo*-konfigurierte Acetogenine vom Haupttyp A wie 16,19-*cis*-Murisolin⁴⁷ (**29**) in wenigen Stufen zugänglich sein.

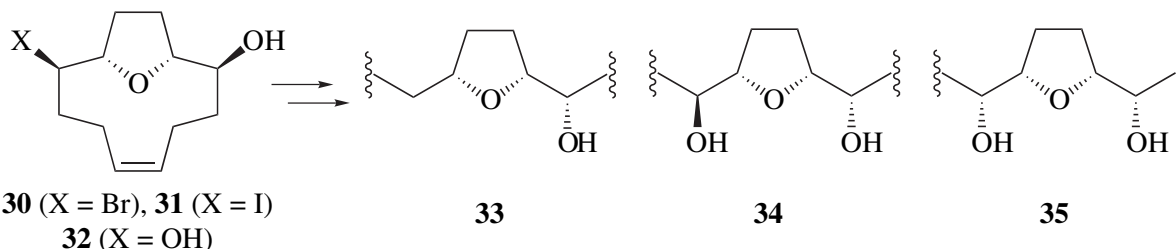


Verwendet man zur Anbindung der Alkylketten beispielsweise eine Wittig-Schlosser-Olefinierung, sollten durch Iodcyclisierung und anschließende Halogensubstitution bzw. -eliminierung auch Synthesen zu Acetogeninen vom Haupttyp B wie dem Rolliniastatin-1 (**19**)^{17,41} möglich sein.

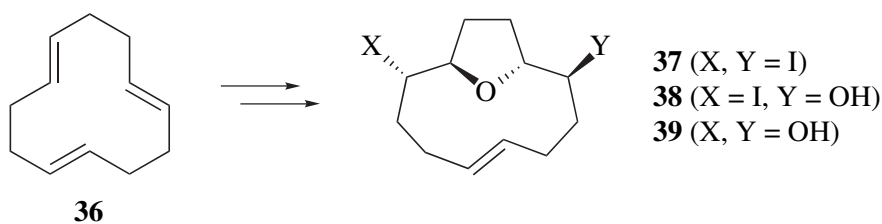


Im Rahmen dieser Arbeit sollen Schlüsselbausteine für derartige Naturstoffsynthesen zugänglich gemacht und dazu im Einzelnen folgende Aufgaben bearbeitet werden:

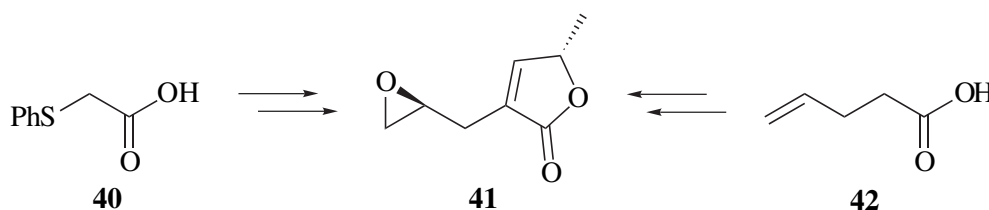
- Zusätzlich zu **24** und **26** sollen durch Variation der Reaktionstypen bzw. Edukte die 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene **30**, **31** und **32** dargestellt werden, die Zugang zu *cis,erythro*-**33**, *threo,cis,erythro*-**34** bzw. *erythro,cis,erythro*-konfigurierten Systemen **35** ermöglichen.



- Auch soll die in der Literatur bisher nicht bekannte transannulare *O*-Heterocyclisierung ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-trien (**36**) oder Derivaten zu 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-enen untersucht und die Stereochemie der Produkte bestimmt werden. Die hierbei erwartete Konfiguration von **37**, **38** und **39** würde einen Zugang zu Acetogeninen aus *Annonaceae* mit *trans*-2,5-dialkylierten THF-Einheiten ermöglichen.

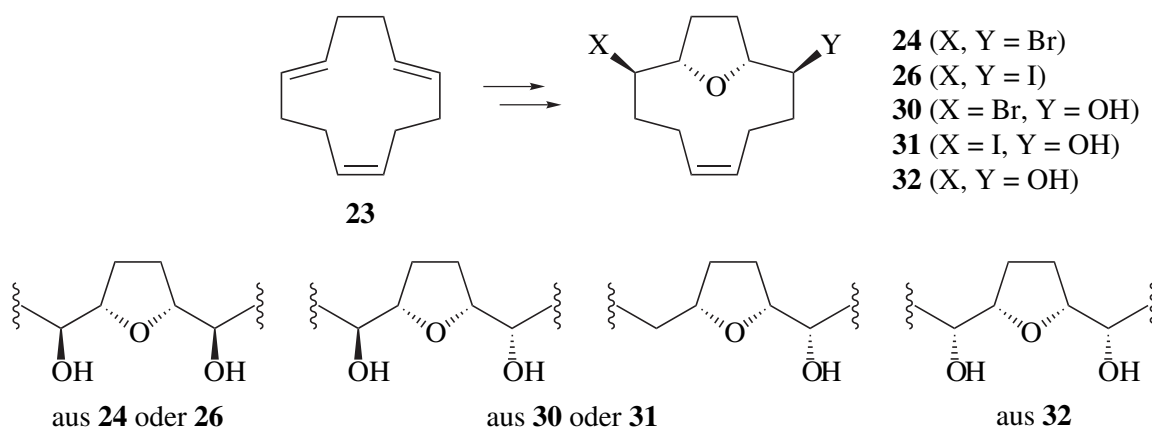


- Des Weiteren soll die Spaltung der olefinischen Doppelbindungen der 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene und die Halogensubstitution untersucht werden.
- Darüber hinaus sollen Untersuchungen zur Darstellungen des Epoxids **41** als Baustein für die terminale 4-Hydroxy- γ -lactoneinheit durchgeführt werden.

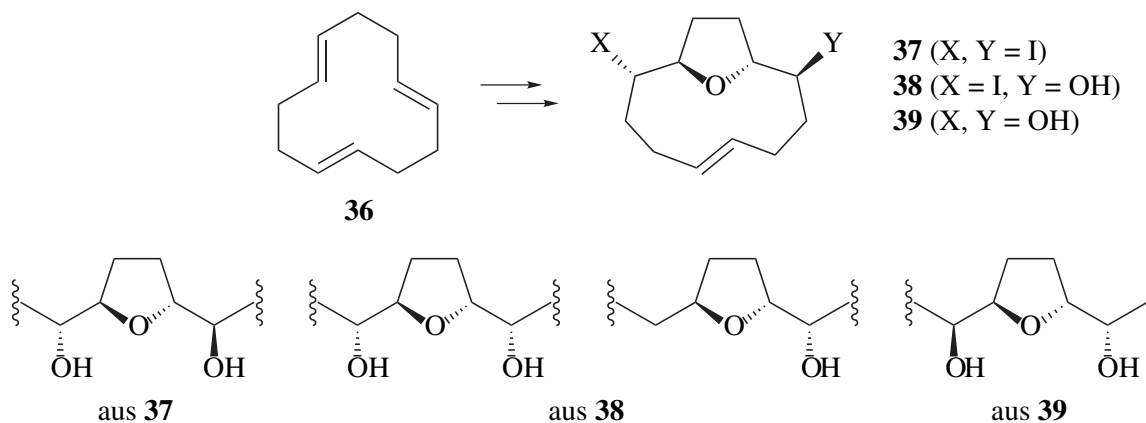


3 Allgemeiner Teil

Als Basis für die Synthese von Acetogeninen aus *Annonaceae* sollen im Rahmen dieser Arbeit 2,9-disubstituierte 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene dienen, die durch transannulare *O*-Heterocyclisierungen ausgehend von Cyclododeca-1,5,9-trienen (CDT) und deren Derivaten erhalten werden sollen. Literaturbekannt sind bisher die Synthesen von **24**⁴⁵ und **26**.⁴⁶ Durch andere Edukte auf der Basis von (1*E*,5*E*,9*Z*)-CDT (**23**) bzw. Variation der Reagenzien sollten **30**, **31** und **32** erhalten werden können. Durch Austausch der Halogensubstituenten gegen Hydroxylgruppen oder Dehalogenierung wäre über kurze Sequenzen ein Zugang zu einer Vielzahl von *cis*-2,5-dialkylierten Tetrahydrofuranyl-Bausteinen möglich.



Zusätzlich erhoffen wir uns durch transannulare *O*-Heterocyclisierungen ausgehend von (1*E*,5*E*,9*E*)-CDT (**36**) und Derivaten über **37**, **38** und **39** einen einfachen Zugang zu verschiedenen substituierten, *trans*-2,5-dialkylierten Tetrahydrofuranyl-Bausteinen. In der Literatur sind hierzu bisher nur Umsetzungen von **36** zu 13-Oxabicyclo[7.3.1]tridecan-Systemen bzw. tricyclischen Verbindungen bekannt.⁴⁸



Die von den 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-enen ausgehenden Synthesesequenzen sollen im folgenden Abschnitt erläutert werden.

3.1 Syntheseplanung

3.1.1 Retrosynthese

Acetogene vom Haupttyp **A** mit *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranyl-Einheiten wie das 16,19-*cis*-Murisolin⁴⁷ (**29**) lassen sich im Hinblick auf die Verwendung der oben genannten bicyclischen Verbindungen in folgende Bausteine zerlegen (siehe Abb. 9).

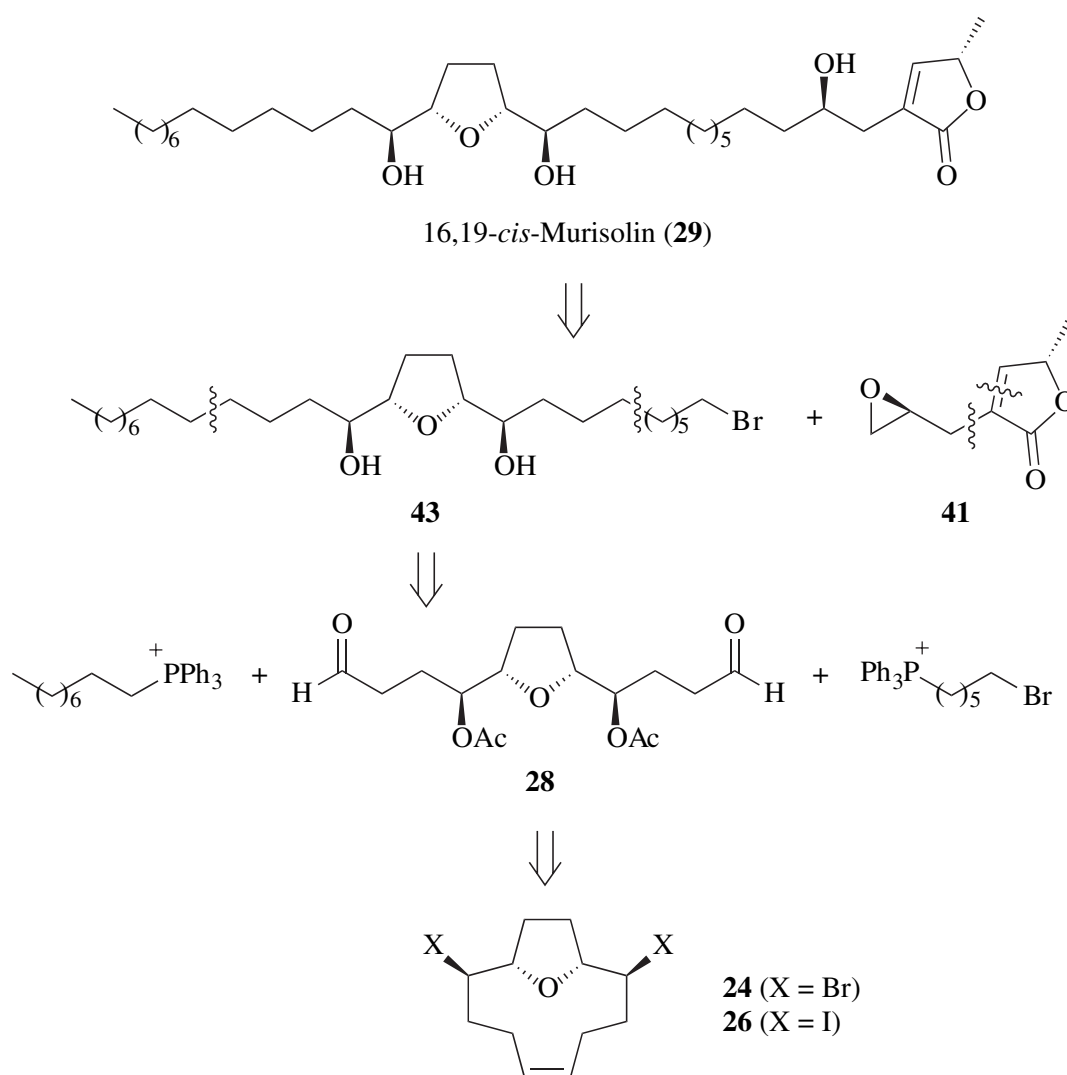


Abb. 9: Retrosynthese basierend auf 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-enen am Beispiel von 16,19-*cis*-Murisolin (**29**)

Die Lactoneinheit sollte durch eine Grignard-Reaktion mit dem Epoxid **41** angebunden werden können. Wittig-Olefinierung und anschließende Hydrierung könnten dazu dienen, die Alkylketten rechts und links des Tetrahydrofuranyl-Fragmentes **43** anzubringen. Der dafür notwen-

dige Dialdehyd **28** sollte durch eine Olefinspaltung und Halogensubstitution aus 2,9-Dibrom- (**24**) oder 2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5Z)-en (**26**) erhalten werden können.

Im Zuge der Synthese muss die erste der beiden Wittig-Olefinierungen zwischen den enantiotopen Seiten des Dialdehyds **28** unterscheiden, um einerseits eine unerwünschte Bis-Olefinierung, also beidseitige Umsetzung mit zwei Äquivalenten Phosphoniumsalz pro Dialdehyd zu vermeiden, und um andererseits eine enantioselektive Synthese zu ermöglichen. Bei den Verbindungen **24**, **26**, **30** bis **32** und **37** bis **39** handelt es sich um racemische bzw. *meso*-Verbindungen, die im Zuge der Acetogenin-Synthese einer enantioselektiven Desymmetrisierung bzw. einer Racematspaltung unterworfen werden müssen. Dies sollte durch die folgende Synthesesequenz realisierbar sein, die zunächst am Beispiel der geplanten Synthese von 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) ausgehend von **24** bzw. **26** erläutert wird.

3.1.2 Synthesepfad zu 16,19-*cis*-Murisolin und weiteren *cis*- oder *trans*-konfigurierten Monotetrahydrofuran-yl-Acetogeninen

Den Schlüsselschritt der enantioselektiven Synthese (siehe Abb. 10) stellt nach der Spaltung der olefinischen Doppelbindung, beispielsweise durch Ozonolyse und *in situ*-Acetalisierung der gebildeten Aldehydfunktionen sowie Austausch der Halogensubstituenten durch Acetat zu **44**, eine Lipase-katalysierte Desymmetrisierung dar. Entsprechend der empirischen Regel von Kazlauskas,⁴⁹ die Vorhersagen zur Enantioselektivität von Lipasen aufgrund der Größe der Substituenten am Kohlenstoffatom der zu transformierenden Alkohol- bzw. Esterfunktion ermöglicht, sollte **45** mit hohem Enantiomerenüberschuss gebildet werden. Bei der anschließenden Freisetzung der Aldehyd-Funktionen sollte es auf der Seite der freien OH-Gruppe zu einer intramolekularen Halbacetalbildung zu **46** kommen. Durch Silylierung zu **47** würde lediglich eine Aldehydfunktion für eine nachfolgende Olefinierung verbleiben. Die Stereodifferenzierung zwischen den beiden Acetoxygruppen durch die Lipase ließe sich so über die Bildung eines Halbacetals und dessen Fixierung als Silylether auf eine Differenzierung zwischen den Aldehydgruppen übertragen.

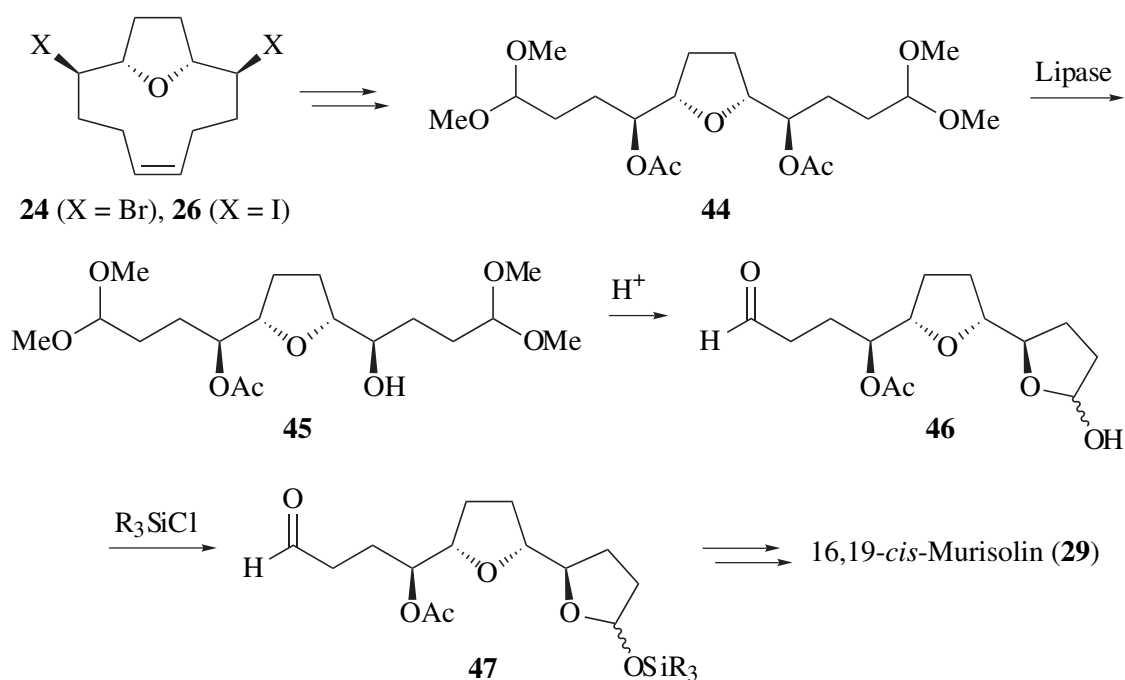


Abb. 10: Mögliche enantioselective Synthese von 16,19-*cis*-Murisolin (29) ausgehend von 24 bzw. 26

Diese Strategie sollte sich auch auf die Dihydroxyverbindung 32 übertragen lassen (siehe Abb. 11), wobei hier ein optisch aktiver, α,α' -dihydroxylierter Tetrahydrofuranyl-Baustein 49 für *erythro,cis,erythro*-konfigurierte Acetogenine aus *Annonaceae* erhalten werden würde.

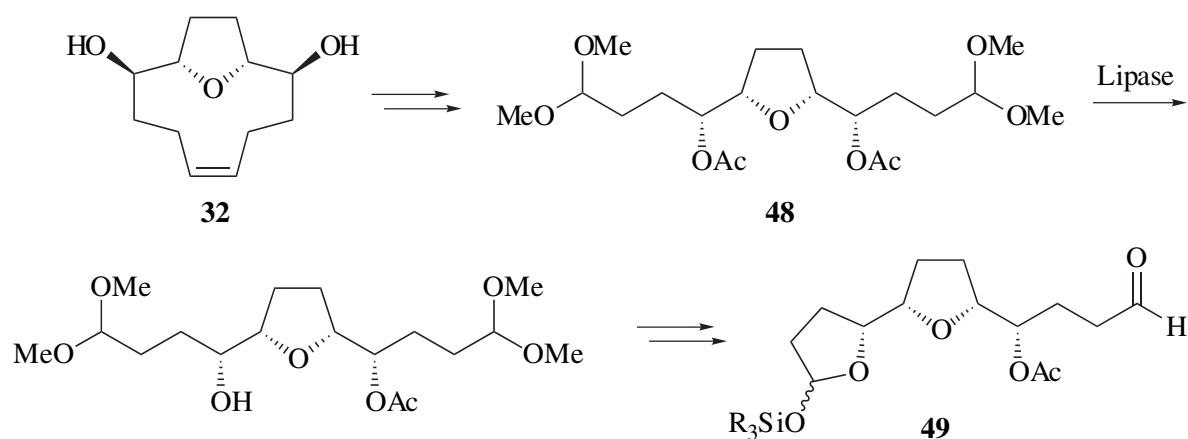


Abb. 11: Mögliche enantioselective Synthesesequenz ausgehend vom Diol 32

Im Falle des Bromhydrins 30 bzw. des Iodhydrins 31 handelt es sich nun nicht mehr um symmetrische Verbindungen, sodass hier eine Racematspaltung erforderlich ist, die aber ebenfalls Lipase-katalysiert durchführbar sein sollte (siehe Abb. 12, S. 19). Man würde so über den Aldehyd 50 Zugang zu *threo,cis,erythro*- oder durch Dehalogenierung zu monohydroxylierten *cis,erythro*-konfigurierten Acetogenin-Bausteinen gelangen.

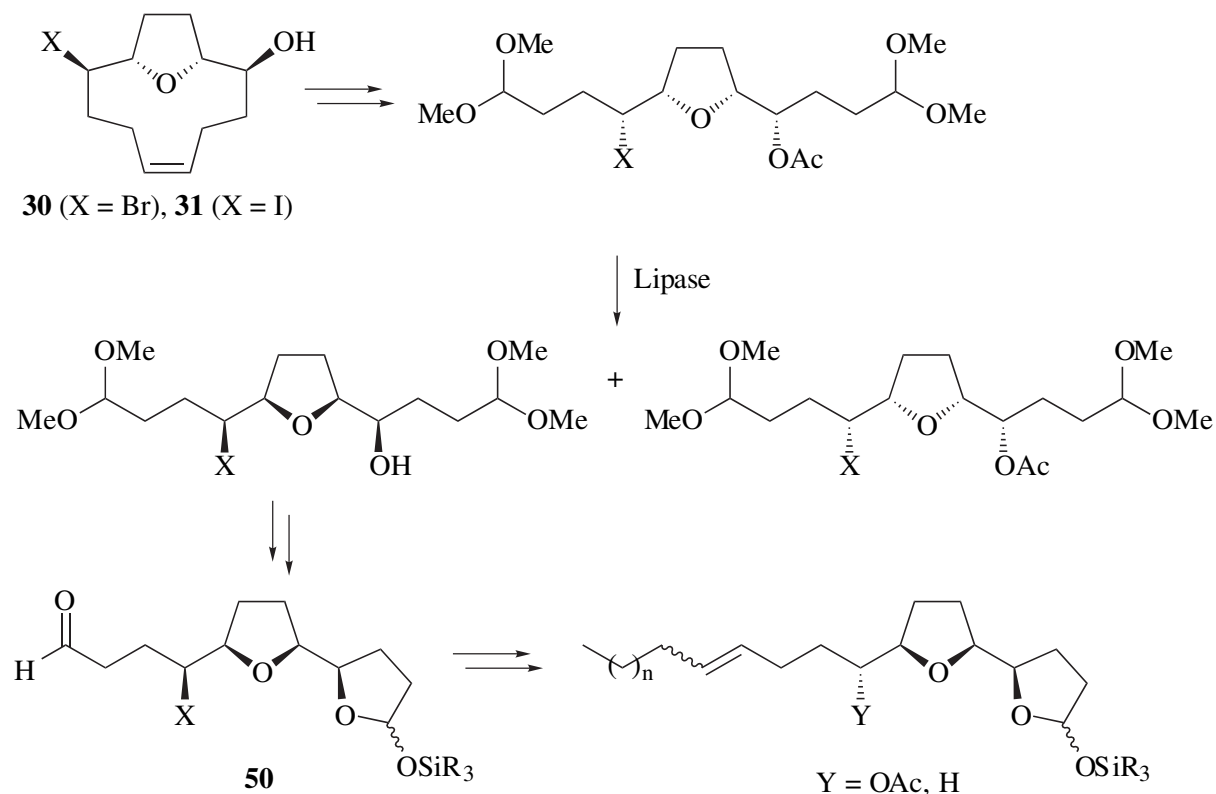


Abb. 12: Mögliche enantioselektive Synthesesequenz ausgehend von **30** bzw. **31**

Das angegebene Verfahren durch Lipase-katalysierte Desymmetrisierung oder Racematspaltung sollte sich ebenso auf die Heterocyclen mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung **37**, **38** und **39** übertragen lassen und so auch Zugang zu optisch aktiven Bausteinen für Acetogenine mit *trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranyl-Fragmenten ermöglichen.

3.1.3 Synthesepfad zu Rolliniastatin-1 als Beispiel für Synthesen zu Bis(tetrahydrofuranyl)-Acetogeninen

Durch stereoselektive Carbonyl-olefinierungen und nachfolgende *O*-Heterocyclisierung zum Aufbau eines weiteren Tetrahydrofuranringes ist auch ein enantioselektiver Zugang zu Acetogeninen aus *Annonaceae* mit zwei benachbarten Tetrahydrofuranyl-Einheiten (Haupttyp **B**) denkbar.

Würde man beispielsweise ausgehend vom Aldehyd **47** selektiv das (*Z*)-Olefin **51** synthetisieren (siehe Abb. 13), könnte durch nachfolgende Cyclisierung mit Iod und anschließende Halogensubstitution in einer kurzen Sequenz das Bis(tetrahydrofuranyl)-Fragment von Rolliniastatin-1 (**19**) dargestellt werden. Analog zu Untersuchungen in der Literatur^{70,71} sollte man durch Überführung der Acetatgruppe in einen sterisch anspruchsvolleren 2,4,6-Trichlor-

benzylether bei der Iod-Cyclisierung selektiv zum *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranring **52** gelangen können.

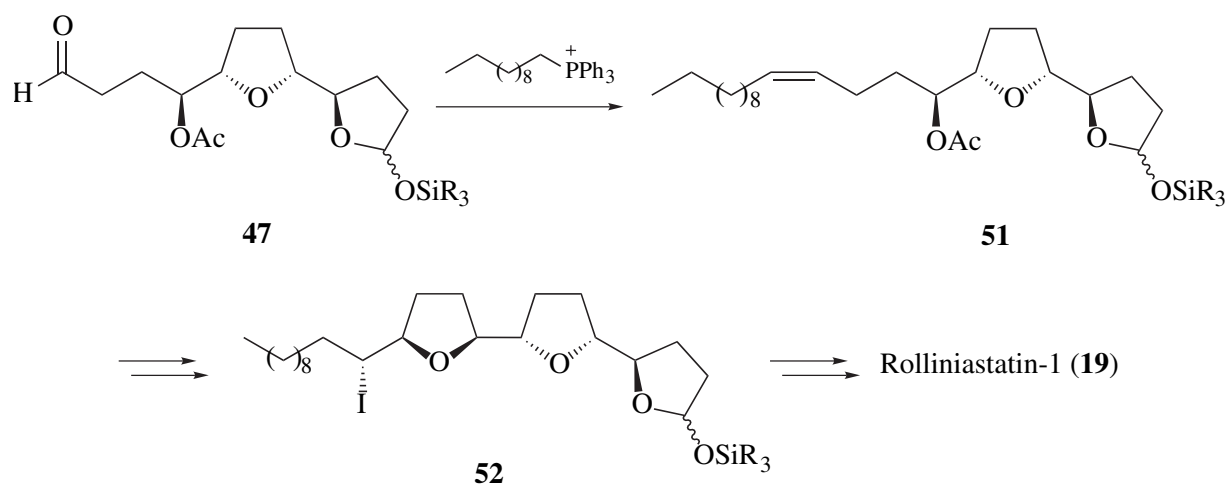


Abb. 13: Synthesepfad zu Bistetrahydrofuranyl-Acetogeninen (Haupttyp **B**) am Beispiel der Synthese von Rolliniastatin-1 (**19**) ausgehend von **47** (siehe Abb. 10, S. 18)

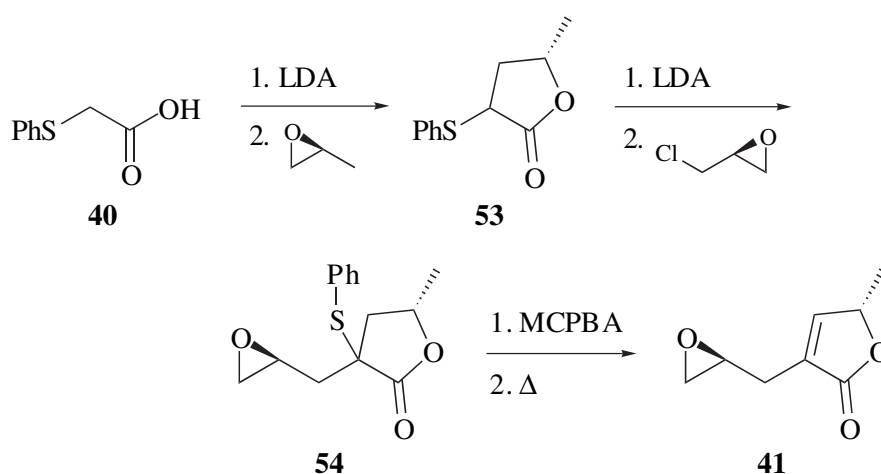
Soll für die Synthese von anders konfigurierten Acetogeninen aus *Annonaceae* die flankierende OH-Gruppe nicht *erythro*-, sondern *threo*-ständig sein, müsste statt des (*Z*)- ein (*E*)-Olefin eingesetzt werden. Des Weiteren sollten ausgehend von beispielsweise **52** durch Dehalogenierung und nachfolgende Wittig-Reaktion auch monohydroxylierte Bis(tetrahydrofuranyl)-Bausteine erhältlich sein.

Allgemein liefern die 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene als C_{12} -Baustein bei der Ozonolyse die Aldehydfunktionen in der richtigen Entfernung zur Tetrahydrofuranyl-Einheit, um durch Wittig-Olefinierung oder verwandte Reaktionen und anschließende Iodcyclisierung stereoselektiv weitere Ringe aufbauen zu können.

3.1.4 Synthesepplan zum (5*S*,2'*S*)-3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on

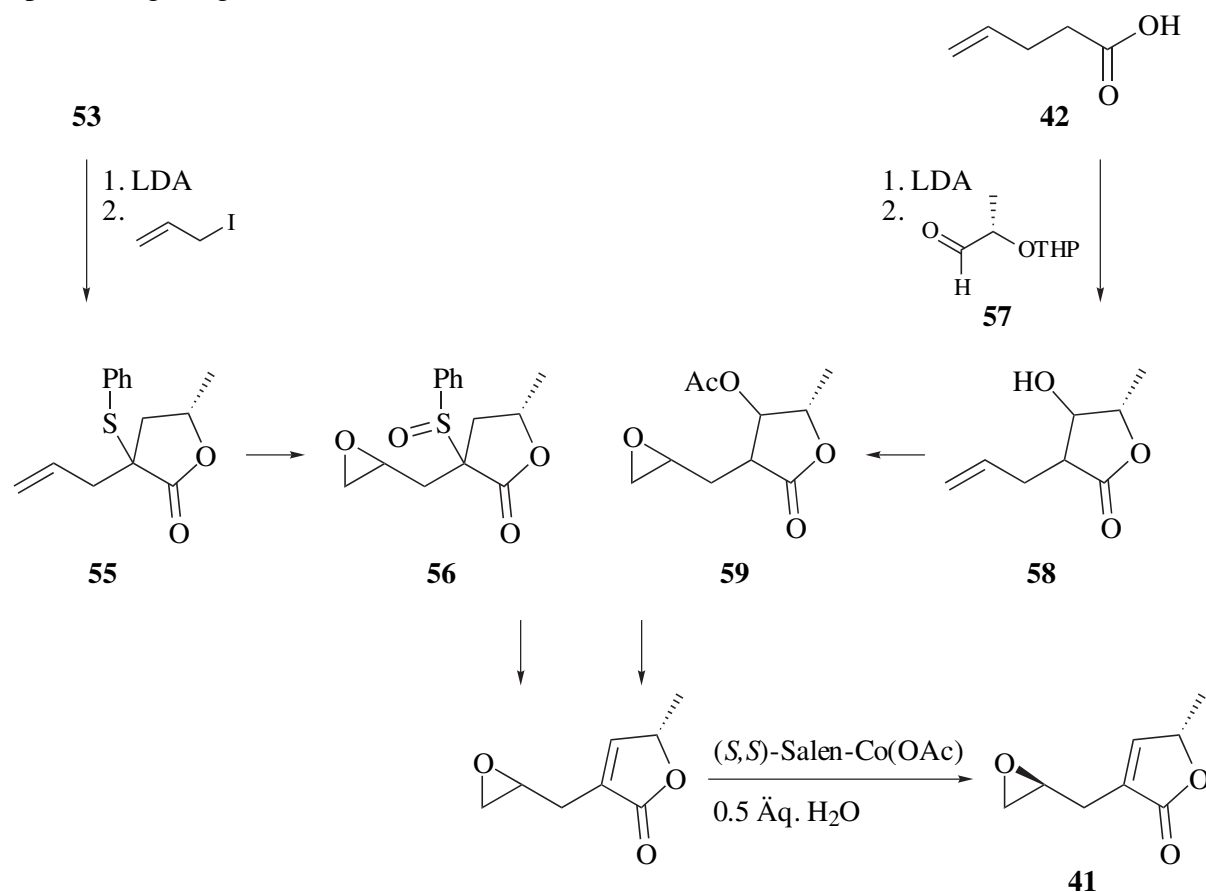
Wie in der Retrosynthese (siehe Abb. 9, S. 16) bereits angegeben, soll als Synthesebaustein für Acetogenine aus *Annonaceae* der Untergruppe **Ib** (siehe Abb. 3, S. 3) wie 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) und Rolliniastatin-1 (**19**) das Epoxid **41** für den Aufbau der terminalen 4-Hydroxy- γ -lactoneinheit dienen.

Die Darstellung von 3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on (**41**) sollte durch die folgende, dreistufige Sequenz ausgehend von Phenylthioessigsäure (**40**) gelingen. Durch Alkylierung mit (2*S*)-Propenoxid ist das Lacton **53** in hoher Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von >98 % leicht erhältlich.⁷² Durch Umsetzung mit enantiomerenreinem Epichlorhydrin sollte die Synthese des Epoxids **54** möglich sein, das anschließend durch Oxidation zum Sulfoxid und Eliminierung in **41** überführbar sein sollte. Sowohl Propenoxid als auch Epichlorhydrin sind als optisch aktive Verbindungen leicht darstellbar⁷² bzw. kommerziell erhältlich.



Denkbar ist außerdem eine Synthese über das Alken **55**, das durch Umsetzung von **53** mit Allyl-iodid erhältlich sein sollte. Nach Umsetzung mit zwei Äquivalenten MCPBA zu **56** und anschließender Eliminierung sollte eine kinetische Racematspaltung durch Salen-Co(III)-kata-

lysierte Epoxidhydrolyse^{73,74} möglich sein, wodurch man ebenfalls zum enantiomerenreinen Epoxid **41** gelangen sollte.



Analog zu den Arbeiten von Wu und Mitarbeitern zur Synthese des enantiomerenreinen $(5S,8'R)$ -3-(8',9'-Epoxyonyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-ons⁷⁴ ist statt der Verwendung von Propenoxid auch ausgehend von 4-Pentensäure (**42**) eine Alkylierung mit dem von Milchsäure abgeleiteten chiralen Aldehyd **57** denkbar, wobei eine nachfolgende Eliminierung der dabei erhaltenen Hydroxylgruppe, beispielsweise nach Veresterung mit Essigsäureanhydrid, zur Einführung der C-C-Doppelbindung geeignet sein sollte.

3.2 Synthese der Tetrahydrofuranyl-Bausteine durch transannulare *O*-Heterocyclisierungen

3.2.1 Transannulare Reaktionen

Aus klassischen Strukturformeln ist häufig nicht ersichtlich, dass für die Reaktivität und Reaktionsweise von Verbindungen nicht nur die Bindungsverhältnisse zwischen direkt benachbarten Atomen, sondern auch Wechselwirkungen von nicht direkt miteinander verbundenen Atomgruppen maßgebend sein können.⁵⁰ Für mittlere Ringe (8 bis 11 Ringglieder) beispielsweise sind sogenannte transannulare Effekte von entscheidender Bedeutung. Ursache hierfür sind besondere Konformationen dieser Systeme, in denen sich, bedingt durch Baeyer- und Pitzer-Spannung, Atome sogar bis nahezu auf Bindungsabstand nähern und dadurch eine transannulare oder Prelog-Spannung erzeugen, die die Reaktivität beeinflusst. Hierdurch werden Atomgruppen in transannularen Positionen aktiviert und die für mittlere Ringe typischen transannularen Reaktionen ermöglicht.^{51,52}

So kommt es beispielsweise bei der Umsetzung von (*Z*)-Cycloocten (**60**) mit Perameisensäure in Ameisensäure, also einer Epoxidierung zu **61** und saurer *in situ*-Solvolyse leicht zu einer *transannularen Hydridverschiebung* im Intermediat.⁵⁰

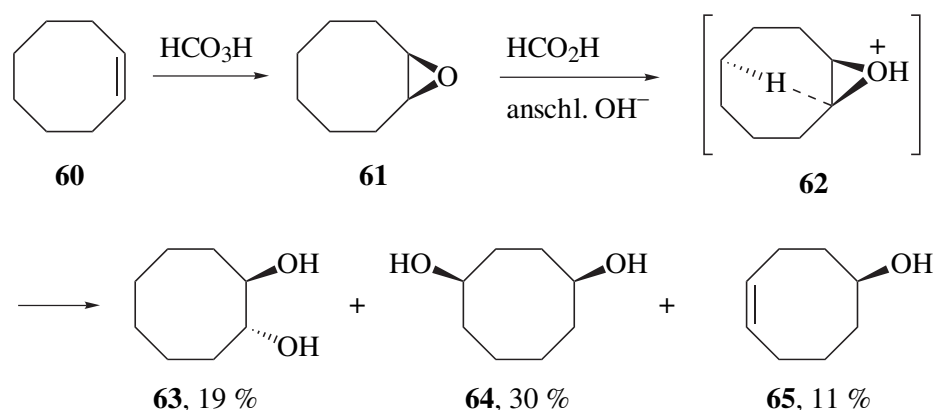


Abb. 14: *Transannulare Hydridverschiebung* im Zuge der sauren *in situ*-Solvolyse des intermediär durch Epoxidierung von **60** gebildeten (*Z*)-Cyclooctenoxids (**61**)⁵⁰

Das wie bei offenkettigen Verbindungen oder z.B. Cyclohexen zu erwartende *trans*-1,2-Diol **63** wird nur als eines von mehreren Produkten mit einer Ausbeute unter 20 % gebildet. Einen viel größeren Anteil haben, resultierend aus einer 1,5-Hydridverschiebung, das *cis*-1,4-Diol **64** und

Cyclooct-4-en-1-ol (**65**). Verantwortlich ist hier die Stabilisierung der positiven Ladung unter Beteiligung einer transannularen C-H-Bindung zu einem μ -Hydrido-überbrückten Kation **62**.⁵⁰

Ist im Ring eine weitere olefinische Doppelbindung enthalten, kann eine *transannulare* π -Cyclisierung erfolgen wie bei der Addition von Iod an Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**) in Dichlormethan, die zwei diastereomere 2,6-Diod-bicyclo[3.3.0]octane (**69**) liefert⁵³ (siehe Abb. 15). Eine 1,2-Diodverbindung wird nicht erhalten, sondern ausgehend vom Iodoniumion **67** quer über den Ring unter Beteiligung der π -Elektronen der zweiten Doppelbindung eine neue σ -Bindung aufgebaut und erst dann das gebildete Kation **68** durch Iodid abgefangen.

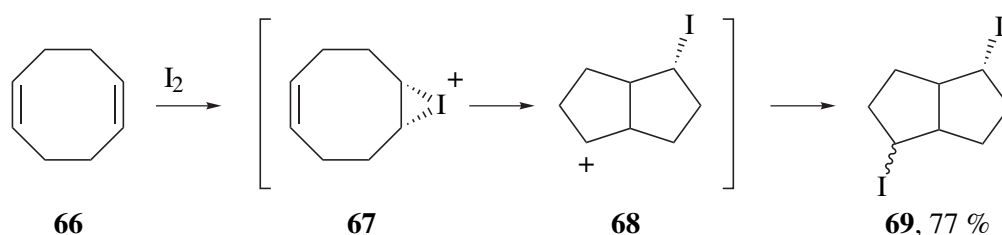


Abb. 15: *Transannulare* π -Cyclisierung bei der Addition von Iod an Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**)⁵³

Die *transannularen Heterocyclisierungen* bilden die dritte Gruppe in dieser Klasse von Reaktionen. So kommt es beispielsweise bei der Umsetzung von Cyclooct-(4Z)-en-1-ol (**65**) mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)⁵⁴ durch den intramolekularen Angriff der Hydroxylgruppe am intermediär gebildeten Bromoniumion **70** zur Bildung zweier konstitutionsisomerer bicyclischer Ether **71** und **72**.

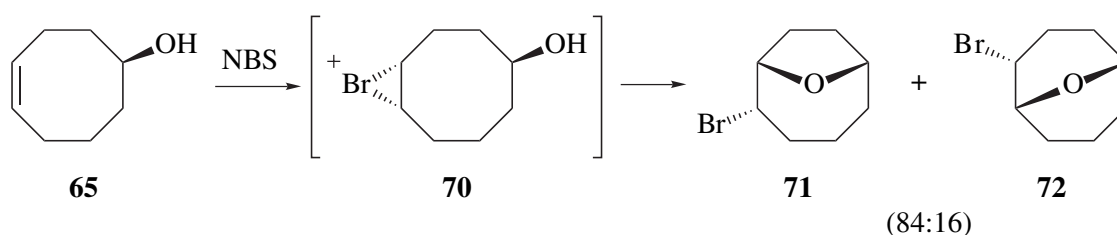


Abb. 16: *Transannulare O-Heterocyclisierung* bei der Umsetzung von Cyclooct-(4Z)-en-1-ol (**65**) mit *N*-Bromsuccinimid⁵⁴

Neben Sauerstoff- können auch Stickstofffunktionalitäten^{55,56} als intramolekulare Nucleophile fungieren wie z.B. bei der Umsetzung von Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**) mit NBS und Cyanamid zu den Dibromiden **73** und **74** (siehe Abb. 17).

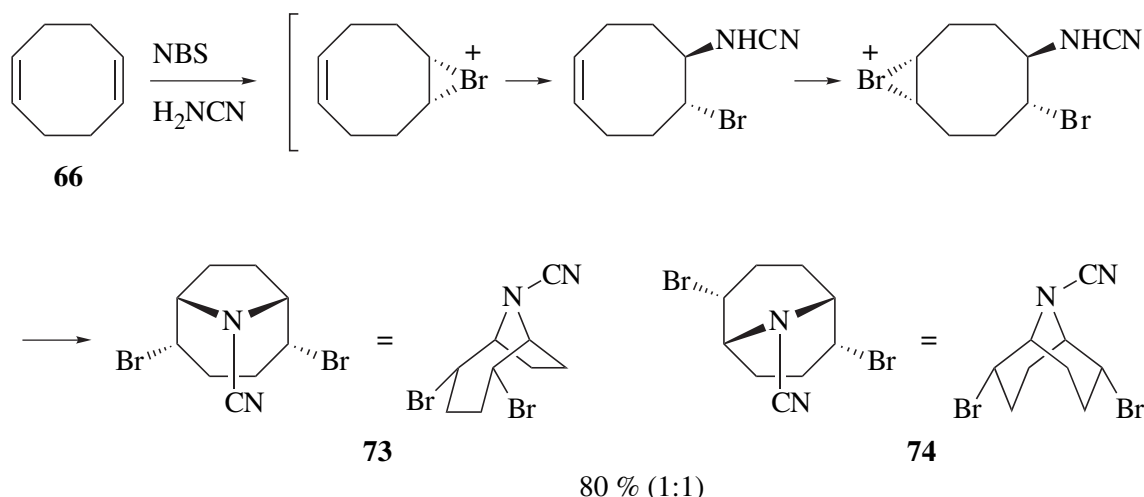


Abb. 17: Transannulare N-Heterocyclisierung von Cycloocta-(1Z,5Z)-dien mit NBS und H₂CN₂⁵⁵

Aber nicht nur bei Halogenierungsreaktionen über Haloniumionen kommt es zu solchen Cyclisierungen, sondern auch bei Epoxidringöffnungen wie z.B. im Zuge der Epoxidierung von Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**) mit Peressigsäure in Essigsäure⁵⁷ (siehe Abb. 18).

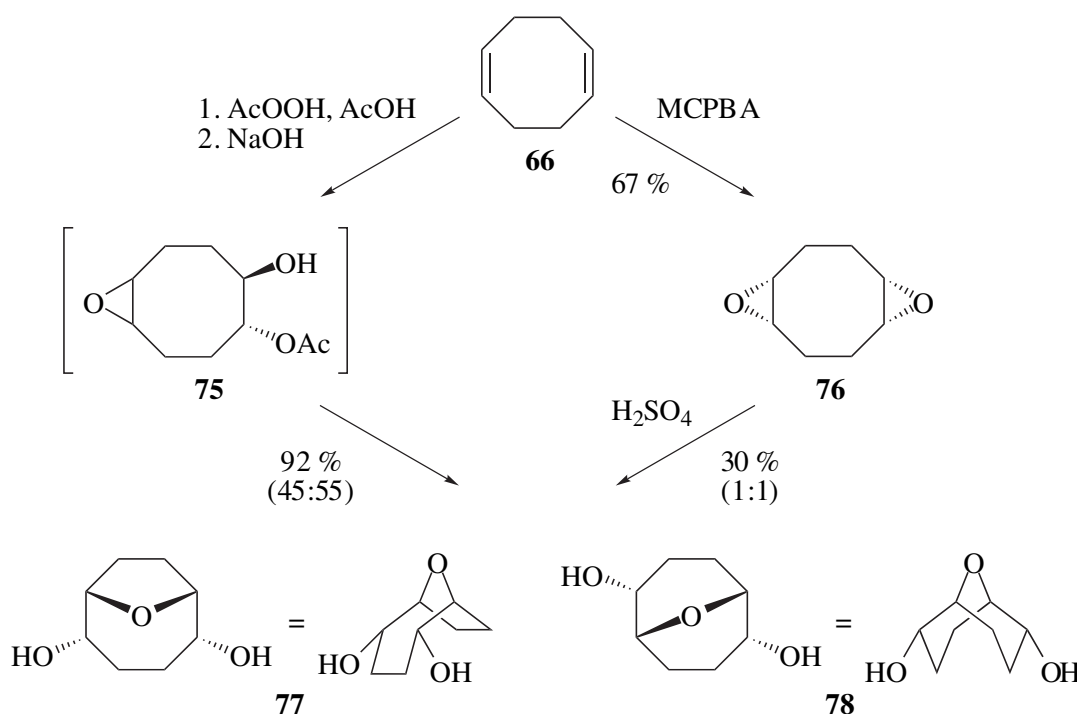


Abb. 18: Transannulare O-Heterocyclisierung durch intramolekulare Epoxidringöffnung am Beispiel der Umsetzung von Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**) mit Peressigsäure in Essigsäure⁵⁷ bzw. zweistufig mit MCPBA und verd. Schwefelsäure^{59,58}

Nach der Bildung des ersten Oxiranringes und dessen Solvolyse durch ein Essigsäure-Molekül kommt es nach Epoxidierung der zweiten Doppelbindung zu **75** zur säurekatalysierten Öffnung

unter Angriff der Hydroxyl- bzw. Acetoxygruppe quer über den Ring. Auch hier ist die Bildung von zwei verschiedenen Gerüstisomeren (**77** und **78**) zu beobachten. Analog verläuft die Umsetzung von Cycloocta-(1Z,5Z)-dien (**66**) mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zum Diepoxid **76**, dessen anschließendes Behandlung mit verd. Schwefelsäure ebenfalls zu **77** und **78** führt.^{59,58}

Dieses Gemisch der Gerüstisomeren wurde durch Lipase-katalysierte Umsetzung mit Vinylacetat aufgetrennt und so auch die enantiomerenreinen Verbindungen erhalten.^{60,61}

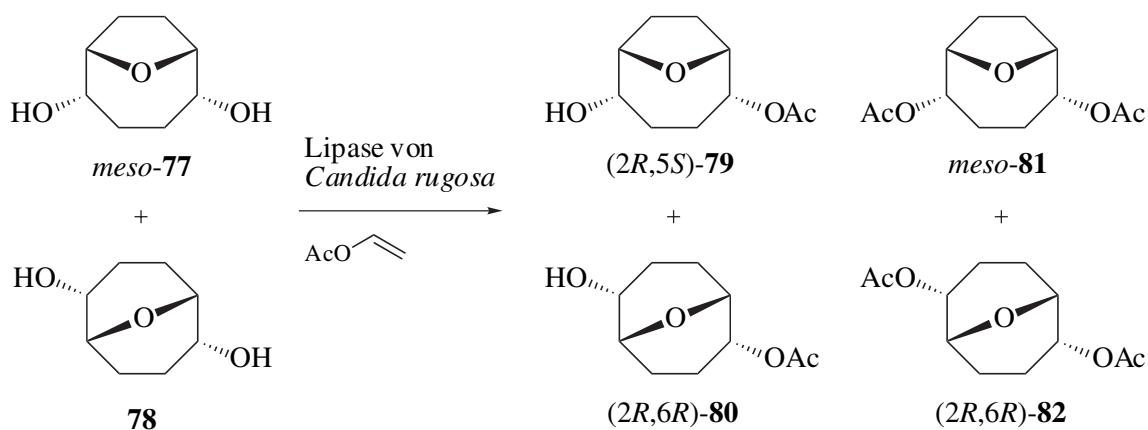
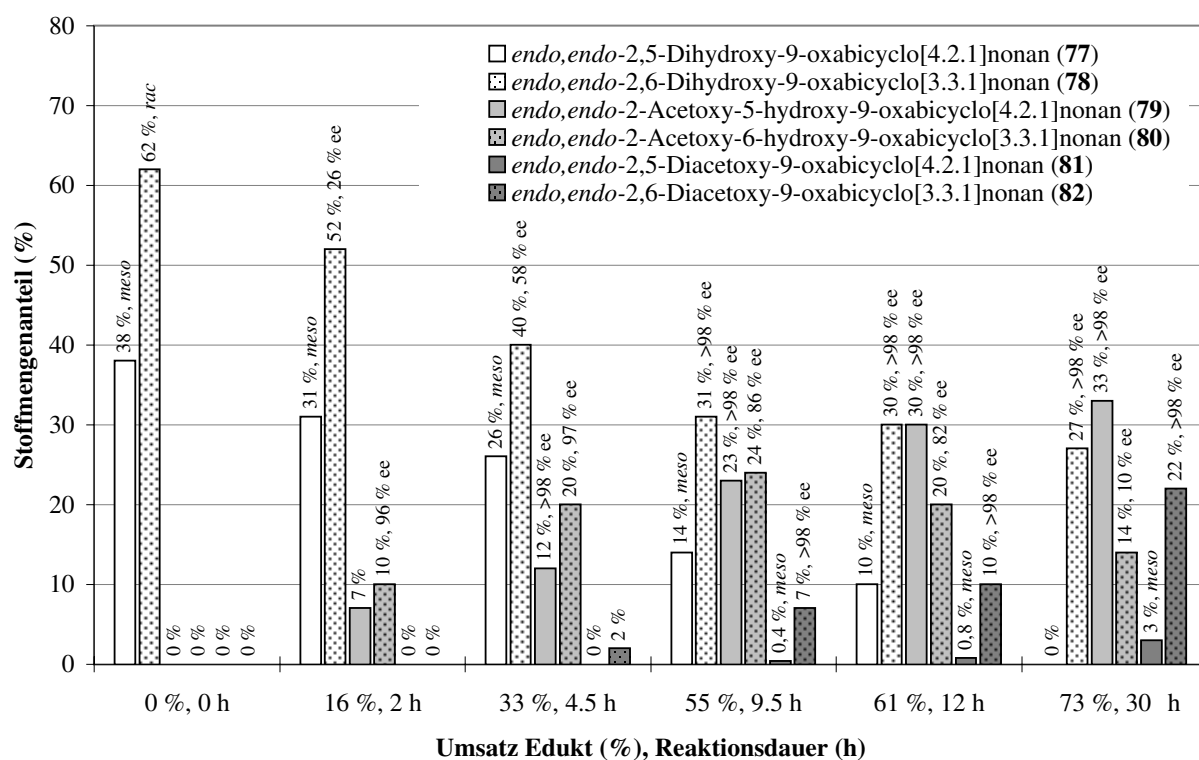
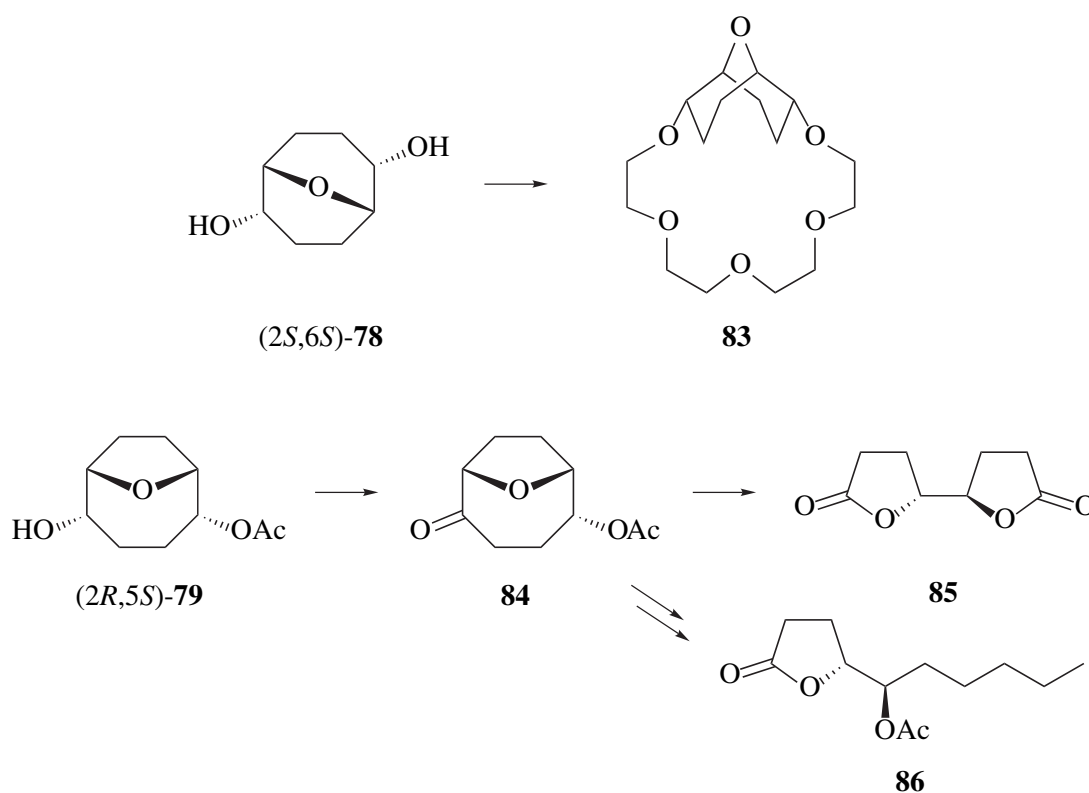


Abb. 19: Lipase-katalysierte Umsetzung eines 38:62-Gemisches von **77** und **78** in Vinylacetat; Analyse der Stoffmengenanteile (GC) und Enantiomerenüberschüsse (chirale GC für **78**, nach Hydrolyse für **80** und **82**, ¹H-NMR mit 100 mol% Eu(hfc)₃ für **79**) mit fortschreitendem Umsatz

Das unter diesen Bedingungen nicht umgesetzte Diol $(2S,6S)$ -**78** wurde in guter Ausbeute gerüstisomerenrein mit $> 98\%$ ee erhalten. Auf der Stufe der Diolmonoacetate wurde $(2R,5S)$ -**79** mit $> 98\%$ ee, allerdings im Gemisch mit $(2R,6R)$ -**80** erhalten. Das Verhältnis der beiden Komponenten und der Enantiomerenüberschuß von $(2R,6R)$ -**80** ist dabei durch den Umsatz bestimmt. Das Diacetat $(2R,6R)$ -**82** wiederum wurde mit $> 98\%$ ee erhalten, allerdings mit einem geringen Anteil von *meso*-**81**. (Für eine isomerenreine Synthese von $(2R,6R)$ -**82** sollte man auf eine Lipase-katalysierte Hydrolyse⁶⁰ ausgehend vom racemischen Gemisch der Diacetate **81** und **82** zurückgreifen.)

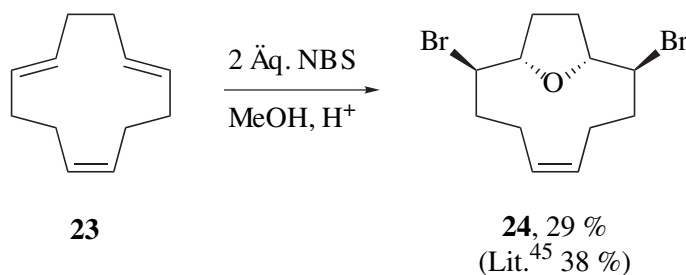
Die Produkte der transannularen *O*-Heterocyclisierung wurden als enantiomerenreine Bausteine für die Synthese von Naturstoffen und anderen Verbindungen eingesetzt. Beispielsweise gelangen ausgehend von $(2S,6S)$ -**78** die Synthesen enantiomerenreiner Kronenether wie **83** oder durch Oxidation von $(2R,5S)$ -**79** zum Keton **84** und anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation (wobei es *in situ* zur Hydrolyse und Weiteroxidation des dabei gebildeten Halbacetals und anschließende Lactonisierung kommt) zum enantiomerenreinen Bislacton **85** oder zum 5-Acetoxy- γ -decalacton (**86**), einer Vorstufe des Wachstumsfaktors L von Mikroorganismen.⁶⁰



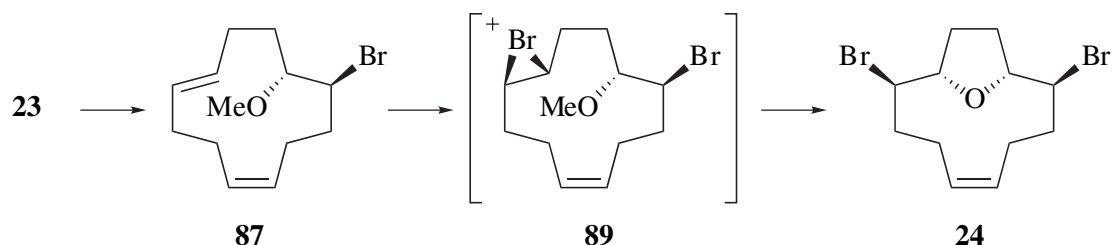
3.2.2 Transannulare *O*-Heterocyclisierungen von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien und Derivaten

3.2.2.1 Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom- und *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en

Entsprechend der Literaturvorschrift von Haufe und Mühlstädt⁴⁵ wurde durch säurekatalysierte Umsetzung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) mit zwei Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Methanol *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**24**) dargestellt. Nach 6 h bei 55 °C wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet und das Produkt **24** durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit 29 % Ausbeute (Lit.⁴⁵ 38 %) isoliert.



Bei der Reaktion fungiert *N*-Bromsuccinimid als Br⁺-Quelle, wobei die reaktiveren *trans*-Doppelbindungen bevorzugt elektrophil angegriffen werden. Nach Ausbildung eines Bromoniumions wird durch Angriff eines Lösungsmittelmoleküls 1-Brom-2-methoxycyclododeca-(5*E*,9*Z*)-dien (**87**) gebildet, das auch gaschromatographisch detektiert und massenspektrometrisch identifiziert werden konnte. Erneute Reaktion mit NBS führt zum Bromoniumion **89**. Dieses wird nun intramolekular durch die Methoxygruppe nucleophil angegriffen und durch Abspaltung der Methylgruppe die Etherbrücke gebildet.

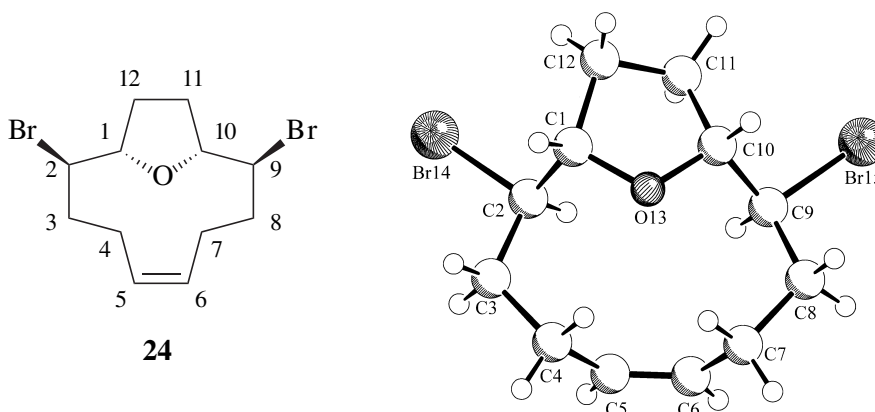


Im Massenspektrum der Verbindung ist der Molekülionenpeak nicht zu erkennen. Bei $m/z = 259/257$ findet man aber ein durch eine Bromabspaltung gebildetes Fragment mit relativer Intensität von 20 %. Durch weitere Eliminierung von Wasser wird ein Signal bei $m/z = 241/239$

(12 %) gebildet. Mit 28 % relativer Intensität erkennt man bei $m/z = 177$ das Signal einer HBr-Abspaltung aus den Fragmentationen $m/z = 259/257$. Durch Wasserabspaltung folgt hieraus ein Peak bei $m/z = 159$ mit hoher relativer Intensität von 75 %.

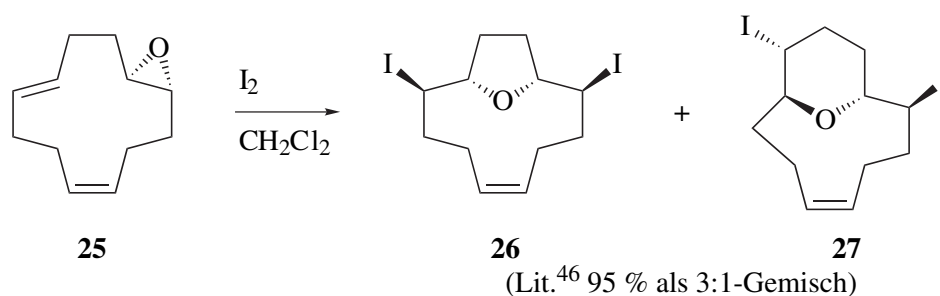
Die ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung bestätigt die Symmetrie der isolierten Verbindung **24**, denn nur insgesamt sechs Signale werden detektiert. Am weitesten tieffeldverschoben bei 130.0 ppm ist das Signal für die Kohlenstoffatome der Doppelbindung (5-C, 6-C) zu erkennen. Bei 86.5 ppm bzw. 55.6 ppm liefern die Ether-Kohlenstoffatome 1-C/10-C bzw. die CHBr-Gruppen (2-C/9-C) zwei weitere Signale. Die Kohlenstoffatome der Methylengruppen 4-C/7-C, 11-C/12-C und 3-C/8-C ergeben drei Signale bei 27.0 ppm, 33.1 ppm und 40.5 ppm.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind bei charakteristischen Verschiebungen die Protonen der Doppelbindung (5.30–5.46 ppm) und der CH–O–CH-Gruppe (4.10–4.22 ppm) jeweils als nicht aufgelöstes Multiplett zu erkennen. Das Signal der Protonen der CHBr-Gruppen bei 3.78 ppm ist durch $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen zu den Nachbarprotonen zum Dublett vom Dublett vom Dublett ($^3J_{\text{H,H}} = 3.4, 10.3$ und 11.8 Hz) aufgespalten. Die diastereotopen Protonen der Methylengruppen in 4- und 7-Position zeigen mit zwei Multipletts bei 1.76–1.90 und 2.80–3.02 ppm stark unterschiedliche chemische Verschiebungen. Die Protonen 3'-CH/8'-CH ergeben durch $^2J_{\text{H,H}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen ($J = 3.3, 4.4, 13.3$ und 13.3 Hz) ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett bei 2.32 ppm. 11-CH₂/12-CH₂ und 3-CH/8-CH liefern ein gemeinsames Multiplett zwischen 2.04 und 2.20 ppm.

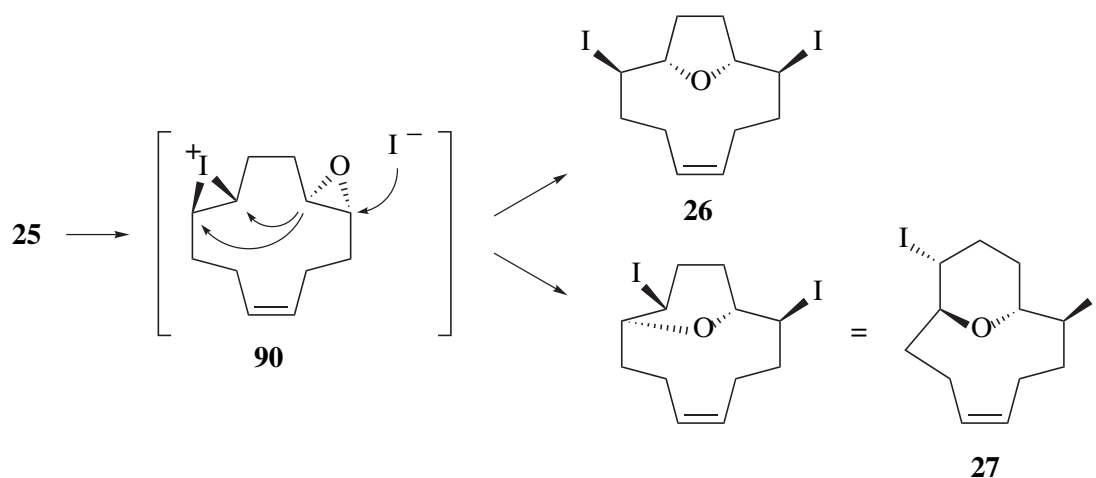


Durch Umkristallisation aus Methanol wurden Einkristalle für die Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten. Die angenommene *cis*-Stellung der Alkylketten am Tetrahydrofuranring wurde hierdurch erstmals eindeutig bestätigt, ebenso wie die *erythro*-Konfiguration der Bromsubstituenten bezüglich der Etherbrücke und die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung.

Nach einem ähnlichen Mechanismus verläuft die von Martín et al.⁴⁶ beschriebene Umsetzung von *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) mit Iod. Dabei erhält man ein Gemisch der gerüstisomeren Verbindungen *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**26**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diiod-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en (**27**).



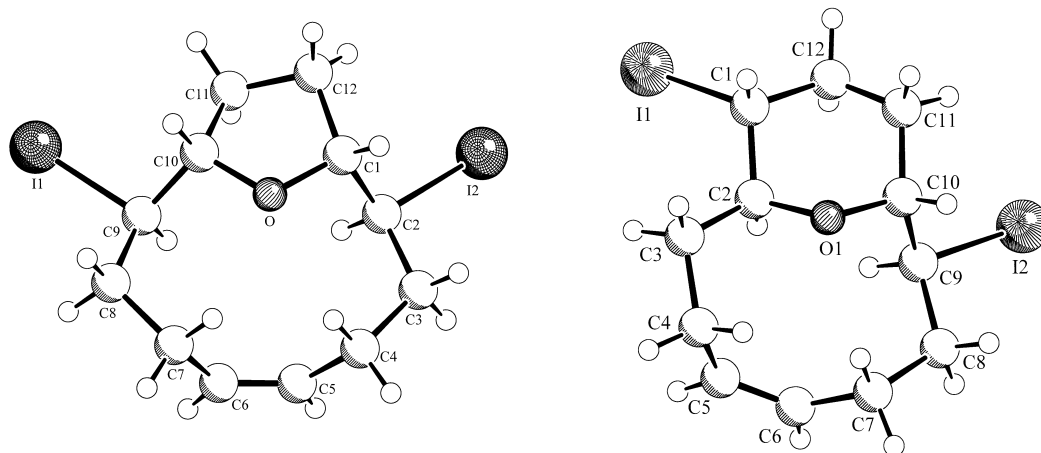
Nach Ausbildung eines Iodoniumions an der reaktiveren *trans*-Doppelbindung kommt es durch intramolekularen S_N2 -artigen Angriff des Epoxidsauerstoffs zur transannularen *O*-Heterocyclisierung unter Bildung der Etherbrücke. Das Epoxid selbst wird durch ein Iodid aus der Lösung nukleophil geöffnet. Die Cyclisierung erfolgt jedoch nicht streng regioselektiv zum Fünfringether, was die Bildung des Gerüstisomers **27** erklärt.



Offenbar verläuft die Reaktion über **90** als Intermediat, aus dem sowohl **26** als auch **27** gebildet werden. Ähnlich wie bei der Darstellung des Dibromids **24** werden Produkte ausgehend von einem Haloniumion *cis*-ständig zum Epoxidsauerstoff, also stereoisomere Verbindungen zu **26** mit *trans*- bzw. zu **27** mit *cis*-konfigurierten Alkylresten am Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyranring, wurden nicht gefunden.

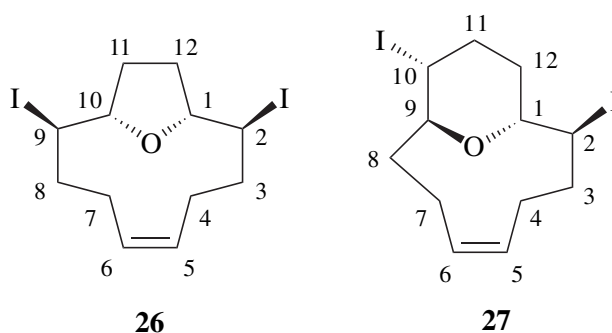
Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Gerüstisomere **26** und **27** erstmals getrennt werden. Dies gelang präparativ durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel. Die reinen Verbindungen wurden aus Methanol umkristallisiert und so jeweils Einkris-

talle für die Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten. Diese bestätigen die aus dem Mechanismus gefolgerte Konstitution und Konfiguration der Produkte und so insbesondere die *cis*-Selektivität der transannularen *O*-Heterocyclisierung (vgl. S. 30).



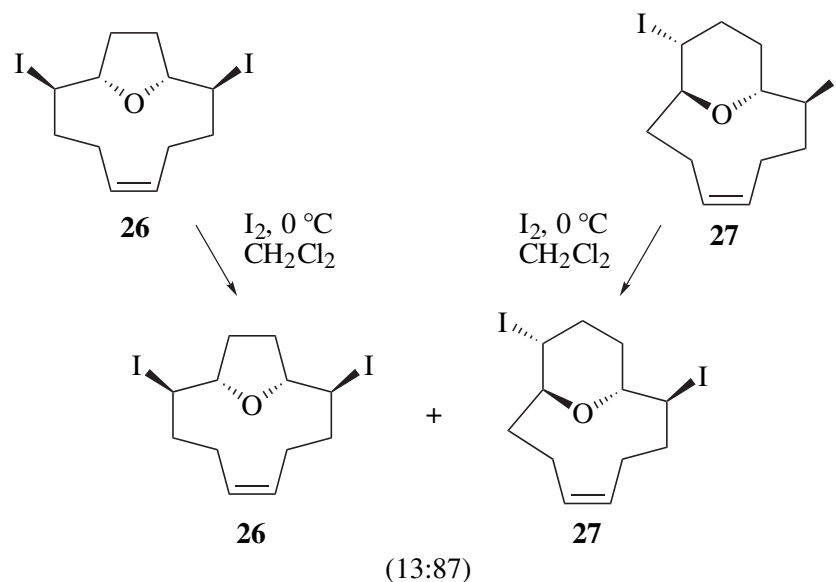
Die Massenspektren beider Diiodide gleichen sich sehr. Mit geringer relativer Intensität von 2 % ist jeweils der Molekülionenpeak bei $m/z = 432$ zu erkennen. Die Abspaltung der beiden Iodsubstituenten ergibt drei Fragmente bei $m/z = 305$ ($M^+ - I$), 178 ($305 - I$) und 177 ($305 - HI$) mit relativen Intensitäten von etwa 60, 20 und 30 %. Weiterhin ist eine Eliminierung von Wasser zu einem Fragment bei $m/z = 160$ ($178 - H_2O$) mit relativer Intensität von etwa 60 % zu erkennen.

Die ^{13}C - und 1H -NMR-Spektren des Diiodids **26** sind denen des Dibromids **24** sehr ähnlich. Auch hier sind aufgrund der Symmetrie nur sechs Kohlenstoffsignale zu finden. Im Vergleich zu **24** fällt lediglich die mit 37.2 ppm charakteristisch deutlich geringere Verschiebung für 2-C/9-C auf. Die Signale der weiteren CH-Gruppen in 1/10- und 5/6-Position findet man bei 87.2 bzw. 129.7 ppm. Die Kohlenstoffe der Methylengruppen ergeben drei Signale bei 28.7 (4-C/7-C), 35.9 (11-C/12-C) und 37.2 ppm (2-C/9-C). Das 1H -NMR-Spektrum von **26** ist nun nahezu identisch mit dem des Dibromids **24** (siehe S. 29) und selbst die Aufspaltung der diastereotopen Protonen von 3/8-C und 4/7-C sind ähnlich wiederzufinden.

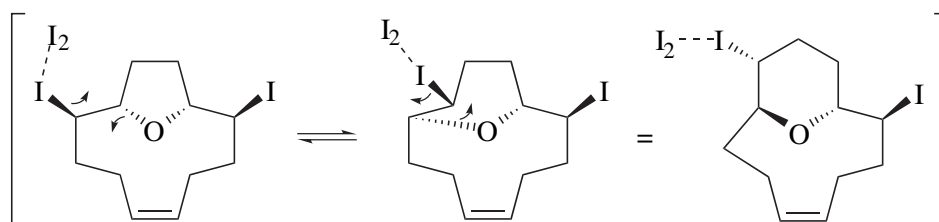


Die chemischen Verschiebungen von **27** im ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum befinden sich in ähnlichen Bereichen wie die von **26**. Nun sind jedoch wegen der fehlenden Symmetrie zwölf Kohlenstoffsignale und auch im Protonenspektrum für jedes Wasserstoffatom ein einzelnes Signal zu finden. Durch 2D-NMR-Experimente wie H,H-COSY- und inverse $^1J_{\text{C,H}}$ -Korrelations-Messung ist es aber auch hier möglich, die Signale eindeutig zuzuordnen.

Beide isolierten Diiodide sind in Dichlormethan-Lösung stabil. Setzt man allerdings Iod zu, so ist eine Isomerisierung zu beobachten, wobei ausgehend von beiden Diiodiden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zusatz von äquimolare Mengen Iod innerhalb von 3 h ein 13:87-Gemisch von **26** und **27** erhalten wird. Offenbar handelt es sich um eine Umlagerung in Form einer Gleichgewichtsreaktion, wobei das Oxabicyclo[7.3.1]isomer **27** das thermodynamisch stabilere Produkt darstellt. Die Bildung weiterer Produkte, insbesondere gerüst- oder stereoisomerer Verbindungen, wird nicht beobachtet.



Eine mögliche Erklärung bietet eine Wechselwirkung von elementarem Iod mit einem der Iodsubstituenten in **26** bzw. **27** unter Schwächung der C-I-Bindung zu einem intermediären Polyhalogenid-Ion (I_3^-) oder einer entsprechenden verbrückten Spezies, wodurch eine Gleichgewichtseinstellung durch Umlagerung unter Inversion der Konfiguration der beteiligten Stereozentren offenbar erleichtert wird.



Diese Untersuchungen legen nahe, dass das Diiodid **26** in der Umsetzung von *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) mit Iod unter kinetischer Kontrolle gebildet wird. Um den Anteil von **26** am Produktgemisch zu erhöhen, wurde deshalb die Abhängigkeit des Isomerenverhältnisses von der Reaktionstemperatur untersucht (siehe Tab. 1). Insgesamt lässt sich nur ein geringer Einfluss beobachten, wobei aber immer das Oxabicyclo[8.2.1]isomer **26** im Überschuss erhalten wird. Seine Bildung erfordert somit vermutlich eine geringere Aktivierungsenergie. Da es sich aber um eine sehr schnelle Reaktion handelt, die auch bei -78 °C schon innerhalb von weniger als 60 min zu vollständigem Umsatz führt, reicht dieser Unterschied der Aktivierungsenergien offenbar nicht aus, um selektiv nur **26** als Produkt einer vollständig kinetisch kontrollierten Reaktion zu erhalten.

Im Sinne einer hohen Ausbeute an **26** sollte neben einer tiefen Reaktionstemperatur auch Iod nicht in überstöchiometrischen Mengen zugegeben werden, da dies die oben beschriebene Umlagerung von **26** zum thermodynamisch stabileren Diiodid **27** ermöglicht.

Tab. 1: Temperaturabhängigkeit des Isomerenverhältnisses der Diiodide **26** zu **27** bei der Umsetzung von *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) mit stöchiometrischen Mengen Iod

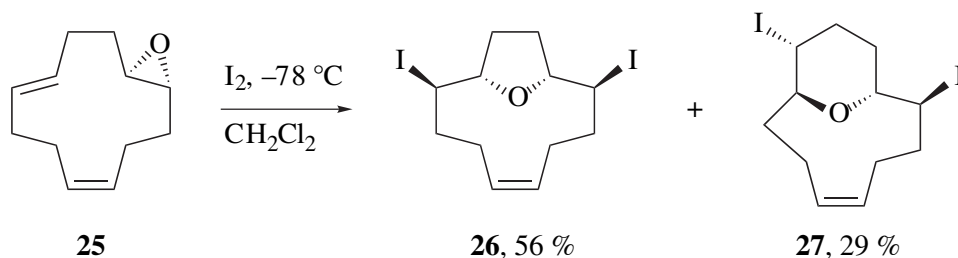
| Nr. | Temperatur | Isomerenverhältnis ^a 26:27 |
|-----|------------|--|
| 1 | 0 °C | 63:37 |
| 2 | -40 °C | 65:35 |
| 3 | -78 °C | 70:30 |
| 4 | -78 °C | 68:32 ^b |

^a Analyse Rohproduktes lt. GC

^b Zugabe 5 mol% Ti(*i*PrO)₄ entsprechend Lit.⁴⁶

Durch Umsetzung von *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) mit exakt stöchiometrischen Mengen Iod bei -78 °C konnten so *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**26**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diod-13-oxabicyclo[7.3.1]-

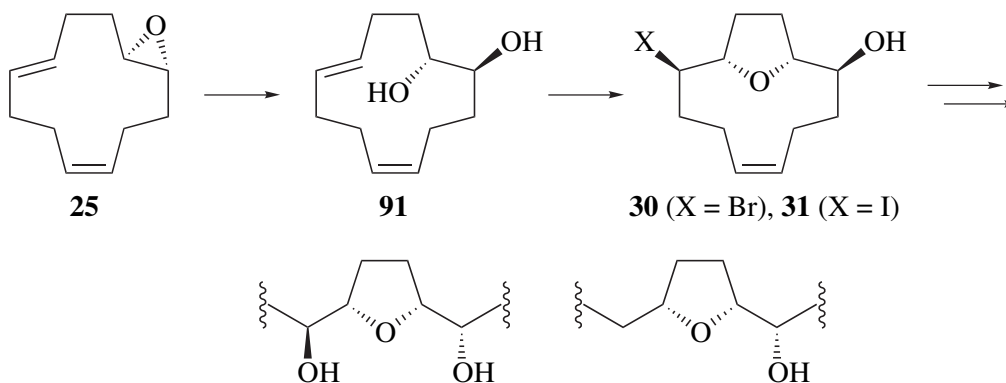
tridec-(5Z)-en (**27**) nach säulenchromatographischer Trennung des 70:30-Gemisches mit 56 % bzw. 29 % Ausbeute erhalten werden konnten.



Die 2,9-Dihalogenide **24** und **26** stehen somit für die Synthese *threo,cis,threo*-konfigurierter Acetogenine aus *Annonaceae* in mittlerer bis guter Ausbeute gerüst- und stereoisomerenrein zur Verfügung. Die Struktur der Systeme und insbesondere ihre relative Konfiguration konnte in beiden Fällen durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.

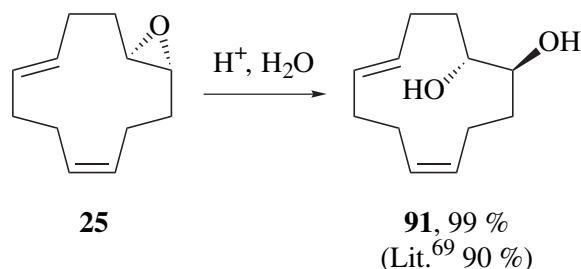
3.2.2.2 Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom- und *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol

Als Bausteine für die Synthese von Acetogeninen mit *threo,cis,erythro*- bzw. *cis,erythro*-Konfiguration sollen *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**) dienen.

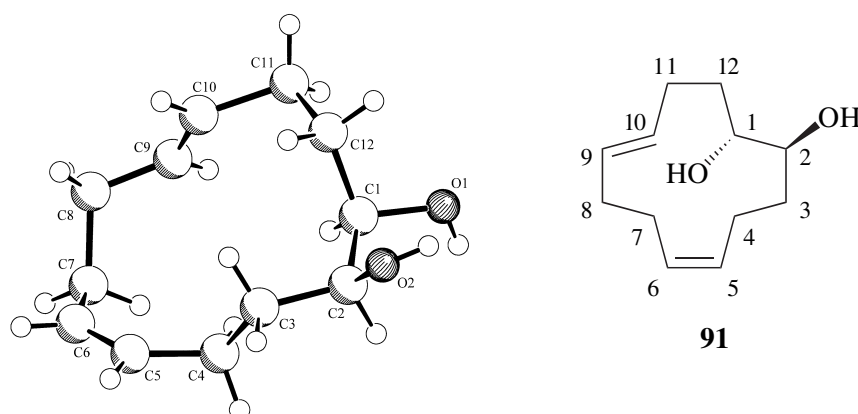


Ein möglicher Syntheseweg führt über die Hydrolyse des Epoxids **25** zum Diol **91** und anschließende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid oder Iod zu den Brom- bzw. Iodhydrinen **30** und **31**.

Durch kurzes Erhitzen von *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) in einem schwefelsaurem 1:1-Gemisch aus Dioxan/Wasser unter Rückfluss ist *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) in nahezu quantitativer Ausbeute leicht erhältlich.⁶⁹



Die Stereochemie des Diols **91** geht eindeutig aus der Röntgenkristallstrukturanalyse der durch Umkristallisation aus Cyclohexan erhaltenen Einkristalle hervor. Man erkennt die (*Z*)- und die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung an 4-C/5-C bzw. 9-C/10-C und die *cis*-konfigurierte, vicinale Dioleinheit an 1-C/2-C.

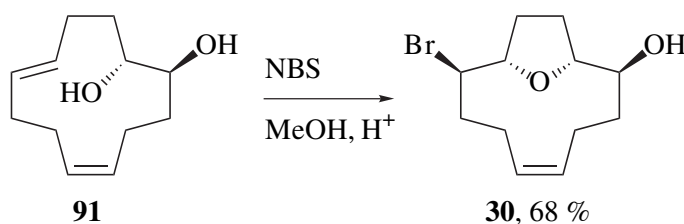


Im Massenspektrum der Verbindung erkennt man neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 198$ mit 8 % relativer Intensität zwei durch Eliminierung von einem bzw. zwei Molekülen Wasser gebildete Fragmente bei $m/z = 178$ und 160 mit jeweils etwa 5 % relativer Intensität.

Das ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung zeigt charakteristisch tieffeldverschoben zwischen 127.1 und 130.1 ppm vier Signale der Kohlenstoffatome der olefinischen Doppelbindungen. Bei mittlerem Feld geben die beiden CH(OH)-Gruppen zwei Signale bei 70.9 und 72.0 ppm. Die Kohlenstoffatome der Methylengruppen liefern sechs Signale zwischen 21.8 und 31.4 ppm. Im ¹H-NMR-Spektrum erkennt man bei 5.00–5.50 ppm das gemeinsame Multiplett der olefinischen Protonen. Die Protonen an 1-C und 2-C liefern ein Multiplett bei 3.48–3.58 ppm. Da in deuteriertem Dimethylsulfoxid gemessen wurde, sind auch im Falle der OH-Protonen Kopplungen zu beobachten, die zu zwei Multipletts bei 3.26–3.36 und 4.00–4.20 ppm führen. Die

Signale der Methylenprotonen sind in zwei Bereiche aufgespalten. Die zu den Doppelbindungen benachbarten Gruppen 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂ und 11-CH₂ ergeben ein Multipllett bei tieferem Feld zwischen 1.79 und 2.20 ppm, als die Methylengruppen an 3- und 12-Position bei 1.08 bis 1.62 ppm.

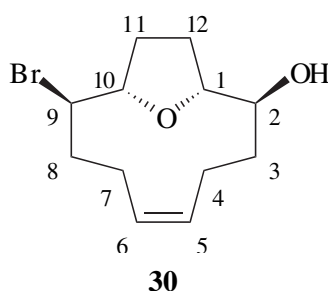
Durch Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) mit 1.2 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid in schwefelsaurem Methanol für 16 h bei Raumtemperatur wurde *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) mit einer Ausbeute von 68 % erhalten.



Ähnlich wie bei der Darstellung der Dibromverbindung **24** mit NBS ist auch hier die Bildung isomerer Tetrahydropyrane nicht zu beobachten. Die Reaktion verläuft sehr selektiv nur unter Bildung dieses einen Stereoisomeren.

Im Massenspektrum der Verbindung erkennt man sehr charakteristisch neben dem Moleküllionenpeak bei $m/z = 276/274$ mit 2 % relativer Intensität die Abspaltung von Brom bzw. zwei Molekülen Wasser zu den Fragmenten bei $m/z = 195$ ($M^+ - \text{Br}$), 177 ($195 - \text{H}_2\text{O}$) und 159 ($177 - \text{H}_2\text{O}$) mit relativen Intensitäten von 20, 18 und 35 %.

Die Struktur wurde anhand der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, unterstützt durch DEPT- und 2D-NMR-Experimente wie H,H-COSY- und inverse ¹J_{C,H}-Korrelations-Messung, eindeutig bestimmt.

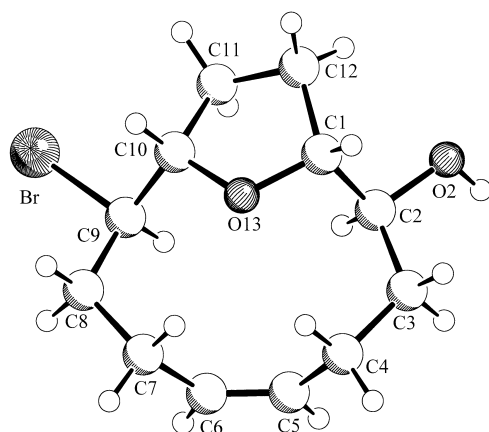


Im ¹³C-NMR-Spektrum erkennt man bei tiefem Feld zunächst die beiden Signale der Kohlenstoffatome der C-C-Doppelbindung 5-C bzw. 6-C bei 130.6 bzw. 128.6 ppm. Bei 85.3 und 85.8 ppm folgen zwei Signale der Kohlenstoffatome der Etherbrücke 10-C und 1-C. Bei mittlerem Feld liefert die CH(OH)-Gruppe bei 70.8 ppm ein Signal, während die CHBr-Gruppe bei

höherem Feld bei 56.2 ppm zu erkennen ist. Die Methylengruppen ergeben weitere sechs Signale zwischen 23.3 und 37.9 ppm.

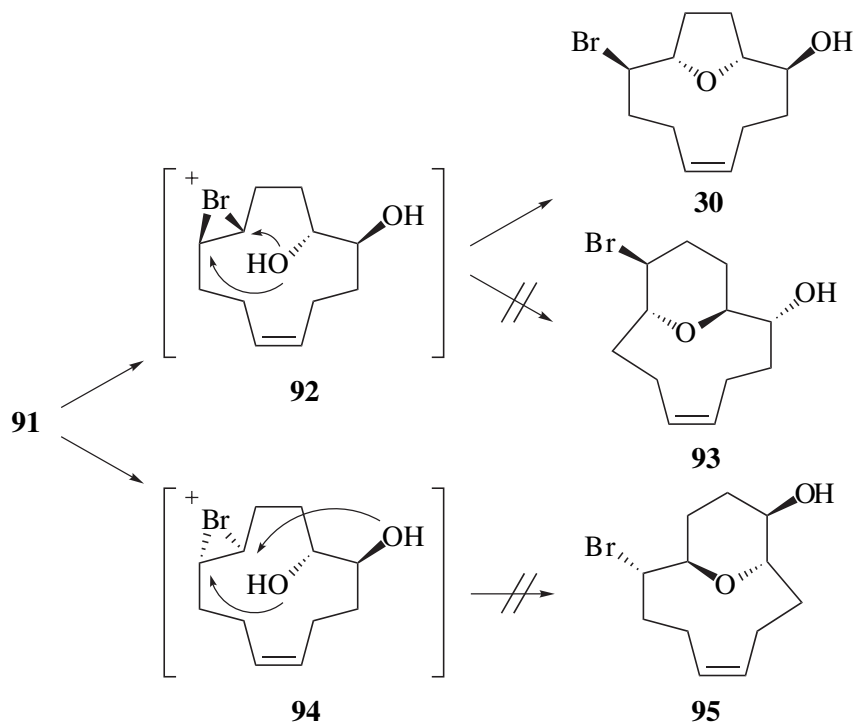
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liefern die olefinischen Protonen 5-CH und 6-CH bei 5.32–5.41 und 5.20–5.31 ppm zwei nicht aufgelöste Multipletts. Bei 3.87 bzw. 4.05 ppm erkennt man die beiden Signale der Methinprotonen an 1- und 10-Position, die beide jeweils durch Kopplung mit Nachbarprotonen zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespalten sind ($^3J_{\text{H,H}} = 3.1, 6.1$ und 9.1 Hz für 1-CH und $^3J_{\text{H,H}} = 6.4, 6.4$ und 10.2 Hz für 10-CH). Dies gilt auch für das Signal der CHBr-Gruppe bei 3.70 ppm mit $^3J_{\text{H,H}} = 3.2, 10.0$ und 11.6 Hz und ebenso für das der CH(OH)-Gruppe bei 3.24 ppm mit $^3J_{\text{H,H}} = 3.3, 9.5$ und 11.1 Hz. Die diastereotopen Protonen der Methylengruppen (insbesondere 4-CH₂ und 7-CH₂) zeigen deutlich unterschiedliche chemische Verschiebungen, sodass der Bereich zwischen 1.50 und 2.98 ppm in mehrere, voneinander getrennt liegende Multipletts aufgegliedert ist. Das Proton der Hydroxygruppe erkennt man bei 1.26 ppm als breites Singulett.

Durch Umkristallisation aus Cyclohexan wurden Einkristalle erhalten, deren Kristallstrukturanalyse die angenommene Struktur bestätigt.



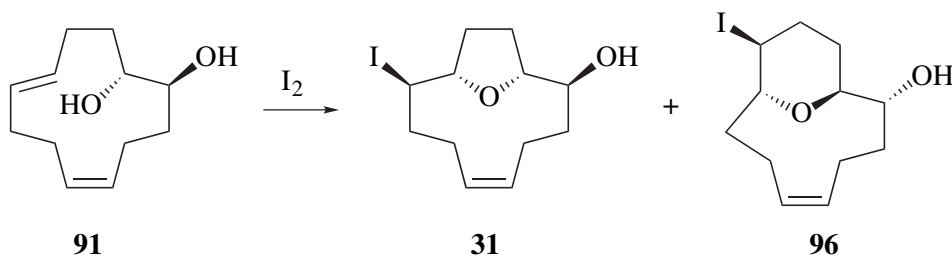
Die Reaktion verläuft also regio- und stereoselektiv zum *cis*-2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranring mit zur Etherbrücke *cis*-ständiger Hydroxylgruppe und *cis*-ständigem Bromsubstituent. Offenbar erfolgt auch hier wie im Falle der Darstellung von **24** eine Cyclisierung

nur über ein Bromoniumion **92**, das *trans*-ständig zur angreifenden Hydroxylgruppe gebildet wird.

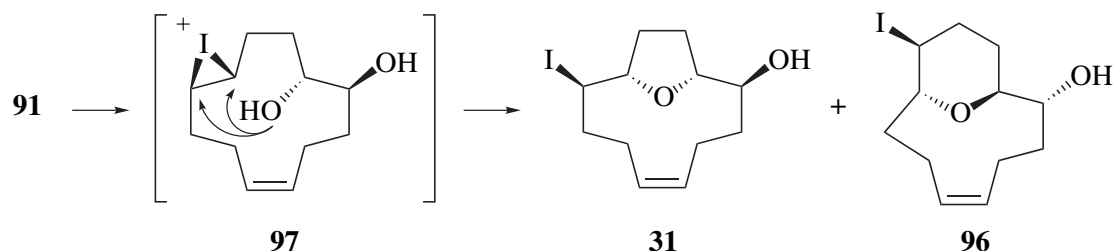


Insbesondere die Bildung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-10-Brom-2-hydroxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en (**93**) durch nicht vollständig regioselektive Öffnung des Bromoniumions **92** oder von *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2-Brom-10-hydroxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en (**95**) durch Angriff der anderen Hydroxylgruppe am entgegengesetzt orientierten Bromoniumion **94** war nicht zu beobachten.

Analog wurde *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**) durch Reaktion von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) mit Iod dargestellt. Als Nebenprodukt wird hier aber eine weitere Verbindung gebildet, bei der es sich wahrscheinlich um das Gerüstisomer **96** handelt.



Die Bildung von **96** ist vermutlich auf eine nicht vollständige Regioselektivität beim Angriff des intermediär gebildeten Iodoniumions **97** oder eine Umlagerung von **31** analog zu dem auf S. 32 diskutierten Mechanismus zurückzuführen.



Beide Produkte zeigen ein nahezu identisches Zerfallsmuster im Massenspektrum mit charakteristischen Fragmenten bei $m/z = 195$, 177 und 159 durch Abspaltung von Iod und ein bzw. zwei Molekülen Wasser. Und auch im ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches der Verbindungen sind zusätzlich zu den Signalen von **31** (siehe S. 40) weitere charakteristische Signale bei für CHI-, CHOR- und CHOH-Gruppen typischen chemischen Verschiebungen zu erkennen, die diese Annahme unterstützen. Eine säulenchromatographische Trennung der beiden Produkte war nicht möglich. Weitere Versuche zeigten aber eine starke Abhängigkeit der Produktverteilung von den Reaktionsbedingungen. Deshalb wurden folgende Optimierungsversuche (siehe Tab. 2) durchgeführt, in denen u.a. das Lösungsmittel und das Molverhältnis **91** zu Iod variiert wurden. Nach 45 min Reaktionszeit wurde jeweils aufgearbeitet und das Rohprodukt gaschromatographisch untersucht.

Tab. 2: Optimierungsversuche zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**)

| Nr. | Lösungsmittel | Iod [Äqu.] | Na ₂ CO ₃ [Äqu.] | 91 [%] ^a | 31 [%] ^a | 96 [%] ^a |
|-----|----------------------------|----------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | CH ₃ CN | 1 | 1 | 46 | 51 | 3 |
| 2 | CH ₃ CN | 1 | | 44 | 53 | 2 |
| 3 | CH ₃ CN | 2 ^b | 1 | 3 | 74 | 22 |
| 4 | THF/H ₂ O (1:1) | 1 | 1 | 49 | 50 | 0 |
| 5 | THF/H ₂ O (1:1) | 1 | | 47 | 53 | 0 |
| 6 | THF/H ₂ O (1:1) | 2 ^b | | 4 | 80 | 15 |
| 7 | THF/H ₂ O (1:1) | 1.5 | | 21 | 77 | <1 |
| 8 | THF/H ₂ O (1:1) | 2 | | 2 | 95 | 1 |

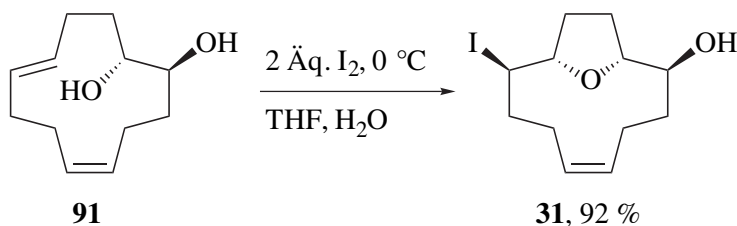
^a lt. GC nach 45 min Reaktionszeit; Anteil von Nebenprodukten entspricht Differenz zu 100 %

^b als Feststoff zugegeben

In der Literatur wurden Iod-Cyclisierungen offenkettiger Alkenole^{70,71} meist in Acetonitril als Lösungsmittel unter Zusatz von Natriumcarbonat durchgeführt. Im Falle der Versuche zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**) stellte sich aber heraus, dass der Zusatz dieser Base die Reaktion etwas verlangsamt (vgl. Zeilen 1 und 2 bzw. 4 und 5). Als Lösungsmittel kann problemlos das deutlich weniger toxische THF/Wasser-Gemisch (1:1) eingesetzt werden (vgl. Zeilen 2 und 5), was gleichzeitig die Bildung der isomeren Verbindung **96** minimiert.

Interessanterweise wird auch bei deutlich längerer Reaktionszeit von zwei Stunden mit einem Äquivalent Iod nie mehr als 60 % Umsatz erreicht (vgl. Zeilen 1, 2, 4 und 5). Da im Wesentlichen keine Nebenprodukte gebildet werden, verliert offenbar das zugesetzte Iod seine Reaktionsfähigkeit. Denkbar wäre beispielsweise eine Komplexierung des in der Lösung noch vorhandenen Iods durch im Zuge der Reaktion entstehendes Iodid. Das so gebildete Triiodid ist vermutlich nicht mehr elektrophil und greift die Doppelbindung des Diols **91** nicht an. Durch Einsatz von zwei Äquivalenten Iod (Zeilen 3, 6 und 8) kann aber problemlos ein nahezu vollständiger Umsatz erreicht und das Produkt auch gerüstisomerenrein erhalten werden (vgl. Zeile 8). Von entscheidender Bedeutung ist dabei die Zugabe des Iods in Lösung, da andernfalls verstärkt die gerüstisomere Verbindung **96** gebildet wird (vgl. Zeilen 3 und 6).

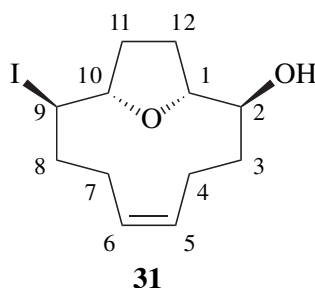
Entsprechend den Optimierungsversuchen kann *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**) somit durch Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) mit zwei Äquivalenten Iod in THF/Wasser als Lösungsmittel nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit sehr guter Ausbeute von 92 % gerüst- und stereoisomerenrein erhalten werden.



Im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum sind die für die einzelnen Molekülgruppen typischen Signale zu erkennen. Die Struktur kann unterstützt durch 2D-NMR-Experimente eindeutig zugeordnet werden.

Zum einen können anhand inverser ¹J_{C,H}-Korrelations-Messung (gHMQC) die Signale im Protonenspektrum den entsprechenden Kohlenstoffsignalen zugeordnet werden, mit denen sie direkt verbunden sind. Auch kann man die beiden Signale von zwei zusammengehörenden

diastereotopen Protonen der gleichen Methylengruppe bestimmen. Zum anderen zeigt das H,H-COSY-Spektrum (gCOSY) die Wechselwirkungen direkt benachbarter Protonen und somit die Verknüpfungen der verschiedenen Molekülgruppen untereinander (siehe Abb. 20, S. 42).



Beginnend beim Signal des Protons an 2-C bei 3.32 ppm, einem Dublett vom Dublett vom Dublett infolge $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen von 3.5, 9.2 und 10.8 Hz, ist zunächst bei hohem Feld ein *cross-peak* der Kopplung mit 1-CH zu erkennen, das den linken Teil eines gemeinsamen Multipletts mit 9-CH bei 3.91–4.05 ppm bildet. Geht man weiter in den Bereich der Methylenprotonen, erkennt man außerdem die Kopplung mit den beiden diastereotopen Protonen 3'-CH und 3-CH. Von hier aus im H,H-COSY-Spektrum nach oben erkennt man die Kopplung zu 4'-CH und zu 3-CH bzw. 4-CH. Für 4'-CH tritt neben der $^2J_{\text{H,H}}$ -Kopplung zu 4-CH ein *cross-peak* der $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung zum olefinischen Proton an 5-C bei 5.38–5.50 ppm auf. Von hier aus kann man die Kopplung zum anderen Proton der Doppelbindung an 6-C bei 5.23–5.36 ppm erkennen, das wiederum mit 7'-CH und 7-CH wechselwirkt. Vom Signal der Kopplung 6-CH mit 7'-CH nach oben sieht man die Wechselwirkung von 7'-CH mit 8'-CH, 8-CH und 7-CH, von 8-CH und 8'-CH aus nach rechts die Kopplung mit dem Proton an 9-C (3.91–4.05 ppm). Letzteres wechselwirkt mit 10-CH, welches bei 4.19 ppm durch die beiden zusätzlichen Kopplungen mit den diastereotopen Protonen 11'-CH und 11-CH zum Dublett vom Dublett vom Dublett ($^3J_{\text{H,H}} = 7.0, 7.0, 10.4$ Hz) aufgespalten ist. Hochfeldverschoben erkennt man als letztes Signal das Proton der Hydroxylgruppe bei 1.34 ppm.

Insgesamt sind die NMR-spektroskopischen Daten sehr ähnlich denen der Bromhydroxyverbindung **30** (siehe S. 37). Lediglich im ^{13}C -NMR-Spektrum fällt die mit fast 20 ppm deutlich geringere chemische Verschiebung von 9-C bei 38.5 ppm auf, die aber gleichzeitig charakteristisch für sekundäre Kohlenstoffatome mit Iodsubstituenten ist. Die Kohlenstoffatome der C-C-Doppelbindung 5-C und 6-C liefern zwei Signale tieffeldverschoben bei 131.2 bzw. 129.0 ppm. Das Signal der CH(OH)-Gruppe findet man bei 71.2 ppm. Bei hohem Feld im Bereich zwischen 23.8 und 42.9 ppm ergeben die Methylengruppen in 4-, 7-, 8-, 11- und

12-Position fünf Signale. Das Signal von 9-CH₂ fällt bei 38.5 ppm mit dem der CHI-Gruppe zusammen.

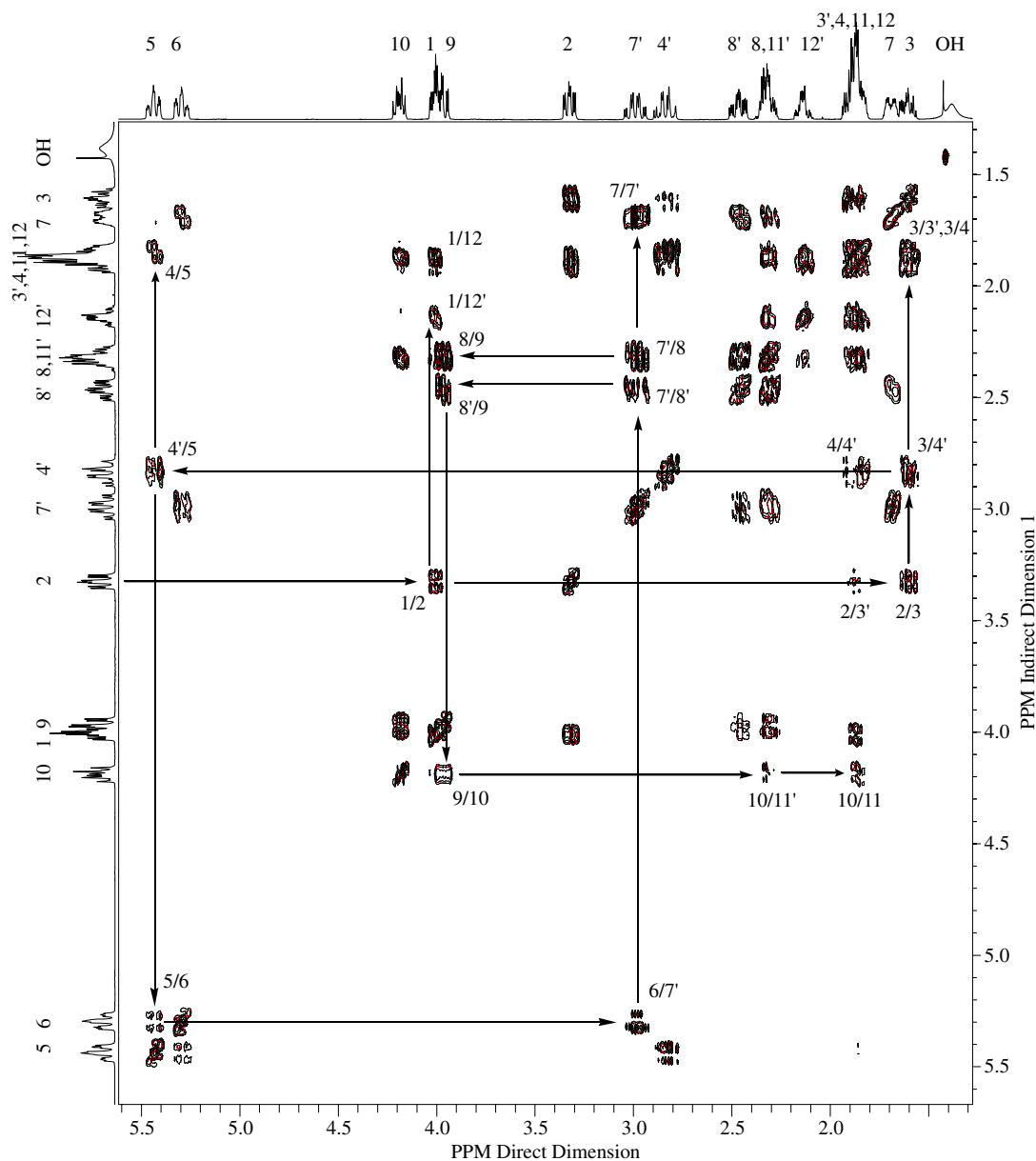


Abb. 20: H,H-COSY-Spektrum (gCOSY) von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**)

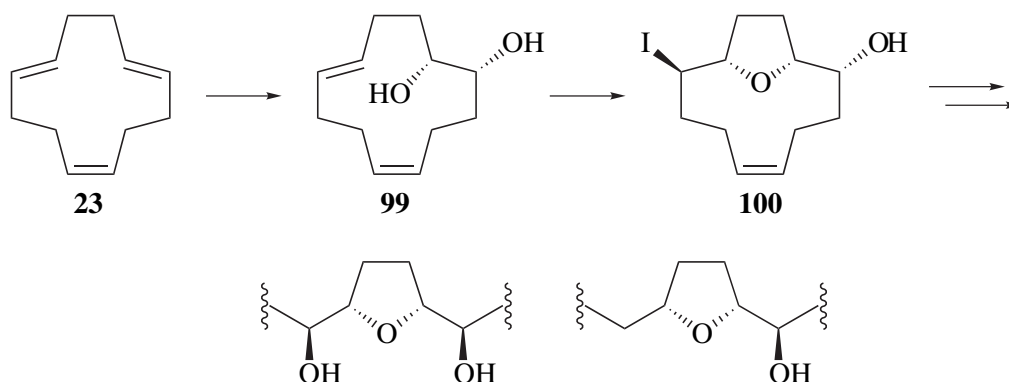
Leider konnten auch durch mehrfache Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln keine für eine Strukturbestätigung durch Röntgenkristallstrukturanalyse geeigneten Kristalle erhalten werden. Da aber für das analoge Bromhydrin **30** eine Kristallstrukturanalyse vorliegt und der Mechanismus der Bildung von **31** analog ist, kann auch diese Struktur einschließlich der angegebenen relativen Konfiguration als gesichert gelten.

Ausgehend von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) konnten die 2,9-Halogenhydroxyoxabicyclen **30** und **31** als Schlüsselverbindungen zur Synthese *threo,cis,erythro*- bzw. *cis,erythro*-konfigurierter Acetogenine aus *Annonaceae* gerüst- und stereoisomerenrein dargestellt und in Ausbeuten von 68 % bzw. 92 % isoliert werden. Die Struktur des Bromids **30** wurde durch Kristallstrukturanalyse bestätigt.

3.2.2.3 Versuche zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*R*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol

Threo,cis,threo-konfigurierte Bausteine für Acetogenin-Synthesen ließen sich erhalten, wenn analog zur Darstellung des Iodhydrins **31** eine transannulare *O*-Heterocyclisierung auch ausgehend vom *trans*-konfigurierten Diol **99** realisierbar wäre. Man würde so zum *rel*-(1*R*,2*R*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**100**), einer zu **31** epimeren Verbindung, gelangen.

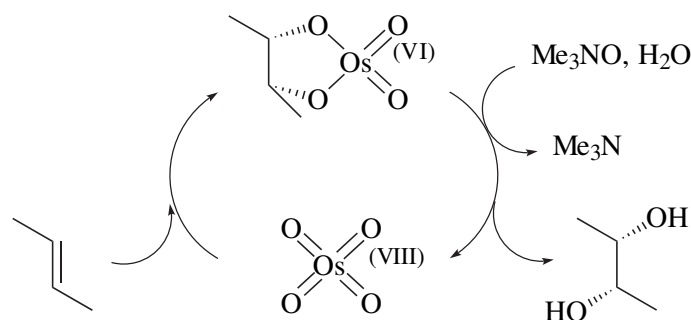
Bereits bekannt ist eine enantioselektive Synthese des Diols **99** ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) durch Sharpless-Bishydroxylierung (84 %, 94 % ee),⁶² sodass man direkt zu enantiomerenreinen Bausteinen gelangen könnte. Zusätzlich bietet sich hier auch durch Dehalogenierung ein Zugang zu in α -Stellung nur einfach hydroxylierten Verbindungen mit *cis,threo*-Konfiguration.



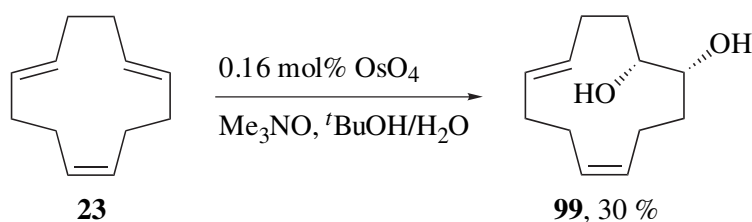
rel-(1*R*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**99**) wurde zunächst racemisch dargestellt. Ohno und Torimitsu⁶³ beschrieben die Umsetzung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) mit äquimolaren Mengen Osmiumtetroxid in einem Wasser/Aceton-Gemisch. Selektiv wurde dabei eine der beiden (*E*)-Doppelbindungen hydroxyliert und das *trans*-Diol **99** mit einer Ausbeute von 89 % erhalten.

Aufgrund der Toxizität und der hohen Kosten stöchiometrischer Mengen Osmiumtetroxids wurde das Verfahren zu einem katalytischen Prozess weiterentwickelt. Der durch die *cis*-Addi-

tion an die Doppelbindung gebildete Osmium(VI)-Ester kann durch Zugabe von Wasserstoffperoxid oder *tert*-Butylhydroperoxid⁶⁴ oxidativ hydrolysiert und dadurch erneut OsO₄ als Oxidationsmittel freigesetzt werden.⁶⁵ Um eine Weiteroxidation der gebildeten Diole zu unterdrücken, werden häufig auch tertiäre Aminoxide wie *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO)⁶⁶ oder das sterisch weniger anspruchsvolle Trimethylamin-*N*-oxid verwendet.⁶⁷

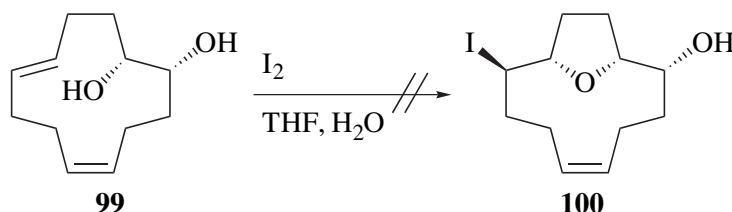


Durch Umsetzung von **23** mit 0.16 mol% Osmiumtetroxid und 120 mol% Trimethylamin-*N*-oxid in einem *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch wurde im Rahmen dieser Arbeit *rel*-(1*R*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**99**) nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Cyclohexan rein erhalten. Die nach 20 h im Vergleich zur Originalliteratur mit stöchiometrischen Mengen OsO₄⁶³ nur mäßige Ausbeute von 30 % sollte, da sie nur durch unvollständigen Umsatz begründet ist, durch Verlängerung der Reaktionszeit oder durch eine größere Katalysatormengen problemlos zu steigern sein. Entsprechende Versuche wurden aber wegen des Scheiterns der nachfolgend vorgesehenen transannularen *O*-Heterocyclisierung von **99** nicht unternommen (siehe S. 45).



Das Diol **99** kann leicht NMR-spektroskopisch von dem Produkt einer Bishydroxylierung der *cis*-Doppelbindung unterschieden werden, da in letzterem Fall eine symmetrische Verbindung gebildet werden würde. Tatsächlich sind im ¹³C-NMR-Spektrum aber zwölf Signale zu finden: vier im Bereich 128.4 bis 131.8 ppm für die olefinischen Kohlenstoffatome, zwei Signale im charakteristischen Bereich für sekundäre Alkohole bei 67.1 und 67.3 ppm und weitere sechs Signale zwischen 23.3 und 30.8 ppm im Bereich der Methylengruppen.

Versuche zur transannularen *O*-Heterocyclisierung ausgehend von *rel*-(1*R*,2*R*)-Cyclo-dodeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**99**) erwiesen sich jedoch als problematisch. Das Diol **99** wurde zusammen mit 7 Äquivalenten Natriumcarbonat in Lösung bei 0 °C mit zwei Äquivalenten Iod versetzt und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Im Falle von THF oder THF/Wasser (1:1) als Lösungsmittel wurde nahezu kein Umsatz festgestellt. Entweder kommt es, eventuell sterisch bedingt, gar nicht erst zu einer I^+ -Addition an eine der Doppelbindungen oder das gebildete Iodoniumion kann aus konformativen Gründen nicht in einem S_N2 -Prozess intramolekular, durch ein Lösungsmittelmolekül oder durch Iodid aus der Lösung geöffnet werden.



Auch eine Umsetzung des Diols **99** mit *N*-Iodsuccinimid in saurem Methanol 3 h bei 55 °C analog zu den Bedingungen der Iodmethoxylierung⁶⁸ brachte keine Verbesserung. Lediglich in Acetonitril^{70,71} als Lösungsmittel war ein 32%iger Umsatz mit Iod zu beobachten.

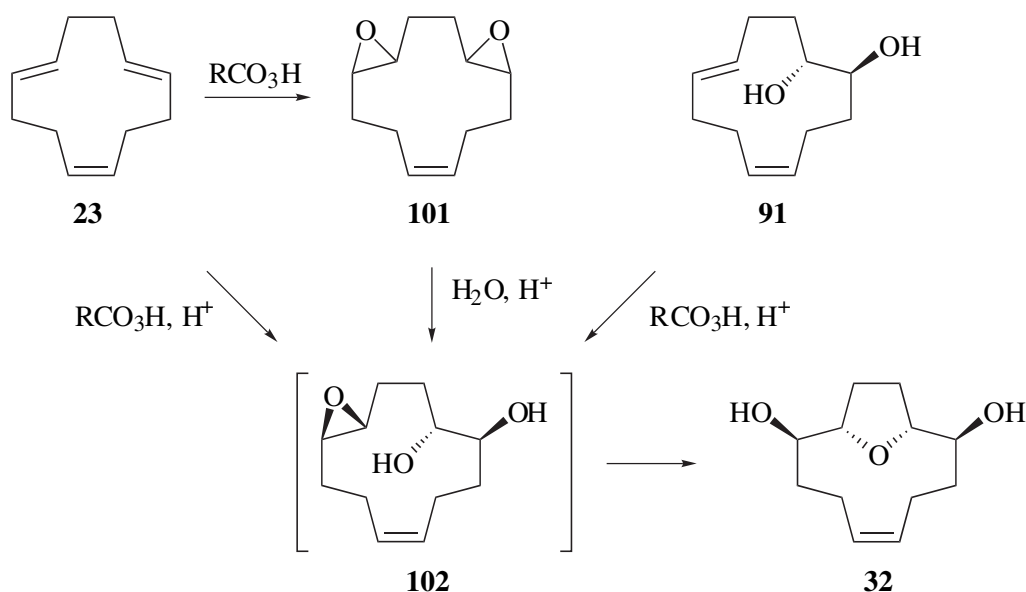
Im Gaschromatogramm des Rohproduktes erkennt man jedoch, dass anders als bei der Umsetzung des *cis*-Diols **91** zum Iodhydrin **31** im Falle des *trans*-Diols **99** mindestens vier, vermutlich isomere Produkte gebildet wurden. Alle Verbindungen zeigen ein Massenspektrum mit nahezu identischem Zerfallsmuster. Der Peak bei $m/z = 321$ könnte dabei einem Fragmentenpeak nach Verlust eines Wasserstoffatoms entsprechen. Durch Eliminierung von Wasser bzw. Iodwasserstoff aus diesem Ion werden Fragmente bei $m/z = 303$ und 193 mit 20 bzw. 45 % relativer Intensität gebildet. Bei $m/z = 175$ und 157 mit 50 bzw. 30 % relativer Intensität erkennt man zwei Fragmente, die sich ausgehend vom Fragment bei $m/z = 193$ durch Abspaltung von einem bzw. zwei Molekülen Wasser erklären lassen.

Laut Massenspektrum ist also durch die Umsetzung des Diols **99** mit Iod in Acetonitril vermutlich eine Iodcyclisierung eintreten. Offenbar werden aber Zwischenstufen durchlaufen, aus denen eine größere Zahl an gerüst- und stereoisomeren Verbindungen gebildet werden kann. Denkbar wäre beispielsweise, dass die Öffnung eines intermediären Iodoniumions nicht streng in einem S_N2 -Prozess, sondern (stabilisiert durch Acetonitril als Lösungsmittel) über eine carbokationische Zwischenstufe abläuft. Auch sterische Gründe könnten eine Rolle spielen, sodass nicht mehr eine der Hydroxylgruppen als intramolekulares Nucleophil stark bevorzugt wird. Ebenso muss hier nicht mehr gegeben sein, dass nur die I^+ -Addition von einer

der beiden Seiten der (*E*)-Doppelbindung zu einem Iodoniumion führt, das unter transannularer *O*-Heterocyclisierung weiterreagiert. Auch könnte die verglichen mit der Umsetzung des *cis*-Diols **91** deutlich verringerte Reaktionsgeschwindigkeit den Reaktivitätsunterschied zwischen (*Z*)- und (*E*)-Doppelbindung abnehmen lassen. Wegen der Vielzahl der gebildeten Produkte wurden mit dem Diol **99** keine weiteren Untersuchungen unternommen.

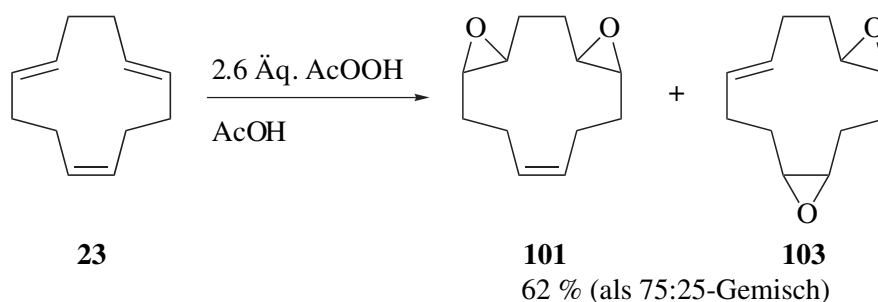
3.2.2.4 Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en

Für die Synthese oxabicyclischer Diole können, wie in Abschnitt 3.2.1 (siehe S. 23) gezeigt, Epoxidierungsreaktionen mit anschließender säurekatalysierter Epoxidringöffnung unter transannularer Beteiligung einer Hydroxygruppe verwendet werden. Vergleichbar zur Synthese der bicyclischen Diole **77** und **78** ausgehend von Cycloocta-(1*Z*,5*Z*)-dien (siehe Abb. 18, S. 25) sollen zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**32**) die drei im folgenden beschriebenen Verfahren untersucht werden.



Zum einen könnte ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) durch Umsetzung mit einer Persäure in saurer Lösung und *in situ*-Hydrolyse direkt das Diol **32** gebildet werden. Alternativ sollte es möglich sein, zunächst das Diepoxid **101** darzustellen und dann in einer zweiten Stufe säurekatalysiert das gewünschte Produkt zu synthetisieren. Außerdem soll als dritte Variante die Epoxidierung ausgehend von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) untersucht werden, die ebenfalls über **102** als Intermediat ablaufen und so zu **32** führen sollte.

Zunächst wurde die direkte Synthese von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**32**) ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) durch Epoxidierung unter sauren Bedingungen untersucht. Dazu wurde das Olefin **23** in Essigsäure als Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit 2.6 Äquivalenten Peressigsäure (als 40%ige Lösung in Essigsäure) als Epoxidierungsreagenz versetzt. Nach 20 h Reaktionszeit wurde auf 10%ige Natriumhydroxidlösung gegeben, um eventuell gebildete Acetate in die Alkohole zu überführen. Das gewünschte Produkt **32** einer transannularen *O*-Heterocyclisierung wurde allerdings nur zu 5 % (GC) gebildet. Es konnte gaschromatographisch und massenspektrometrisch durch Vergleich mit auf anderem Wege erhaltenem Diol **32** (siehe S. 49) identifiziert, jedoch aus dem Produktgemisch nicht isoliert werden. Als Hauptprodukte mit 62 % isolierter Ausbeute wurde jedoch ein 75:25-Gemisch (GC) zweier stereoisomerer Diepoxide erhalten. Daneben wurden auch die beiden Monoepoxide **25** und **104** gebildet, die sich aber chromatographisch leicht abtrennen ließen. Offenbar reicht die Säurestärke von Essigsäure unter diesen Bedingungen nicht aus, um durch Protonierung einen der Oxiranringe für eine transannulare *O*-Heterocyclisierung oder eine Acetolyse genügend zu aktivieren.



Im Massenspektrum beider Isomere findet man bei chemischer Ionisation mit 50 % relativer Intensität einen Peak bei $m/z = 212$, was einem durch NH_4^+ ionisierten Molekülionenpeak entspricht. Als Basispeak findet man $m/z = 195$ für $\text{M}+\text{H}^+$. Durch Wasserabspaltungen werden weiterhin Fragmente mit $m/z = 177$ mit 50 % und bei $m/z = 159$ mit 30 % relativer Intensität detektiert.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum liefert das Gemisch der Epoxide **101** und **103** bei etwa 130 ppm im charakteristischen Bereich für C-C-Doppelbindungen drei Signale. Weiterhin erkennt man zwischen 58.2 und 59.7 ppm vier anstelle von sechs zu erwartenden Signalen der Kohlenstoffe der Epoxygruppen, was durch die Überlagerung der Signale von je zwei C-Atomen begünstigt ist. Die Methylengruppen führen zu neun Signalen im charakteristischen Bereich zwischen 22.6 und 31.9 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum liefern die Wasserstoffatome der olefinischen Doppelbindungen ein Multiplett bei 5.30 bis 5.50 ppm. Die Signale der Protonen der Epoxygruppen

liegen zwischen 2.54 und 3.02 ppm, die der Methylenprotonen im Bereich 1.10–2.40 ppm. Aus der geringen Anzahl von Signalen kann geschlussfolgert werden, dass es sich — wie auch gaschromatographisch zu erkennen — um ein Gemisch von tatsächlich nur zwei stereoisomeren Verbindungen handelt.

Die Diepoxide **101** und **103** werden dabei aufgrund der nur geringen Stereodifferenzierung zwischen (*E*)- und (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung im zweiten Epoxidierungsschritt als Gemisch gebildet. Stumpf und Rombusch⁷⁵ (siehe Abb. 21) führten detaillierte Untersuchungen zur unterschiedlichen Epoxidierungsgeschwindigkeit verschiedenen konfigurierter Doppelbindungen von mehrfach ungesättigten Cyclododecenen durch.

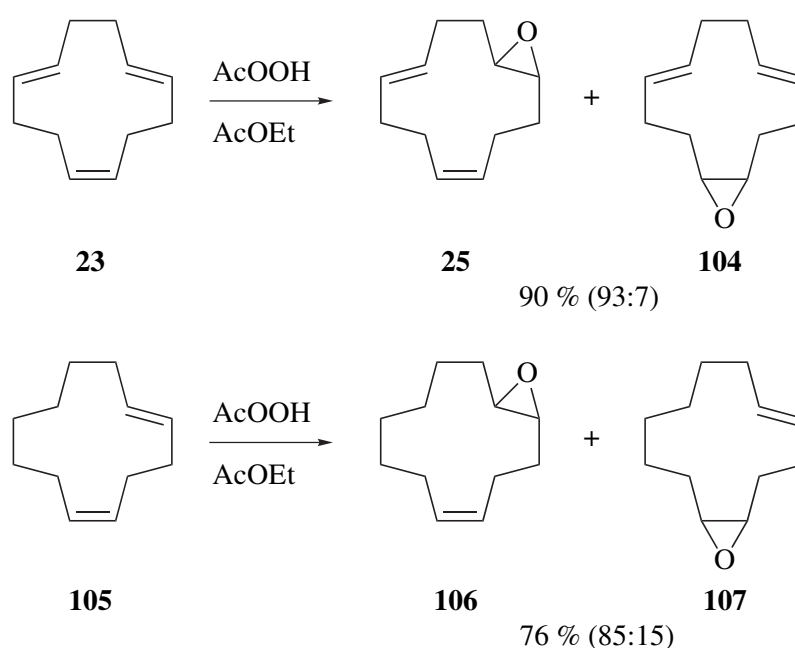
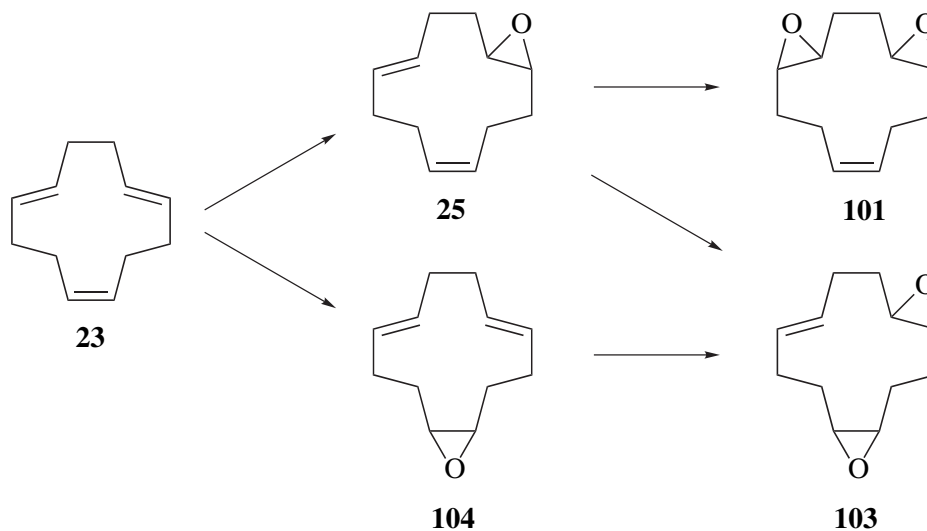


Abb. 21: Diastereoselektivität der Monoepoxidierung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) und Cyclododec-(1*E*,5*Z*)-dien (**105**) nach Stumpf und Rombusch⁷⁵

Sie erhielten bei der Monoepoxidierung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) mit Peressigsäure die beiden stereoisomeren Epoxide **25** und **104** im Verhältnis 93:7 zugunsten der Epoxidierung an der (*E*)-Doppelbindung. Bei der Umsetzung von Cyclododec-(1*E*,5*Z*)-dien (**105**) nimmt die Diastereoselektivität deutlich ab. Dies hat hauptsächlich statistische Gründe, da (*E*)- zu (*Z*)-Doppelbindungen im Edukt nun nicht mehr im Verhältnis 2:1 vorhanden sind, ist zum Teil aber auch durch eine leichte Verringerung des Reaktivitätsunterschiedes der beiden Doppelbindungen bedingt.

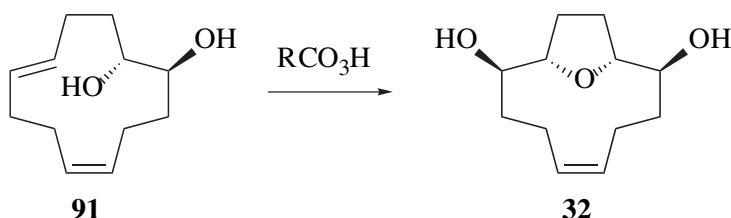
Diese Ergebnisse kann man auf die hier durchgeführte Bisepoxidierung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) übertragen. Im ersten Schritt wird analog vermutlich nur zu geringen Anteilen die (*Z*)-Doppelbindung epoxidiert. Der zweite Schritt verläuft jedoch weniger selektiv,

da im Falle von **25** jetzt (*Z*)- und (*E*)-Doppelbindungen im Verhältnis 1:1 vorhanden sind. Die Diastereoselektivitäten der beiden Einzelschritte multiplizieren sich zudem, da **104** nur zu **103** reagieren kann, während aus **25** sowohl **101** als auch **103** gebildet wird.



Ausgehend von den Diepoxiden wurde im Weiteren versucht, säurekatalysiert eine transannulare *O*-Heterocyclisierung zu erreichen. Dazu wurde das 75:25-Gemisch der Diepoxide **101** und **103** in Dioxan gelöst, mit verd. Schwefelsäure versetzt und nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur die Reaktionslösung extrahiert. Mit 35 % Anteil (GC) wurde das Produkt **32** gebildet, jedoch im Gemisch mit weiteren Verbindungen, die weder säulenchromatographisch bei Normaldruck oder durch HPLC noch durch Umkristallisation abgetrennt werden konnten, sodass **32** auf diesem Wege nicht rein erhalten werden konnte.

Als dritte Variante zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**32**) wurde deshalb die Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) untersucht.



Dazu wurde das Diol **91** in Eisessig gelöst, bei etwa 10 °C mit einem Äquivalent Peressigsäure (als 40%ige Lösung in Essigsäure) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die gaschromatographische Untersuchung des Rohproduktes zeigte, dass immer noch etwa 34 % Edukt enthalten sind, aber zu 28 % auch das gewünschte Produkt **32** gebildet wurde. Es konnte säulenchromatographisch abgetrennt und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Durch Variation der Reaktions-

zeit, der Persäure und der verwendeten Menge Peressigsäure wurde versucht, einen höheren Anteil an **32** zu erzielen (siehe Tab. 3, S. 50).

Tab. 3: Optimierungsversuche zur Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**32**) durch Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) mit Persäuren

| Nr. | Persäure [Äqu.] | Persäure | Lösungsmittel | Dauer [h] | 91 [%] ^a | 32 [%] ^a |
|-----|-----------------|----------|---------------------------------|-----------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 1 | AcOOH | AcOH | 3 | 34 | 28 |
| 2 | 1 | AcOOH | AcOH | 24 | 37 ^b | 27 |
| 3 | 1 | MCPBA | AcOH | 24 | 30 | 33 |
| 4 | 1 | MCPBA | CH ₂ Cl ₂ | 24 | 16 | 35 |
| 5 | 2 | AcOOH | AcOH | 3 | 9 | 32 |
| 6 | 3 | AcOOH | AcOH | 3 | 0 | 13 |

^a lt. GC

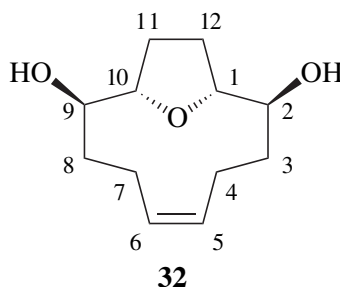
^b z.T. durch starkes Tailing im Gaschromatogramm bedingte Ungenauigkeiten in der Integration

Zunächst kann man erkennen (Zeilen 1 und 2), dass durch Verlängerung der Reaktionszeit im Falle von Peressigsäure kein höherer Umsatz erzielt werden kann. Die Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure bewirkt eine geringe Steigerung des Umsatzes zusammen mit einem leicht höheren Anteil des Produktes **32**. Aus den Zeilen 5 und 6 (Tab. 3) erkennt man, dass durch die Vergrößerung der Menge verwendeter Persäure zwar ein höherer Umsatz erzielt werden kann, was jedoch auch zu einer vermehrten Bildung von Neben- bzw. Folgeprodukten führt. Bei Zugabe von 3 Äquivalenten Peressigsäure fällt der Anteil des gewünschten Produktes **32** wieder auf 13 %. Das beste Ergebnis wurde mit der doppelt stöchiometrischen Mengen Peressigsäure in Essigsäure als Lösungsmittel und einer Reaktionszeit von 3 h erreicht. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das gewünschte Produkt *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**32**) mit einer Ausbeute von 21 % isoliert.

Im Massenspektrum der Verbindung erkennt man den Molekülionenpeak bei $m/z = 212$ mit 5 % relativer Intensität. Des Weiteren wird ein Fragment durch Abspaltung von Wasser bei $m/z = 194$ mit 8 % relativer Intensität detektiert.

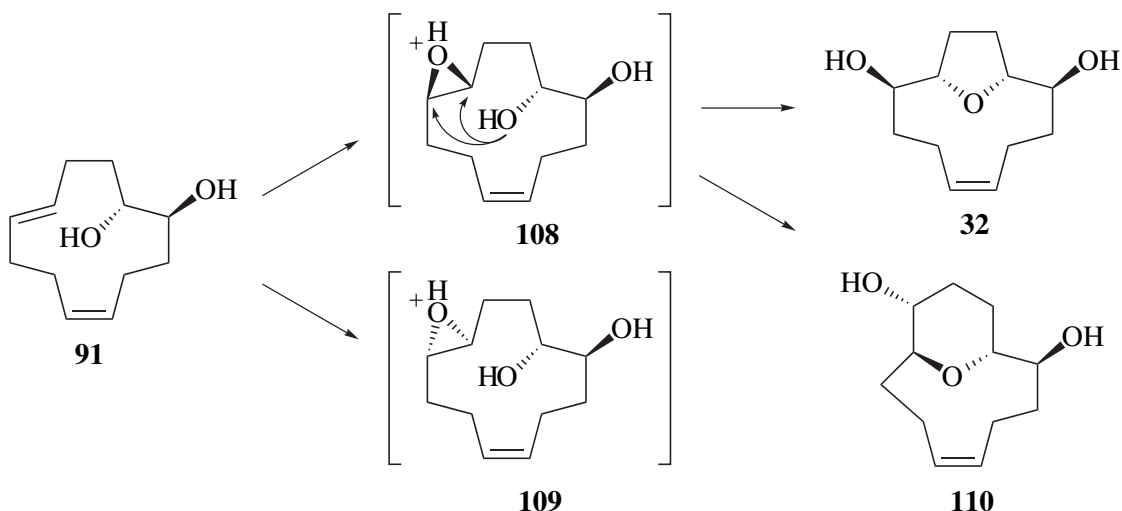
Im ¹³C-NMR-Spektrum findet man die Symmetrie der Verbindung bestätigt, denn nur insgesamt sechs Signale sind zu finden. Die Kohlenstoffatome der olefinischen Doppelbindung 5-C/6-C geben ein Signal bei 130.5 ppm. Die CH(OR)-Gruppen in 1/10- bzw. 2/9-Position

liefern zwei Signale bei 86.2 bzw. 71.8 ppm. Die Kohlenstoffatome der Methylengruppen 3-C/8-C, 11-C/12-C und 4-C/7-C ergeben drei Signale hochfeldverschoben bei 38.5, 29.6 und 24.2 ppm.



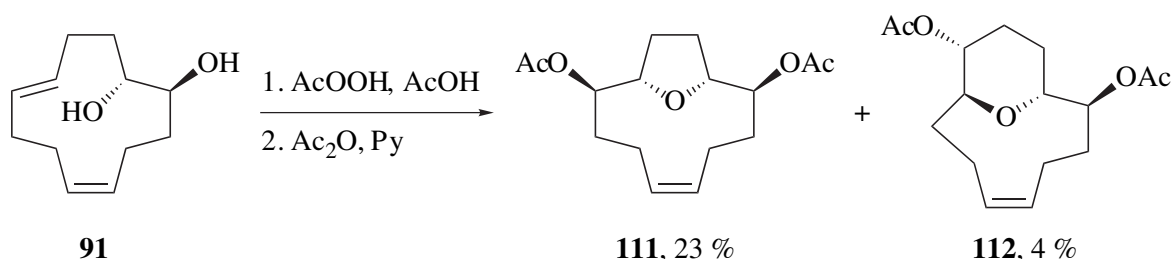
Charakteristisch für die Methinprotonen 5-CH/6-CH findet man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Multiplett bei tiefem Feld zwischen 5.25 und 5.42 ppm. Bei 3.72–3.85 ppm erkennt man das Multiplett der Protonen an 1-C/10-C. Die CH(OH)-Gruppen an 2-C/9-C bilden ebenfalls ein Multiplett zwischen 3.15 und 3.29 ppm. Wird das Spektrum in deuteriertem Aceton statt Methanol aufgenommen, ergeben 2-CH/9-CH bei 3.21 ppm durch die $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen von 3.5, 5.8, 9.2 und 11.3 Hz zu den Nachbarprotonen und zum Proton der Hydroxylgruppe ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett. Das Signal der OH-Protonen bei 3.51 ppm zeigt dann eine Kopplung zum Dublett von 5.4 Hz. Weiterhin werden hochfeldverschoben die Signale der Methylengruppen gefunden, wobei die diastereotopen Protonen an 4-C/7-C stark unterschiedliche Verschiebungen zeigen. 4'-CH und 7'-CH treten als Multiplett bei 2.80–3.02 ppm auf, die anderen Protonen der CH₂-Gruppen liegen im Bereich 1.55 bis 2.10 ppm.

Unter den Nebenprodukten im Reaktionsgemisch findet man auch eine zum Diol **32** isomere Verbindung, bei der es sich vermutlich um *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Dihydroxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en (**110**) handelt (siehe S. 52), die hier aber nicht rein erhalten werden konnte. Gebildet werden **32** und **110** säurekatalysiert durch transannulare *O*-Heterocyclisierung, in der ausgehend vom protonierten Epoxydiol **108** als Intermediat eine Epoxidringöffnung unter Beteiligung einer der Hydroxylgruppen zum Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyranring führt.



Die geringe Ausbeute an **32** ist vermutlich durch eine schlechte Stereoselektivität des Epoxidierungsschrittes bedingt. Einerseits ist auch die Bildung eines diastereomeren Epoxydiols **109** denkbar, aus dem die Produkte **32** und **110** nicht gebildet werden können. Andererseits ist vermutlich auch die Differenzierung zwischen (*Z*)- und (*E*)-konfigurierter Doppelbindung bei der Oxiranbildung unvollständig, was die Bildung weiterer Nebenprodukte erklärt.

Die Ausbeute am 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en kann etwas gesteigert werden, wenn das aus der Umsetzung mit der Persäure erhaltene Rohprodukt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin umgesetzt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt wird. Man erhält dann die Diacetate **111** und **112**, die sich leichter voneinander und von den Nebenprodukten trennen lassen. Nun kann auch das 13-Oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en-Isomer **112** rein erhalten und charakterisiert werden.



Die Diacetate *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**111**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diacetoxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en (**112**) wurden mit 23 % bzw. 4 % Ausbeute bezogen auf das eingesetzte Diol **91** isoliert.

Martin und Mitarbeiter⁴⁶ erhielten diese Verbindungen durch Umsetzung eines Gemisches der Diiodide **26** und **27** mit stöchiometrischen Mengen Silberacetat in Chloroform/Eisessig (4:1) nach 24 h bei 45 °C. Das Gemisch der gerüstisomeren Verbindungen **111**, **112** und **113**

wurde von ihnen aufgetrennt und von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**111**) eine Kristallstrukturanalyse angefertigt, die die angegebene Stereochemie beweist.⁴⁶

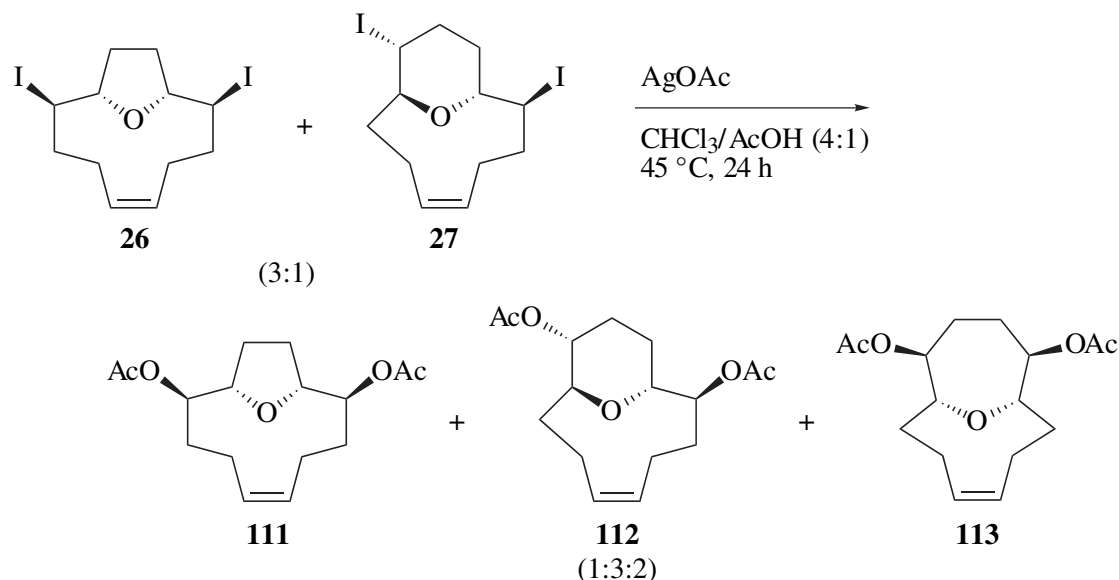


Abb. 22: Umsetzung der Diiodide **26** und **27** mit Silberacetat in Chloroform/Eisessig (4:1) unter Retention der Konfiguration und teilweiser Umlagerung zu den Diacetaten **111**, **112** und **113** nach Martín et al.⁴⁶

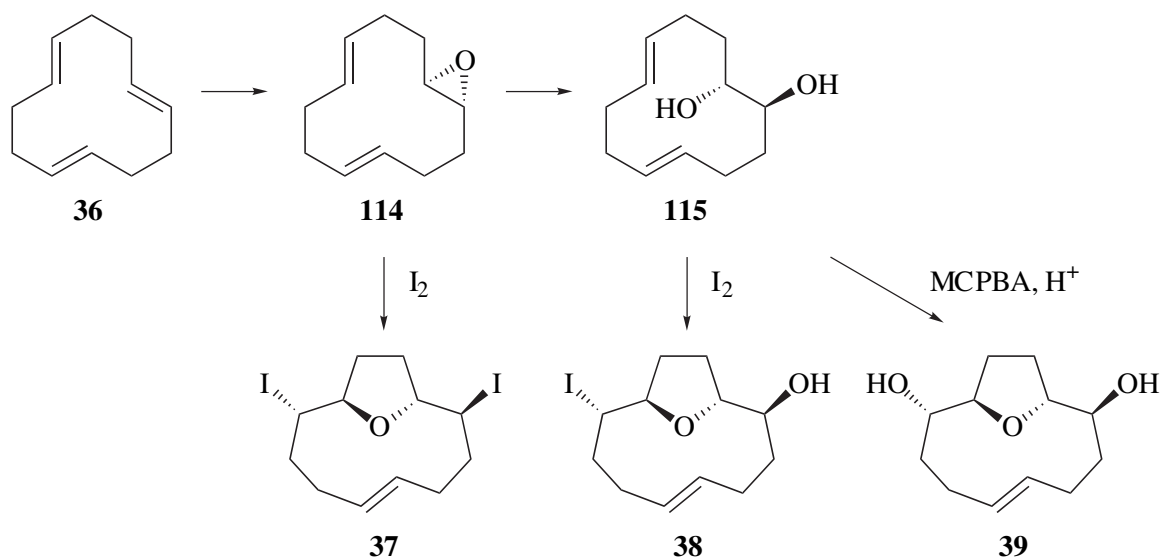
Die NMR-spektroskopischen Daten (¹H-, ¹³C-NMR-Spektren, H,H-COSY und inverse ¹J_{C,H}-Korrelation) der bei der Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) erhaltenen Produkte **111** und **112** stimmen mit denen von Martin et al. überein.⁷⁶

3.2.3 Transannulare *O*-Heterocyclisierungen von Derivaten des Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-triens

In der Literatur sind bisher nur wenige transannulare *O*-Heterocyclisierungen von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-trien (**36**) oder Derivaten bekannt. Zum einen beschreiben Martín und Mitarbeiter eine Synthesesequenz ausgehend von **36**, generieren hieraus jedoch ein Monoepoxy-1,4-dien, das sie einer entsprechenden Iodcyclisierung unterziehen.⁷⁷ Zum anderen wird von Haufe die Umsetzung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-trien (**36**) in saurem Methanol mit *N*-Bromsuccinimid beschrieben, die aber zu Tetrahydropyranderivaten und π -Cyclisierungsprodukten führt.⁴⁸

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten transannularen *O*-Heterocyclisierungen von Derivaten des Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-triens (**36**) wurden analog zu den bisherigen Synthesen

durchgeführt. Durch die unterschiedliche Konformation der Edukte im Vergleich zu den Synthesen ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) und Derivaten verhalten sich diese Systeme jedoch vermutlich anders, was zu anderen Stereo- oder auch Gerüstisomeren führen sollte. Wir erhoffen uns so einen Zugang zu bicyclischen Verbindungen mit *trans*-2,5-disubstituierter Tetrahydrofuranyleinheit und dadurch zu entsprechend konfigurierten Bausteinen für die Synthese von Acetoginen aus *Annonaceae*.

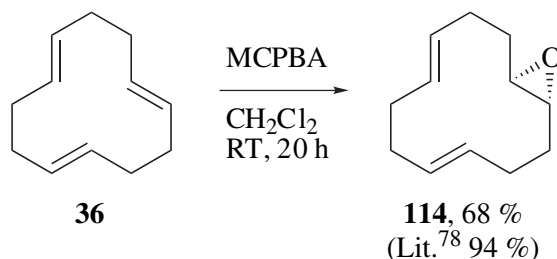


Drei Varianten sollten im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Analog zur Synthese des Diiodids **26** nach Martín et al.⁴⁶ soll das Epoxid **114** mit Iod umgesetzt werden. Des Weiteren sollte die Reaktion im Anschluss an eine Hydrolyse von **114** zum *cis*-Diol **115** durch Umsetzung mit Iod (entsprechend der Darstellung des Iodhydrins **31**) zur bicyclischen Verbindung **38** führen. Als dritte Möglichkeit soll, ebenfalls ausgehend vom Diol **115** (analog zur Synthese des bicyclischen Diols **32**), die erneute Epoxidierung und säurekatalysierte Epoxidöffnung unter transannularen Beteiligung einer der Hydroxylgruppen zu **39** untersucht werden.

3.2.3.1 Versuche zur Synthese von *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,9-Diiod-13-oxa-bicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en

Ausgehend von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-trien (**36**) wurde als erster Schritt *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(4*E*,8*E*)-dien (**114**) durch Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen MCPBA in Dichlormethan bei 0 °C dargestellt.⁷⁸ Nach Aufarbeitung und

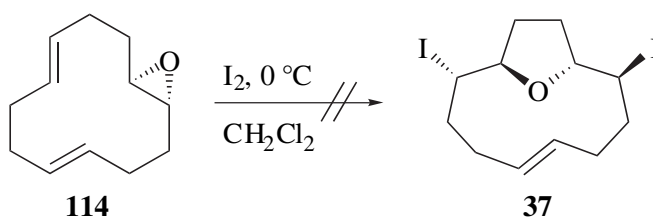
säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das Produkt in 68%iger Ausbeute erhalten.



Das Epoxid zeigt charakteristische NMR-spektroskopische Signale. Da die Verbindung symmetrisch ist, findet man im ^{13}C -NMR-Spektrum nur insgesamt sechs Signale: tieffeldverschoben bei 132.2 und 130.3 ppm zunächst die Kohlenstoffatome der C-C-Doppelbindungen 4/9-C bzw. 5/8-C, dann bei 61.7 ppm für 1/12-C ein Signal für die Epoxy-Gruppe und im Bereich der Methylengruppen drei Signale bei 29.9, 32.0 und 32.3 ppm.

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die Protonen der C-C-Doppelbindung charakteristisch im Bereich zwischen 4.98 und 5.20 ppm als Multipllett und bei 2.40–2.52 ppm die Epoxygruppe ebenfalls als Multipllett aufgespalten. Zwischen 1.00 und 2.30 ppm liegen die Signale der diastereotopen Protonen der Methylengruppen 2/10- CH_2 , 3/9- CH_2 und 5/6- CH_2 .

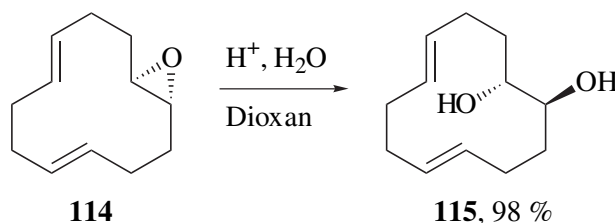
Die Umsetzung des Epoxids **114** mit stöchiometrischen Mengen Iod entsprechend der Synthese des Diiodids **26** (siehe S. 28) führte jedoch nicht zu **37**. Nach einer Stunde bei 0 °C in Dichlormethan als Lösungsmittel konnte kein Umsatz (GC) festgestellt werden.



Dieses Ergebnis überrascht, da eine Deaktivierung der C-C-Doppelbindungen gegenüber einem elektrophilen Angriff durch Iod nicht zu erwarten ist. Vielmehr sollte die Reaktivität ähnlich der des diastereoisomeren *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-diens (**25**) sein, das in einer schnellen Reaktion mit Iod bei -78°C innerhalb weniger Minuten die Diiodide **26** und **27** liefert. Das Ausbleiben der Reaktion könnte durch eine gegenüber dem Epoxid **25** veränderte Konformation des Eduktes bzw. eines intermediär möglicherweise sogar gebildeten Iodoniumions begründet sein, in der sich der Epoxidsauerstoff in einer für einen Rückseitenangriff am kationischen Zentrum ungünstigen Position befindet.

3.2.3.2 Versuche zur Synthese von *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2-Hydroxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en

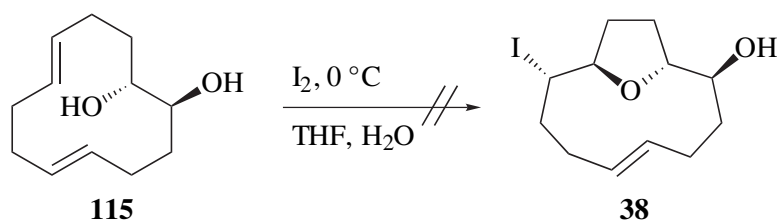
Für die beiden weiteren geplanten Synthesen zum Iodhydrin **38** und zum bicyclischen Diol **39** wurde *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*E*,8*E*)-dien (**114**) zunächst durch saure Hydrolyse in das *cis*-Diol **115** überführt. Das Edukt wurde dazu in einem Wasser/Dioxan-Gemisch (1:1) gelöst, mit katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure versetzt und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Durch Extraktion der wässrigen Phase wurde *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*E*,9*E*)-dien-1,2-diol (**115**) mit 98 % Ausbeute erhalten.



Im Massenspektrum werden neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 196$ mit 10 % relativer Intensität zwei charakteristische Wassereliminierungen mit Signalen bei $m/z = 178$ (10 %) und $m/z = 160$ (5 %) gefunden.

Ebenso wie beim Epoxid **114** handelt es sich auch beim Diol **115** um eine symmetrische Verbindung. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind deshalb nur sechs Signale zu erkennen. Die Kohlenstoffatome der beiden Doppelbindungen liefern zwei Signale tieffeldverschoben bei 134.3 (5-C/10-C) bzw. 131.7 ppm (6-C/9-C). Bei mittlerem Feld erkennt man das gemeinsame Kohlenstoffsignal der beiden CH(OH)-Gruppen an 1-C und 2-C bei 74.6 ppm, das jedoch ebenso wie das Signal der angrenzenden CH₂-Gruppen bei 32.5 ppm verbreitert ist. Die zu den Doppelbindungen benachbarten Methylengruppen 4-CH₂/11-CH₂ bzw. 8-CH₂/9-CH₂ bilden zwei Signale bei 29.3 und 32.9 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum sind im Bereich 5.00 bis 5.35 ppm die olefinischen Protonen zu finden. Bei 3.80 bis 3.90 ppm bilden 1-CH und 2-CH ein Multiplett. Die Signale der Methylengruppen liegen hochfeldverschoben im Bereich 1.55 bis 2.25 ppm.

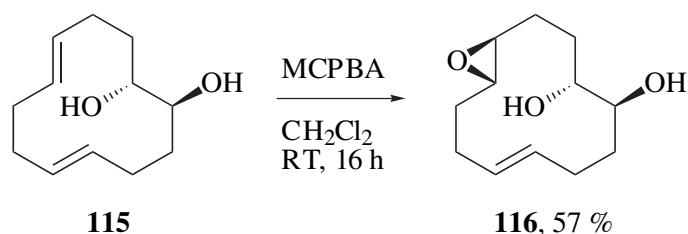
Versetzt man analog zur Darstellung des Iodhydrins **31** (siehe S. 34) eine Lösung von *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*E*,9*E*)-dien-1,2-diol (**115**) in einem THF/Wasser-Gemisch bei 0 °C mit stöchiometrischen Mengen Iod, so ist auch nach 1.5 h Reaktionszeit praktisch kein Umsatz (GC) feststellbar.



Ebenso wie beim *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) oder beim *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*E*,8*E*)-dien (**114**) scheint auch hier sterisch bedingt ein intermediär möglicherweise gebildetes Iodoniumion durch eine der Hydroxylgruppen in einem intramolekularen S_N2-Angriff oder durch ein Wassermolekül aus der Lösung nicht geöffnet werden zu können.

3.2.3.3 Darstellung von *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(8*E*)-en-4,5-diol

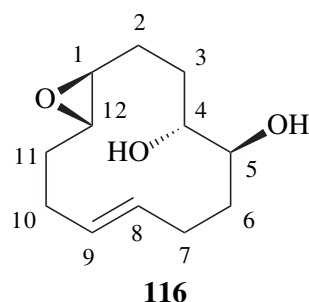
Nachdem die beiden geplanten Iodcyclisierungen nicht erfolgreich waren, sollte nun versucht werden, in einer zweistufigen Synthese das oxabicyclische Diol **39** darzustellen. Dazu wurde zunächst *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*E*,9*E*)-dien-1,2-diol (**115**) in Dichlormethan gelöst, mit 1.3 Äquivalenten MCPBA versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(8*E*)-en-4,5-diol (**116**) als farbloser Feststoff mit 57 % Ausbeute erhalten.



Das Massenspektrum der Verbindung zeigt neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 212$ mit 2 % relativer Intensität zwei charakteristische Fragmente bei $m/z = 194$ und 176 , die durch Abspaltung von einem bzw. zwei Molekülen Wasser entstehen.

Das Produkt kann anhand seiner NMR-spektroskopischen Daten eindeutig charakterisiert werden (siehe Abb. 23, S. 58). Die genaue Zuordnung der Signale wurde durch die Auswertung

der 2D-NMR-Spektren (H,H-COSY und inverse $^1J_{C,H}$ -Korrelation) möglich, die auch die Verknüpfung der einzelnen Molekülgruppen untereinander wiedergeben.



Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man tieffeldverschoben zwei Signale bei 132.9 und 129.8 ppm für 8-C und 9-C, bei 76.4 bzw. 69.3 ppm die Kohlenstoffsignale 4-C und 5-C der beiden CH(OH)-Gruppen. Die Signale von 1-C und 12-C der Epoxygruppe findet man bei 59.1 und 58.3 ppm, die der sechs Methylengruppen im Bereich zwischen 23.6 und 31.1 ppm.

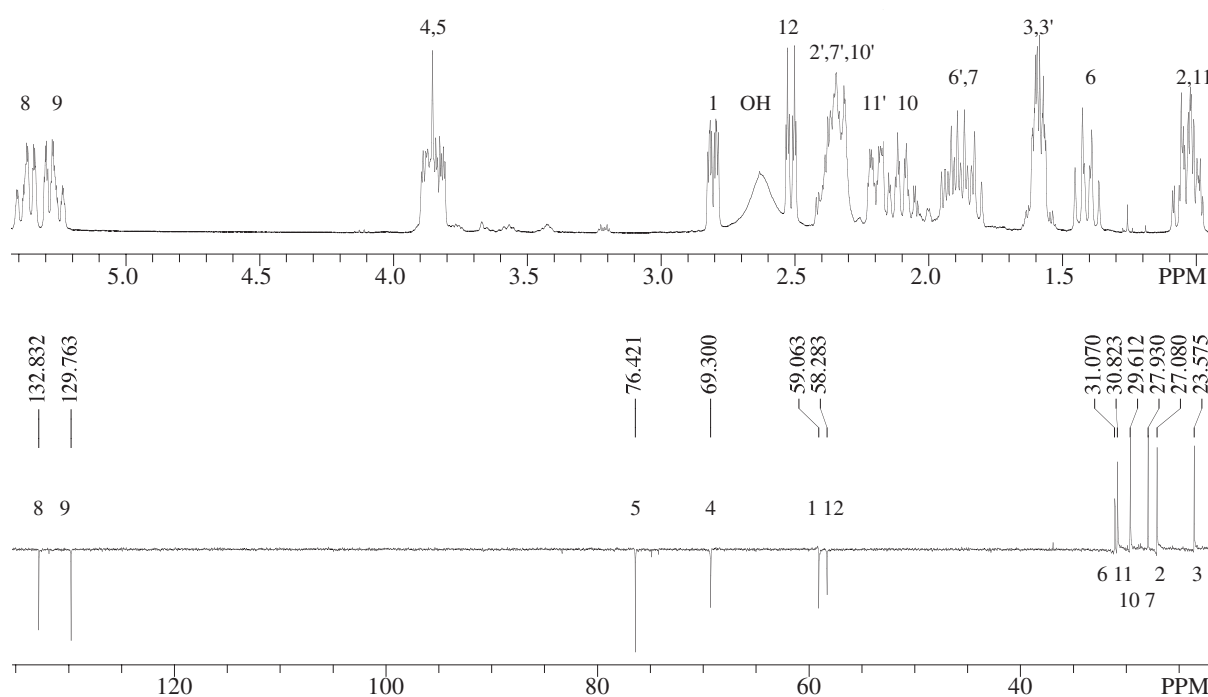
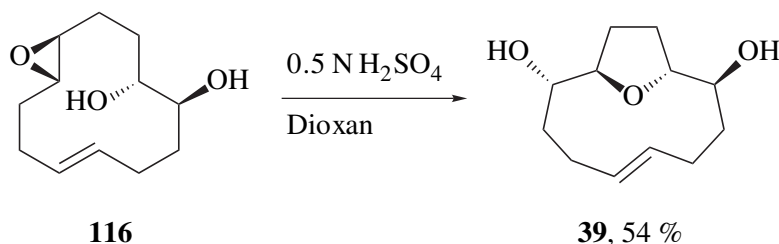


Abb. 23: ^1H -NMR- (400.14 MHz) und ^{13}C -DEPT 135-Spektren (100.61 MHz) von *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(8*E*)-en-4,5-diol (**116**)

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die olefinischen Protonen charakteristisch bei tiefem Feld zwischen 5.20 und 5.42 ppm und bei 3.80 bis 3.90 ppm ein gemeinsames Multipllett von 4-CH und 5-CH. Bei einer chemischen Verschiebung von 2.80 bzw. 2.51 ppm findet man für die beiden Protonen an der Epoxygruppe jeweils ein Dublett vom Dublett vom Dublett (mit $^3J_{\text{H,H}} = 2.5, 3.7$ und 9.5 Hz für 1-CH bzw. $^3J_{\text{H,H}} = 2.3, 2.3$ und 9.9 Hz für 12-CH) durch die Kopplung

untereinander und zu den diastereotopen Protonen der jeweils benachbarten Methylengruppe (2-CH₂ bzw. 11-CH₂). Bei etwa 2.60 ppm sieht man als breites Signal die beiden Hydroxy-Protonen. Zwischen 0.96 und 2.43 ppm folgt nun der Bereich der CH₂-Gruppen, bei denen insbesondere starke Unterschiede in den chemischen Verschiebungen für die diastereotopen Protonen an 2-C und 11-C zu finden sind. Die Stellung der Epoxygruppe zur Dioleinheit kann auf dieser Stufe nicht zuverlässig bestimmt werden, kann aber aus der Stereochemie des Produktes der Umsetzung zum bicyclischen Diol **39** (siehe unten) rückgeschlossen werden.

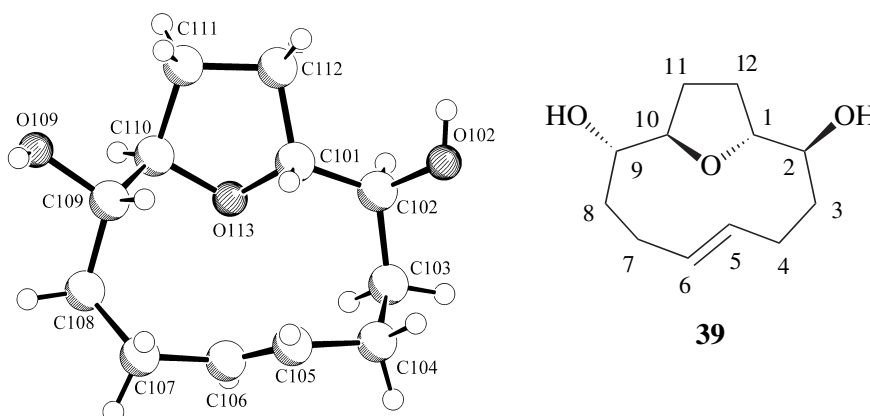
Löst man *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(8*E*)-en-4,5-diol (**116**) in Dioxan und versetzt mit verd. Schwefelsäure, erfolgt die Epoxidringöffnung intramolekular unter transannularer Beteiligung einer Hydroxylgruppe zum *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol (**39**). Durch Extraktion der wässrigen Phase und anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel wurde **39** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 54 % erhalten. Auf eine vorherige säulenchromatographische Reinigung des Eduktes **116** kann verzichtet und das Rohprodukt direkt eingesetzt werden. Dadurch lässt sich die Gesamtausbeute über zwei Stufen von 31 % auf 33 % steigern.



Beim bicyclischen Diol **39** handelt es sich um eine C₂-symmetrische Verbindung, sodass im Kohlenstoffspektrum nur sechs Signale zu finden sind. Man erkennt bei 78.5 bzw. 73.2 ppm die Peaks für 1-C/10-C bzw. 2-C/9-C. Das Signal der Kohlenstoffe der C-C-Doppelbindung findet man bei 128.4 ppm. Ebenso wie die Signale von 3-C/8-C und 4-C/7-C bei 34.5 bzw. 25.8 ppm ist es stark verbreitert. Dies deutet auf einen erschwerten Übergang zwischen verschiedenen Konformeren der Verbindung aufgrund erhöhter Energiebarrieren hin. Das dynamische Verhalten der Verbindung wurden aber nicht näher untersucht.

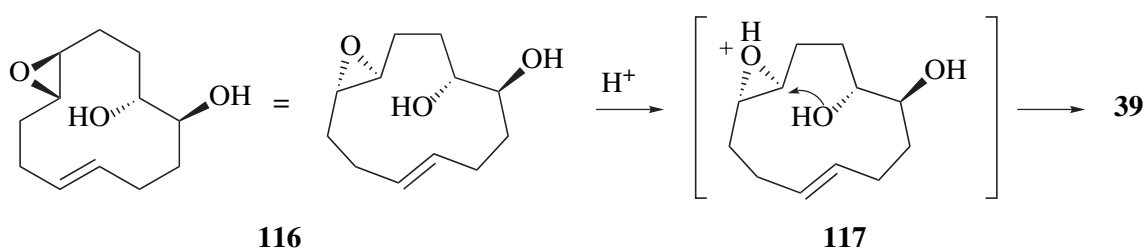
Im ¹H-NMR-Spektrum findet man anstelle der Signale der Protonen an der Epoxygruppe im Edukt nun bei tieferem Feld (3.54–3.62 ppm) die Methinprotonen von 1-C/10-C. Weiterhin erkennt man tieffeldverschoben die olefinischen Protonen 5-CH/6-CH (5.45–5.61 ppm) und zwischen 3.40 und 3.47 ppm ein Multiplett der Protonen an 2-C/9-C. Der Bereich der Methylprotonen ist im Gegensatz zum bicyclischen Diol **32** deutlich weniger aufgespalten. Insbesondere die diastereotopen Protonen an 4-C/7-C zeigen dort stark unterschiedliche

Verschiebungen, liegen hier jedoch zusammen mit den anderen Methylenprotonen nahe beieinander im Bereich zwischen 1.52 und 2.30 ppm.



Durch Umkristallisation aus Ethylacetat wurden Einkristalle für die Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten. Diese zeigt die *trans*-Konfiguration der Alkylreste am Tetrahydrofuranring, *cis*-ständig zur Etherbrücke die beiden Hydroxylgruppen und die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung.

Abgeleitet aus der Stereochemie des Produktes ergibt sich auch die relative Konfiguration des Eduktes. Da Epoxide säurekatalysiert in der Regel in einem S_N2 -Prozess durch Rückseitenangriff geöffnet werden (die *erythro*-Konfiguration der OH-Gruppen zum Ethersauerstoff bestätigen dies), wird folglich das Intermediat **117** durchlaufen. Dieses ergibt sich aus Protonierung des Eduktes mit der im Formelbild für **116** dargestellten relativen Konfiguration der Epoxygruppe zur Dioleinheit.



Anders als bei den Umsetzungen des Epoxids **114** oder des Diols **115** mit Iod hat hier nun durch Verwendung des Epoxydiols **116** das Molekül im Intermediat **117** die Möglichkeit, durch Konformationsänderungen die entsprechende Hydroxygruppe in die richtige Position auf die Rückseite der protonierten Epoxygruppe zu bringen und diese dann in einem S_N2 -Angriff zu öffnen.

Mit der Darstellung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol (**39**) gelang hier erstmals ausgehend von Derivaten des Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-triens (**36**) eine transannulare *O*-Heterocyclisierung zu einem substituierten Tetrahydrofuran. Mit befriedigender Ausbeute konnte **39** stereo- und gerüstisomerenrein erhalten und die Struktur durch Kristallstrukturanalyse bestimmt werden.

3.2.4 Oxidative Olefinspaltungen der 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene

3.2.4.1 Ozonolyse der Dibrom-, Bromhydroxy- und Dihydroxysubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene

Bei der Ozonolyse (siehe Abb. 24) handelt es sich um eine weit verbreitete und präparativ sehr einfache Methode zur Spaltung von C-C-Doppelbindungen.^{79,80,81}

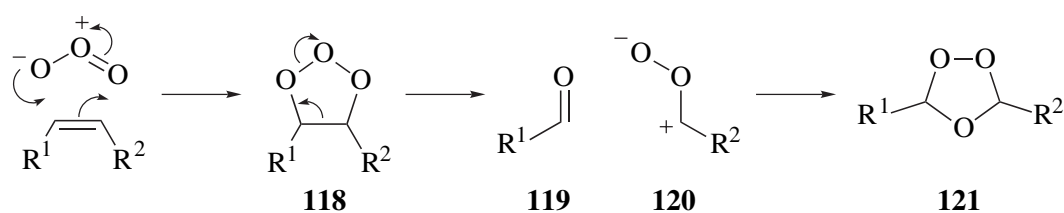


Abb. 24: Mechanismus der Ozonolyse nach Criegee^{79,82}

Der von Criegee⁸² postulierte und nach ihm benannte Mechanismus ist allgemein anerkannt. Im ersten Reaktionsschritt wird dabei durch 1,3-dipolare Cycloaddition zunächst ein instabiles Primärozonid **118** (1,2,3-Trioxolan) gebildet, das unter Cycloreversion konzertiert in eine Carbonylverbindung **119** und ein Carbonyloxid **120** zerfällt. Diese rekombinieren zum Sekundärozonid **121** (1,2,4-Trioxolan), das in Abhängigkeit von den Bedingungen der Aufarbeitung zu verschiedenen Produkten abreagiert.⁷⁹ Häufig wird ein mildes Reduktionsmittel wie Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin zugesetzt, sodass Aldehyde oder Ketone gebildet werden. Sind Alkohole die gewünschten Produkte, wird das Reaktionsgemisch z.B. mit Natriumborhydrid reduziert. Wird dagegen nach der Ozonolyse Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben, so können in guter Ausbeute entsprechende Carbonsäuren isoliert werden.

Bei der Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel (siehe Abb. 25) wird in der Reaktionslösung aus dem Carbonyloxid **120** ein Alkoxyhydroperoxid **122** gebildet,^{79,83} das beispielsweise bei Aufarbeitung mit Essigsäureanhydrid und Triethylamin in einen Ester **123** überführt werden kann.⁸³ Setzt man nach der Ozonolyse stattdessen Säure zu, so wird die Carbonylverbindung **119** und bei reduktiver Aufarbeitung auch das Alkoxyhydroperoxid **122** in das jeweilige Acetal **124** bzw. **125** überführt.⁸³

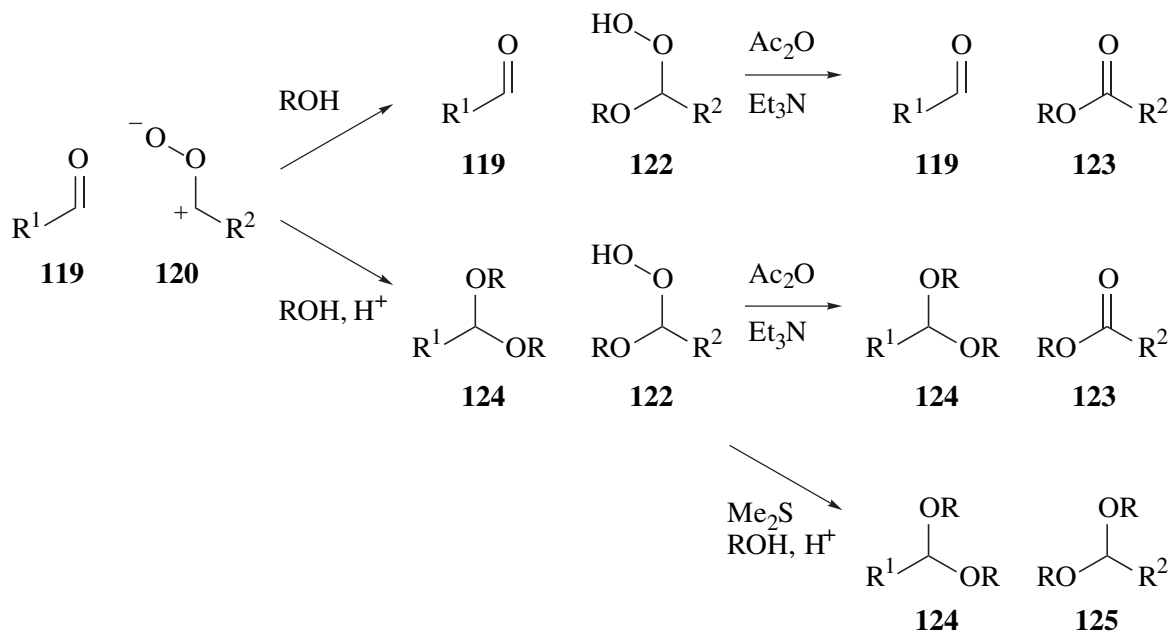
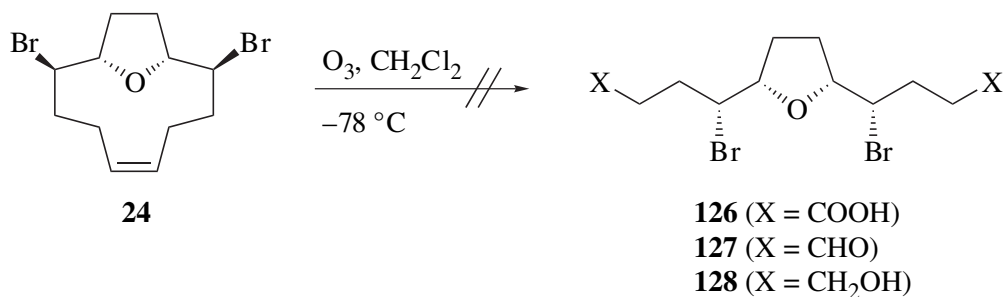


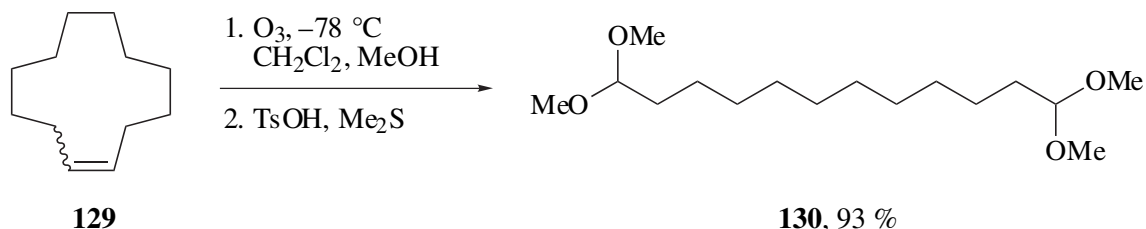
Abb. 25: Ester und Acetale als Reaktionsprodukte der Ozonolyse nach Schreiber et al.⁸³

Ozonolysen von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**24**) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dichlormethan als Lösungsmittel brachten bei Aufarbeitung mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung, Dimethylsulfid oder Natriumborhydrid in Wasser/Ethanol (1:1) jedoch keinen Erfolg. In allen drei Fällen wurde das Edukt zwar vollständig umgesetzt, aber unselektiv Gemische aus einer Vielzahl von Verbindungen gebildet.



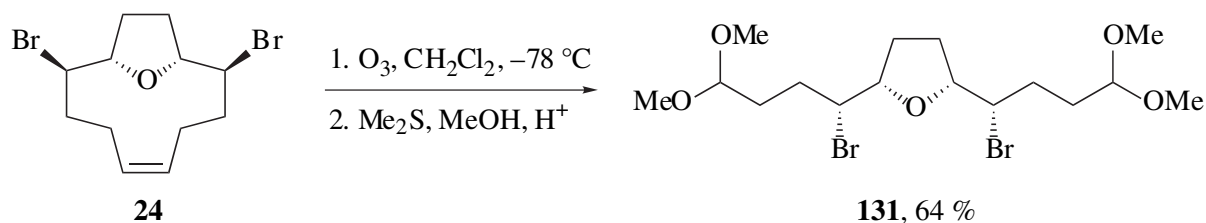
Eine alternative Umsetzung mit reduktiver Aufarbeitung und *in situ*-Acetalisierung zum entsprechenden Diacetal wurde zunächst an Cyclododecen (**129**) getestet. Das Olefin wurde in

einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch (4:1) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ozonolysiert und anschließend *para*-Toluolsulfonsäure und Dimethylsulfid zugegeben. Die Aufarbeitung lieferte 1,1,12,12-Tetramethoxydodecan (**130**) in 93%iger Ausbeute.



Das Produkt wurde anhand der charakteristischen chemischen Verschiebungen der Methoxygruppen und der Methinprotonen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig identifiziert.

Unter geringfügig modifizierten Reaktionsbedingungen (es wurde in reinem Dichlormethan ozonisiert und im Zuge der Aufarbeitung statt *para*-Toluolsulfonsäure methanolische Salzsäure zugegeben) ließ sich auch *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**24**) umsetzen. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde mit einer Ausbeute von 64 % *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**131**) isoliert.

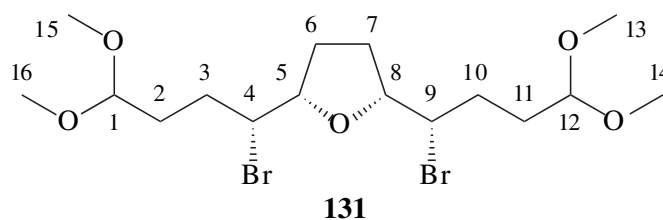


Die Struktur von **24** wurde anhand NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Daten gesichert.

Im Massenspektrum ist der Molekülionenpeak nicht zu erkennen, wohl aber das Fragment der Spaltung der C-C-Bindung in α -Stellung zum Tetrahydrofuranring bei $m/z = 267/265$ mit einer relativen Intensität von 4 %. Als charakteristischen Basispeak liefert **131** bei $m/z = 75$ das $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}^+$ -Fragment der Dimethylacetalgruppe.

Das *meso*-Dibromid **131** zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum acht Signale. Tieffeldverschoben erkennt man zunächst das Signal der Methingruppen 1-CH/12-CH bei 103.8 ppm. Bei mittlerem Feld geben 5-CH/8-CH und 4-CH/9-CH zwei Signale bei 82.9 und 59.0 ppm. Die Methylengruppen 2-CH₂/11-CH₂, 6-CH₂/7-CH₂ und 3-CH₂/10-CH₂ liefern charakteristisch hochfeldverschoben bei etwa 30 ppm drei Signale. Die primären Kohlenstoffatome der beiden Methoxygruppen je Dimethylacetalgruppe sind trotz der großen Entfernung zu den im Molekül

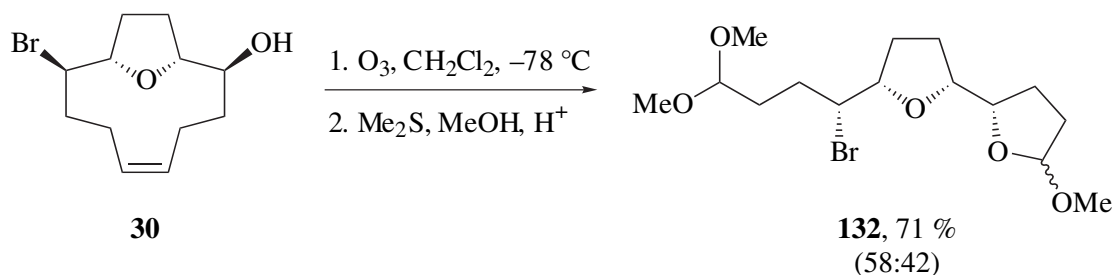
vorhandenen Stereozentren NMR-spektroskopisch nicht äquivalent. Sie geben zwei Signale bei 52.5 und 52.9 ppm.



Auch im ^1H -NMR-Spektrum führt dies für die Methoxygruppen zu zwei Singulets bei 3.31 und 3.32 ppm. Diese unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden Methoxygruppen einer $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ -Gruppe sind auch in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aller weiteren im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Dimethylacetale zu beobachten.

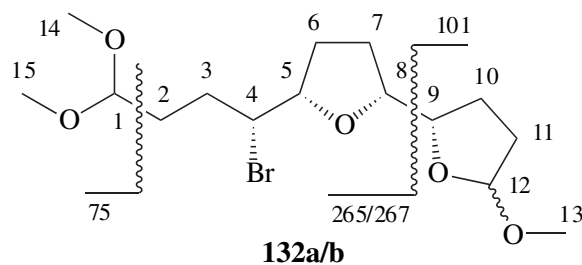
Des Weiteren wird bei 4.35–4.43 ppm das charakteristische Multipllett der Methinprotonen 1-CH/12-CH und bei 3.90–3.99 ppm bzw. 4.00–4.09 ppm die Multiplets der Protonen der CHBr - (4-CH/9-CH) bzw. $\text{CH}(\text{OR})$ -Gruppen (5-CH/8-CH) gefunden. Im Bereich zwischen 1.65 und 2.21 ppm liegen die Signale der Methylengruppen.

Bei der entsprechenden Umsetzung von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) kommt es nach der ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung mit einer der intermediär gebildeten Aldehydgruppen zur Dimethylacetalbildung, während die andere eine intramolekulare Acetalisierung mit der freien OH-Gruppe eingeht. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4-Brom-5,8,9,12-diepoxy-1,1,12-trimethoxy-dodecan (**132**) mit 71 % Ausbeute als 58:42-Gemisch zweier Diastereomere isoliert.



Die Massenspektren der Diastereomere sind nahezu identisch. Der Molekülionenpeak ist jeweils nicht zu erkennen. Als sehr charakteristisches Signal wird aber ein durch Bindungsbruch zwischen den beiden Tetrahydrofuranringen gebildetes Fragment bei $m/z = 101$ als Basispeak des Spektrums detektiert. Das durch umgekehrte Ladungsverteilung entstehende Fragment bei $m/z = 265/267$ wird nur mit geringer relativer Intensität von 3 % erhalten. Mit

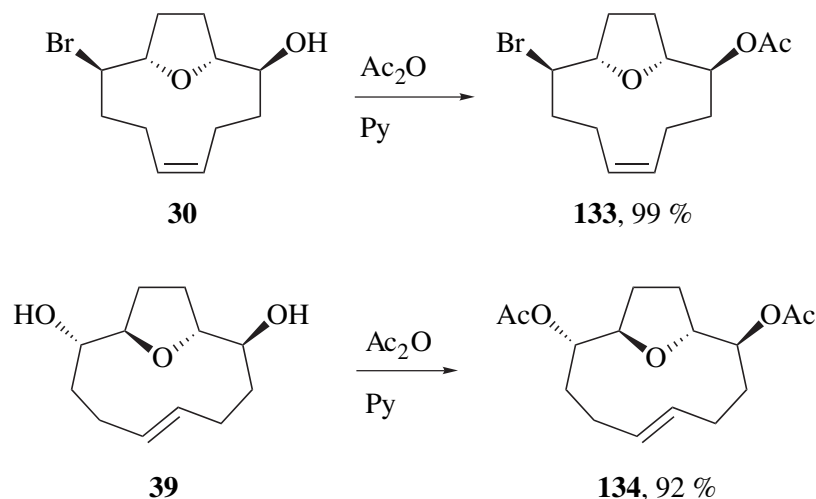
einer relativen Intensität von 95 % erkennt man bei $m/z = 75$ das Signal einer abgespaltenen $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ -Gruppe. Den Peak höchster Masse bildet $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3\text{O}$ bei $m/z = 303/305$ mit 7 % relativer Intensität. Durch eine weitere Methanol-Abspaltung wird ein Fragment mit $m/z = 233/235$ gebildet. Eine folgende HBr -Eliminierung liefert ein Fragment bei $m/z = 153$ (15 %). Mit 85 % relativer Intensität wird außerdem bei $m/z = 71$ ein Signal detektiert, bei dem es sich vermutlich um ein durch mehrere Abspaltungen gebildetes Tetrahydrofuranlykation handelt.



Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **132** wird aufgrund des Diastereomerengemisches eine Vielzahl von Signalen gefunden. Während sich die Signale von der Dimethylacetalenheiten bei 103.9 ppm (1-C) überlagern, treten bei 105.2 und 105.3 ppm zwei getrennte Signale für die γ -Lactoleinheiten (12-C) von **132a** und **132b** auf. Zwischen 79.8 und 83.3 ppm erkennt man mehrere Signale der tertiären Kohlenstoffatome 5-CH, 8-CH und 9-CH. Bei mittlerem Feld liefern die CHBr -Gruppen von **132a** und **132b** ein gemeinsames Signal bei 59.3 ppm. Bei hohem Feld zwischen 25.2 und 32.8 ppm treten die zwölf zu erwartenden Signale der Methylengruppen 2- CH_2 , 3- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2 , 10- CH_2 und 11- CH_2 beider Diastereomere auf. Die CH_3 -Gruppen der Dimethylacetalgruppen sind auch hier NMR-spektroskopisch nicht äquivalent. Entsprechend findet man im Bereich zwischen 52.4 und 54.5 ppm insgesamt sechs Signale, die den jeweiligen Methoxygruppen an 13-C, 14-C und 15-C von **132a** und **132b** entsprechen.

Im ^1H -NMR-Spektrum liefern die Protonen der Methoxygruppen ein Multiplett bei 3.22–3.28 ppm. Die Protonen an 12-C für **132a** und **132b** sind durch Kopplung mit den benachbarten diastereotopen Protonen von 11- CH_2 als zwei Dubletts von Dublett mit $^3J_{\text{H,H}} = 1.4$ und 4.2 Hz bei 4.88 ppm bzw. $^3J_{\text{H,H}} = 1.4$ und 4.6 Hz bei 4.95 ppm zu erkennen. Die Methinprotonen 1-CH der beiden Diastereomere ergeben ein gemeinsames Multiplett zwischen 4.30 und 4.34 ppm. Bei mittlerem Feld liefern 4-CH, 5-CH, 8-CH und 9-CH ein Multiplett bei 3.80–4.00 ppm. Im Bereich zwischen 1.60 und 2.10 ppm liegen die Signale der Methylengruppen.

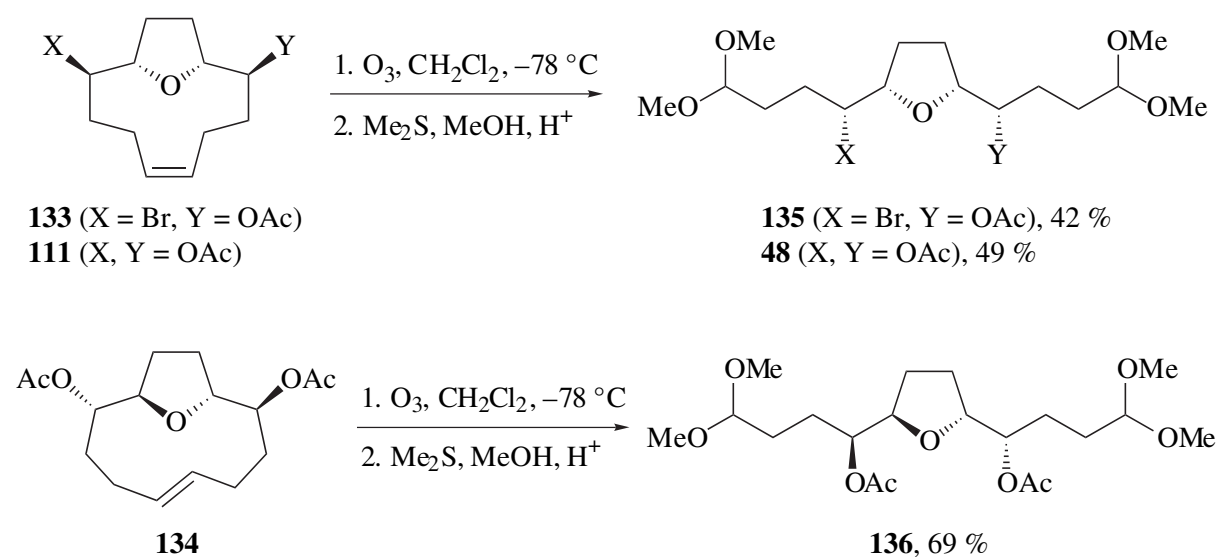
Für die gewählte Synthesestrategie zu optisch aktiven Acetogeninen aus *Annonaceae* durch lipasekatalysierte Desymmetrisierung bzw. Racematspaltung wurden zunächst im Fall von *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol (**39**) die entsprechenden Acetate **133** und **134** dargestellt.



Dies wurde durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin als Lösungsmittel realisiert, wobei *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**133**) und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en (**134**) in Ausbeuten von 99 bzw. 92 % isoliert wurden.

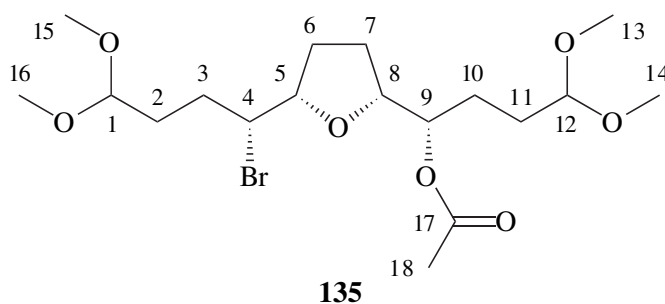
Ihre NMR-spektroskopischen Daten unterscheiden sich von denen der Edukte nur wenig. Aufgrund der zusätzlichen Acetatgruppen treten zwei weitere Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 21.0 und 169.7 ppm (**133**) bzw. 21.2 und 170.1 ppm (**134**) und ein Singulett der Methylgruppe bei 1.96 ppm (**133**, **134**) im ^1H -NMR-Spektrum auf. Außerdem liegen die Signale der CH(OAc)-Gruppen gegenüber denen der CH(OH)-Gruppen in den Edukten stärker tieffeldverschoben als Multipllett bei 4.42–4.53 ppm (**133**) bzw. als Dublett von Triplett mit $^3J_{\text{H,H}} = 9.3$ und 3.6 Hz bei 4.52 ppm. Sehr charakteristisch im Massenspektrum wird neben den Molekulationenpeaks bei $m/z = 318/316$ (**133**) bzw. 296 (**134**) das CH_3CO^+ -Fragment bei $m/z = 43$ detektiert, das für beide Verbindungen **133** und **134** den Basispeak bildet.

Die Bromacetoxyverbindung **133** und die Diacetate **111** und **134** wurden nun unter den gleichen Bedingungen der Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und *in situ*-Acetalisierung umgesetzt und so nach säulenchromatographischer Reinigung die entsprechenden Bisdimethylacetale **135**, **48** und **136** in mittleren bis guten Ausbeuten rein erhalten.



Im Massenspektrum von **135** tritt der Molekülionenpeak nicht auf. Als Peak höchster Masse wird ein durch Abspaltung eines Methoxyradikals und eines Moleküls Methanol gebildetes Fragment bei $m/z = 379/377$ mit 2 % relativer Intensität detektiert. Bei $m/z = 153$ erkennt man mit 20 % relativer Intensität ein Signal, das durch Abspaltung des $\text{CHBr}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ -Restes vom Tetrahydrofuranring und anschließende Eliminierung von Methanol und Essigsäure entsteht. Den Basispeak des Spektrums bildet bei $m/z = 75$ das $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}^+$ -Fragment der Dimethylacetalgruppe. Bei $m/z = 43$ erkennt man außerdem mit 42 % relativer Intensität das CH_3CO^+ -Fragment durch Spaltung der Acetatgruppe.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum liegt bei 170.5 ppm das Signal des Carbonylkohlenstoffatoms der Acetatgruppe, deren Methylgruppe das andere Ende des Spektrums bei 21.1 ppm markiert. Die Kohlenstoffatome 1-C und 12-C der Acetalgruppen ergeben zwei Signale bei 103.8 und 104.1 ppm. Mit chemischen Verschiebungen von 81.0 und 82.1 ppm liefern die Etherkohlenstoffatome zwei Signale. Das Signal der $\text{CH}(\text{OAc})$ -Gruppe liegt bei 73.9 ppm, das der CHBr -Gruppe mit 58.9 ppm bei deutlich höherem Feld. Zwischen 52.4 und 53.0 ppm erkennt man die vier Signale der primären Kohlenstoffatome der Methoxygruppen. Die Methylengruppen 2- CH_2 , 3- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2 , 10- CH_2 und 11- CH_2 liefern sechs Signale hochfeldverschoben im erwarteten Bereich zwischen 25.9 und 30.3 ppm.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint als Multiplett bei 4.93–4.96 ppm das Proton der $\text{CH}(\text{OAc})$ -Gruppe. Weniger stark tieffeldverschoben bei 4.32–4.37 ppm folgt das gemeinsame Multiplett der Methinprotonen der Acetalgruppen 1-CH und 12-CH. Direkt benachbart zum Multiplett von 5-CH und 8-CH bei 3.90–3.96 ppm erkennt man das Signal der CHBr -Gruppe (3.85–3.89 ppm). Zwischen 3.28 und 3.30 ppm liefern die Methoxygruppen vier Singulett. Bei hohem Feld treten bei 2.04 ppm als Singulett die Methylgruppe des Acetates und zwischen 1.54 und 2.10 ppm als Multiplett die Signale der Methylengruppen 2- CH_2 , 3- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2 , 10- CH_2 und 11- CH_2 auf.

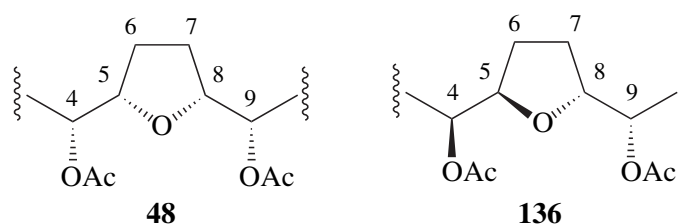
Die Massenspektren der beiden Diacetate **136** und **48** gleichen sich sehr. Der Molekülionenpeak ist jeweils nicht zu erkennen. Neben Signalen mit geringer relativer Intensität durch Abspaltungen von einem oder mehreren Molekülen Methanol bzw. Essigsäure ist bei $m/z = 153$ ein charakteristisches, durch Abspaltung einer $\text{CHOAc}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ -Gruppe vom Tetrahydrofuranring und anschließende Eliminierung von Methanol und Essigsäure gebildetes Fragment mit relativer Intensität von 30 bzw. 40 % zu erkennen. Den Basispeak des Spektrums bildet jeweils ein $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}^+$ -Fragment durch Abspaltung der Dimethylacetalgruppe vom Molekülion. Bei $m/z = 43$ erkennt man außerdem mit 34 bzw. 50 % relativer Intensität das Signal eines Acylkations durch Fragmentierung einer der Acetatgruppen.

Auch im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen die beiden Diacetate **48** und **136** nahezu identische Eigenschaften. Da es sich außerdem bei *rel*-(4*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**136**) um eine C_2 -symmetrische und bei *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**48**) um eine *meso*-Verbindung handelt, findet man in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren jeweils die halbe Zahl an Signalen.

Stark tieffeldverschoben wird jeweils bei 170.4 ppm das Singulett der Carbonylgruppen detektiert. 1-C/12-C ergeben jeweils ein Signal bei 104.2 ppm. Bei 80.4 ppm liegt jeweils das Signal von 4-CH/9-CH. Die Methoxygruppen liefern jeweils zwei Singulett bei 52.6 und

53.0 ppm. Die Methylengruppen 2-CH₂/11-CH₂ und 3-CH₂/10-CH₂ liegen jeweils bei 28.3 und 25.9 ppm, die primären Kohlenstoffatome der Acetatgruppen bei 21.0 ppm. Nur in den Signalen der Kohlenstoffatome 5-CH/8-CH und 6-CH₂/7-CH₂ bei 74.2 und 26.8 ppm (**48**) bzw. 74.7 und 27.5 ppm (**136**) unterscheiden sich die beiden Diastereomere (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Chemische Verschiebungen in den ¹³C-NMR-Spektren der 1,2-dialkylierten Tetrahydrofuranyleinheiten von *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)- (**48**) und *rel*-(4*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**136**)



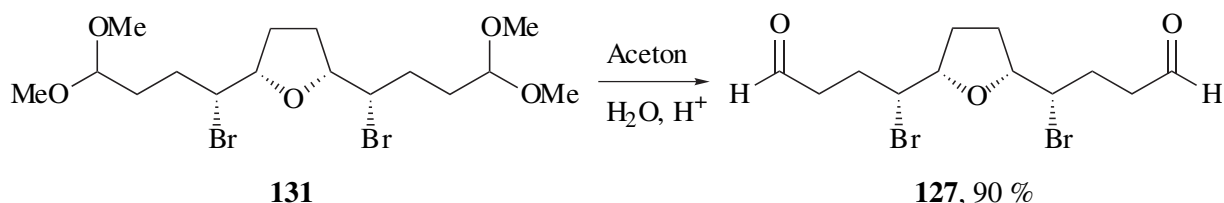
| Verb. | 6/7-CH ₂ | 5/8-CH | 4/9-CH |
|------------|---------------------|--------|--------|
| 48 | 26.8 | 74.2 | 80.4 |
| 136 | 27.5 | 74.7 | 80.4 |

Im ¹H-NMR-Spektrum lassen sich die beiden Diacetate anhand der im Falle von **136** stärker tieffeldverschoben Multipletts der Methinprotonen 1/12-CH, 4/9-CH und 5/8-CH unterscheiden (siehe Tab. 5). Auch ist der Bereich der Methylenprotonen anders aufgespalten.

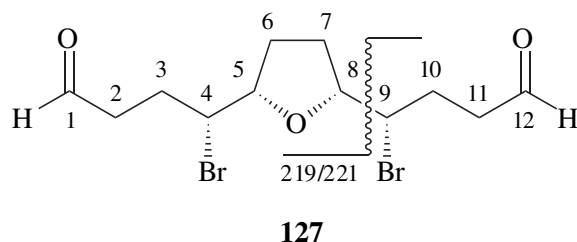
Tab. 5: Chemische Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren von *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**48**) und *rel*-(4*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan (**136**)

| Verb. | 2/3/6/7/10/11-CH ₂ | OAc | OMe | 4/9-CH | 1/12-CH | 5/8-CH |
|------------|------------------------------------|------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 48 | 1.40–1.58, 1.59–1.68, 1.72–1.84 | 1.95 | 3.18, 3.19 | 3.75–3.85 | 4.20–4.27 | 4.70–4.90 |
| 136 | 1.43–1.80, 1.93–2.05 | 2.05 | 3.30, 3.31 | 3.92–4.00 | 4.30–4.37 | 4.84–4.94 |

Die Acetalschutzgruppen können durch einstündiges Erhitzen in einem Wasser/Aceton-Gemisch unter Zugabe von verd. Salzsäure, wie am Beispiel der Darstellung von *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxydodecandial (**127**) untersucht, leicht wieder abgespalten werden. Der Dialdehyd **127** wurde so durch einfache Extraktion der wässrigen Phase in 90 % Ausbeute rein erhalten.



Im Massenspektrum der Verbindung wird der Molekülionpeak nicht gefunden. Als Peaks höchster Masse treten bei $m/z = 291/289$ und $m/z = 290/288$ die Ionen aus der Abspaltung eines Bromatoms bzw. der HBr-Eliminierung aus dem Molekülion auf. Außerdem erkennt man als charakteristischen Basispeak bei $m/z = 221/219$ das Fragment einer Spaltung in α -Position zur Tetrahydrofuranylegruppe. Durch anschließende HBr- und Wasserabspaltung werden außerdem zwei weitere Fragmente mit $m/z = 139$ bzw. 121 gebildet.



Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man bei tiefem Feld mit einer chemischen Verschiebung von 201.0 ppm das charakteristische Singulett der Carbonylkohlenstoffatome 1-C und 12-C. Das Signal der benachbarten Methylengruppen 2/11- CH_2 bei 41.6 ppm ist im Vergleich zum Edukt ebenfalls stark tieffeldverschoben. Nur minimale Veränderungen sind hingegen bei den chemischen Verschiebungen der Signale von 5/8-CH und 4/9-CH mit 83.0 und 57.8 ppm zu erkennen. Die Methylengruppen 3/10- CH_2 und 6/7- CH_2 liefern zwei Signale bei 29.7 und 27.6 ppm.

Die Protonen der beiden Aldehydgruppen treten im ^1H -NMR-Spektrum als markantes Singulett stark tieffeldverschoben bei 9.75 ppm auf. Die CH-Gruppen in 5- und 8-Position ergeben ein Multiplett bei 3.97–4.05 ppm. Die Protonen der CHBr-Gruppen 4-CH/9-CH bilden durch $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 2.8, 7.5 und 10.0 Hz ein Dublett vom Dublett von Dublett bei 3.88 ppm. Bei 2.55–2.78 ppm erkennt man das Multiplett von 2- CH_2 /11- CH_2 . Die diastereo-

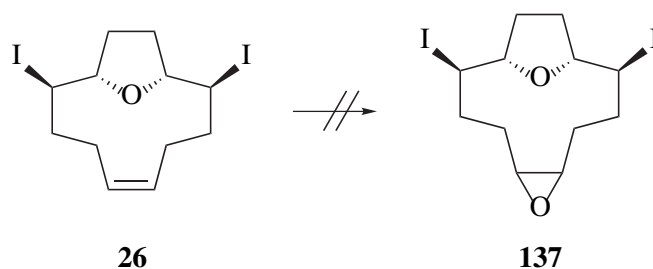
topen Protonen der Methylengruppen in 3- und 10-Position zeigen leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen. So ist für 3-CH/10-CH ein Multiplett bei 2.00–2.15 ppm zu erkennen, während 3'-CH/10'-CH bei 2.40 ppm durch Kopplungen von 2.9, 6.7, 8.3 und 15.1 Hz ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett (dddd) bilden. Im Bereich zwischen 1.83 und 1.98 ppm folgt das gemeinsame Multiplett der Methylengruppen 6-CH₂ und 7-CH₂.

Das hier aufgeführte Verfahren zur Ozonolyse bietet eine gute Möglichkeit zur Spaltung der olefinischen Doppelbindung der bicyclischen Bromide **24**, **30** und **133** sowie der Diacetate **111** und **134**, wobei gleichzeitig *in situ* eine Acetalisierung als Schutz der gebildeten Aldehydgruppen erreicht wird. Am Beispiel der Synthese des Dialdehyds **127** wurde gezeigt, dass die Dimethylacetale zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese leicht wieder hydrolysierbar sind.

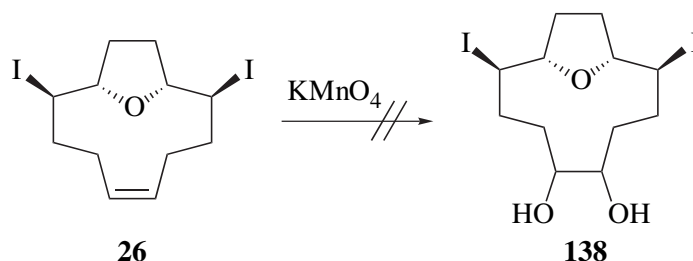
3.2.4.2 Bishydroxylierung der Diiod- und Iodhydroxysubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene

Eine selektive Ozonolyse der Iodverbindungen **26** und **31** analog zu denen des Dibromids **24** und des Bromhydrins **30** konnte leider nicht realisiert werden. Sowohl unter den oben beschriebenen Bedingungen einer *in situ*-Acetalisierung mit methanolischer Salzsäure oder *para*-Toluolsulfonsäure, als auch durch reduktive Aufarbeitung nur mit Dimethylsulfid, Triphenylphosphin oder auch Natriumborhydrid war die Synthese der entsprechenden Bisdimethylacetale bzw. Dialdehyde oder Diole nicht möglich. Das Edukt wurde in allen Fällen vollständig umgesetzt, jedoch unselektiv ein Gemisch aus einer Vielzahl von Verbindungen gebildet. Deshalb wurde für die Iodverbindungen **26** und **31** nach einem alternativen Verfahren zur Spaltung der olefinischen Doppelbindung gesucht.

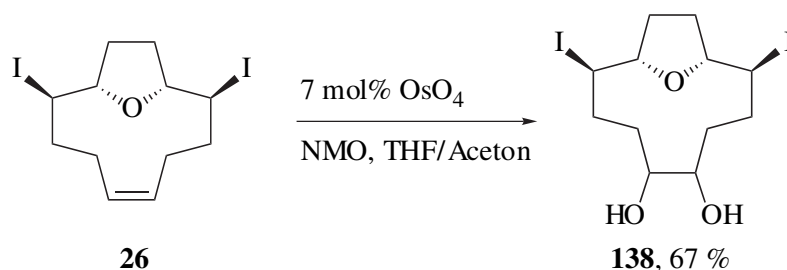
Zunächst wurde ausgehend vom Diiodid **26** versucht, durch Epoxidierung und anschließende Ringöffnung und Spaltung mit Periodsäure⁸⁴ zum Dialdehyd zu gelangen. Das entsprechende Epoxid **137** konnte jedoch nicht erhalten werden. Im Falle von Peressigsäure oder *in situ* generiertem Dimethyldioxiran⁸⁵ wurde kein Umsatz erzielt. Bei der Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) wurde eine Zersetzung des Eduktes beobachtet.



Deshalb wurde die Synthese des vicinalen Diols **138** versucht, um anschließend in einem zweiten Schritt durch Spaltung der Dioleinheit mit Natriumperiodat zum Dialdehyd zu gelangen. Mit Kaliumpermanganat⁸⁶ konnte sowohl in einem Wasser/Aceton-Gemisch (4:1) als auch in Dichlormethan unter Verwendung von Triethylbenzylammoniumchlorid als Phasentransferreagenz⁸⁷ kein Umsatz erreicht werden.



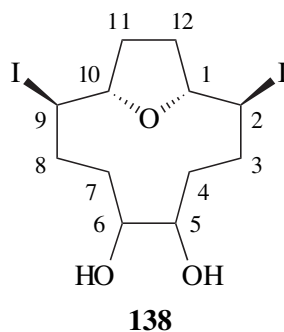
Erst durch die Verwendung von Osmiumtetroxid wurde in Analogie zu Arbeiten von Martín et al.^{46,88} das Diol **138** erhalten. Wie schon bei der Umsetzung von Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) zu *rel*-(1*R*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**99**) (siehe S. 43) wurden auch hier lediglich katalytische Mengen OsO₄ und dafür überstöchiometrische Mengen *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Reoxidanz eingesetzt. Durch Umsetzung in THF/Aceton (1:1) als Lösungsmittel wurde *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecan-5,9-diol (**138**) diastereomerenrein in 67%iger Ausbeute isoliert. Das Produkt fällt dabei als farbloser Feststoff aus der Lösung aus und kann durch Umkristallisation aus Methanol oder durch Säulenfiltration mit Ethylacetat gereinigt werden.



Im Elektrospraymassenspektrum von **138** erkennt man als Basispeak $M+Na^+$ bei $m/z = 489$. Des Weiteren findet man bei $m/z = 467$ ein Signal für $M+H^+$. Unter Elektronenstoßbedingungen liefert die Verbindung ein Massenspektrum, bei dem eine Reihe von charakteristischen Fragmenten durch Abspaltungen von Iod, Iodwasserstoff und bis zu drei Molekülen Wasser gebildet werden.

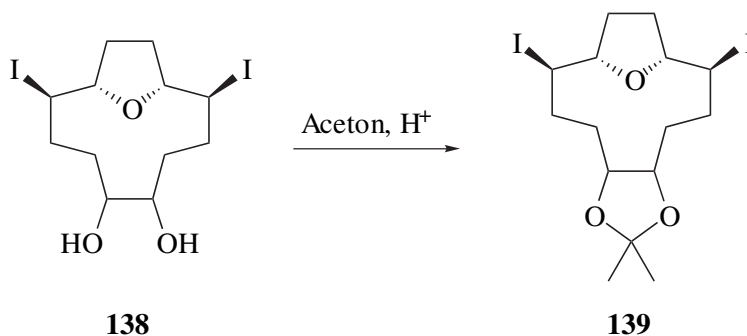
Im ¹³C-NMR-Spektrum treten nur sechs Signale auf, was einerseits die Symmetrie der Verbindung anzeigt und andererseits die selektive Bildung nur eines Diastereomers beweist.

Die Brückenkopfkohlenstoffatome 1-C und 10-C liefern dabei mit einer chemischen Verschiebung von 91.1 ppm das am stärksten tieffeldverschoben Signal. Anstelle der Signale der olefinischen Doppelbindung im Edukt findet man nun bei 77.3 ppm das Signal der vicinalen Diolenheit. Wie auch die beiden Signale der Methylengruppen 4-CH₂ und 7-CH₂ bei 37.3 ppm ist es stark verbreitert, was auf eine eingeschränkte Flexibilität der Verbindung hindeutet. Bei 43.6 ppm erkennt man das Signal der CHI-Gruppen. Die Methylengruppen 3/8-CH₂ und 11/12-CH₂ liefern zwei Signale bei 41.2 bzw. 37.5 ppm.

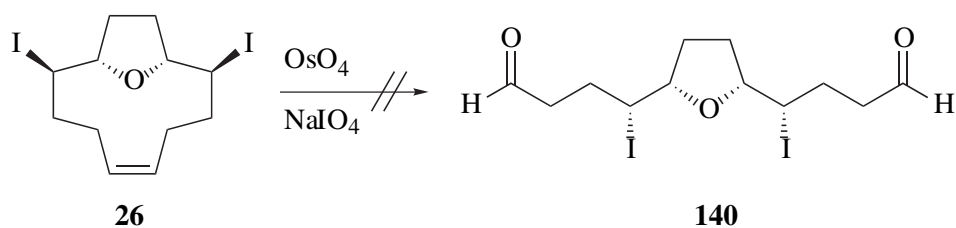


Im ¹H-NMR-Spektrum findet man bei 3.60–3.70 ppm das Multipllett der Protonen an den Brückenkopf-Kohlenstoffatomen 1-C und 10-C. Zwischen 3.38 und 3.48 ppm erkennt man, ebenfalls zu einem Multipllett aufgespalten, das Signal der Methinprotonen in 2- und 9-Position. Die Methinprotonen der Diolenheit liefern ein Multipllett bei 3.24–3.32 ppm. Die OH-Protonen ergeben aufgrund von Kopplungen ein Multipllett bei 2.75–2.85 ppm. (Es wurde in deuteriertem DMSO als Lösungsmittel gemessen.) Die Signale der Methylengruppen werden als Multipllett im Bereich zwischen 0.30 und 1.68 ppm gefunden.

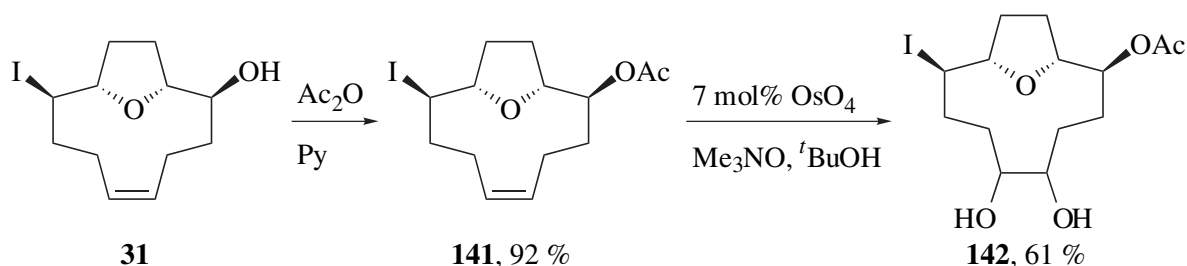
Als weiterer Nachweis der Struktur kann durch kurzes Erhitzen des Diols **138** in salzsaurem Aceton quantitativ das entsprechende Dimethylacetal **139** erhalten werden. Das Massenspektrum der Verbindung zeigt charakteristisch für Acetonide bei $m/z = 491$ mit 80 % relativer Intensität die Abspaltung eines Methylradikals. Auch erkennt man die beiden typischen Abspaltungen von C₃H₅O- bzw. C₃H₇O₂-Radikalen zu zwei Fragmenten mit $m/z = 449$ und $m/z = 431$ mit 10 bzw. 20 % relativer Intensität.



Anstelle von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid bei der oben beschriebenen Bishydroxylierung wurde insbesondere auch die Verwendung von Natriumperodat als Reoxidanz untersucht. *In situ* sollte es dabei zusätzlich zu einer Spaltung der gebildeten vicinalen Dioleinheit und so zur Bildung des entsprechenden Dialdehyds **140** kommen, jedoch wurde weder ein Umsatz zum Diol **138** noch zum Dialdehyd **140** beobachtet, sondern das Diiodid **26** nahezu vollständig reisoliert.



Die Reaktionsbedingungen der Osmiumtetroxid-katalysierten Bishydroxylierung konnten auch auf die Iodhydroxyverbindung **31** übertragen werden. Für eine spätere Lipase-katalysierte Racematspaltung wurde **31** jedoch zunächst durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert und so *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**141**) nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel in 92%iger Ausbeute erhalten.



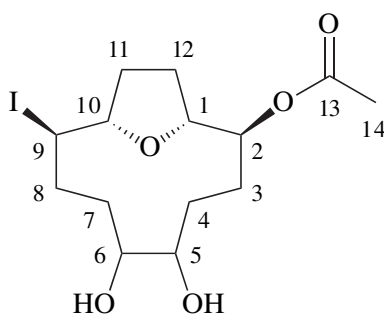
Das Massenspektrum von **141** enthält neben dem Molpeak bei $m/z = 364$ mit 1 % relativer Intensität sehr charakteristisch als Basispeak das Signal des aus der Fragmentierung der Acetatgruppe stammenden CH_3CO -Radikalkations bei $m/z = 43$. Zu erkennen sind weiterhin zwei Fragmente durch Abspaltung von Essigsäure bzw. Iod aus dem Molekülion bei $m/z = 304$ (2 %) und $m/z = 237$ (12 %). Durch Eliminierung von Wasser oder Essigsäure kann letzterer weiter zu zwei Signalen bei $m/z = 177$ und $m/z = 159$ mit 30 bzw. 32 % relativer Intensität fragmentieren. Die NMR-spektroskopischen Daten von **141** stimmen weitestgehend mit denen des Eduktes **31** überein. Zusätzlich treten aber im ^{13}C -NMR-Spektrum die Signale der Methylgruppe und des Carbonylkohlenstoffs der Acetatgruppe bei 21.2 ppm bzw. 169.7 ppm auf. Im ^1H -NMR-Spektrum liefert die Methylgruppe ein Singulett bei 1.95 ppm. Des Weiteren liegen

die Signale der CH(OAc)-Gruppe im Vergleich zu denen der CH(OH)-Gruppe des Edukts stärker tieffeldverschoben bei 72.4 ppm (^{13}C -NMR-Spektrum) bzw. 4.50 ppm (Protonenspektrum).

Die Iodacetoxyverbindung **141** wurde nun mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und Trimethylamin-*N*-oxid als Reoxidanz in *tert*-Butanol als Lösungsmittel umgesetzt und so *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecan-5,6-diol (**142**) in 61%iger Ausbeute isoliert.

Im Massenspektrum von **142** wird der Molpeak nicht gefunden, jedoch sind mehrere charakteristische Fragmente durch Iod-, Essigsäure- oder mehrfache Wasser-Abspaltungen wie z.B. bei $m/z = 253$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{I}$) oder bei $m/z = 193$ ($253 - \text{AcOH}$) mit 30 bzw. 40 % relativer Intensität zu erkennen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung erkennt man bei tiefem Feld zunächst das Signal des Carbonylkohlenstoffs der Acetatgruppe bei 170.0 ppm. Die Kohlenstoffatome 1-C und 10-C liefern zwei Signale bei 83.6 bzw. 85.3 ppm. Die beiden CHOH-Gruppen in 5- und 6-Position und 2-CH(OAc) ergeben drei Signale zwischen 70.7 und 74.0 ppm. Bei 38.8 ppm erscheint das Signal der CHI-Gruppe. Die Signale der sechs Methylengruppen liegen im Bereich zwischen 25.7 und 36.6 ppm. Der Methylkohlenstoff der Acetatgruppe liefert das mit 21.0 ppm am stärksten hochfeldverschobene Signal im Spektrum.



142

Anstelle der Protonen der olefinischen Doppelbindung des Eduktes erkennt man im ^1H -NMR-Spektrum von **142** nun zwei Signale der Methinprotonen der durch die Umsetzung gebildeten vicinalen Dioleinheit. Diese überlagern sich mit den Protonen der Hydroxylgruppen zu einem Multipllett im Bereich zwischen 3.30 und 3.75 ppm. Die CH(OAc)-Gruppe liefert mit dem Multipllett bei 4.66–4.80 ppm somit das am stärksten tieffeldverschobene Signal. 9-CHI und 10-CH(OR) werden als gemeinsames Multipllett zwischen 4.18 und 4.40 ppm gefunden. Das Signal des Methinprotons der CH(OR)-Gruppe in 1-Position bei 4.01 ppm ist durch $^3J_{\text{H,H}}$

Kopplungen zu den benachbarten Protonen von jeweils 6.2 Hz zum Pseudoquartett aufgespalten. Bei 2.00 ppm erkennt man als Singulett das Signal der Methylgruppe. Die Signale der Methylengruppen 3-CH₂, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂ und 12-CH₂ liegen im Bereich zwischen 1.15 und 2.40 ppm.

Die Diole **138** und **142** wurden so durch Osmiumtetroxid-katalysierte Bishydroxylierung von **26** bzw. **141** mit Aminoxiden als Reoxidazien in Ausbeuten von 67 bzw. 61 % dargestellt. Die Spaltung dieser Diole wurde bisher nicht in Angriff genommen, sollte aber analog zu Arbeiten von Martín et al.^{46,88} an ähnlichen ungesättigten Verbindungen mit Natriumperiodat gelingen, um so zu den entsprechenden Dialdehyden für die Synthese entsprechend konfigurierter Acetogenine aus *Annonaceae* zu gelangen.

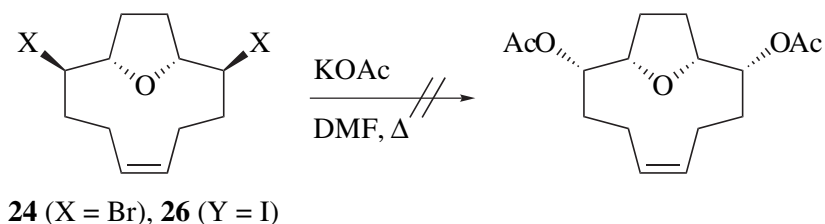
3.2.5 Halogensubstitution an den 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5Z)-enen und deren Folgeprodukten

Die angestrebte Synthese von Bausteinen zum Aufbau von Acetogeninen aus *Annonaceae* erfordert als weiteren Schritt einen Austausch der bei den transannularen *O*-Heterocyclisierungen mit *N*-Bromsuccinimid oder Iod eingeführten Halogensubstituenten gegen Hydroxyl- oder Acetgruppen. Dies sollte durch nucleophile Substitution zweiter Ordnung stereoselektiv unter Inversion der Konfiguration möglich sein.⁸⁹ Aus den Dihalogeniden sollten sich auf diesem Wege die Bausteine darstellen lassen, die die erforderliche relative *threo,cis,threo*-Konfiguration für die Synthese z.B. von 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) oder Rolliniastatin-1 (**19**) aufweisen.

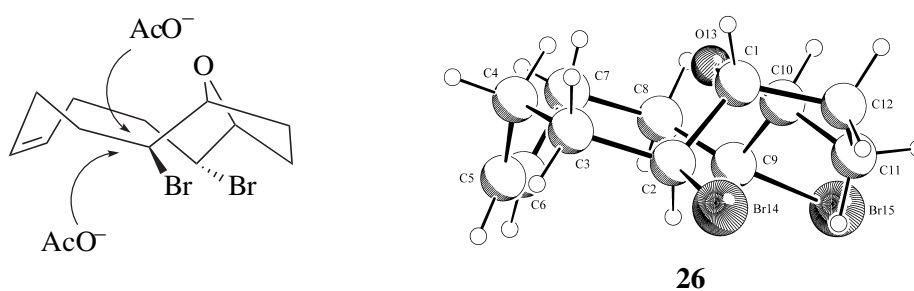
Die für die Substitution eingesetzten Reagenzien müssen einerseits ausreichend nucleophil sein, dürfen aber andererseits nur schwach basische Eigenschaften besitzen, um die Bildung von Eliminierungsprodukten zu vermeiden. In der Literatur werden deshalb vielfach Salze von Carbonsäuren verwendet, die in polaren, aprotischen Lösungsmitteln häufig schon bei Raumtemperatur mit primären und sekundären Bromiden oder Iodiden umgesetzt werden können.⁸⁹ Die so erhaltenen Ester könnten dann in einem der folgenden Schritte durch Lipase-katalysierte Hydrolyse oder Umesterung unter Desymmetrisierung bzw. Racematspaltung in die enantiomerenreinen Verbindungen überführt werden.

Die Umsetzungen der bicyclischen Dihalogenide **24** und **26** unter S_N2-Bedingungen mit überstöchiometrischen Mengen Kaliumacetat in *N,N*-Dimethylformamid unter Rückfluss

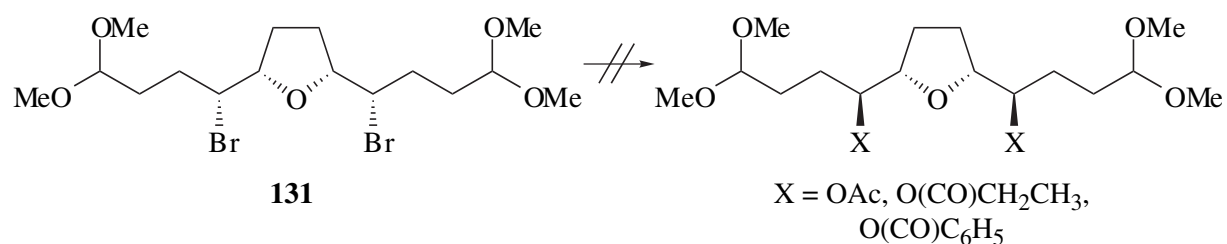
waren dabei jedoch nicht erfolgreich. Bei insgesamt nur geringem Umsatz wurden laut massenspektrometrischer Analyse Gemische von größtenteils Eliminierungsprodukten gebildet.



Betrachtet man dazu die Kristallstrukturanalyse beispielsweise des Dibromids **24**, erkennt man, dass ein Rückseitenangriff durch ein Acetat-Ion sozusagen aus dem Inneren des Zwölfringes heraus erfolgen müsste. Dies ist wegen der Wechselwirkungen des Nucleophils mit dem Ethersauerstoff, der C-C-Doppelbindung bzw. den CH₂-Gruppen des Ringsystems allerdings sterisch stark gehindert.

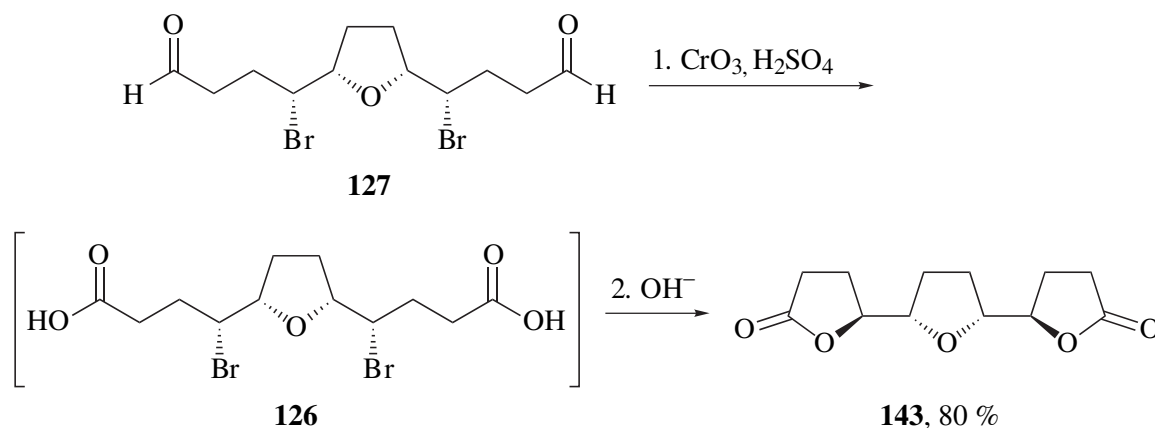


Aber auch ausgehend vom Bisdimethylacetal **131** konnte die Substitution der Bromatome nicht erreicht werden. Die Verwendung von Kaliumacetat in DMF, DMSO oder DMPU führte je nach Reaktionstemperatur und -dauer entweder zu keinem Umsatz oder zur unselektiven Bildung einer Vielzahl von Produkten. Auch Kaliumbenzoat oder Cäsiumpropionat⁹⁰ oder der Zusatz von stöchiometrischen Mengen Silberacetat führte zu keiner Verbesserung. Die Desaktivierung des halogensubstituierten C-Atoms durch die benachbarte Etherfunktion scheint die intermolekulare nucleophile Substitution also zu verhindern.



Als weitere Variante wurde deshalb die intramolekulare Halogensubstitution durch Lactonisierung untersucht.⁹¹ Dazu wurde durch Oxidation des Dialdehyds **127** mit schwefelsaurer

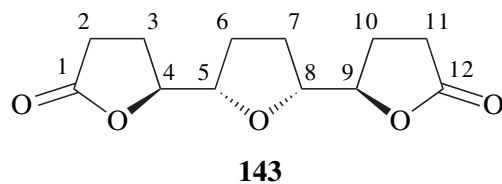
Chrom(VI)-oxid-Lösung (Jones-Reagenz) bei 0 °C in Aceton als Lösungsmittel *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-dodecandisäure (**126**) dargestellt und das erhaltene Rohprodukt direkt mit 10%iger Kaliumcarbonatlösung behandelt. Unter diesen überraschend milden Bedingungen erfolgt die intramolekulare nucleophile Substitution nahezu quantitativ. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde *rel*-(2*S*,2'*S*,5'*R*,2''*R*)-Dodecahydro-5,5''-dioxo-[2,2';5',2'']terfuran (**143**) in 80%iger Ausbeute isoliert.



Im Rohprodukt der Oxidation kann die Dicarbonsäure **126** als Trimethylsilylester durch Umsetzung mit Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) im Massenspektrum (GC/MS, EI, 70 eV) nachgewiesen werden. Während der Molpeak nicht auftritt, findet man aber charakteristische Fragmente bei $m/z = 533/531/529$ durch Abspaltung eines Methylradikals vom Molekülion ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) mit der für Dibromide typischen Verteilung der relativen Intensität mit 3/6/3 % (1:2:1). Bei $m/z = 466/464$ erkennt man ein Fragment für $\text{M}^+ - \text{HBr}$ mit 3 % relativer Intensität. Außerdem findet man bei $m/z = 309/307$ mit einer relativen Intensität von 45 % ein Fragment, das durch Abspaltung einer Alkylkette vom Tetrahydrofuranring gebildet wird ($\text{M}^+ - \text{CHBr}(\text{CH}_2)_2\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$). Als Basispeak erhält man bei $m/z = 73$ das Radikalkation einer Trimethylsilylgruppe.

Im Elektrospraymassenspektrum des Bislactons **143** findet man als Basispeak ein Ion mit $m/z = 263$, das durch Anlagerung eines Natriumions ($\text{M} + \text{Na}^+$) entsteht. Des weiteren werden zwei Signale durch Anlagerung eines Ammoniumions ($\text{M} + \text{NH}_4^+$) bzw. eines Protons ($\text{M} + \text{H}^+$) bei $m/z = 258$ und $m/z = 241$ mit 50 bzw. 45 % relativer Intensität detektiert. Im Massenspektrum unter Elektronenstoßbedingungen erkennt man bei $m/z = 155$ ein Fragment durch Abspaltung eines Lactonringes ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$) mit hoher relativer Intensität von 95 %. Hieraus wird der Basispeak bei $m/z = 111$ durch Eliminierung von CO_2 gebildet. Außerdem werden bei $m/z = 137$ und 127 mit 50 bzw. 25 % relativer Intensität zwei weitere Fragmente detektiert, die

durch Abspaltung von Wasser bzw. Kohlenmonoxid aus dem Fragment $m/z = 155$ gebildet werden.



Da es sich bei **143** um eine *meso*-Verbindung handelt, zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum insgesamt nur sechs Signale (siehe Abb. 26). Bei tiefem Feld mit einer chemischen Verschiebung von 177.2 ppm erkennt man das Singulett der beiden Carbonylgruppen 1-C/12-C. Das Signal von 4-C/9-C ist gegenüber dem Signal der beiden CHBr-Gruppen im Edukt deutlich stärker tieffeldverschoben. Zusammen mit den Etherkohlenstoffatomen 5-C/8-C liefern sie zwei Signale bei 81.6 und 81.4 ppm. Die Kohlenstoffatome der Methylengruppen 2-C/11-C, 6-C/7-C und 3-C/10-C ergeben weitere drei Signale bei 28.3, 27.3 und 24.2 ppm.

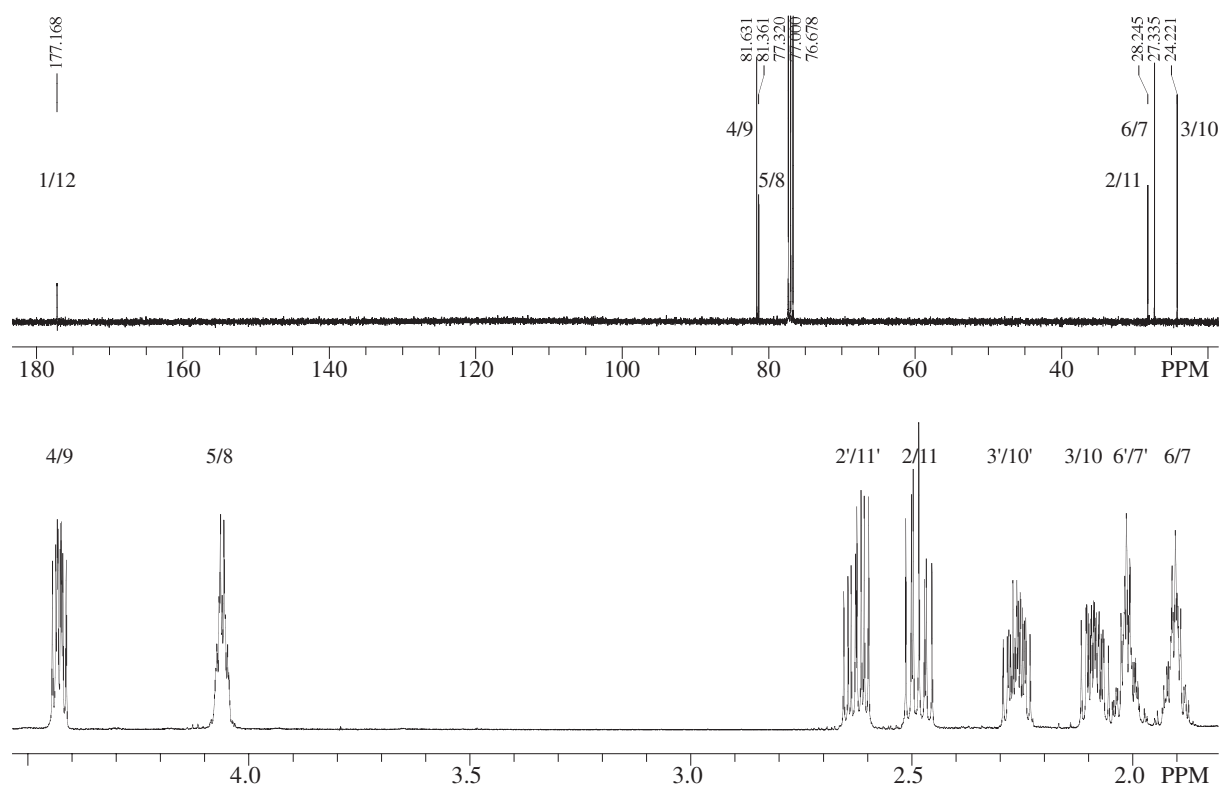
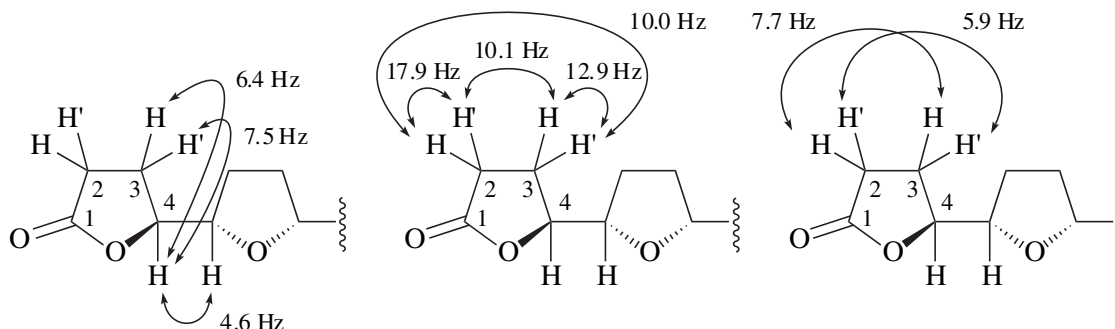


Abb. 26: ^{13}C - (100.63 MHz) und ^1H -NMR-Spektren (599.08 MHz) von *rel*-(2*S*,2'*S*,5'*R*,2''*R*)-Dodecahydro-5,5''-dioxo-[2,2';5',2'']terfuran (**143**)

Im ^1H -NMR-Spektrum des Bislactons **143** ist ebenfalls eine durch die Symmetrie der Verbindung bedingte verringerte Anzahl an Signalgruppen festzustellen (siehe Abb. 26). Außerdem ist im Spektrum sehr gut das durch die $^2J_{\text{H,H}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen gebildete Spinsystem der

Protonen der γ -Lactoneinheiten zu erkennen. Die dabei auftretenden Kopplungskonstanten sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



Die Signale der diastereotopen Protonen der Methylengruppen in 2- bzw. 11-Position bei 2.48 bzw. 2.63 ppm sind jeweils zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespalten. Ebenfalls als Dublett vom Dublett vom Dublett findet man das Signal der Methinprotonen 4-CH bzw. 9-CH tieffeldverschoben bei 4.43 ppm. Die Signale der diastereotopen Protonen 3-CH/10-CH und 3'-CH/10'-CH bei 2.09 und 2.26 ppm bilden durch ihre Kopplung untereinander und zu den Protonen der Nachbargruppen ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett (dddd). Als zwei Multipletts bei 1.97–2.05 und 1.85–1.95 erkennt man die diastereotopen Protonen der Methylengruppen 6-CH₂ und 7-CH₂. Die Protonen 5/8-CH(OR) bilden ebenfalls ein nichtaufgelöstes Multiplett tieffeldverschoben bei 4.04–4.08 ppm.

Mit vier Syntheseschritten ist es somit gelungen, aus Cyclododeca-(1E,5E,9Z)-trien (**23**) durch transannulare *O*-Heterocyclisierung zu *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**24**), dessen Ozonolyse zum Diacetal **131**, nachfolgende Hydrolyse zum Dialdehyd **127**, Oxidation zur Dicarbonsäure **126** und *in situ*-Lactonisierung unter Austausch der Bromatome das *meso*-Bislacton **143** darzustellen, das nun als Ausgangspunkt für die zweidimensionale Synthese von Acetogeninen aus *Annonaceae* vom Typ des 16,19-*cis*-Murisolins (**29**) dienen kann.

Im Rahmen zukünftiger Arbeiten sollte es möglich sein, ausgehend von **143** und den in analoger Weise aus **132** (siehe S. 64) und **135** sowie **48** und **136** (siehe S. 67) erhältlichen diastereomeren Bislactonen durch Lipase-katalysierte Desymmetrisierung bzw. Racematspaltung entsprechende enantiomerenreine Tetrahydrofuranylbausteine für die Synthese von Acetogeninen aus *Annonaceae* zu erhalten. Dazu wäre beispielsweise der folgende, gegenüber der ursprünglichen Synthesesequenz modifizierte Weg denkbar (siehe Abb. 27, S. 81).

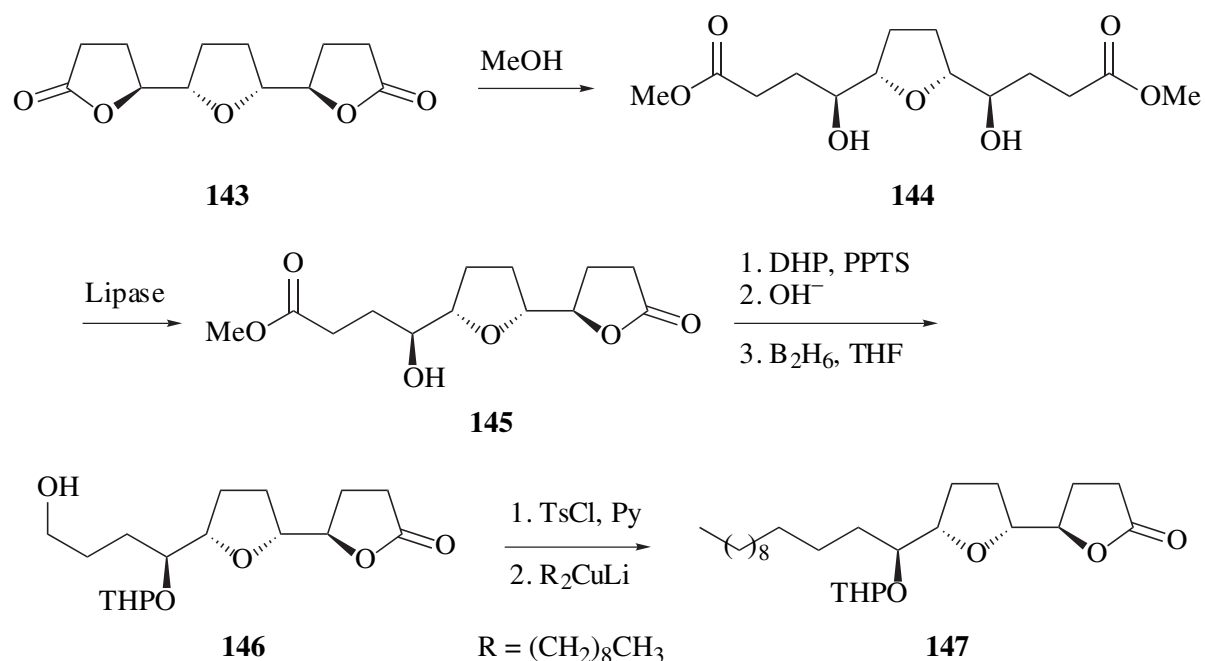


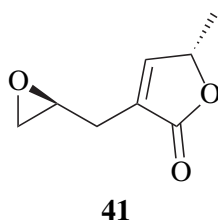
Abb. 27: Modifizierter Synthesepfad über das Bislacton **143** zu Bausteinen für Totalsynthesen von Acetogeninen aus *Annonaceae* wie 16,19-*cis*-Murisolin (**29**)

Durch Umsetzung mit Methanol unter sauren oder basischen Bedingungen sollte aus *rel*-(2*S*,2'*S*,5'*R*,2''*R*)-Dodecahydro-5,5''-dioxo-[2,2';5',2'']terfuran (**143**) der *meso*-Dimethylester **144** erhältlich sein, der mittels Lipase-katalysierter Lactonisierung durch Umesterung enantioselektiv in **145** überführbar sein sollte. Nach Schützen der freien Hydroxylgruppe mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat sollte eine basische Hydrolyse der Estergruppe möglich sein, wobei die unter diesen Bedingungen ebenfalls geöffnete Lacton-Gruppe durch leicht saure Aufarbeitung wieder cyclisieren sollte. Eine anschließende Umsetzung mit Diboran sollte selektiv nur die Carbonsäurefunktion (durch Bildung eines intermediären Triacyloxyborans) reduzieren,⁹² sodass der Alkohol **146** gebildet wird. Nach Tosylierung sollte nun die Reaktion mit einer entsprechenden Lithiumdialkylkupfer-Verbindung⁹³ selektiv das Lacton **147** liefern.

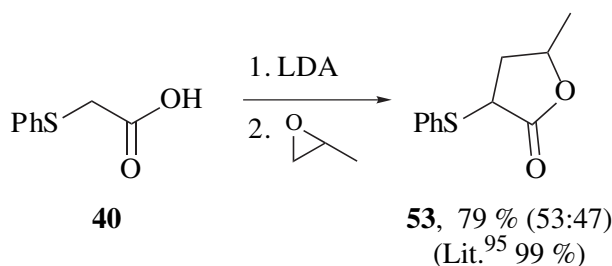
3.3 Versuche zur Synthese von (5*S*,2'*S*)-3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on

3.3.1 Synthesen durch Alkylierung mit enantiomerenrein erhältlichen Bausteinen

Wie im Syntheseplan (siehe S. 21) bereits erläutert, sollte die Darstellung des γ -Lacton-Bausteins **41** über Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) als Zwischenstufe in einer kurzen Sequenz durch Umsetzung mit Epichlorhydrin möglich sein.

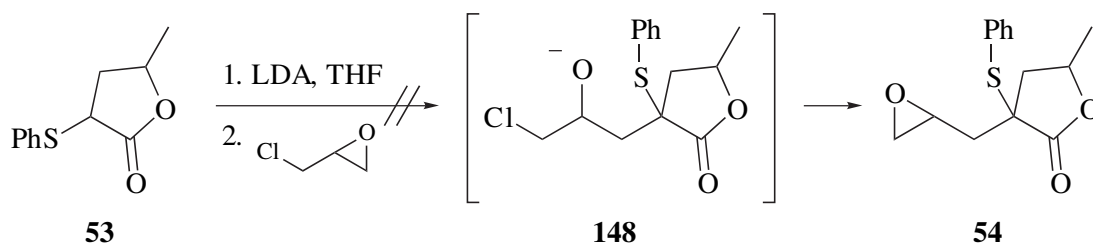


Das Lacton **53** selbst kann leicht durch Umsetzung von Phenylthioessigsäure (**40**) mit zwei Äquivalenten LDA als Base, Propenoxid als Alkylierungsreagenz und anschließender saurer Aufarbeitung als 53:47-Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten werden.^{94,95}



Durch Verwendung von enantiomerenreinem (2*S*)-Propenoxid ist dabei laut Literatur⁹⁵ auch eine enantioselektive Synthese von (4*S*)-Phenylthio- γ -valerolacton möglich.

Die Synthese des Epoxids **54** ausgehend von Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) mit LDA als Base und Epichlorhydrin als Alkylierungsreagenz⁹⁶ konnte jedoch nicht realisiert werden. Das Edukt wurde auch nach mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluss in abs. THF nahezu quantitativ reisoliert, also auch kein Umsatz zum Chlorhydrin **148** festgestellt.



Anders als Propenoxid, das in der Literatur¹⁸ mit **53** zum 2-(2-Hydroxypropyl)-2-phenylthio- γ -valerolacton (**149**) (siehe Abb. 28) umgesetzt wurde, ist Epichlorhydrin als Alkylierungsreagenz unter den angewandten Bedingungen offenbar nicht geeignet.

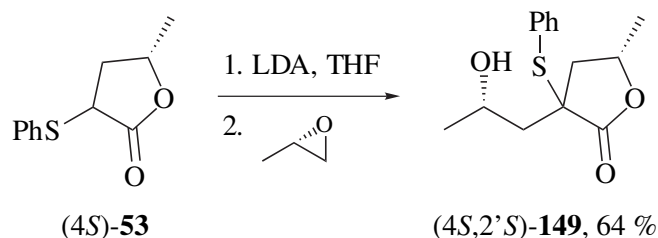


Abb. 28: Umsetzung von (4*S*)-Phenylthio- γ -valerolacton ((4*S*)-**53**) mit LDA und (*S*)-Propenoxid in THF unter Rückfluss zum (4*S*,2'*S*)-2-(2'-Hydroxypropyl)-2-phenylthio- γ -valerolacton ((4*S*,2'*S*)-**149**) nach Hoye et al.¹⁸

Auch die Verwendung von Glycidyltosylat oder Glycidol-*tert*-butyldimethylsilylether, die durch Sharpless-Epoxidierung von Allylalkohol und anschließende Tosylierung bzw. Silylierung nahezu enantiomerenrein erhältlich sind,⁹⁷ führte zu keinem Umsatz mit **53**.

Andererseits wurde das zum Epoxid **41** homologe (4*S*,8'*S*)-2-(8',9'-Epoxyonyl)-2-phenylthio- γ -valerolacton ((4*S*,8'*S*)-**152**) von Tanaka und Mitarbeitern⁹⁸ durch Alkylierung von (4*S*)-**53** mit dem enantiomerenreinen Iodid (2*S*)-**150** dargestellt (siehe Abb. 29), wobei nach Freisetzung der Dioleinheit und anschließende Tosylierung der primären Hydroxylgruppe unter basischen Bedingungen die Epoxyfunktion erhalten wurde.

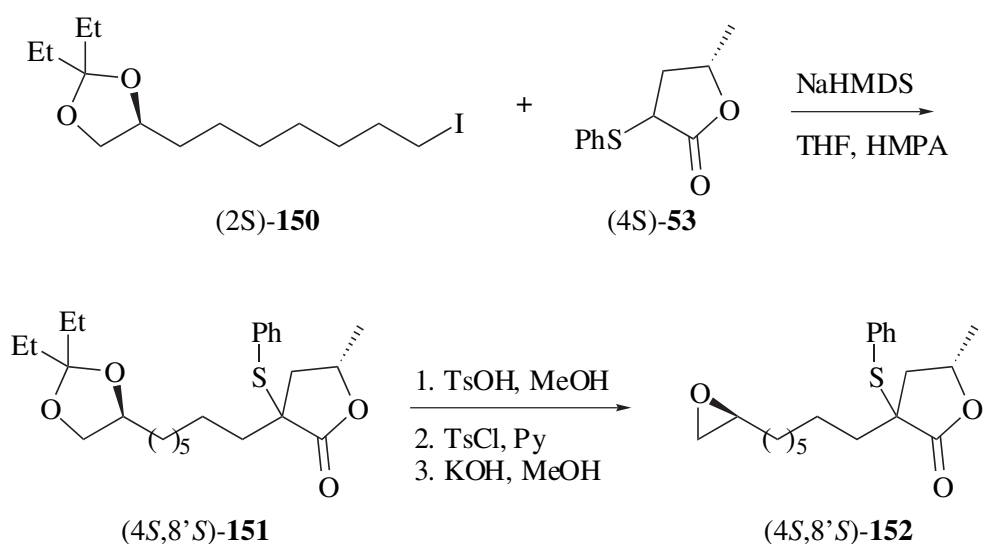
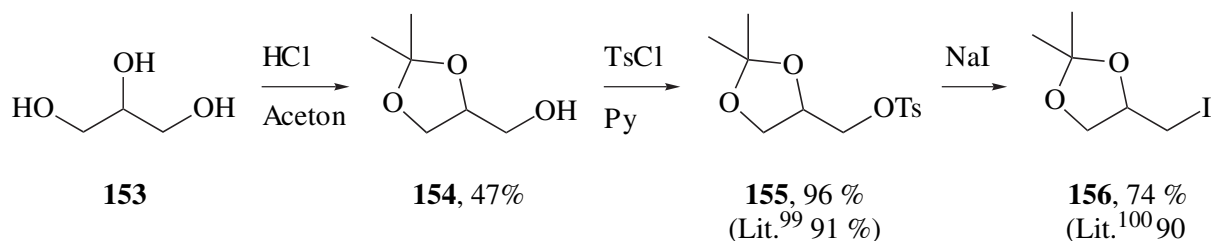
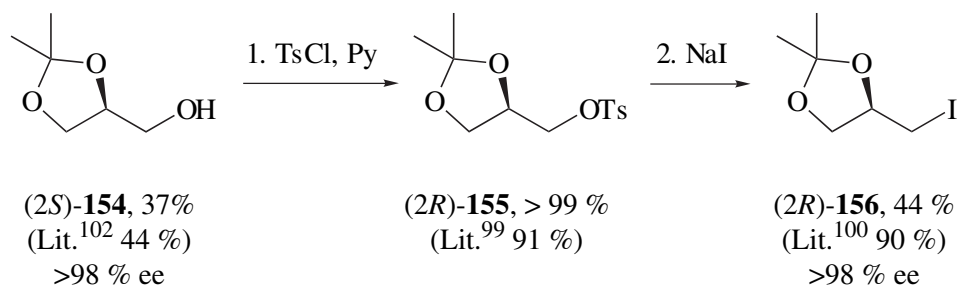
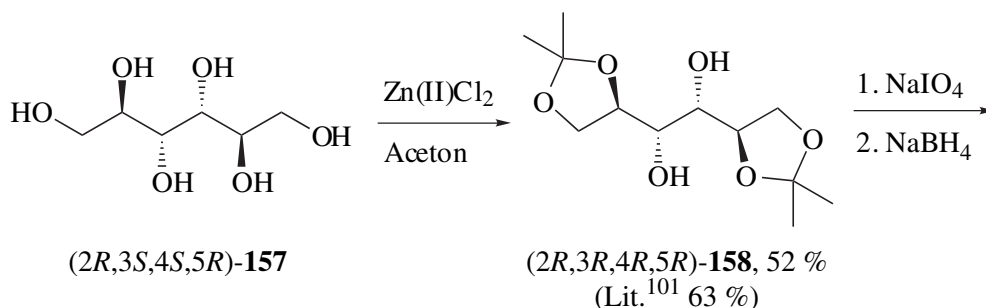


Abb. 29: Darstellung von (4*S*,8'*S*)-2-(8',9'-Epoxyonyl)-2-phenylthio- γ -valerolacton ((4*S*,8'*S*)-**152**) nach Tanaka und Mitarbeitern.⁹⁸

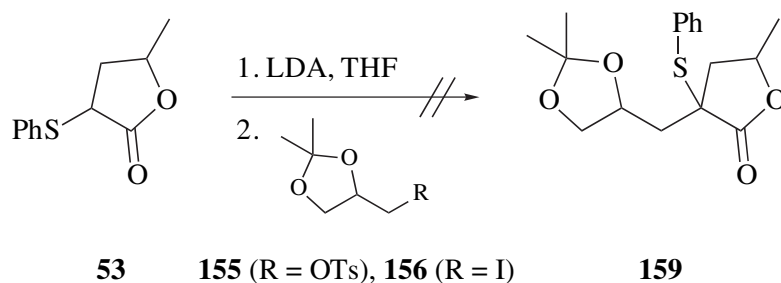
Dieses Verfahren sollte mit den entsprechenden C₃-Bausteinen 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin (**155**)⁹⁹ bzw. 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol (**156**)¹⁰⁰ nachvollzogen werden, die deshalb ausgehend von Glycerin (**153**) über das Acetonid **154** als Racemate synthetisiert wurden.



Parallel dazu wurden auf der Basis von D-Mannit ((*2R,3S,4S,5R*)-**157**) über das Bisacetonid (*2R,3R,4R,5R*)-**158**¹⁰¹ durch Spaltung mit Natriumperiodat, Reduktion des gebildeten Aldehyds zum enantiomerenreinen Alkohol (*2S*)-**154**¹⁰² und anschließende Tosylierung und Substitution mit Natriumiodid auch die enantiomerenreinen Verbindungen (*2R*)-1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin ((*2R*)-**155**)⁹⁹ und (*2R*)-1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol ((*2R*)-**156**)¹⁰⁰ dargestellt.



Eine Alkylierung von 2-Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) mit **155** oder **156** und LDA oder LHMDS als Basen in abs. THF konnte jedoch selbst unter Zusatz von HMPA nicht erreicht werden. Auch nach mehrstündigem Rühren bei RT konnte kein Umsatz festgestellt werden.



Die Synthese von 3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on (**41**) durch Alkylierung von 2-Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) unter Verwendung von auch enantiomerenrein erhältlichen Synthesebausteinen wie Epichlorhydrin, Glycidyltosylat, Glycidol-*tert*-butyldimethylsilylether, 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin (**155**) oder 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol (**156**) konnte somit nicht realisiert werden.

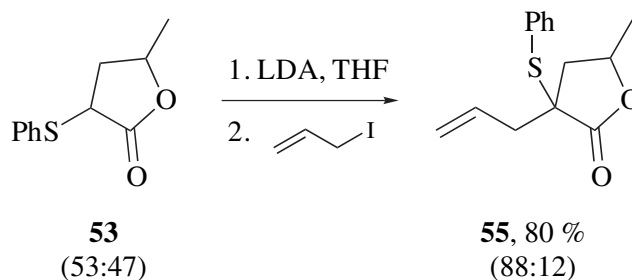
3.3.2 Synthesen über Allylverbindungen

Alternativ wurde nun versucht, die Oxiranylgruppe durch Epoxidierung einer Doppelbindung einzuführen und dann in einem nachfolgenden Schritt die Diastereomere beispielsweise durch diastereoselektive Epoxidhydrolyse mit chiralen Salen-Co(III)-Komplexen die enantiomerenreine Verbindung zu erhalten. Wie im Abschnitt 3.1.4 bereits aufgeführt, soll dazu das Stereozentrum der Lactongruppe von **55** bzw. **58** (siehe S. 22) durch Alkylierung von **40** bzw. **42** mit enantiomerenreinem Propenoxid oder durch Verwendung eines von Milchsäure abgeleiteten chiralen Aldehyds **57** enantioselectiv eingeführt werden. Die Untersuchungen zu diesen beiden Synthesewege sind in den folgenden zwei Abschnitten dargestellt.

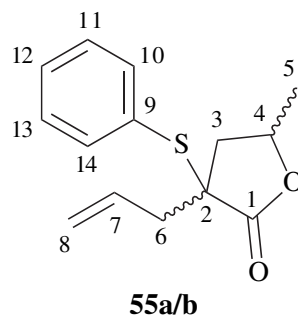
3.3.2.1 Synthesen unter Verwendung von Propenoxid

Anders als bei den bisher beschriebenen Versuchen zur Alkylierung von 2-Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) kann eine Umsetzung mit Allyliodid als besonders reaktivem Reagenz¹⁰³ leicht erreicht werden. Unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid als Base in abs. THF als Lösungsmittel wurde in einer diastereoselektiven Reaktion 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valero-

lacton (**55**) nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 80 % als 88:12-Gemisch zweier Diastereomere **55a** und **55b** isoliert.



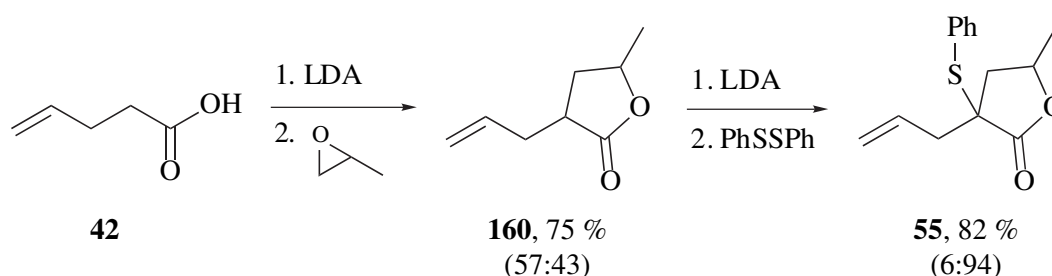
Im Massenspektrum des Gemisches der Diastereomere ist jeweils der Molekülionenpeak bei $m/z = 248$ mit einer relativen Intensität von 60 % sehr deutlich zu erkennen. Die Abspaltung der Allylgruppe vom Molekülion führt zum Basispeak bei $m/z = 207$. Ebenfalls gebildet werden ein Thiophenol- und Thiophenylkation ($m/z = 110$ bzw. 109) mit 80 bzw. 55 % relativer Intensität.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann man anhand der unterschiedlichen Intensitäten zwischen den Signalen der beiden Verbindungen **55a** und **55b** unterscheiden. Bei hohem Feld findet man zunächst bei 1.14 ppm als Dublett mit einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 6.3 Hz das Signal der Methylgruppe vom Hauptisomer **55a**. Etwas tieffeldverschoben dazu erkennt man das Signal der CH_3 -Gruppe von **55b** ebenfalls als Dublett mit einer Kopplung von 6.4 Hz. Die diastereotopen Protonen an 3-Position von **55a** und **55b** spalten jeweils zu zwei Dubletts vom Dublett auf. Für **55a** erkennt man die Signale bei 1.85 und 2.51 ppm mit einer $^2J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 14.0 Hz und Kopplungen zu 4-CH von 6.5 bzw. 7.9 Hz, für **55b** bei 2.00 und 2.20 ppm mit einer geminalen Kopplung von 13.7 Hz und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen von 9.6 bzw. 5.6 Hz. Die Methylengruppen in 6-Position liefern ein gemeinsames Multiplett bei 2.38–2.58 ppm. Die Methinprotonen 4-CH von **55a** und **55b** ergeben ein Dublett vom Dublett von Quartett (durch die Kopplungen zu den Nachbarprotonen von 6.5, 7.6 und 6.5 Hz) bei 4.38 ppm und ein Multiplett bei 4.45–4.60 ppm. Die olefinischen Protonen der beiden Diastereomere liefern zwei gemeinsame Multipletts bei 5.02–5.22 für 8- CH_2 und 5.61–5.81 ppm für 7-CH. Bei tiefem Feld im Bereich zwischen 7.24 und 7.60 ppm findet man die Signale der aromatischen Protonen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen die entsprechenden Kohlenstoffatome der beiden Diastereomere nur geringe Unterschiede in den chemischen Verschiebungen. Sie sind meist als direkt benachbarte Signale unterschiedlicher Intensität zu finden. So erkennt man bei 21.0 und 21.9 ppm die Signale der Methyl- und im Bereich zwischen 39.8 und 42.1 ppm die der aliphatischen Methylengruppen. Die quartären Kohlenstoffatome in 2-Position liefern zwei Signale bei 55.3 und 55.5 ppm. Die Signale von 4-C erkennt man bei 73.6 und 74.0 ppm. Die Kohlenstoffatome des Phenylringes und der olefinischen Doppelbindung ergeben Signale tieffeldverschoben im Bereich zwischen 120 und 138 ppm. Die Singulets der Carbonylgruppen erkennt man bei 175.3 bzw. 177.0 ppm.

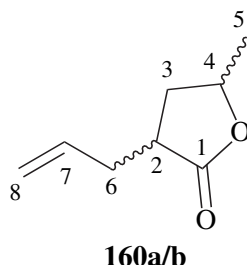
Alternativ zu dieser Synthese wurde **55** auch in einer Sequenz ausgehend von 4-Pentensäure (**42**) dargestellt, bei der durch Alkylierung mit Propenoxid in 75%iger Ausbeute zunächst 2-Allyl- γ -valerolacton (**160**) als 57:43-Gemisch zweier Diastereomere erhalten und dieses in einer weiteren Umsetzung mit LDA und Diphenyldisulfid diastereoselektiv mit 82 % Ausbeute in **55** überführt wurde. Dabei wurden wie auch bei der oben beschriebenen Synthese ausgehend von **53** zwei Diastereomere erhalten, hier nun aber als Gemisch mit dem anderen Isomer im Überschuss (6:94).



Das Zwischenprodukt **160** wurde massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Das Massenspektrum des Gemisches der Diastereomere von 2-Allyl- γ -valerolacton (**160**) zeigt nur wenige charakteristische Signale wie den Molekülionenpeak bei $m/z = 140$ (6 %) und dem Fragment hieraus durch Abspaltung eines Methylradikals mit $m/z = 125$ (8 %).

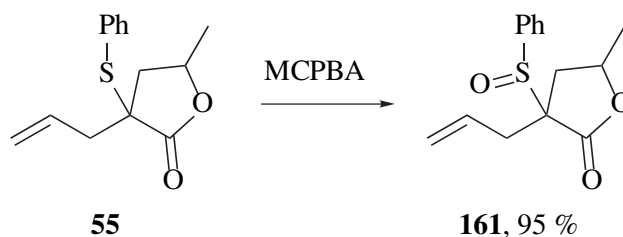
Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man hochfeldverschoben bei 1.30 und 1.34 ppm zunächst zwei Dubletts mit Kopplungskonstanten von 6.8 bzw. 6.0 Hz der Methylgruppen der Diastereomere **160b** und **160a**. Durch geminale und vicinale Kopplungen ergeben die diastereotopen Protonen der Methylengruppe in 3-Position von **160b** zwei Dubletts vom Dublett vom Dublett bei 1.92 und 2.07 ppm. 3-CH und 3'-CH von **160a** erkennt man als Dublett vom Dublett vom Dublett bei 1.47 bzw. als Multiplett bei 2.35–2.43 ppm. Die aliphatischen Methylenprotonen der Allylgruppe liefern zwei Multipletts bei 2.12–2.26 und 2.44–2.60 ppm. Des Weiteren

erkennt man bei 2.61–2.74 ppm als Multipllett die Signale der Methinprotonen in α -Position zur Lactongruppe. Die Signale von 4-CH der beiden Isomere **160a** und **160b** ergeben zwei direkt benachbarte Multipletts bei 4.38–4.50 und 4.51–4.63 ppm. Tieffeldverschoben bei 4.98–5.10 und 5.64–5.82 ppm erscheinen die olefinischen Protonen beider Diastereomere an 8-C und 7-C als je ein Multipllett.



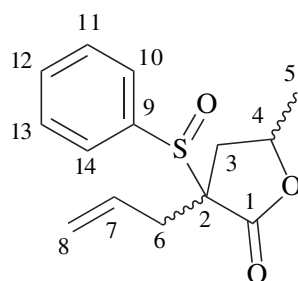
Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man hochfeldverschoben bei 20.6 und 20.8 ppm zwei Signale der Methylgruppen von **160a** und **160b**. Im Bereich zwischen 34.1 und 36.1 ppm folgen die Signale der aliphatischen Kohlenstoffatome 3-C und 6-C. Mit chemischen Verschiebungen von 38.9 und 41.0 ppm ergeben die Kohlenstoffatome in α -Stellung zur Carbonylgruppe zwei Signale. Die Methinkohlenstoffatome in 4-Position erkennt man bei mittlerem Feld bei 74.9 und 75.1 ppm. Weiter tieffeldverschoben erscheinen die Kohlenstoffatome der olefinischen Doppelbindung als je zwei Signale bei etwa 117 ppm (8-C) und 135 ppm (7-C). Bei 178.1 und 178.6 ppm werden die beiden Singulets der quartären Kohlenstoffatome der Estergruppen von **160a** und **160b** gefunden.

Durch Umsetzung der so erhaltenen 88:12- bzw. 6:94-Gemische der Diastereomere von 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton (**55**) mit MCPBA wurde in sehr guter Ausbeute die Oxidation der Phenylthiogruppe zum Sulfoxid **161** erreicht. Diese erfolgt diastereoselektiv wahrscheinlich aufgrund von Wechselwirkungen der Persäure mit der Carbonylgruppe von **55**. Die Bildung von Stereoisomeren durch das neu hinzugekommene Chiralitätszentrum am Schwefel ist weder gaschromatographisch, noch NMR-spektroskopisch nachweisbar.



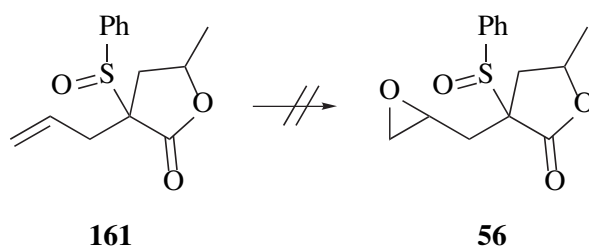
Im Massenspektrum erkennt man besonders charakteristisch mit hoher relativer Intensität von 70 % als Fragment die abgespaltene Phenylsulfinylgruppe bei $m/z = 139$. Der Molekülionenpeak hingegen bei $m/z = 280$ ist mit 1 % relativer Intensität nur sehr schwach zu erkennen.

NMR-spektroskopisch unterscheiden sich Edukt und Produkt allerdings nur geringfügig. (Die Angaben zu den ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten beziehen sich auf **161b**, das in der Synthesesequenz ausgehend von 4-Pentensäure (**42**) (siehe S. 87) als Hauptisomer erhalten wurde.) Charakteristisch im ^{13}C -NMR-Spektrum von 2-Allyl-2-phenylsulfinyl- γ -valerolacton (**161**) fällt jedoch das deutlich stärker tieffeldverschobene Singulett von 2-C bei etwa 72 ppm auf. Die Signale der benachbarten Methylengruppen in 3- und 6-Position und des Kohlenstoffatoms der COOR-Gruppe liegen hingegen bei etwas höherem Feld als im Edukt.

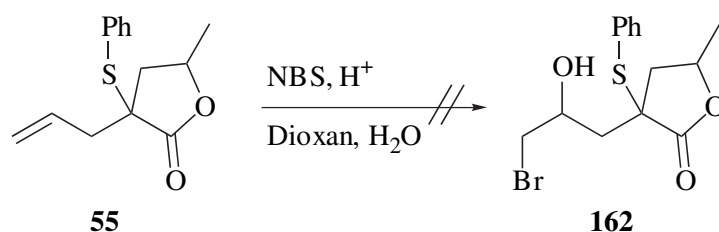
**161a/b**

Im ^1H -NMR-Spektrum erfährt 3'-CH, also eines der diastereotopen Protonen der Methylengruppe in 3-Position, gegenüber dem Edukt einen deutlichen Tieffeld-Shift um fast 0.9 ppm und liefert jetzt ein Signal bei 3.08 ppm. Das Methinproton an 4-C erscheint als Dublett vom Dublett vom Quartett gegenüber dem Phenylthioether **55** leicht tieffeldverschoben bei 4.77 ppm. Das olefinische Proton der Allylgruppe in 7-Position hingegen liefert ein Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett (mit $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen von 5.9, 8.6, 10.2 und 16.8 Hz) im Vergleich zu **55** leicht hochfeldverschoben bei 5.43 ppm.

Eine Weiteroxidation von **161** zum Oxiran **56** konnte jedoch nicht erreicht werden. Weder durch MCPBA oder Peressigsäure in Dichlormethan bei RT, noch durch *in situ* aus Kaliumperoxomonosulfat und Aceton generiertem Dimethyldioxiran⁸⁵ war eine Epoxidierung zu beobachten. Das Edukt wurde in allen Fällen unumgesetzt reisoliert.

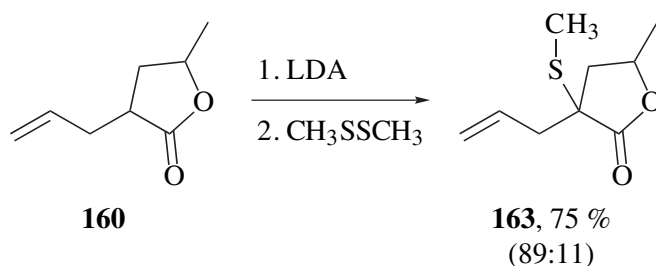
**161****56**

Ebenso wurde die säurekatalysierte Umsetzung von 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton (**55**) mit *N*-Bromsuccinimid in Wasser/Dioxan als Lösungsmittel versucht, um auf diese Weise über das Bromhydrin **162** und anschließende Behandlung mit Base zum Epoxid **56** zu gelangen. Aber auch hier wurde praktisch kein Umsatz festgestellt.



Durch die Phenylsulfinylgruppe in β -Position ist die Allylgruppe offenbar für einen elektrophilen Angriff derart deaktiviert oder sterisch abgeschirmt, dass es mit keinem der gewählten Reagenzien zu einer Umsetzung kommt.

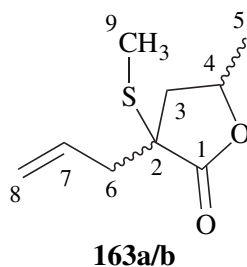
Eine Methylthio- bzw. Methylsulfinylgruppe könnte hier möglicherweise einen weniger ausgeprägten sterischen und elektronischen Einfluss auf die C-C-Doppelbindung haben. Ausgehend von 2-Allyl- γ -valerolacton (**160**) wurde deshalb durch Umsetzung mit LDA und Dimethyldisulfid 2-Allyl-2-methylthio- γ -valerolacton (**163**) dargestellt, das in 75%iger Ausbeute als 89:11-Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten wurde.



Im Massenspektrum des Gemisches der Diastereomere erkennt man neben dem Molekülionenpeak bei $m/z = 186$ mit einer relativen Intensität von 35 % zwei besonders charakteristische Fragmente bei $m/z = 145$ und 140, die durch Abspaltung der Allyl- bzw. Methylthiogruppe gebildet werden. Letzteres bildet den Basispeak des Spektrums, während $M^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ mit 90 % relativer Intensität zu erkennen ist.

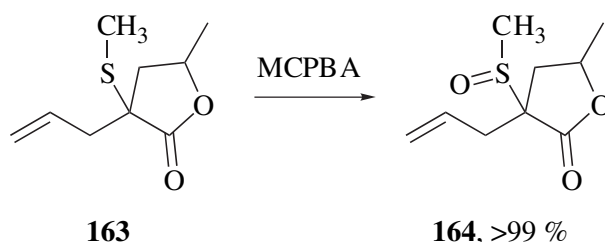
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des durch Säulenchromatographie diastereomerenrein erhältlichen Hauptisomers **163a** tritt die Methylthiogruppe als Singulett bei 2.08 ppm auf. Die Methylgruppe am Lactonring bei 1.32 ppm erscheint durch die vicinale Kopplung zu 4-CH als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 6.0 Hz. Jeweils als Dublett vom Dublett findet man die diastereotopen Protonen 3-CH und 3'-CH bei 1.93 bzw. 2.01 ppm mit einer geminalen

Kopplung von 13.6 Hz und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen zu 4-CH von 10.2 bzw. 5.6 Hz. Die aliphatischen Methylenprotonen der Allylgruppe erkennt man als Multipllett im Bereich zwischen 2.42 und 2.62 ppm. Das Methinproton in 4-Position liefert bei 4.68 ppm ein Dublett vom Dublett vom Quartett mit Kopplungskonstanten von 6.0, 9.9 und 6.0 Hz. Die olefinischen Protonen der Allylgruppe ergeben zwei Multipletts bei 5.05–5.18 ppm (8-CH₂) und 5.63–5.80 ppm (7-CH).



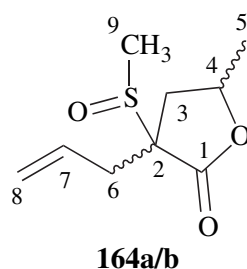
Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **163a** erkennt man hochfeldverschoben bei 12.0 und 20.8 ppm die Signale der Methylthiogruppe bzw. der Methylgruppe am Lactonring. Die aliphatischen Methylengruppen 3-CH₂ und 6-CH₂ liefern zwei Signale bei 38.2 und 42.7. Bei 50.5 ppm ist das Singulett des quartären Kohlenstoffatoms 2-C zu erkennen. Die Methingruppe in 4-Position ergibt ein Signal bei 74.2 ppm. Bei chemischen Verschiebungen von 119.9 und 132.5 ppm erkennt man die Kohlenstoffatome der C-C-Doppelbindung 8-C und 7-C. Der Carbonylkohlenstoff liefert das mit 174.8 ppm am stärksten tieffeldverschobene Signal.

Durch Umsetzung von diastereomerenreinem 2-Allyl-2-methylthio- γ -valerolacton (**163**) mit MCPBA in Dichlormethan wurde nach Aufarbeitung und Säulenfiltration quantitativ 2-Allyl-2-methylsulfinyl- γ -valerolacton (**164**) erhalten. Auch hier war analog zum Phenylthioether **55** eine diastereoselektive Oxidation der Methylthio-Gruppe zum Sulfoxid zu beobachten, bei der lediglich ein Diastereomer gebildet wurde.



Vergleichbar zum Massenspektrum der Phenylsulfinylverbindung **161** ist im Falle von **164** der Molekülionenpeak nicht zu erkennen. Mit einer relativen Intensität von 90 % findet man bei $m/z = 139$ aber ein durch die Abspaltung der CH₃SO-Gruppe gebildetes charakteristisches Fragment.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **164** erkennt man hochfeldverschoben bei 1.35 ppm das Dublett von 5- CH_3 mit einer Kopplungskonstanten von 6.8 Hz. Die diastereotopen Protonen der Methylengruppe in 3-Position ergeben zwei Dubletts vom Dublett bei 2.01 und 2.96 ppm mit einer geminalen Kopplung von 14.9 Hz und einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 9.0 bzw. 7.2 Hz. Das Signal des Methinprotons 4-CH bei 4.80 ppm ist zum Dublett vom Dublett vom Quartett aufgespalten. Bei 3.02 ppm findet man das Singulett der Methylsulfinylgruppe. Ein Proton der allylischen Methylengruppe erscheint als Dublett vom Dublett bei 2.58 ppm (6-CH). Das andere bei 2.83 ppm (6'-CH) ist durch zwei zusätzliche Fernkopplungen zu 8-CH und 8'-CH von je 1.4 Hz zu einem Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespalten. Die Protonen 8-CH und 8'-CH der olefinischen Doppelbindung ergeben zwei Multipletts bei 5.18–5.25 und 5.25–5.30 ppm. Das Signal von 7-CH bei 5.57 ppm ist durch vier vicinale Kopplungen ($^3J_{\text{H,H}} = 5.8, 9.0, 10.1$ und 17.0 Hz) zum Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespalten.



Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **164** ist ebenfalls sehr charakteristisch. Es zeigt bei 21.1 ppm das Signal der Methylgruppe in 5-Position. Bei 32.9 und 36.5 ppm erkennt man die Signale der aliphatischen Methylengruppen in 3- und 6-Position. Gegenüber dem Edukt zu tiefem Feld verschoben erscheint bei 36.2 ppm das Singulett der Methylsulfinylgruppe. Bei 72.1 und 76.0 ppm folgen die Signale von 4-C und 2-C. Die C-C-Doppelbindung liefert zwei Signale bei 129.4 (7-C) und 122.4 ppm (8-C). Tieffeldverschoben bei 171.5 ppm liegt das Singulett des Carbonylkohlenstoffs.

Wie im Falle von **55** konnte aber auch hier durch Verwendung von doppelt oder vierfach stöchiometrischen Mengen MCPBA in Dichlormethan bei RT weder ausgehend von 2-Allyl-2-methylthio- (**163**) noch von 2-Allyl-2-methylsulfinyl- γ -valerolacton (**164**) eine Epoxidierung der olefinischen Doppelbindung erreicht werden.

3.3.2.2 Synthesesequenz unter Verwendung von Ethyllactat

Als Alternative zu den bisher aufgeführten Syntheseversuchen zur Darstellung des Lactonbausteins **41** über Phenyl- oder Methylthioether wurden nun in Analogie zu den Arbeiten von Wu et al.^{74,104} erste Schritte einer entsprechenden Sequenz basierend auf 4-Pentensäure (**42**) und (*S*)-Milchsäureethylester (**178**) unternommen (vgl. Abschnitt 3.1.4, S. 21).

In ihrer Synthese des zu **41** homologen (*5S,8'R*)-3-(8',9'-Epoxyonyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-ons ((*4S,8'R*)-**170**) gingen Wu und Mitarbeiter^{74,104} von Undecensäuremethylester (**165**) aus und synthetisieren durch Alkylierung zunächst Verbindung **166**, die anschließend mit Essigsäureanhydrid verestert und säurekatalysiert zu **168** lactonisiert wurde (siehe Abb. 30, S. 93).

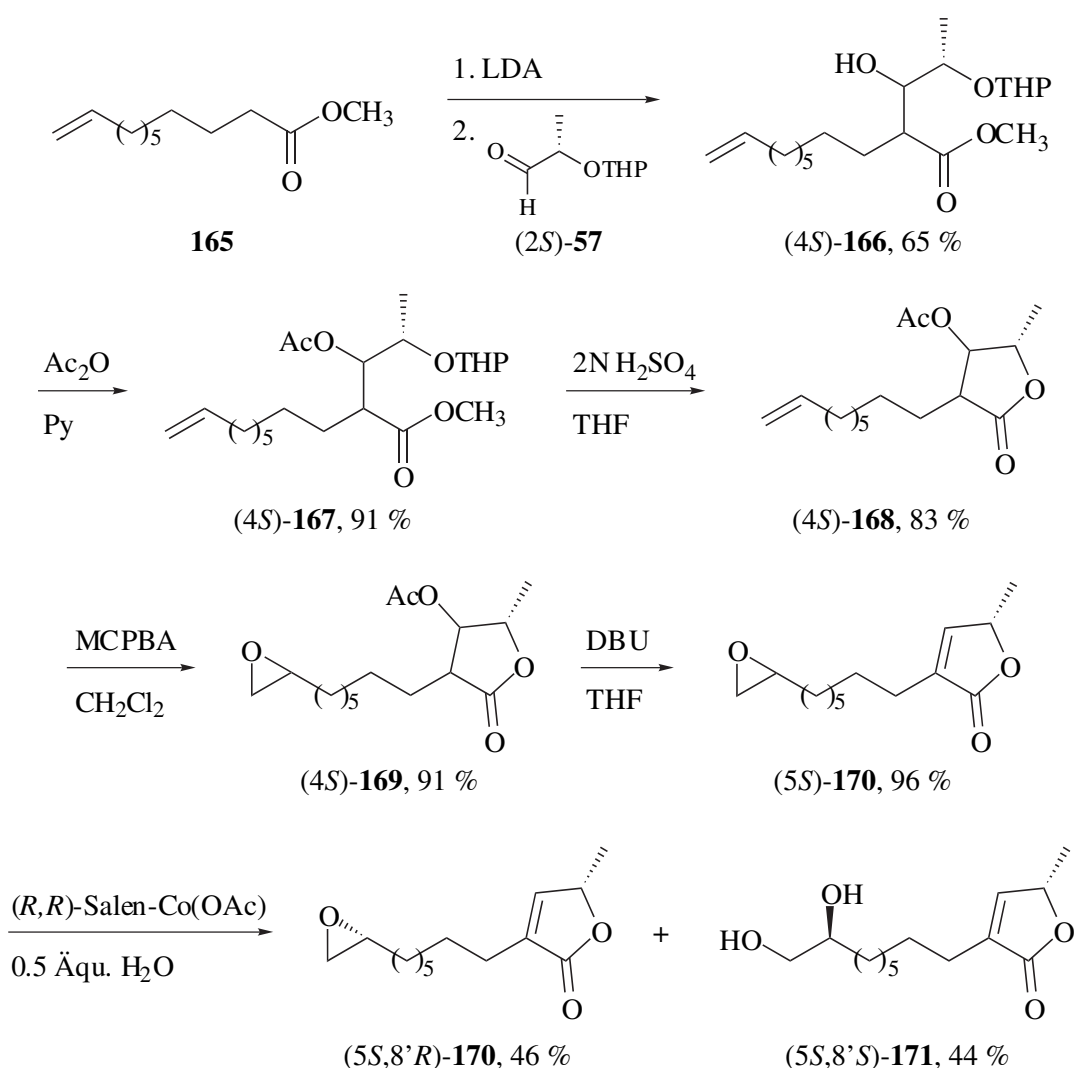
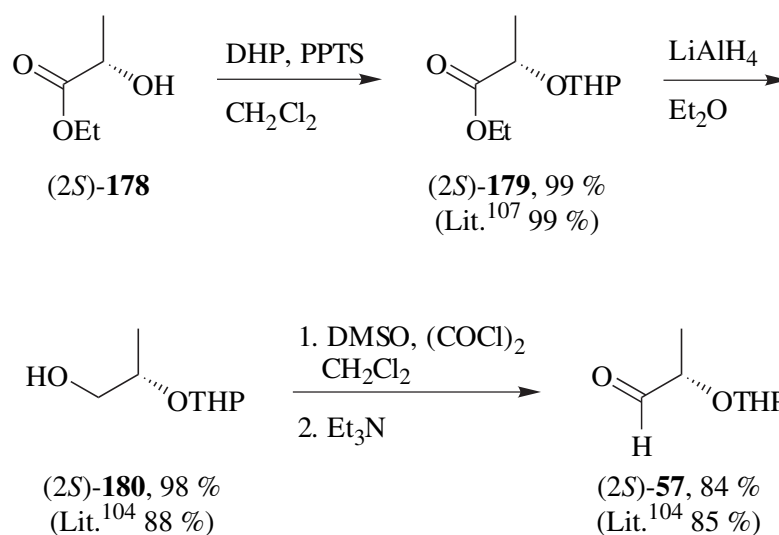


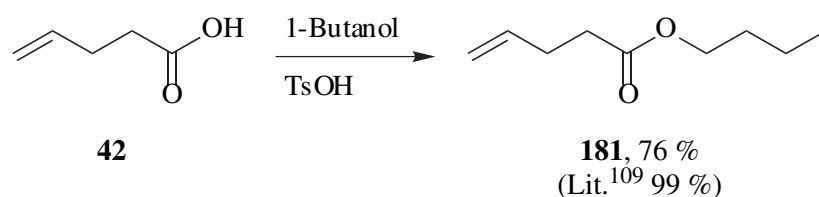
Abb. 30: Enantioselektive Darstellung von (*5S,8'R*)-3-(8',9'-Epoxyonyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on ((*5S,8'R*)-**170**) nach Wu et al.⁷⁴

Nach Epoxidierung mit MCPBA wurde die Acetatgruppe von **169** mit Hilfe von DBU eliminiert und so die C-C-Doppelbindung im Lactonring eingeführt. In einem weiteren Schritt wurde das so erhaltene Diastereomergemisch von **170** mittels asymmetrischer Epoxidhydrolyse nach Jacobsen^{73,105} aufgetrennt und (5*S*,8'*R*)-3-(8',9'-Epoxyonyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on ((4*S*,8'*R*)-**170**) mit einem Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuss von >99 % erhalten.

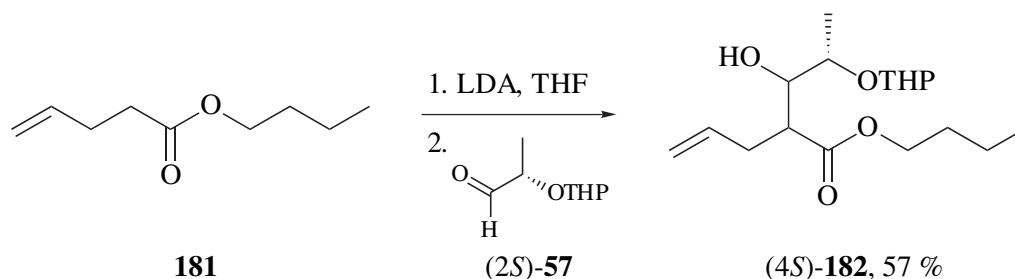
Für die analoge Synthesesequenz zum Lactonbaustein **41** wurde zunächst aus enantiomerenreinem (2*S*)-Ethyllactat ((2*S*)-**178**) durch säurekatalysierte Umsetzung mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether der Alkohol (2*S*)-**180** dargestellt.^{106,107,104} Durch Oxidation unter Swern-Bedingungen¹⁰⁸ wurde der entsprechende Aldehyd (2*S*)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propanal ((2*S*)-**57**) erhalten.^{106,104} Diese dreistufige Synthese war der direkten Reduktion des Esters (2*S*)-**179** mit Diisobutylaluminiumhydrid zu (2*S*)-**57** in Bezug auf Ausbeute und Produktisolierung überlegen.



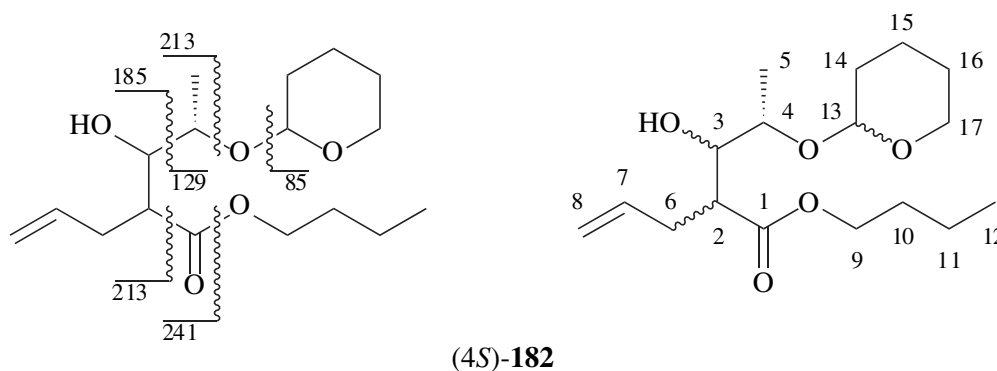
Nach einer Literaturvorschrift wurde außerdem 4-Pentensäurebutylester (**181**) durch säurekatalysierte Umsetzung von 4-Pentensäure (**42**) mit 1-Butanol im Überschuss dargestellt.¹⁰⁹



Die anschließende Umsetzung des mit LDA in α -Stellung zur Carbonylgruppe deprotonierten Esters **181** mit dem chiralen Aldehyd (2*S*)-**57** lieferte mit 57%iger Ausbeute das gewünschte Produkt (4*S*)-**182**.



Das Massenspektrum der Verbindung zeigt sehr charakteristische Zerfälle. Als Basispeak erkennt man das Fragment der abgespaltenen Tetrahydropyranylgruppe bei $m/z = 85$. Ein durch Abspaltung eines Butoxyradikals vom Molekülionenpeak gebildetes Fragment erkennt man bei $m/z = 241$. Das Signal mit $m/z = 213$ lässt sich durch Abspaltung einer Tetrahydropyran-oxylgruppe oder durch α -Spaltung der Estergruppe erklären. Weiterhin erkennt man zwei Fragmente bei $m/z = 185$ bzw. 129 , die durch Spaltung der C-C-Bindung in α -Stellung zur Tetrahydropyran-oxylgruppe gebildet werden. Durch McLafferty-Umlagerung unter Beteiligung der Allylgruppe und anschließende Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppe oder α -Spaltung der C-C-Bindung der Estergruppe wird ein Fragment mit $m/z = 187$ gebildet.



Durch die beiden im Zuge der Alkylierung neu hinzugekommenen Chiralitätszentren handelt es sich bei **182** um ein Gemisch von bis zu acht diastereomeren Verbindungen, weshalb die NMR-spektroskopischen Daten für eine eindeutige Charakterisierung der Verbindung nur bedingt herangezogen werden können.

Im IR-Spektrum des Gemisches der Diastereomere erkennt man bei einer Wellenzahl von 3465 cm^{-1} als breite Bande die O-H-Valenzschwingung der Hydroxylgruppen. Als schwache Bande bei 3080 cm^{-1} sind die C-H-Valenzschwingungen der olefinischen Protonen zu erkennen. Bei 2956 und 2943 cm^{-1} erkennt man die C-H-Valenzschwingungen der Methyl- und

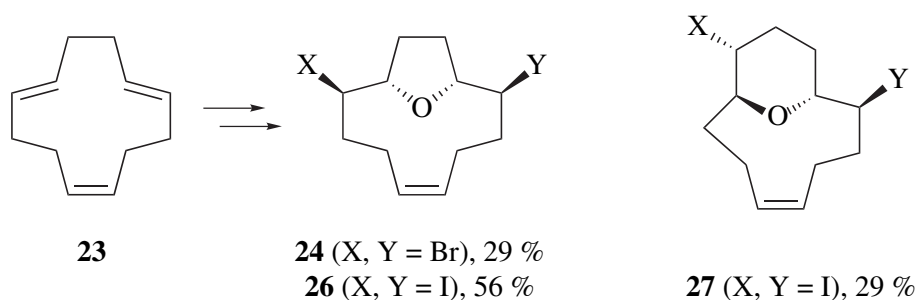
Methylen- und bei 2875 cm^{-1} die der Methingruppen. Die Carbonylgruppen liefern eine intensive Bande bei 1737 cm^{-1} . Die Valenzschwingung der C-C-Doppelbindungen ergeben eine Bande bei 1644 cm^{-1} . Als starke, etwas verbreiterte Banden bei Wellenzahlen von 1122, 1136 und 1184 cm^{-1} erkennt man die C-O-Valenzschwingungen. Die sekundären Hydroxylgruppen ergeben durch Valenzschwingung der C-O-Bindung eine starke Bande bei 1078 cm^{-1} . Des Weiteren liefern die olefinischen Doppelbindungen durch C-H-Deformationsschwingungen („out-of-plane“) zwei charakteristische Banden bei 923 und 998 cm^{-1} .

Im Rahmen zukünftiger Arbeiten sollte es ausgehend von **182** möglich sein, durch Abspaltung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe säurekatalysiert eine Lactonisierung zu erreichen. Nach Eliminierung der Hydroxylgruppe, z.B. über das entsprechende Acetat mit DBU, sollte nun eine Epoxidierung der terminalen C-C-Doppelbindung leicht möglich sein. In einem letzten Schritt muss abschließend, z.B. durch asymmetrische Epoxidhydrolyse nach Jacobsen⁷⁴ (vgl. Abb. 30, S. 93), eine Diastereomerentrennung erfolgen, um so zum enantiomerenreinen Synthesebaustein **41** für die 4-Hydroxy- γ -lactoneinheit von Acetogeninen aus *Annonaceae* wie 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) oder Rolliniastatin-1 (**19**) zu gelangen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit gelang ausgehend von Cyclododeca-1,5,9-trienen (CDT) die Synthese einer Reihe von in 2- und 9-Position Iod-, Brom-, Hydroxy- bzw. Acetoxy-substituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-enen.

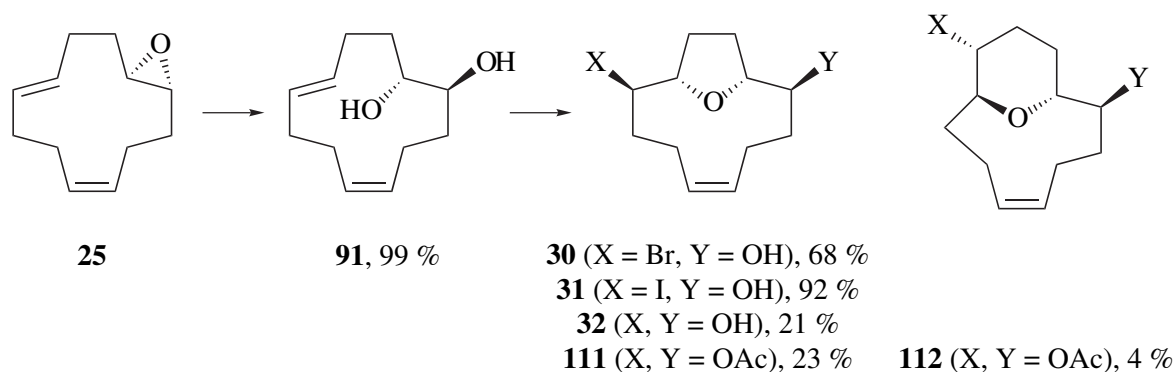
Auf bekanntem Wege⁴⁵ wurde aus (1*E*,5*E*,9*Z*)-CDT (**23**) mit zwei Äquivalenten NBS säurekatalysiert in Methanol das Dibromid **24** dargestellt. Die angenommene Stereochemie des Produktes konnte dabei durch Kristallstrukturanalyse gesichert werden.



Des Weiteren wurden in Anlehnung an eine Literaturvorschrift⁴⁶ durch Umsetzung des vom (1*E*,5*E*,9*Z*)-CDT (**23**) abgeleiteten Monoepoxids **25** mit Iod bei 0 °C die beiden Diiodide **26** und **27** im Verhältnis 63:37 erhalten, die erstmals säulenchromatographisch getrennt und einzeln NMR-spektroskopisch charakterisiert werden konnten. Röntgenkristallstrukturanalysen bestätigen die jeweilige Struktur der Verbindungen. Beide reinen Diiodide isomerisierten mit Iod in Dichlormethan bei 0 °C zu einem 13:87-Gemisch aus **26** und **27**. Das Tetrahydropyran **27** ist also das thermodynamisch stabilere Produkt. Durch Absenkung der Reaktionstemperatur der Iodcyclisierung von **25** auf –78 °C und Verwendung von exakt stöchiometrischen Mengen Iod wurde ein 70:30-Gemisch zugunsten des kinetisch bevorzugt gebildeten Tetrahydrofurans **26** erhalten. Hieraus wurden **26** und **27** mit 56 % bzw. 29 % Ausbeute rein isoliert.

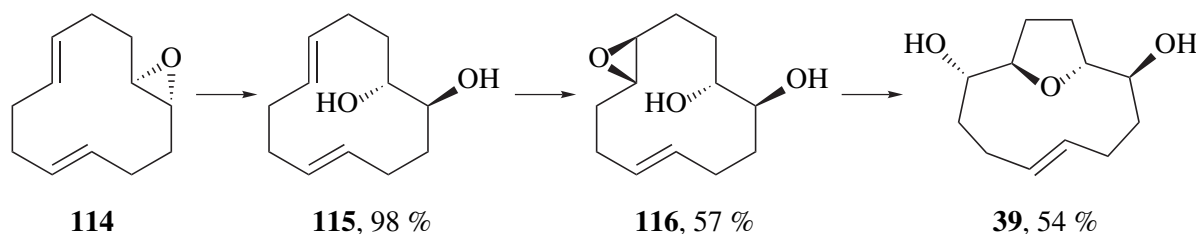
Durch säurekatalysierte Hydrolyse des Epoxids **25** wurde quantitativ das *cis*-Diol **91**⁶⁹ synthetisiert, dessen Struktur durch Kristallstrukturanalyse gesichert werden konnte. Die Umsetzung von **91** mit NBS in Methanol führte in 68%iger Ausbeute zum Bromhydrin **30**. Auch hier wurde die Regio- und Stereochemie durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt. Um das entsprechende Iodhydrin **31** gerüstisomerenrein und in möglichst hoher Ausbeute zu synthetisieren, wurde eine Reihe von Optimierungsversuchen unternommen. **31** konnte schließlich in 92%iger Ausbeute durch Reaktion des *cis*-Diols **91** mit zwei Äquivalenten gelösten Iods in THF/Wasser als Lösungsmittel isoliert werden. Die analoge Synthese eines epimeren Iodhydrins ausgehend vom *trans*-Diol **99**, das durch Osmiumtetroxid-katalysierte

Bishydroxylierung von (1*E*,5*E*,9*Z*)-CDT (**23**) zugänglich war,⁶³ konnte entgegen der Erwartung nicht erreicht werden.



Die Synthese des oxabicyclischen Diols **32** bzw. der entsprechenden Diacetoxyverbindung **111** gestaltete sich aufgrund der Bildung einer Vielzahl von Neben- und Folgeprodukten bei den transannularen *O*-Heterocyclisierungen deutlich schwieriger, konnte aber schließlich durch Umsetzung des *cis*-Diols **91** mit zwei Äquivalenten Peressigsäure in Essigsäure mit 21%iger Ausbeute realisiert werden. Durch Veresterung des Rohproduktes mit Essigsäureanhydrid wurde eine leichte Steigerung der Ausbeute auf 23 % möglich. Zusätzlich konnte auf diesem Wege in geringer Menge auch das entsprechende Gerüstisomer **112** isoliert werden.

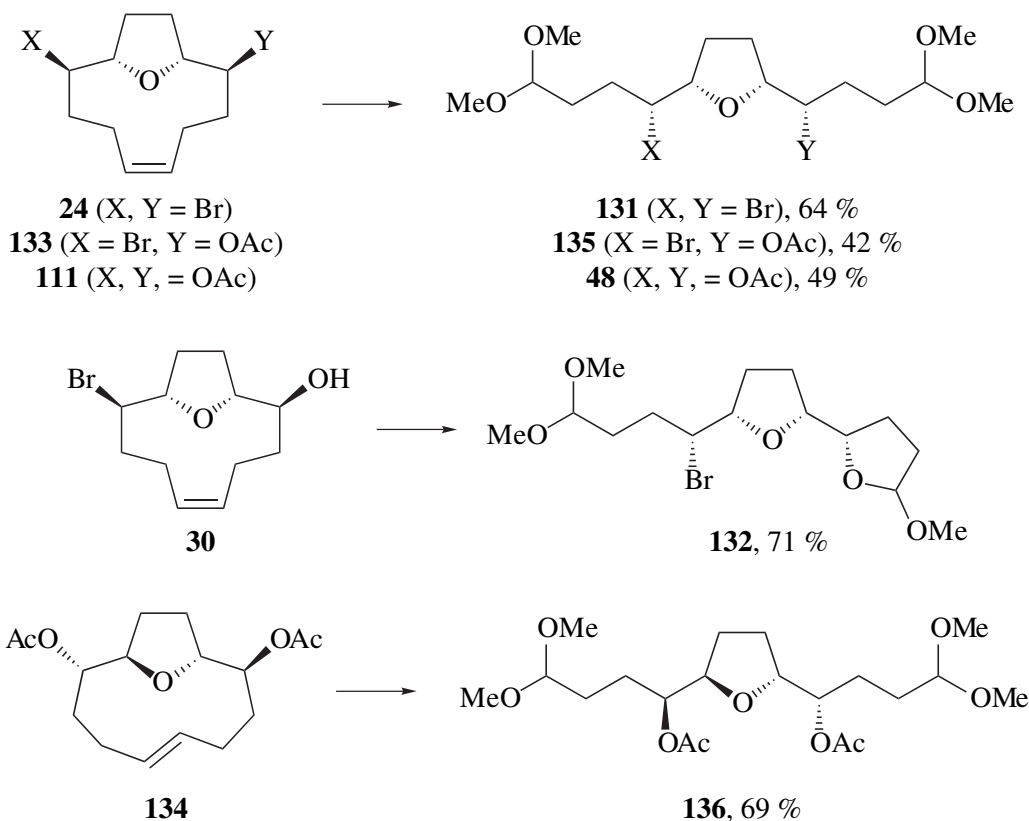
Für transannulare *O*-Heterocyclisierungen ausgehend von (1*E*,5*E*,9*E*)-CDT (**36**) wurden zunächst das Monoepoxid **114**⁷⁸ und hieraus in nahezu quantitativer Ausbeute das *cis*-Diol **115** synthetisiert. Die bei der Darstellung des Diiodids **26** bzw. des Iodhydrins **31** angewandten Reaktionsbedingungen (Iod in Dichlormethan bzw. THF/Wasser) führten im Falle von **114** und **115** überraschender Weise jedoch zu keinem Umsatz. Das oxabicyclische Diol **39** konnte hingegen aus dem Epoxydiol **116** durch säurekatalysierte Epoxidöffnung unter transannularer Beteiligung einer der Hydroxylgruppen in 54%iger Ausbeute erhalten werden. Die Struktur des Produktes wurde durch Kristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt.



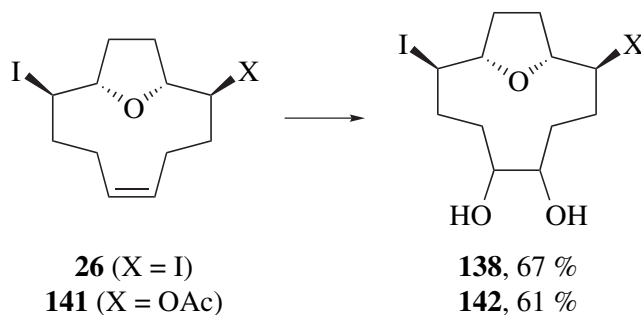
Aus dem Diol **39** sowie den Halohydrinen **30** und **31** wurden die entsprechenden Acetate **134**, **133** und **141** in sehr guten Ausbeuten durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid erhalten.

Eine Spaltung der jeweiligen olefinischen Doppelbindung gelang im Falle der in 2- und 9-Position Brom-, Hydroxy- oder Acetoxy-substituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene **24**,

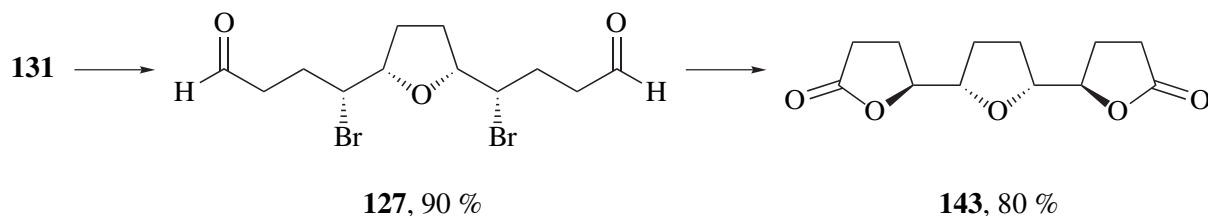
133, **111**, **30** und **134** durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und *in situ*-Acetalisierung mit Dimethylsulfid und methanolischer Salzsäure. Die entsprechenden Diacetale **131**, **135**, **48**, **132** und **136** wurden in befriedigenden bis guten Ausbeuten erhalten.



Im Falle des Diiodids **26** und der Iodacetoxyverbindung **141** musste auf ein mehrstufiges Verfahren ausgewichen werden, da die Ozonolyse trotz verschiedener Aufarbeitungsvarianten nur zur unselektiven Bildung einer Vielzahl von Verbindungen führte. Durch Umsetzung mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und Aminoxiden als Reoxidanzien wurden die entsprechenden bishydroxylierten Verbindungen **138** und **142** gebildet. Analog zu ähnlichen Verbindungen in der Literatur^{46,88} sollten durch Umsetzung mit Natriumperodat die entsprechenden Dialdehyde erhältlich sein.

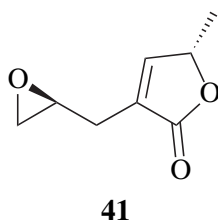


Nachfolgend wurde exemplarisch an den Dibromiden **24** und **131** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen die Substitution von Brom gegen Acetat oder Propionat versucht, die allerdings nicht erreicht werden konnte. Durch Oxidation des aus dem Diacetal **131** erhältlichen Dialdehyds **127** zur Dicarbonsäure und *in situ*-Lactonisierung gelang aber schließlich stereoselektiv und in sehr guter Ausbeute ein intramolekularer Austausch der Bromsubstituenten.

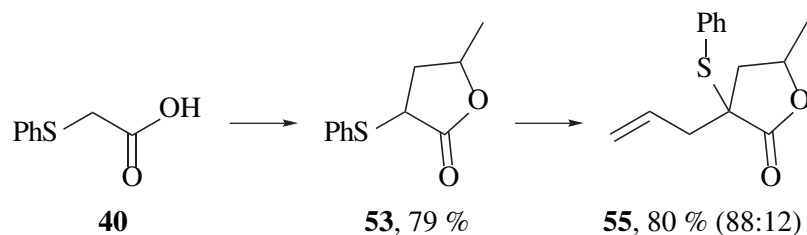


Ausgehend von (1*E*,5*E*,9*Z*)-CDT (**23**) gelang so in vier Stufen die diastereoselektive Synthese des *meso*-Bislactons **143**, eines Schlüsselbausteins für die Totalsynthese von 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) bzw. Rolliniastatin-1 (**19**). Dieses Verfahren sollte sich auch auf alle anderen, in dieser Arbeit dargestellten, analogen Halogenide übertragen lassen und so im Rahmen zukünftiger Untersuchungen über wenige Stufen einen Zugang zu einer Vielzahl verschieden konfigurierter Bausteine für Acetogenine aus *Annonaceae* erlauben.

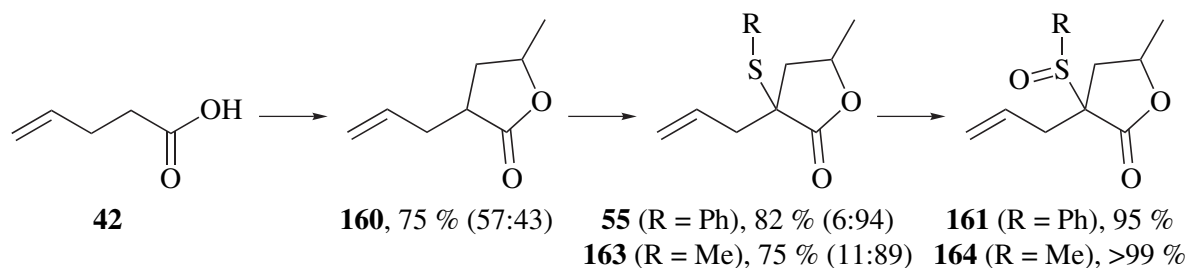
Des Weiteren sollte als Synthesebaustein für die 4-Hydroxy- γ -methylbutenolideinheit von Acetogeninen aus *Annonaceae* das Lacton **41** dargestellt werden.



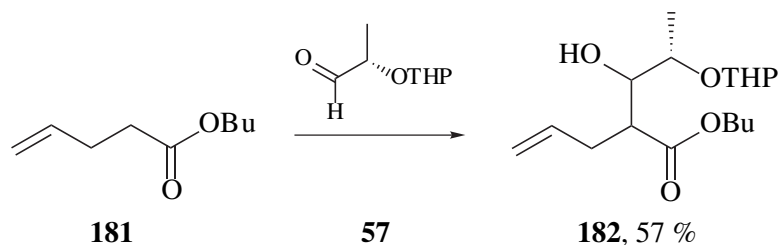
Dazu wurde zunächst 2-Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) durch Umsetzung von Phenylthioessigsäure (**40**) mit zwei Äquivalenten LDA und Propenoxid dargestellt.⁹⁵ Nachfolgende Alkylierungen mit verschiedenen, auch enantiomerenrein erhältlichen Reagenzien wie Epichlorhydrin oder 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol (**156**) waren jedoch nicht erfolgreich. Die Umsetzung von **53** mit dem besonders reaktiven Allyliodid zum Diastereomergemisch der Lactone **55** gelang hingegen in guter Ausbeute.



Alternativ dazu war **55** mit umgekehrtem Diastereomerenverhältnis auch ausgehend von 4-Pentensäure (**42**) zugänglich. Die Oxidation der verschiedenen Diastereomere von **55** mit MCPBA verlief diastereoselektiv zu den jeweiligen Sulfoxiden **161**. Eine Epoxidierung oder auch Bromhydroxylierung der C-C-Doppelbindung von **161** konnte aber in keinem Fall erreicht werden. Da von einer Methylsulfinylgruppe ein geringerer sterischer bzw. elektronischer Einfluss auf die Doppelbindung erwartet wurde, wurde der entsprechende Methylthioether **163** und das Sulfoxid **164** dargestellt. Aber auch hier waren die Versuche, das entsprechende Epoxid zu erhalten, nicht erfolgreich.



Als Alternative zu den bisher aufgeführten Synthesesequenzen zu **41** über Phenyl- oder Methylthioether wurde unter Verwendung des von Milchsäureethylester abgeleiteten enantiomerenreinen Aldehyds **57** der Ester **182** als Diastereomere dargestellt.



Im Rahmen zukünftiger Arbeiten sollte es ausgehend von **182** möglich sein, durch Lactonisierung, Eliminierung der Hydroxylgruppe, Epoxidierung der terminalen C-C-Doppelbindung und Trennung der Diastereomere den gewünschten Baustein **41** für die 4-Hydroxy- γ -lactoneinheit von Acetogeninen aus *Annonaceae* wie 16,19-*cis*-Murisolin (**29**) oder Rollinia-statin-1 (**19**) diastereo- und enantiomerenrein zugänglich zu machen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

5.1.1 Messgeräte und Methoden

Ausbeuteangaben beziehen sich stets auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz. **Schmelzpunkte** wurden auf einem Heiztisch nach Koffler der Fa. *Reichert*, Österreich, bestimmt. Die Werte sind nicht korrigiert. **Siedepunkte** sind ebenfalls nicht korrigiert.

Gaschromatographische Untersuchungen erfolgten an einem System aus Gaschromatographen, Injektor, Autosampler und Integrator der HP 6890 Serie unter Verwendung einer HP-5 Quarzkapillare (30 m, 0.33 mm Innendurchmesser, 0.25 μm Filmdicke) der Fa. *Hewlett-Packard*. Gaschromatographisch bestimmte **Enantiomerenüberschüsse** wurden isotherm an einer chiralen stationären Phase Beta-Dex 120 (30 m, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.20 μm Filmdicke) der Fa. *Supelco* mit einem Gaschromatographen HP 5890 Series II der Fa. *Hewlett-Packard* mit Flammenionisationsdetektor (FID) ermittelt. Die Bedingungen sind denjenigen gleich, mit denen die Racemate vermessen wurden. Die Temperaturen sind bei den entsprechenden Verbindungen vermerkt.

Als Trägergas diente in allen Fällen Stickstoff mit einem Druck von 0.5 bar. Carbonsäuren und polare Alkohole wurden z.T. vor der gaschromatographischen Untersuchung mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) silyliert. Hierzu wurden etwa 0.05 g der Verbindung in Dichlormethan mit 2 Tropfen BSA versetzt, in einem geschlossenen Gefäß 2 h im Trockenschrank auf 80 °C erhitzt und anschließend analysiert.

Für die präparative **Säulenchromatographie** wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh) der Fa. *Merck* als stationäre Phase verwendet. Die jeweiligen Laufmittelgemische sind in Volumenanteilen bei den einzelnen Versuchen vermerkt.

Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Fa. *Merck* mit 0.2 mm Schichtdicke verwendet. Die Detektion erfolgte durch Besprühen mit Cerammoniummolybdat (CAM)-Reagenz, bestehend aus 1.0 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g

Molybdätophosphorsäure, 6 ml konz. Schwefelsäure und 94 ml destilliertem Wasser. Die Entwicklung der DC-Folien erfolgte bei ca. 200 °C und hinterließ in der Regel blaue Flecken.

Die **Massenspektren** wurden durch GC/MS-Kopplung unter Elektronenstoßbedingungen (EI, 70 eV) mit folgenden Gerätekombinationen ermittelt:

- VARIAN GC 3400 mit dem Massenspektrometer VARIAN SATURN II (Ion Trap)
- Kapillar-GC/MS-System MAT 8230 (70 eV) der Fa. *Finnigan MAT* in Verbindung mit einem VARIAN GC 3400 und dem Datensystem SS 300 der Fa. *Finnigan MAT*

Für die Aufnahme von Elektrospraymassenspektren wurde ein Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC-Z der Fa. *Micromass* verwendet.

Zur Beschreibung der Substanzen werden nur strukturspezifische Fragmentierungen sowie intensive Peaks aufgelistet. In Klammern erfolgt die Angabe der relativen Intensität bezogen auf den Basispeak und die Zuordnung zu den m/z-Werten.

IR-Spektren wurden mit einem 5DXC-FT-IR-Spektrometer der Fa. *Nicolet* gemessen. Die Messwerte sind in reziproken Wellenlängen [cm^{-1}] aufgeführt. Flüssigkeiten wurden als Filme zwischen Natriumchloridplatten vermessen. Feststoffe wurden in KBr als Pressling vermessen. Die Abkürzungen der Intensitätszuweisungen bedeuten: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

^1H -NMR-Spektren und **^{13}C -NMR-Spektren** wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Spektrometer ARX300 der Fa. *Bruker* mit Probenwechsler und einem QNP Probenkopf für ^1H -NMR bei 300.14 MHz, ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR, DEPT90 und DEPT135 bei 75.47 MHz
- Spektrometer AM360 der Fa. *Bruker* mit 5 mm Dualprobenkopf für ^1H -NMR bei 360.14 MHz, ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR und DEPT bei 90.57 MHz
- Spektrometer AMX400 der Fa. *Bruker* mit Invers- und Gradiententechnik für ^1H -NMR bei 400.14 MHz, ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR bei 100.63 MHz, gCOSY (H,H-COSY), gHMQC (inverse $^1J_{\text{C,H}}$ -Korrelation) und gHMBC (longrange, Detektion der $^{2,3}J_{\text{C,H}}$ -Korrelation)
- Spektrometer unity plus 600 der Fa. *Varian* u.a. mit Gradienten, digitaler Filterung und waveform-Generator zur Erzeugung selektiver Pulse für bspw. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, gCOSY, gHMQC, gHMBC und NOE bei 599.09 MHz bzw. 150.66 MHz

Die chemischen Verschiebungen (δ -Skala) sind in ppm angegeben und beziehen sich für die ^1H -NMR-Spektroskopie auf Tetramethylsilan (0.0 ppm) als internen Standard. Die Angaben

der Signalmultiplizitäten bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett eines Dubletts, dt = Dublett eines Triplets, ddd = Dublett eines Dubletts eines Dubletts und analog weitere Kombinationen. Als weiteres wird die relative Signalintensität angegeben, gefolgt von den aus dem Spektrum ermittelten Kopplungskonstanten und der Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Protonen in der Struktur. Dabei bezeichnen z.B. 1-CH und 1'-CH zwei diastereotope Protonen einer Methylengruppe, während beispielsweise 5-CH₂ **12a** und 5-CH₂ **12b** Signale von Methylengruppen zweier diastereomerer Verbindungen **12a** und **12b** kennzeichnen. Bei den in den ¹H-NMR-spektroskopischen Daten aufgeführten Kopplungen handelt es in allen Fällen um H,H-Kopplungen, die (soweit eine Zuordnung möglich ist) als geminal oder vicinal gekennzeichnet sind.

Die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren erfolgte Protonen-breitbandentkoppelt. Als interne Referenz für die ¹³C-NMR-Spektroskopie dienen die deuterierten Lösungsmittel Chloroform-d₁ (77.0 ppm), Methanol-d₄ (49.3 ppm), Aceton-d₆ (29.8 ppm) und Dimethylsulfoxid-d₆ (39.7 ppm). Die Multiplizitäten der ¹³C-NMR-Signale (bezüglich der ¹J_{C,H}-Kopplung) wurden nach dem DEPT-Verfahren ermittelt.

Elementaranalysen führte das Analytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Münster an den Geräten CHN-O-Rapid der Fa. *Heraeus* bzw. Vario EL III der Fa. *Elementar Analysensysteme* aus.

Röntgenkristallstruktur-Analysen wurden an einem CAD-4-Einkristalldiffraktometer der Fa. *Enraf-Nonius* vermessen. Die Strukturösungen erfolgten mit den Programmen SHELX 86 bzw. SHELX 93. Die Visualisierung wurde mit dem Programm SCHAKAL durchgeführt.

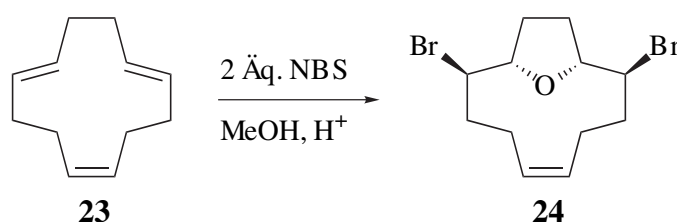
5.1.2 Chemikalien

Die Ausgangsverbindungen für die Synthesen und Reagenzien wurden von den Firmen *Acros*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Merck* und *Avocado* bezogen. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden destillativ gereinigt und bei Bedarf nach Standardverfahren absolutiert.¹¹⁰

5.2 Transannulare *O*-Heterocyclisierungen zu 2,9-disubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecenen

5.2.1 Synthese der 2,9-Dihalogen-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene

5.2.1.1 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en⁴⁵



1.62 g (10.0 mmol) Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) werden in 35 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen konz. Schwefelsäure portionsweise mit 3.56 g (20.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Man rührt 6 h bei 55 °C und anschließend weitere 16 h bei RT. Nun gibt man die Reaktionsmischung auf 50 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung und 50 ml Wasser und extrahiert viermal mit je 100 ml Cyclohexan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Lösungsmittels im Unterdruck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel gereinigt. Durch Umkristallisieren aus Methanol können farblose Kristalle für die Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe S. 161) erhalten werden.

Ausbeute: 0.98 g (2.90 mmol, 29 %) (Lit.⁴⁵ 38 %)

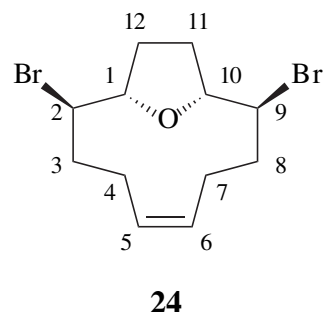
Rf.: 0.18 (Cyclohexan)

Schmp.: 101 °C (Methanol) (Lit.⁴⁵ 102.5–103.5 °C)

C,H-Analyse: C₁₂H₁₈Br₂O (338.08)

ber.: C 42.63 H 5.37

gef.: C 42.89 H 5.38



¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.76–1.90 (m, 2H, 4-CH, 7-CH), 2.04–2.20 (m, 6H, 3-CH, 8-CH, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.32 (dddd, 2H, *J* = 3.3, 4.4, 13.3, 13.3 Hz, 3'-CH, 8'-CH), 2.80–3.02 (m, 2H,

4'-CH, 7'-CH), 3.78 (ddd, 2H, $^3J = 3.4, 10.3, 11.8$ Hz, 2-CH, 9-CH), 4.10–4.22 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 5.30–5.46 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.47 MHz):

δ [ppm] 27.0 (2t, 4-C, 7-C), 33.1 (2t, 11-C, 12-C), 40.5 (2t, 3-C, 8-C), 55.6 (2d, 2-C, 9-C), 86.5 (2d, 1-C, 10-C), 130.0 (2d, 5-C, 6-C).

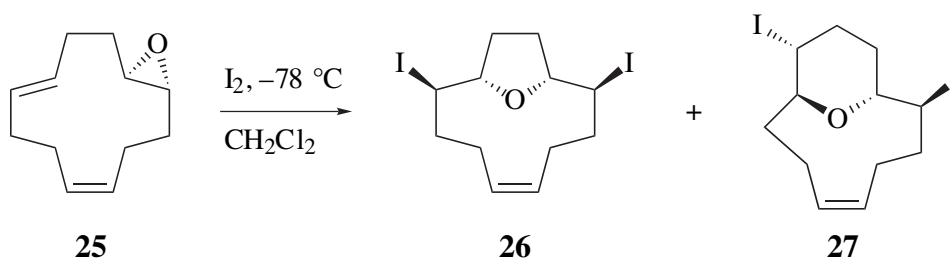
Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{\text{C,H}}$ und $^{2,3}J_{\text{C,H}}$).

MS (70eV):

m/z (%): 259/257 (20/20) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 241/239 (12/12) [259/257- H_2O], 177 (28) [259/257- HBr], 159 (75) [177- H_2O], 79 (65), 67 (80), 41 (62), 39 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur (^{13}C -NMR) überein.⁴⁵

5.2.1.2 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diod-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en⁴⁶



Zu einer Lösung von 2.00 g (11.2 mmol) *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) in 150 ml Dichlormethan werden bei -78°C portionsweise 2.84 g (11.2 mmol) Iod gegeben. Nach 90 min Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung auf 100 ml 5%ige Natriuthiosulfat-Lösung gegeben und 5 min bis zur vollständigen Entfärbung der Lösung geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Man erhält ein 70:30-Gemisch (GC) der Gerüstisomeren, das säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan gereinigt wird, wodurch **26** und **27** getrennt und mit 56 % bzw. 29 % Ausbeute (Lit.⁴⁶ 95 % als 75:25-Gemisch von **26** und **27**) erhalten werden können. Durch anschließendes

Umkristallisieren aus Methanol erhält man jeweils farblose Nadeln, von denen Röntgenkristallstrukturanalysen (siehe S. 162) angefertigt wurden.

***rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en**

Ausbeute: 2.71 g (6.27 mmol, 56 %)

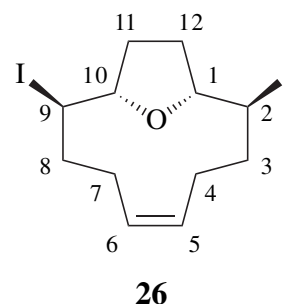
Schmp.: 83 °C (Methanol)

Rf.: 0.34 (Cyclohexan)

C,H-Analyse: C₁₂H₁₈I₂O (432.08)

ber.: C 33.36 H 4.20

gef.: C 33.13 H 4.11



¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.64–1.75 (m, 2H, 4-CH, 7-CH), 2.02–2.16 (m, 2H, 11-CH, 12-CH), 2.16–2.25 (m, 2H, 11'-CH, 12'-CH), 2.25–2.36 (m, 2H, 3-CH, 8-CH), 2.44–2.56 (m, 2H, 3'-CH, 8'-CH), 2.84–3.02 (m, 2H, 4'-CH, 7'-CH), 4.02 (ddd, 2H, ³J = 3.1, 10.3, 12.1 Hz, 2-CH, 9-CH), 4.18–4.26 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 5.33–5.42 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 28.7 (2t, 4-C, 7-C), 35.9 (2t, 11-C, 12-C), 37.2 (2d, 2-C, 9-C), 43.0 (2t, 3-C, 8-C), 87.2 (2d, 1-C, 10-C), 129.7 (2d, 5-C, 6-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

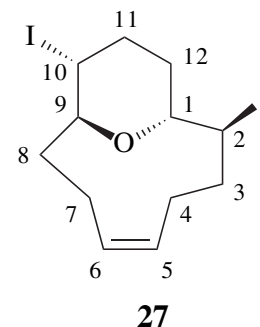
MS (70eV):

m/z (%): 432 (2) [M⁺], 305 (50) [M⁺-I], 178 (15) [305-I], 177 (30) [305-HI], 160 (60) [178-H₂O], 159 (90) [177-H₂O], 93 (40), 91 (48), 81 (50), 79 (70), 67 (100), 41 (55).

rel-(1R,2S,9S,10R)-2,10-Diod-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5Z)-en**Ausbeute:** 1.39 g (3.22 mmol, 29 %)**Schmp.:** 116 °C (Methanol)**Rf.:** 0.21 (Cyclohexan)**C,H-Analyse:** C₁₂H₁₈I₂O (432.08)

ber.: C 33.36 H 4.20

gef.: C 33.36 H 4.21

**¹H-NMR** (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.29 (dddd, 1H, $J = 1.7, 3.8, 8.4, 10.3$ Hz, 8-CH), 1.63–1.72 (m, 1H, 4-CH), 1.72–1.81 (m, 1H, 7-CH), 1.98–2.22 (m, 5H, 8'-CH, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.28–2.38 (m, 1H, 3-CH), 2.41–2.52 (m, 1H, 7'-CH), 2.52–2.62 (m, 1H, 3'-CH), 2.85–3.00 (m, 1H, 4'-CH), 3.61 (ddd, 1H, $^3J = 2.3, 8.0, 8.0$ Hz, 9-CH), 3.80–3.88 (m, 1H, 10-CH), 3.96–4.06 (m, 1H, 1-CH), 4.55 (ddd, 1H, $^3J = 3.2, 11.4, 11.4$ Hz, 2-CH), 5.35–5.48 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 22.4 (t, 7-C), 28.9 (t, 4-C), 30.4 (d, 2-C), 31.0 (t, 8-C), 32.0 (d, 10-C), 33.4, 35.1 (2t, 11-C, 12-C), 44.3 (t, 3-C), 73.2 (d, 9-C), 79.3 (d, 1-C), 128.4 (d, 6-C), 130.7 (d, 5-C).

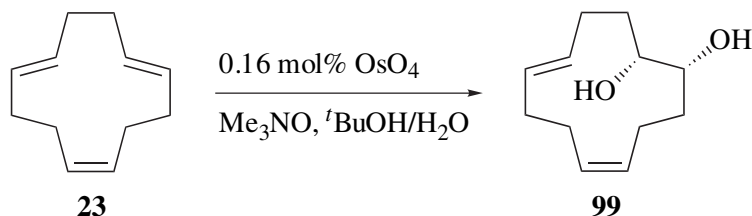
Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{C,H}$).

MS (70eV):

m/z (%): 432 (2) [M⁺], 305 (80) [M⁺-I], 178 (20) [305-I], 177 (30) [305-HI], 160 (55) [178-H₂O], 159 (85) [177-H₂O], 93 (45), 91 (40), 81 (60), 79 (70), 67 (100), 41 (70).

5.2.2 Synthese der 2-Halogen-9-hydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene

5.2.2.1 *rel*-(1*R*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol⁶³

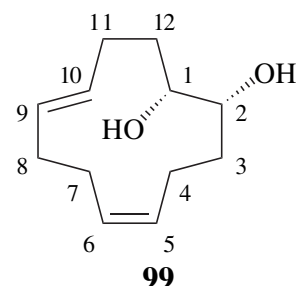


In Abwandlung einer Literaturvorschrift⁶³ werden 4.05 g (25.0 mmol) Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*Z*)-trien (**23**) in 20 ml *tert*-Butanol gelöst und zu einer Lösung von 40 ml *tert*-Butanol, 20 ml Wasser, 2.78 g (29.8 mmol, 1.2 Äqu.) Trimethylamin-*N*-oxid Dihydrat und 1 ml einer 1%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*-Butanol gegeben. Man rührt 20 h bei RT und gibt die Reaktionslösung dann auf 50 ml einer 10%igen Natriumsulfit-Lösung. Man extrahiert dreimal mit je 100 ml Ethylacetat, wäscht mit 2N Salzsäure und trocknet über Magnesiumsulfat. Man trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab und erhält durch Umkristallisation aus Cyclohexan das Produkt als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.20 g (7.40 mmol, 30 %) (Lit.⁶³ 89 %)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.30–2.18 (m, 12H, 3-CH₂, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂, 12-CH₂), 3.30–3.60 (m, 2H, 1-OH, 2-OH), 3.70–3.90 (m, 2H, 1-CH, 2-CH), 5.10–5.40 (m, 4H, 5-CH, 6-CH, 9-CH, 10-CH).

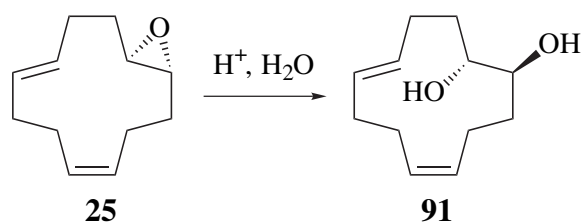


¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75.47 MHz):

δ [ppm] 23.3 (t, 11-C), 28.6, 28.9 (2t, 4-C, 8-C), 30.5, 30.8 (2t, 3-C, 12-C), 32.5 (t, 7-C), 67.1, 67.3 (2d, 1-C, 2-C), 128.4, 129.4, 131.6, 131.8 (4d, 5-C, 6-C, 9-C, 10-C).

MS (70eV):

m/z (%): 196 (8) [M⁺], 178 (5) [M⁺-H₂O], 163 (4), 160 (4) [178-H₂O], 153 (5), 150 (5), 149 (7), 81 (55), 79 (58), 67 (85), 54 (100), 41 (80).

5.2.2.2 *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol⁶⁹

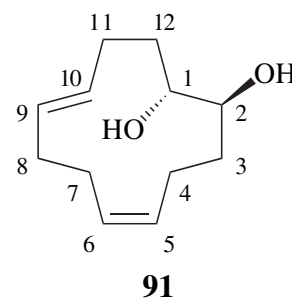
2.67 g (15.0 mmol) *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*Z*,8*E*)-dien (**25**) werden in 200 ml Dioxan/H₂O (1:1) gelöst, mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden 250 ml Ethylacetat zugegeben und die wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt. Die organische Phase wird abgetrennt und das Gemisch weitere viermal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Unterdruck abgetrennt. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan werden für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeignete Einkristalle (siehe S. 166) als feine, farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 2.92 g (14.9 mmol, 99 %) (Lit.⁶⁹ 90 %)

Schmp.: 163 °C (Ethylacetat)

Rf.: 0.35 (Cy/EE 1:1)

C,H-Analyse: C₁₂H₂₀O₂ (196.29)
 ber.: C 73.43 H 10.27
 gef.: C 73.27 H 10.64



¹H-NMR (DMSO-d₆, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.08–1.62 (m, 4H, 3-CH₂, 12-CH₂), 1.79–2.20 (m, 8H, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂), 3.26–3.36 (m, 1H, OH), 3.48–3.58 (m, 2H, 1-CH, 2-CH), 4.00–4.20 (m, 1H, OH), 5.00–5.50 (m, 4H, 5-CH, 6-CH, 9-CH, 10-CH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75.48 MHz):

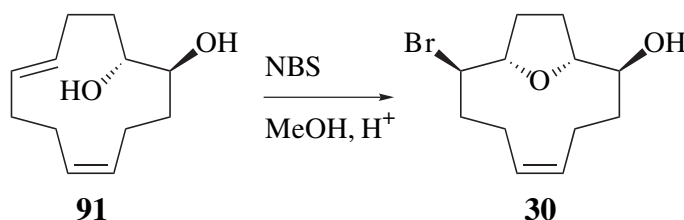
δ [ppm] 21.8 (t, 11-C), 26.7 (t, 8-C), 26.9 (t, 4-C), 28.8, 30.2 (2t, 3-C, 12-C), 31.4 (t, 7-C), 70.9, 72.0 (2d, 1-C, 2-C), 127.1, 129.7, 129.8, 130.1 (4d, 5-C, 6-C, 9-C, 10-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%) 196 (6) [M⁺], 178 (6) [M⁺-H₂O], 163 (4), 160 (6) [178-H₂O], 149 (14), 137 (15), 135 (16), 109 (40), 97 (42), 81 (65), 79 (62), 67 (95), 54 (100), 41 (70).

5.2.2.3 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol



0.42 g (2.14 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) werden in 30 ml Methanol gelöst. Es werden 0.45 g (2.50 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und die Reaktionslösung mit 5 Tr. konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt anschließend 16 h bei RT.

Anschließend gibt man auf 60 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und 10 ml Wasser und extrahiert viermal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Unterdruck abgetrennt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 2:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als einen farblosen Feststoff. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan werden Einkristalle für die Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe S. 167) erhalten.

Ausbeute: 0.40 g (1.45 mmol, 68 %)

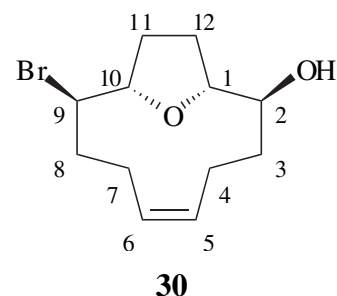
Rf.: 0.14 (Cy/EE 6:1)

Schmp.: 105 °C (Cyclohexan)

C,H-Analyse: C₁₂H₁₉BrO (275.18)

ber.: C 52.38 H 6.96

gef.: C 52.44 H 7.18



¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.26 (br, 1H, OH), 1.50–1.62 (m, 1H, 3-CH), 1.70–1.95 (m, 5H, 3'-CH, 4-CH, 7-CH, 11-CH, 12-CH), 2.00–2.10 (m, 4H, 8-CH₂, 11'-CH, 12'-CH), 2.71–2.98 (m, 2H, 4'-CH, 7'-CH), 3.24 (ddd, 1H, ³J = 3.3, 9.5, 11.1 Hz, 2-CH), 3.70 (ddd, 1H,

$^3J = 3.2, 10.0, 11.6$ Hz, 9-CH), 3.87 (ddd, 1H, $^3J = 3.1, 6.1, 9.1$ Hz, 1-CH), 4.05 (ddd, 1H, $^3J = 6.4, 6.4, 10.2$ Hz, 10-CH), 5.20–5.31 (m, 1H, 6-CH), 5.32–5.41 (m, 1H, 5-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.63 MHz):

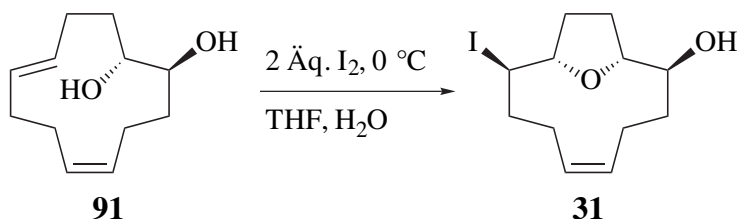
δ [ppm] 23.3 (t, 4-C), 26.6 (t, 7-C), 28.2, 32.9 (2t, 11-C, 12-C), 37.9 (t, 3-C), 39.8 (t, 8-C), 56.2 (d, 9-C), 70.8 (d, 2-C), 85.3 (d, 10-C), 85.8 (d, 1-C), 128.6 (d, 6-C), 130.6 (d, 5-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{\text{C,H}}$ und $^{2,3}J_{\text{C,H}}$).

MS (70eV):

m/z (%) 276/274 (2/2) [M^+], 195 (20) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 177 (18) [$195 - \text{H}_2\text{O}$], 159 (35) [$177 - \text{H}_2\text{O}$], 133 (40), 79 (85), 67 (100), 41 (90).

5.2.2.4 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol



0.98 g (5.0 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) werden in 75 ml THF und 25 ml Wasser gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von 2.54 g (10.0 mmol) Iod in 25 ml THF versetzt. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wird die Reaktionslösung auf 50 ml 5%ige Natriumthiosulfat-Lösung gegeben, die Lösung mit Natriumchlorid gesättigt und viermal mit je 70 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 8:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.48 g (4.60 mmol, 92 %)

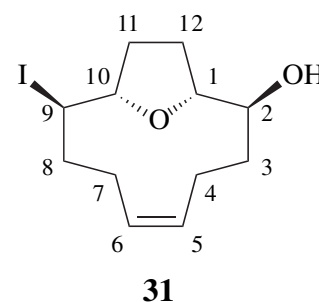
Schmp.: 125 °C (Pentan/^tBuOMe)

Rf.: 0.18 (Cy/EE 6:1)

C,H-Analyse: C₁₂H₁₉IO₂ (322.18)

ber.: C 44.74 H 5.94

gef.: C 44.79 H 5.71



¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.34 (br, 1H, OH), 1.53–1.63 (m, 1H, 3-CH), 1.65–1.75 (m, 1H, 7-CH), 1.78–1.98 (m, 4H, 3'-CH, 4-CH, 11-CH, 12-CH), 2.05–2.20 (m, 1H, 12'-CH), 2.24–2.38 (m, 2H, 8-CH, 11'-CH), 2.47 (dddd, 1H, *J* = 3.2, 5.0, 13.5, 13.5 Hz, 8'-CH), 2.75–2.92 (m, 1H, 4'-CH), 2.93–3.07 (m, 1H, 7'-CH), 3.32 (ddd, 1H, ³*J* = 3.5, 9.2, 10.8 Hz, 2-CH), 3.91–4.05 (m, 2H, 1-CH, 9-CH), 4.19 (ddd, 1H, ³*J* = 7.0, 7.0, 10.4 Hz, 10-CH), 5.23–5.36 (m, 1H, 6-CH), 5.38–5.50 (m, 1H, 5-CH).

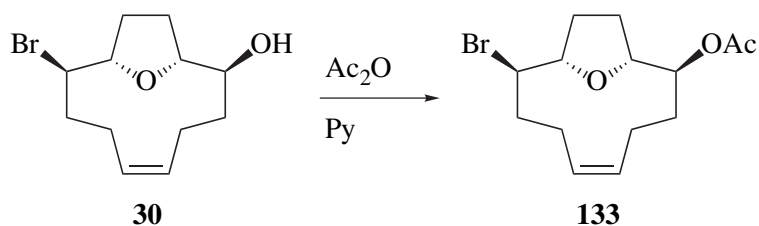
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.48 MHz):

δ [ppm] 23.8 (t, 4-C), 28.7 (t, 12-C), 29.1 (t, 7-C), 36.1 (t, 11-C), 38.5 (t, d, 3-C, 9-C), 42.9 (t, 8-C), 71.2 (d, 2-C), 86.7 (2d, 1-C, 10-C), 129.0 (d, 6-C), 131.2 (d, 5-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹*J*_{C,H} und ^{2,3}*J*_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%): 195 (15) [M⁺-I], 177 (30) [195-H₂O], 159 (90) [177-H₂O], 149 (20), 133 (45), 81 (60), 79 (80), 67 (100), 41 (75).

5.2.2.5 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en

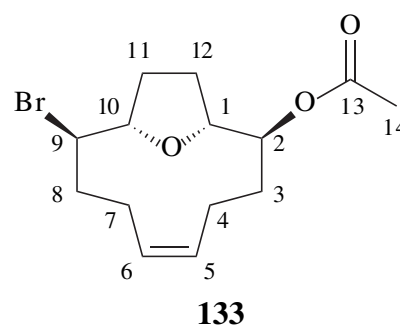
0.32 g (1.16 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) werden 10 ml Pyridin gelöst, mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 70 ml *tert*-Butylmethylether wird die Reaktionslösung auf 4 N Salzsäure gegeben, sodass die wässrige Phase sauer reagiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit 70 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Man erhält das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.37 g (1.16 mmol, 99 %)

Rf.: 0.62 (Cy/EE 9:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.55–1.65 (m, 1H, 3-CH), 1.65–1.94 (m, 6H, 3'-CH, 4-CH, 7-CH, 11-CH, 12-CH₂), 1.96 (s, 3H, 14-CH₃), 1.99–2.18 (m, 2H, 8-CH, 11'-CH), 2.24 (dddd, 1H, *J* = 2.9, 5.1, 13.6, 13.6 Hz, 8'-CH), 2.68–2.82 (m, 1H, 4'-CH), 2.83–2.96 (m, 1H, 7'-CH), 3.79 (ddd, 1H, ³*J* = 3.1, 10.3, 11.5 Hz, 9-CH), 4.01–4.10 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 4.42–4.53 (m, 1H, 2-CH), 5.25–5.34 (m, 1H, 6-CH), 5.36–5.45 (m, 1H, 5-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

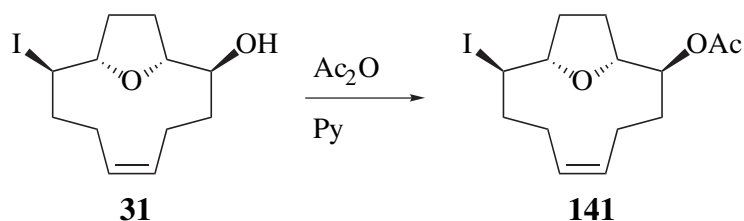
δ [ppm] 21.0 (q, 14-C), 22.9 (t, 4-C), 26.5 (t, 7-C), 28.3 (t, 12-C), 32.8 (t, 11-C), 33.8 (t, 3-C), 39.6 (t, 8-C), 55.9 (d, 9-C), 72.4 (d, 2-C), 83.7, 85.6 (2d, 1-C, 10-C), 128.8 (d, 6-C), 130.1 (d, 5-C), 169.7 (s, 13-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹*J*_{C,H} und ^{2,3}*J*_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%): 318/316 (0/2) [M^+], 237 (8) [$M^+ - Br$], 177 (20) [237 - HOAc], 159 (21) [177 - H₂O], 43 (100) [COCH₃].

5.2.2.6 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en



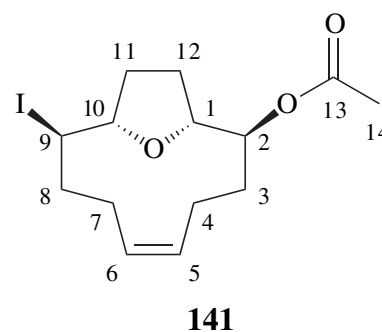
0.25 g (0.78 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**31**) werden in 10 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0.39 g (3.88 mmol) Essigsäureanhydrid über Nacht bei RT gerührt. Man entfernt einen Großteil des Lösungsmittels im Unterdruck und gibt die verbleibende Reaktionslösung dann auf 2 N Salzsäure, sodass die wässrige Phase sauer reagiert. Nun extrahiert man dreimal mit 70 ml *tert*-Butylmethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab. Nach Säulenfiltration über Kieselgel (Cy/EE 10:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.26 g (0.71 mmol, 92 %)

Rf.: 0.58 (Cy/EE 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.52–1.90 (m, 7H, 3-CH₂, 4-CH, 7-CH, 11-CH, 12-CH₂), 1.95 (s, 3H, 14-CH₃), 2.15–2.32 (m, 2H, 11'-CH, 8-CH), 2.35–2.48 (m, 1H, 8'-CH), 2.65–2.84 (m, 1H, 4'-CH), 2.85–3.01 (m, 1H, 7'-CH), 3.99 (ddd, 1H, ³*J* = 3.2, 10.4, 11.9 Hz, 9-CH), 4.08–4.20 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 4.50 (ddd, 1H, ³*J* = 3.5, 9.5, 11.0 Hz, 2-CH), 5.20–5.34 (m, 1H, 6-CH), 5.36–5.48 (m, 1H, 5-CH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz):

δ [ppm] 21.2 (q, 14-C), 23.1 (t, 4-C), 28.5 (t, 3-C), 28.7 (t, 7-C), 34.0 (t, 12-C), 35.5 (t, 11-C), 37.7 (d, 9-C), 42.3 (t, 8-C), 72.4 (d, 2-C), 84.2 (d, 1-C), 86.7 (d, 10-C), 128.9 (d, 6-C), 130.4 (d, 5-C), 169.7 (s, 13-C).

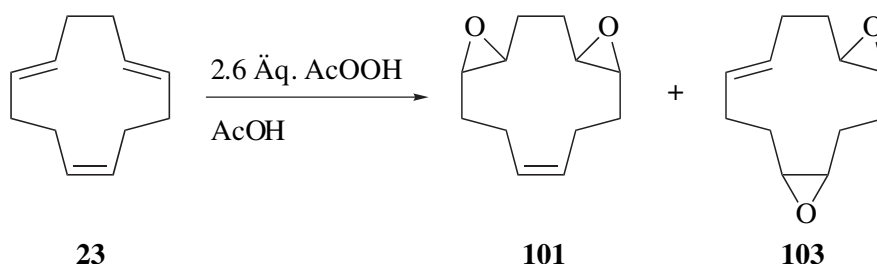
Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{\text{C,H}}$ und $^{2,3}J_{\text{C,H}}$).

MS (70eV):

m/z (%): 364 (1) [M^+], 322 (1), 304 (2) [$\text{M}^+ - \text{HOAc}$], 237 (12) [$\text{M}^+ - \text{I}$], 177 (30) [$237 - \text{HOAc}$], 159 (32) [$177 - \text{H}_2\text{O}$], 43 (100) [COCH_3].

5.2.3 Synthese der 2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecene

5.2.3.1 1,2;5,6-Diepoxycyclododec-(5Z)-en und 1,2;5,6-Diepoxycyclododec-(5E)-en



Zu einer Lösung von 0.50 g (3.09 mmol) Cyclododeca-(1E,5E,9Z)-trien in 20 ml Eisessig werden 1.52 g (8.0 mmol) 40%ige Peressigsäure in Essigsäure zugetropft. Nach 20 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung mit 10%iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und dreimal mit je 70 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Im Rohprodukt enthaltene Mono- und Triepoxide können durch Säulenfiltration an Kieselgel (Cy/EE 8:1) abgetrennt werden. Man erhält so ein 75:25-Gemisch der stereoisomeren Diepoxide **101** und **103**.

Ausbeute: 0.37 g (1.91 mmol, 62 %)

Rf.: 0.29 (Cy/EE 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.10–1.35, 1.42–2.40 (m, 24H, CH_2), 2.54–2.76, 2.90–3.02 (m, 8H, CHOR), 5.30–5.50 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$).

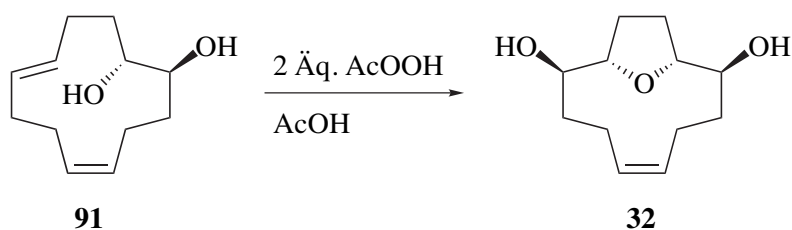
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.48 MHz):

δ [ppm] 22.6, 24.1, 25.0, 27.7, 27.9, 29.1, 29.6, 31.4, 31.9 (12t, CH_2), 58.2, 58.8, 59.1, 59.7 (8d, CHOR), 130.1, 130.4, 130.4 (4d, $\text{CH}=\text{CH}$).

MS (CI-MS):

m/z (%): 212 (50) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 195 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 177 (50) [$195-\text{H}_2\text{O}$], 159 (40) [$177-\text{H}_2\text{O}$].

5.2.3.2 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dihydroxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en



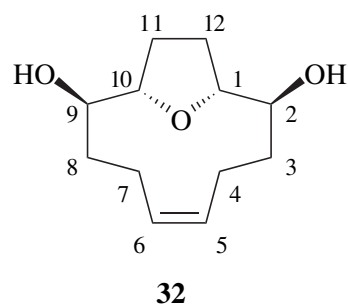
1.50 g (7.65 mmol) *rel*-(1*S*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) werden in 50 ml Eisessig gelöst und bei RT mit 3.00 g einer 40%igen Lösung von Peressigsäure in Essigsäure (15.79 mmol, 2.06 Äqu.) versetzt. Man rührt 2 h bei RT und gibt dann unter Eiskühlung langsam 170 ml 40%ige Kaliumhydroxid-Lösung zu, rührt weitere 2 h und extrahiert dann viermal mit 70 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy/EE 1:1) erhält man das Produkt als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.34 g (0.16 mmol, 21 %)

Rf.: 0.36 (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.55–2.10 (m, 10H, 3- CH_2 , 4-CH, 7-CH, 8- CH_2 , 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.80–3.02 (m, 2H, 4'-CH, 7'-CH),



3.15–3.26 (m, 2H, 2-CH, 9-CH), 3.72–3.85 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 5.25–5.42 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

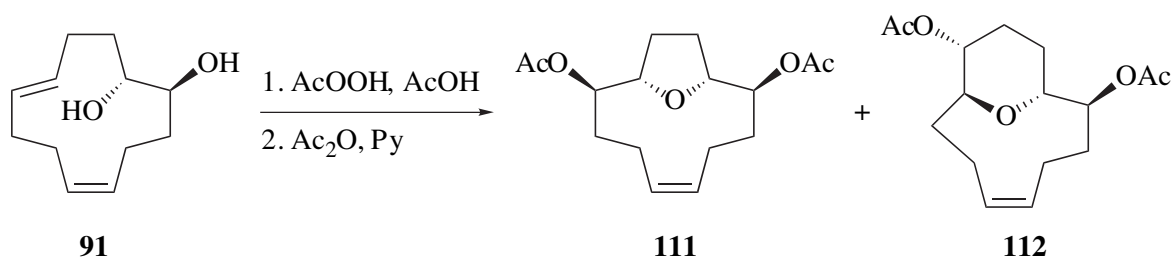
$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 90.57 MHz):

δ [ppm] 24.2 (2t, 4-C, 7-C), 29.6 (2t, 11-C, 12-C), 38.5 (2t, 3-C, 8-C), 71.8 (2d, 2-C, 9-C), 86.2 (2d, 1-C, 10-C), 130.5 (2d, 5-C, 6-C).

MS (70eV):

m/z (%): 212 (5) [M^+], 194 (8) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 169 (5), 168 (4), 166 (5), 165 (5), 141 (22), 133 (22), 97 (60), 84 (50), 79 (65), 71 (88), 67 (80), 41 (100).

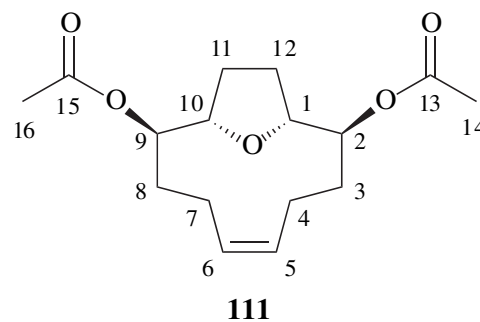
5.2.3.3 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en und *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diacetoxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en



1.50 g (7.65 mmol) *rel*-(1*S*,2*R*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol (**91**) werden in 50 ml Eisessig gelöst und bei RT mit 3.00 g einer 40%igen Lösung von Peressigsäure in Essigsäure (15.79 mmol, 2.06 Äqu.) versetzt. Man rührt 2 h bei RT und gibt dann unter Eiskühlung langsam 170 ml 40%ige Kaliumhydroxid-Lösung zu, rührt weitere 2 h und extrahiert dann viermal mit 70 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Der erhaltene Feststoff wird in 5 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Rühren über Nacht wird auf 80 ml 2N Salzsäure gegeben und dreimal mit je 60 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulen-chromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 10:1) getrennt. Die beiden Gerüstisomere werden jeweils als farblose Feststoffe erhalten.

rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en*Ausbeute:** 0.52 g (1.76 mmol, 23 %)**Rf.:** 0.18 (Cy/EE 6:1)**¹H-NMR** (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.60–1.72 (m, 4H, 3-CH, 8-CH, 11-CH, 12-CH), 1.74–1.90 (m, 6H, 4-CH, 7-CH, 3'-CH, 8'-CH, 11'-CH, 12'-CH), 1.94 (s, 6H, 14-CH₃, 16-CH₃), 2.70–2.85 (m, 2H, 4'-CH, 7'-CH), 3.92–4.03 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 4.53 (ddd, 2H, ³*J* = 1.7, 4.7, 5.4 Hz, 2-CH, 9-CH), 5.32–5.48 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.48 MHz):

δ [ppm] 21.5 (2q, 14-C, 16-C), 23.5 (2t, 4-C, 7-C), 29.3 (2t, 11-C, 12-C), 33.7 (2t, 3-C, 8-C), 74.1 (2d, 2-C, 9-C), 83.5 (2d, 1-C, 10-C), 129.9 (2d, 5-C, 6-C), 170.0 (2s, 13-C, 15-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹*J*_{C,H} und ^{2,3}*J*_{C,H}).

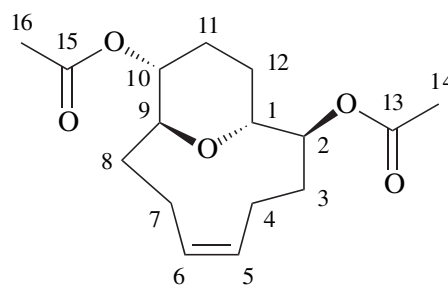
MS (70eV):

m/z (%): 296 (2) [M⁺], 237 (3) [M⁺–CH₃COO], 236 (4) [M⁺–CH₃COOH], 194 (6) [237–CH₃CO], 193 (4) [236–CH₃CO], 176 (18) [236–CH₃COOH], 43 (100) [CH₃CO⁺].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des in der Literatur auf anderem Wege erhaltenen *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en überein.^{46, 76}

rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diacetoxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en*Ausbeute:** 0.09 g (0.31 mmol, 4 %)**Rf.:** 0.15 (Cy/EE 6:1)**¹H-NMR** (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.28–1.39 (m, 1H, 8-CH), 1.39–1.48 (m, 1H, 11-CH), 1.48–1.58 (m, 1H, 8'-CH), 1.62–1.76 (m, 3H, 3-CH, 12-CH₂), 1.78–2.24 (m, 4H, 3'-CH, 4-CH, 7-CH, 11'-CH), 1.95 (s, 3H, 14-CH₃), 1.97 (s, 3H, 16-CH₃), 2.49 (dddd, 1H, $J = 5.4, 12.4, 12.4, 12.4$ Hz, 7'-CH), 2.92 (dddd, 1H, $J = 4.1, 12.8, 12.8, 12.8$ Hz, 4'-CH), 3.48 (ddd, 1H, $^3J = 2.8, 9.4, 12.0$ Hz, 9-CH), 3.80 (ddd, 1H, $^3J = 2.1, 6.3, 10.3$ Hz, 1-CH), 4.47 (ddd, 1H, $^3J = 4.6, 9.8, 9.8$ Hz, 10-CH), 5.22 (ddd, 1H, $^3J = 4.3, 10.9, 10.9$ Hz, 2-CH), 5.29–5.38 (m, 1H, 6-CH), 5.54 (ddd, 1H, $^3J = 3.5, 11.3, 11.3$ Hz, 5-CH).

**112****¹³C-NMR** (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 21.1, 21.2 (2q, 14-C, 16-C), 21.8 (t, 7-C), 23.4 (t, 4-C), 24.5 (t, 12-C), 26.1 (t, 11-C), 28.1 (t, 8-C), 35.0 (t, 3-C), 66.7 (d, 2-C), 70.7 (d, 9-C), 72.3 (d, 10-C), 75.9 (d, 1-C), 127.7 (d, 6-C), 131.4 (d, 5-C), 169.7, 170.1 (2s, 13-C, 15-C).

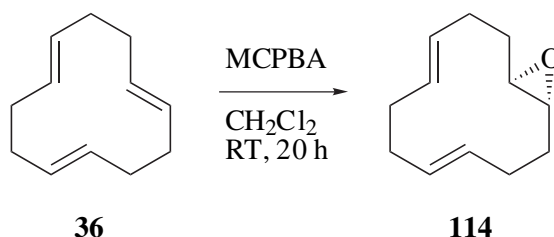
Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{C,H}$).

MS (70eV):

m/z (%): 296 (2) [M⁺], 237 (3) [M⁺-CH₃COO], 236 (4) [M⁺-CH₃COOH], 194 (6) [237-CH₃CO], 193 (4) [236-CH₃CO], 176 (18) [236-CH₃COOH], 43 (100) [CH₃CO⁺].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten des in der Literatur auf anderem Wege erhaltenen *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diacetoxy-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-ens überein.^{46,76}

5.2.3.4 *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*E*,8*E*)-dien⁷⁸



3.24 g (20.0 mmol) Cyclododeca-(1*E*,5*E*,9*E*)-trien (**36**) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 4.73 g (etwa 19.8 mmol) 70–75%iger *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Man rührt 20 h und lässt dabei die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmen. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy/EE 30:1) erhält man eine farblose Flüssigkeit.

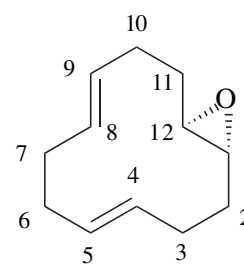
Ausbeute: 2.43 g (13.7 mmol, 68 %) (Lit.⁷⁸ 94 %)

Rf.: 0.19 (Cy/EE 30:1)

C,H-Analyse: C₁₂H₁₈O (178.27)

ber.: C 80.85 H 10.18

gef.: C 80.51 H 10.51



¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

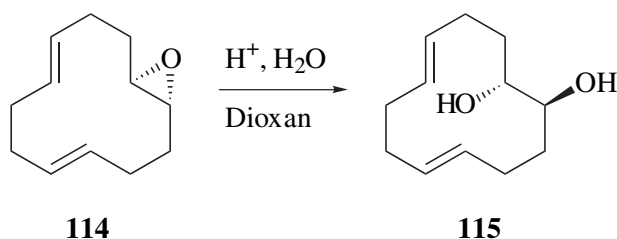
δ [ppm] 1.00–1.20 (m, 2H, 2-CH, 11-CH), 1.75–1.90 (m, 2H, 2'-CH, 11'-CH), 1.95–2.30 (m, 8H, 3-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂, 10-CH₂), 2.40–2.52 (m, 2H, 1-CH, 12-CH), 4.98–5.20 (m, 4H, 4-CH, 5-CH, 8-CH, 9-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.47 MHz):

δ [ppm] 29.9 (2t, 3-C, 10-C), 32.0, 32.2 (4t, 2-C, 6-C, 7-C, 11-C), 61.7 (2d, 1-C, 12-C), 130.3 (2d, 5-C, 8-C), 132.2 (2d, 4-C, 9-C).

MS (70eV):

m/z (%): 178 (4) [M⁺], 163 (4), 162 (3) [M⁺ + H – OH], 150 (6), 149 (10), 123 (35), 109 (30), 81 (70), 79 (80), 67 (75), 54 (100), 41 (50), 39 (35).

5.2.3.5 *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*E*,9*E*)-dien-1,2-diol

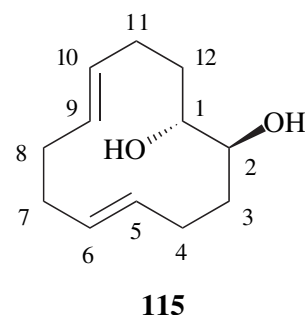
0.88 g (4.95 mmol) *rel*-(1*R*,12*R*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]trideca-(4*E*,8*E*)-dien (**114**) werden in 30 ml Wasser und 30 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT gibt man 50 ml Ethylacetat und 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung hinzu. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase weitere dreimal mit je 50 ml Ethylacetat. Nun trocknet man die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab.

Ausbeute: 0.95 g (4.85 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffs

Rf.: 0.22 (Cy/EE 1:1)

Schmp.: 129 °C (Ethylacetat)

C,H-Analyse: C₁₂H₂₀O₂ (196.29)
 ber.: C 73.43 H 10.27
 gef.: C 73.27 H 10.49



¹H-NMR (CD₃OD, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.55–2.25 (m, 12H, 3-CH₂, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂, 12-CH₂), 3.80–3.90 (m, 2H, 1-CH, 2-CH), 5.00–5.35 (m, 4H, 5-CH, 6-CH, 9-CH, 10-CH).

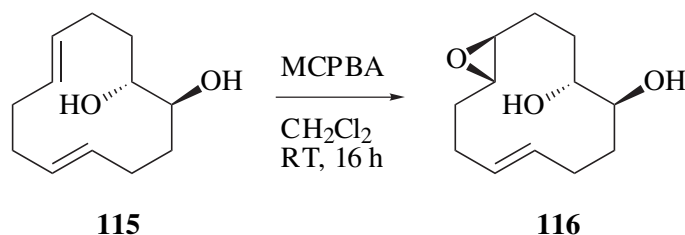
¹³C-NMR (CD₃OD, 75.47 MHz):

δ [ppm] 29.3 (2t, 4-C, 11-C), 32.5 (2t, 3-C, 12-C), 32.9 (2t, 7-C, 8-C), 74.7 (br, 2d, 1-C, 2-C), 131.7 (2d, 6-C, 9-C), 134.3 (2d, 5-C, 10-C).

MS (70eV):

m/z (%): 196 (10) [M⁺], 178 (10) [M⁺-H₂O], 163 (5), 160 (5) [178-M⁺], 153 (10), 149 (12), 135 (20), 109 (40), 81 (65), 79 (68), 67 (100), 54 (95), 41 (65).

5.2.3.6 *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(8*E*)-en-4,5-diol



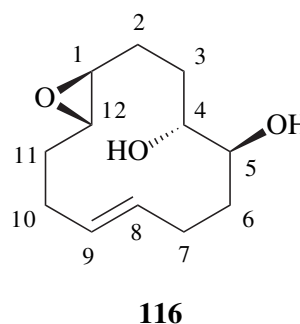
0.813 g (4.15 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*E*,9*E*)-dien-1,2-diol (**115**) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 1.275 g 70–75%iger *meta*-Chlorperbenzoesäure (etwa 5.40 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 1:1) und durch anschließende Umkristallisation aus einem Cyclohexan/Essigester-Gemisch (2:1) gereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.500 g (2.39 mmol, 57 %)

Rf.: 0.39 (EE)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 0.96–1.09 (m, 2H, 2-CH, 11-CH), 1.40 (ddd, 1H, $J = 10.9, 13.5, 10.9$ Hz, 6-CH), 1.52–1.66 (m, 2H, 3-CH₂), 1.80–1.95 (m, 2H, 6'-CH, 7-CH), 2.00–2.15 (m, 1H, 10-CH), 2.16–2.30 (m, 1H, 11'-CH), 2.28–2.43 (m, 3H, 2'-CH, 7'-CH, 10'-CH), 2.51 (ddd, 1H, $^3J = 2.3, 2.3, 9.9$ Hz, 12-CH), 2.63 (br, 2H, 4-OH, 5-OH), 2.80 (ddd, 1H, $^3J = 2.5, 3.7, 9.5$ Hz, 1-CH), 3.80–3.90 (m, 2H, 4-CH, 5-CH), 5.20–5.42 (m, 2H, 8-CH, 9-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.61 MHz):

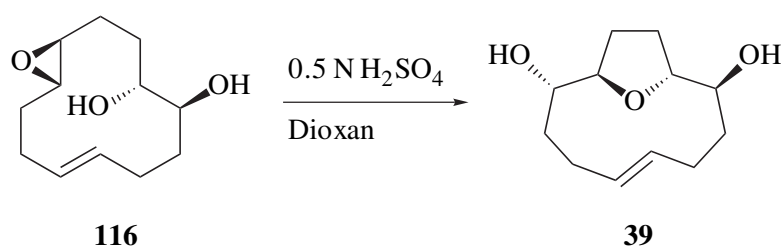
δ [ppm] 23.6 (t, 3-C), 27.1 (t, 2-C), 28.0 (t, 7-C), 29.6 (t, 10-C), 30.9 (t, 11-C), 31.1 (t, 6-C), 58.3 (d, 12-C), 59.1 (d, 1-C), 69.3 (d, 4-C), 76.4 (d, 5-C), 129.8 (d, 9-C), 132.9 (d, 8-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{C,H}$).

MS (70eV):

m/z (%): 212 (2) [M^+], 194 (4) [$M^+ - H_2O$], 176 (2) [$194 - H_2O$], 113 (20), 97 (55), 79 (85), 67 (100), 57 (50), 55 (50), 54 (50), 41 (93).

5.2.3.7 *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol



0.287 g (1.354 mmol) *rel*-(1*S*,4*R*,5*S*,12*S*)-13-Oxabicyclo[10.1.0]tridec-(8*E*)-en-4,5-diol (**116**) werden in 20 ml 0.5 N Schwefelsäure und 10 ml Dioxan gelöst und 20 h bei RT gerührt. Nun werden 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung zugegeben und die wässrige Phase viermal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*t*BuOMe/Pentan 10:1) erhält man das Produkt als einen farblosen Feststoff. Durch Umkristallisation aus Ethylacetat können Einkristalle für die Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe S. 169) erhalten werden.

Ausbeute: 0.154 g (0.726 mmol, 54 %) eines farblosen Feststoffs

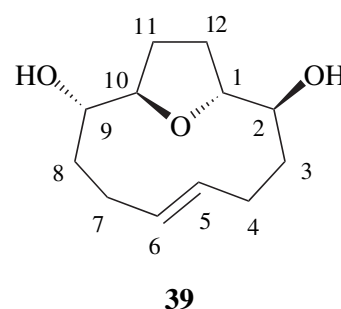
Rf.: 0.42 (*t*BuOMe)

Schmp.: 125 °C (Ethylacetat)

C,H-Analyse: C₁₂H₂₀O₃ (212.29)

ber.: C 67.89 H 9.50

gef.: C 67.73 H 9.39



1H -NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.44 (br, 2H, OH), 1.52–1.68 (m, 2H, 11-CH, 12-CH), 1.80–2.07 (m, 6H, 3-CH₂, 8-CH₂, 4-CH, 7-CH), 2.10–2.30 (m, 4H, 4'-CH, 7'-CH, 11'-CH, 12'-CH),

3.40–3.47 (m, 2H, 2-CH, 9-CH), 3.54–3.62 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 5.45–5.61 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.48 MHz):

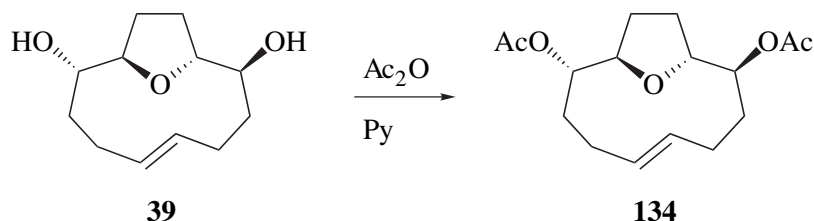
δ [ppm] 25.8 (2t, 4-C, 7-C), 28.7 (2t, 11-C, 12-C), 34.5 (2t, 3-C, 8-C), 73.2 (2d, 2-C, 9-C), 78.5 (2d, 1-C, 10-C), 128.4 (2d, 5-C, 6-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{\text{C,H}}$ und $^{2,3}J_{\text{C,H}}$).

MS (70eV):

m/z (%) 212 (15) [M^+], 194 (20) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 176 (15) [$194 - \text{H}_2\text{O}$], 168 (18), 156 (30), 153 (45), 139 (30), 135 (40), 133 (40), 97 (80), 79 (90), 71 (85), 67 (100), 41 (85).

5.2.3.8 *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en

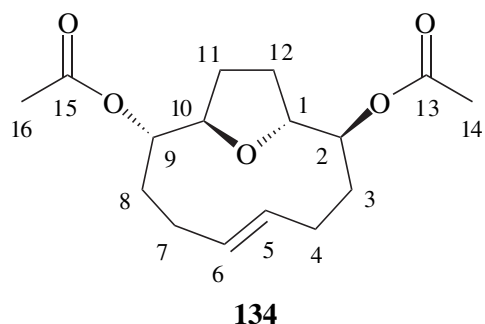


50 mg (0.24 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol (**39**) werden in 5 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Man rührt über Nacht bei RT und gibt die Reaktionslösung dann auf 50 ml 2 N Salzsäure. Man extrahiert dreimal mit je 30 ml *tert*-Butylmethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab. Anschließend reinigt man durch Säulenfiltration mit *tert*-Butylmethylether als Laufmittel.

Ausbeute: 64 mg (0.22 mmol, 92 %)

eines farblosen Feststoffs

Rf.: 0.51 (Cy/EE 4:1)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.30–1.46, 1.78–2.20 (m, 12H, 3- CH_2 , 4- CH_2 , 7- CH_2 , 8- CH_2 , 11- CH_2 , 12- CH_2),
1.96 (s, 6H, 14- CH_3 , 16- CH_3), 3.65–3.80 (m, 2H, 1-CH, 10-CH), 4.52 (dt, 2H,
 $^3J = 9.3, 3.6$ Hz, 2-CH, 9-CH), 5.50–5.55 (m, 2H, 5-CH, 6-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.48 MHz):

δ [ppm] 21.2 (2q, 14-C, 16-C), 26.9 (2t, 4-C, 7-C), 29.2 (2t, 11-C, 12-C), 32.9 (2t, 3-C, 8-C),
75.9 (2d, 2-C, 9-C), 77.4 (2d, 1-C, 10-C), 129.8 (2d, 5-C, 6-C), 170.1 (2s, 13-C,
15-C).

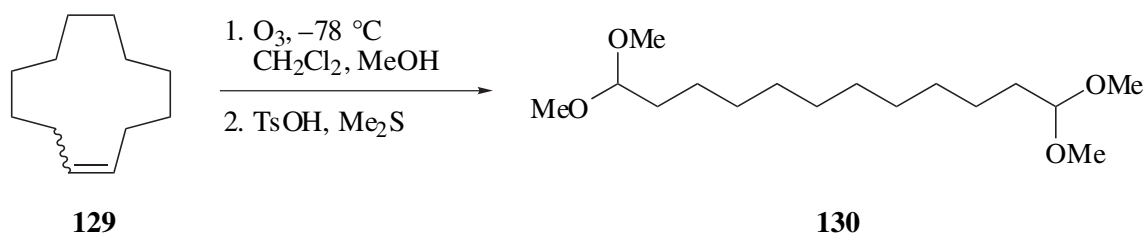
MS (70eV):

m/z (%) 296 (1) [M^+], 254 (2), 253 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$], 237 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COO}$], 236 (15)
[$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$], 210 (5), 194 (10) [$237 - \text{CH}_3\text{CO}$], 193 (5) [$236 - \text{CH}_3\text{CO}$], 176
(30) [$236 - \text{CH}_3\text{COOH}$], 43 (100) [CH_3CO].

5.3 Oxidation der C-C-Doppelbindung der 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene

5.3.1 Ozonolyse der Dibrom-, Bromhydroxy-, Bromacetoxy und Diacetoxysubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-5-ene

5.3.1.1 1,1,12,12-Tetramethoxydodecan durch Ozonolyse von Cyclododecen



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^{111,112} werden 0.50 g (3.01 mmol) Cyclododecen in 40 ml Dichlormethan und 10 ml Methanol gelöst und auf -78°C abgekühlt. Man leitet nun ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch ein, bis sich die Lösung nach einigen Minuten blau färbt. Jetzt leitet

man Argon durch die Lösung, sodass sie sich nach einigen Minuten wieder entfärbt. Man gibt 5.00 g Toluolsulfonsäure hinzu, lässt auf RT erwärmen und gibt dann 1 ml Dimethylsulfid zu. Man rührt 16 h bei RT, neutralisiert durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat, filtriert und wäscht mit 30 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat trennt man das Lösungsmittel im Unterdruck ab und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 15:1). Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.81 g (2.79 mmol, 93 %) (Lit.¹¹² 84 %)

Rf.: 0.14 (Cy/EE 15:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

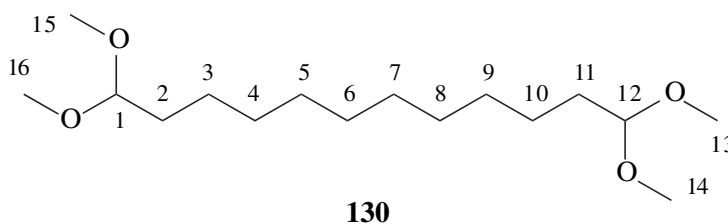
δ [ppm] 1.15–1.46 (m, 16H,

3-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂,

6-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂,

9-CH₂, 10-CH₂), 1.50–1.70 (m, 4H, 2-CH₂, 11-CH₂), 3.31 (s, 12H, 13-CH₃,

14-CH₃, 15-CH₃, 16-CH₃), 4.35 (t, 2H, ³J = 5.9 Hz, 1-CH, 12-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.48 MHz):

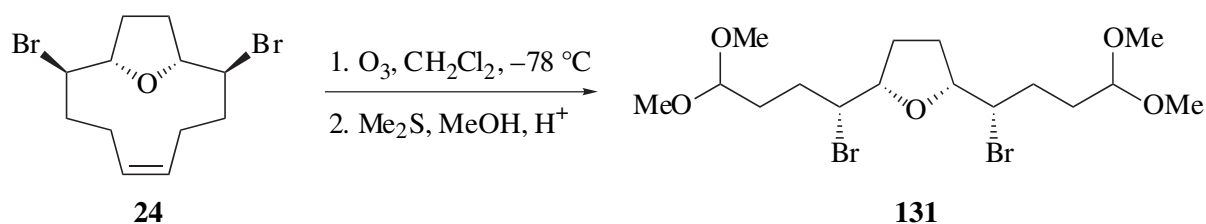
δ [ppm] 24.6 (2t, 3-C, 10-C), 29.5 (6t, 4-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8-C, 9-C), 32.5 (2t, 2-C, 11-C),

52.6 (4q, 13-C, 14-C, 15-C, 16-C), 104.7 (2d, 1-C, 12-C).

MS (70eV):

m/z (%): 227 (4) [M⁺ –CH₃OH –CH₃O], 226 (4) [M⁺ –CH₃OH –CH₃OH], 195 (10) [227 – CH₃OH], 75 (100) [CH(OCH₃)₂⁺].

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur¹¹² überein.

5.3.1.2 *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift¹¹¹ werden 2.20 g (6.51 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**24**) in 90 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C durch Einleitung eines Ozon-Sauerstoff-Gemisches ozonolysiert, bis sich die Lösung nach etwas 30 min blau verfärbt. Nun wird Argon eingeleitet, bis sich die Lösung wieder entfärbt. Man gibt 3 ml einer methanolischen Salzsäurelösung und 1 ml Dimethylsulfid zu und lässt auf RT erwärmen. Nach 16 h Rühren bei RT gibt man die Reaktionslösung auf 50 ml einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit 70 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 8:1) gereinigt. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

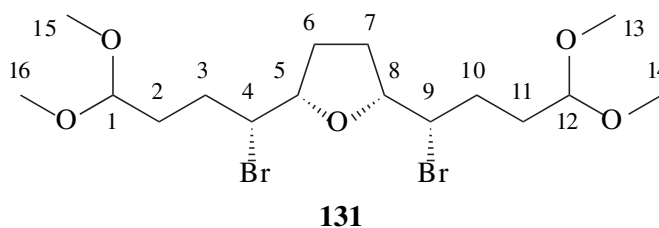
Ausbeute: 1.93 g (4.18 mmol, 64 %)

Rf.: 0.26 (Cy/EE 4:1)

C,H-Analyse: C₁₆H₃₀Br₂O₅ (462.21)

ber.: C 41.58 H 6.54

gef.: C 41.52 H 6.44



¹H-NMR (CDCl₃, 599.09 MHz):

δ [ppm] 1.65–1.78 (m, 4H, 2-CH, 3-CH, 10-CH, 11-CH), 1.99–2.00 (m, 4H, 2'-CH, 6-CH, 7-CH, 11'-CH), 2.02–2.12 (m, 4H, 3'-CH, 6'-CH, 7'-CH, 10'-CH), 3.31 (s, 6H, 13-CH₃, 15-CH₃), 3.32 (s, 6H, 14-CH₃, 16-CH₃), 3.90–3.99 (m, 2H, 4-CH, 9-CH), 4.00–4.09 (m, 2H, 5-CH, 8-CH), 4.35–4.43 (m, 2H, 1-CH, 12-CH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 155.66 MHz):

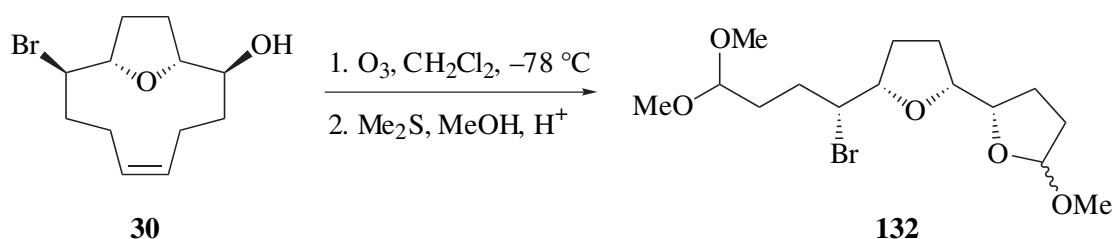
δ [ppm] 29.5 (2t, 2-C, 11-C), 30.1 (2t, 6-C, 7-C), 30.3 (2t, 3-C, 10-C), 52.5 (2q, 13-C, 15-C), 52.9 (2q, 14-C, 16-C), 59.0 (2d, 4-C, 9-C), 82.9 (2d, 5-C, 8-C), 103.8 (2d, 1-C, 12-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{\text{C,H}}$ und $^{2,3}J_{\text{C,H}}$).

MS (70eV):

m/z (%): 435/433/431 (0.1/0.2/0.1) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 402/400/398 (1/2/1) [435/433/431 - OCH_3], 401/399/397 (2.5/5/2.5) [435/433/431 - HOCH_3], 369/367/365 (0.2/0.5/0.3) [402/400/398 - OCH_3], 267/265 (4/4) [$\text{M}^+ - \text{BrCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$], 235/233 (8/8) [267/265 - HOCH_3], 153 (8) [267/265 - HBr], 75 (100) [$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}^+$], 71 (25).

5.3.1.3 *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4-Brom-5,8;9,12-diepoxy-1,1,12-trimethoxydodecan



In Analogie zur Darstellung von **131** (siehe S. 129) werden 0.36 g (1.13 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol (**30**) in 50 ml Dichlormethan bei -78°C ozonolysiert und die Reaktion durch Zugabe von methanolischer Salzsäure-Lösung und Dimethylsulfid reaktiv aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 8:1) gereinigt und so als farblose Flüssigkeit ein 58:42-Gemisch (^1H -NMR) zweier Diastereomere **132a** und **132b** erhalten.

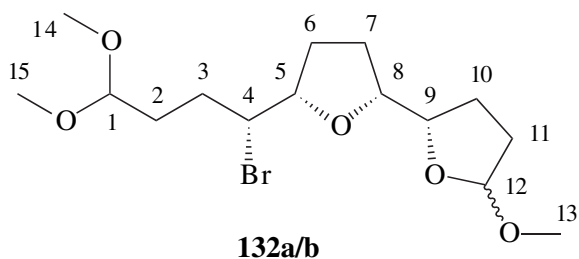
Ausbeute: 0.34 g (0.93 mmol, 71 %)

Rf.: 0.23 (Cy/EE 4:1)

^1H -NMR (CDCl_3 , 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.60–2.10 (m, 24H, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2 , 10- CH_2 , 11- CH_2

132a, 2- CH_2 , 3- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2 , 10- CH_2 , 11- CH_2 **132b**), 3.22–3.28 (m, 18H,



13-CH₃, 14-CH₃, 15-CH₃ **132a**, 13-CH₃, 14-CH₃, 15-CH₃ **132b**), 3.80–4.00 (m, 8H, 4-CH, 5-CH, 8-CH, 9-CH **132a**, 4-CH, 5-CH, 8-CH, 9-CH **132b**), 4.30–4.34 (m, 2H, 1-CH **132a**, 1-CH **132b**), 4.88 (dd, 1H, ³J = 1.4, 4.2 Hz, 12-CH **132b**), 4.95 (dd, 1H, ³J = 1.4, 4.6 Hz, 12-CH **132a**).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

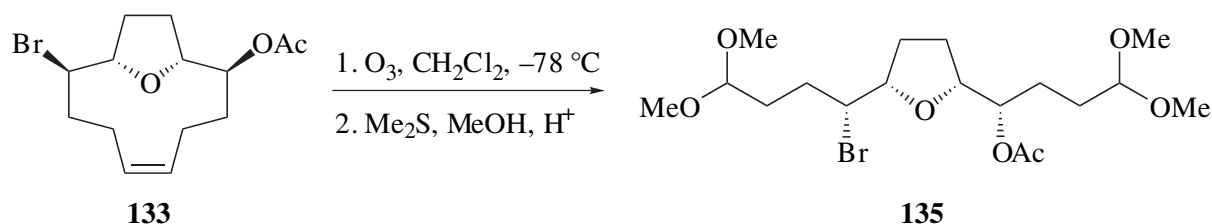
δ [ppm] 25.2, 26.9, 27.6, 27.6, 29.6, 30.1, 30.2, 30.3, 30.5, 30.6, 31.9, 32.8 (12t, 2-C, 3-C, 6-C, 7-C, 10-C, 11-C **132a**, 2-C, 3-C, 6-C, 7-C, 10-C, 11-C **132b**), 52.4, 52.5 (2q, 14-C **132a**, 14-C **132b**), 52.9, 53.0 (2q, 15-C **132a**, 15-C **132b**) 54.4, 54.5 (2q, 13-C **132a**, 13-C **132b**), 59.3 (2d, 4-C **132a**, 4-C **132b**), 79.8, 81.8, 82.1, 82.3, 83.3 (6d, 5-C, 8-C, 9-C **132a**, 5-C, 8-C, 9-C **132a**), 103.9 (2d, 1-C **132a**, 1-C **132b**), 105.2, 105.3 (2d, 12-C **132a**, 12-C **132b**).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%): 305/303 (7/8) [M⁺ –CH₃OH –CH₃O], 267/265 (4/3) [M⁺ –C₅H₉O₂], 235/233 (14/12) [267/265 –CH₃OH], 153 (22) [235/233 –HBr], 149 (15), 121 (15) [153 –CH₃OH], 101 (100) [C₅H₉O₂⁺], 75 (95) [(CH₃O)₂CH⁺], 71 (85).

5.3.1.4 *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-9-Acetoxy-4-brom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxy-dodecan



In Analogie zur Darstellung von **131** (siehe S. 129) werden 0.29 g (0.91 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**133**) in 50 ml Dichlormethan bei –78 °C ozonolysiert und die Reaktion durch Zugabe von methanolischer Salzsäure-Lösung und Dimethylsulfid reaktiv aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy/EE 4:1) erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.17 g (0.39 mmol, 42 %)

Rf.: 0.28 (Cy/EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 599.09 MHz):

δ [ppm] 1.54–2.10 (m, 12H, 2-CH₂,
3-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂,
10-CH₂, 11-CH₂), 2.04

(s, 3H, 18-CH₃), 3.28, 3.29, 3.29, 3.30 (4s, 12H, 13-CH₃, 14-CH₃, 15-CH₃,
16-CH₃), 3.85–3.89 (m, 1H, 4-CH), 3.90–3.96 (m, 2H, 5-CH, 8-CH), 4.32–4.37 (m,
2H, 1-CH, 12-CH), 4.93–4.96 (m, 1H, 9-CH).

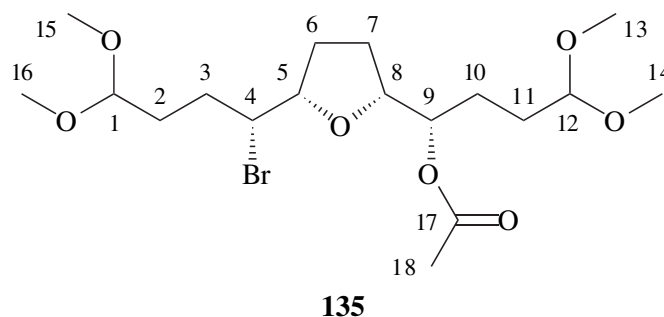
¹³C-NMR (CDCl₃, 150.66 MHz):

δ [ppm] 21.1 (q, 18-C), 25.9, 26.6, 28.3, 29.4, 30.2, 30.3 (6t, 2-C, 3-C, 6-C, 7-C, 10-C,
11-C), 52.4, 52.6, 52.9, 53.0 (4q, 13-C, 14-C, 15-C, 16-C), 58.9 (d, 4-C), 73.9 (d,
9-C), 81.0, 82.1 (2d, 5-C, 8-C), 103.8, 104.1 (2d, 1-C, 12-C), 170.5 (s, 17-C).

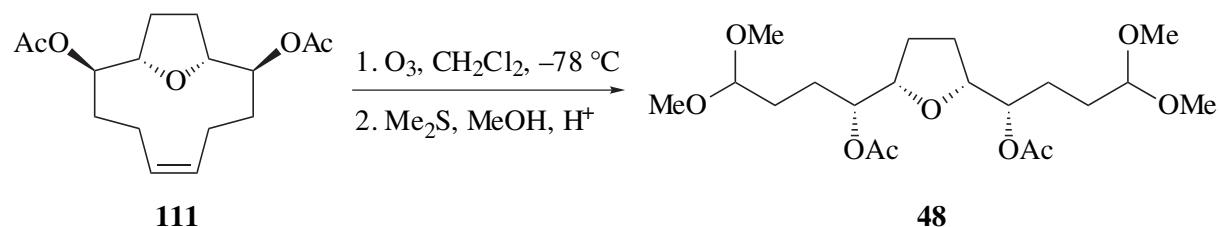
Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%): 379/377 (2/1) [M⁺ –CH₃OH –CH₃O], 153 (20) [M⁺ –CH₃OH –HOAc –CHBr(CH₂)₂CH(OCH₃)₂], 121 (15) [153 –CH₃OH], 75 (100) [(CH₃O)₂CH⁺], 71 (77), 43 (42) [CH₃CO⁺].



5.3.1.5 *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan



In Analogie zur Darstellung von **131** (siehe S. 129) werden 0.10 g (0.35 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**111**) in 50 ml Dichlormethan bei –78 °C ozonolysiert und die Reaktion durch Zugabe von methanolischer Salzsäure

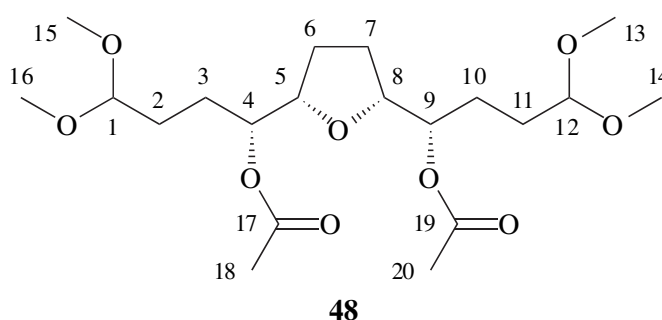
und Dimethylsulfid reduktiv aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy/EE 1:1) erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.07 g (0.17 mmol, 49 %)

Rf.: 0.25 (Cy/EE 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.40–1.58, 1.59–1.68,
1.72–1.84 (m, 12H, 2-CH₂,
3-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂,
10-CH₂, 11-CH₂), 1.95 (s, 6H, 18-CH₃, 20-CH₃), 3.18 (s, 6H, 13-CH₃, 15-CH₃),
3.19 (s, 6H, 14-CH₃, 16-CH₃), 3.75–3.85 (m, 2H, 4-CH, 9-CH), 4.20–4.27 (m, 2H,
1-CH, 12-CH), 4.70–4.90 (m, 2H, 5-CH, 8-CH).



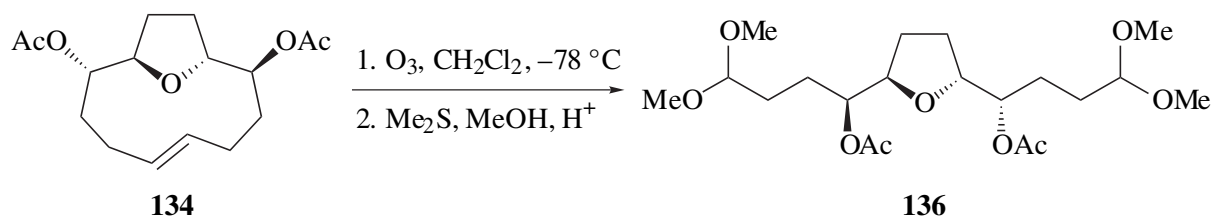
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 21.0 (2q, 18-C, 20-C), 25.9 (2t, 3-C, 10-C), 26.8 (2t, 6-C, 7-C), 28.4 (2t, 2-C, 11-C),
52.6 (2q, 13-C, 15-C), 53.0 (2q, 14-C, 16-C), 74.2 (2d, 5-C, 8-C), 80.4 (2d, 4-C,
9-C), 104.2 (2d, 1-C, 12-C), 170.4 (2s, 17-C, 19-C).

MS (70eV):

m/z (%): 357 (4) [M⁺ -CH₃OH -CH₃O], 314 (1) [357 -COCH₃], 213 (8), 153 (30) [M⁺
-CH₃OH -HOAc -CHOAc(CH₂)₂CH(OCH₃)₂], 121 (10) [153 -CH₃OH], 75
(100) [(CH₃O)₂CH⁺], 71 (75), 43 (34) [CH₃CO⁺].

5.3.1.6 *rel*-(4*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-4,9-Diacetoxy-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan



In Analogie zur Darstellung von **131** (siehe S. 129) werden 95 mg (0.32 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,9-Diacetoxy-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en (**134**) in 50 ml Dichlormethan bei -78 °C ozonolysiert und die Reaktion durch Zugabe von methanolischer Salzsäure-

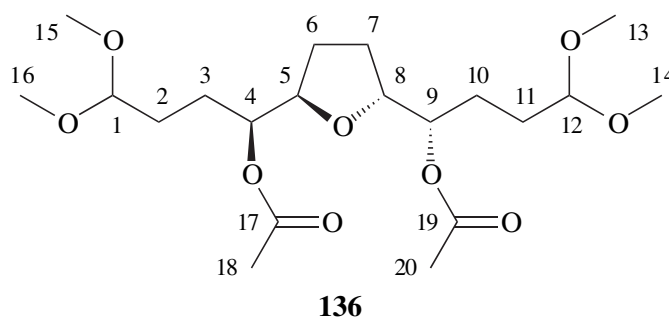
Lösung und Dimethylsulfid reduktiv aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cy/EE 1:1) erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 93 mg (0.22 mmol, 69 %)

Rf.: 0.46 (Cy/EE 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.43–1.80, (m, 10H, 2-CH₂, 3-CH₂, 6-CH, 7-CH, 10-CH₂, 11-CH₂), 1.93–2.05 (m, 2H, 6'-CH, 7'-CH), 2.05 (s, 6H, 18-CH₃, 20-CH₃), 3.30 (s, 6H, 13-CH₃, 15-CH₃), 3.31 (s, 6H, 14-CH₃, 16-CH₃), 3.92–4.00 (m, 2H, 4-CH, 9-CH), 4.30–4.37 (m, 2H, 1-CH, 12-CH), 4.84–4.94 (m, 2H, 5-CH, 8-CH).



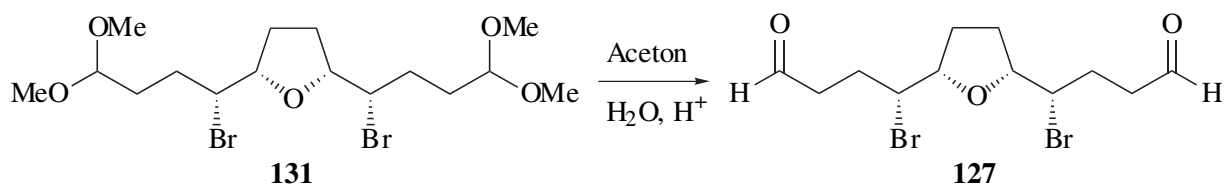
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 21.0 (2q, 18-C, 20-C), 25.9 (2t, 3-C, 10-C), 27.5 (2t, 6-C, 7-C), 28.3 (2t, 2-C, 11-C), 52.6 (2q, 13-C, 15-C), 53.0 (2q, 14-C, 16-C), 74.7 (2d, 5-C, 8-C), 80.4 (2d, 4-C, 9-C), 104.2 (2d, 1-C, 12-C), 170.4 (2s, 17-C, 19-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (70eV):

m/z (%): 357 (5) [M⁺ –CH₃OH –CH₃O], 314 (1) [357 –COCH₃], 297 (4) [357 –HOAc], 296 (5) [M⁺ –CH₃OH –CH₃OH –HOAc], 213 (12), 153 (40) [M⁺ –CH₃OH –HOAc –CHOAc(CH₂)₂CH(OCH₃)₂], 75 (100) [(CH₃O)₂CH⁺], 71 (100), 43 (50) [CH₃CO⁺].

5.3.1.7 *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxydodecandial

0.197 g (0.426 mmol) *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-1,1,12,12-tetramethoxydodecan (**131**) werden in 5 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 10 ml 2N Salzsäure 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man gibt auf 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit je 50 ml *tert*-Butylmethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

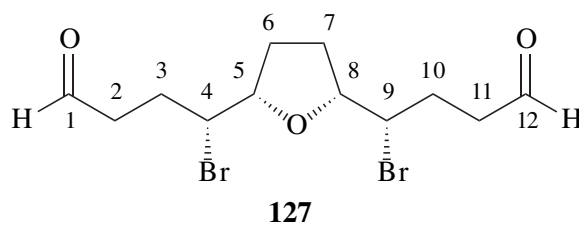
Ausbeute: 0.197 g (0.384 mmol, 90 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 360.14 MHz):

δ [ppm] 1.83–1.98 (m, 4H, 6-CH₂, 7-CH₂),

2.00–2.15 (m, 2H, 3-CH, 10-CH),

2.40 (dddd, 2H, *J* = 2.9, 6.7, 8.3, 15.1 Hz, 3'-CH, 10'-CH), 2.55–2.78 (m, 4H, 2-CH₂, 11-CH₂), 3.88 (ddd, 2H, ³*J* = 2.8, 7.5, 10.0 Hz, 4-CH, 9-CH), 3.97–4.05 (m, 2H, 5-CH, 8-CH), 9.75 (s, 2H, 1-CH, 12-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 90.57 MHz):

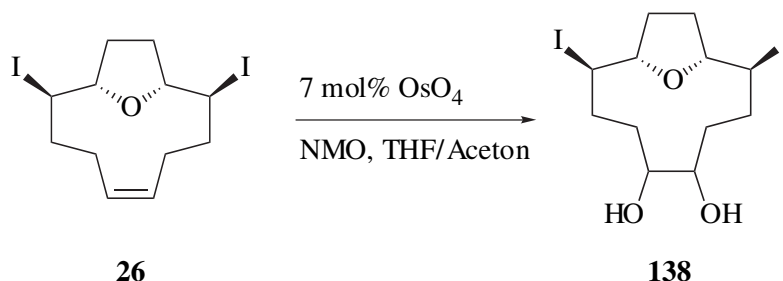
δ [ppm] 27.6 (2t, 6-C, 7-C), 29.7 (2t, 3-C, 10-C), 41.6 (2t, 2-C, 11-C), 57.8 (2d, 4-C, 9-C), 83.0 (2d, 5-C, 8-C), 201.0 (2d, 1-C, 12-C).

MS (70eV):

m/z (%): 291/289 (1/1) [M⁺-Br], 290/288 (0.5/0.5) [M⁺-HBr], 221/219 (90/100) [M⁺-CHBr(CH₂)₂CHO], 139 (70) [221/219-HBr], 121 (40) [139-H₂O].

5.3.2 Bishydroxylierung der Diiod- und Iodacetoxysubstituierten 13-Oxabicyclo[8.2.1]tridecene

5.3.2.1 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecan-5,6-diol



255 mg (0.59 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**26**) werden in 6 ml THF/Aceton (1:1) gelöst und mit 4 ml einer 60%igen, wässrigen *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Lösung und 2 ml einer 1%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*-Butanol versetzt. Die Emulsion wird 7 d stark gerührt, sodass sich die zwei Phasen gut durchmischen. Während dieser Zeit fällt das Produkt als farbloser Niederschlag aus.

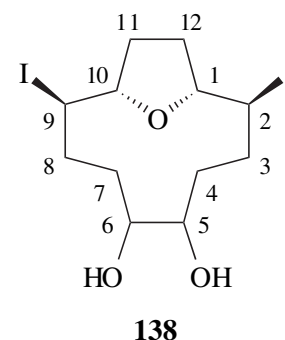
Nun gibt man die Reaktionsmischung auf 60 ml halbgesättigte Natriumsulfit-Lösung und setzt 400 ml Ethylacetat zu, sodass sich der Feststoff löst. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit 200 ml und einmal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Zur Reinigung des Produktes wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 185 mg (0.40 mmol, 67 %)

Schmp.: 177 °C (Methanol)

¹H-NMR (CDCl₃, 360.14 MHz):

δ [ppm] 0.30–0.43, 1.09–1.41, 1.60–1.68 (m, 12H, 3-CH₂, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.75–2.85 (m, 2H, 5-OH, 6-OH), 3.24–3.32 (m, 2H, 5-CH, 6-CH), 3.38–3.48 (m, 2H, 2-CH, 9-CH), 3.60–3.70 (m, 2H, 1-CH, 10-CH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.57 MHz):

δ [ppm] 37.3 (br, 2t, 4-C, 7-C), 37.5 (2t, 11-C, 12-C), 41.1 (2t, 3-C, 8-C), 43.6 (2t, 2-C, 9-C),
77.3 (br, 2d, 5-C, 6-C), 91.1 (2d, 1-C, 10-C).

MS (ESI-MS, ES+, 1.22 kV Kapillarspannung, 28 V Konusspannung, MeOH/ CHCl_3):

m/z (%): 489 (100) [$\text{M}+\text{Na}^+$], 467 (10) [$\text{M}+\text{H}^+$].

MS (70eV):

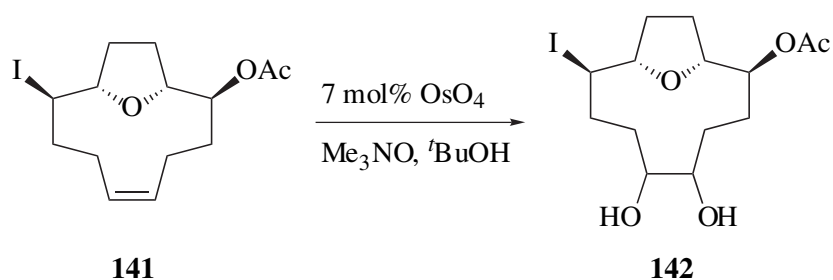
m/z (%): 339 (3) [M^+-I], 321 (22) [$339-\text{H}_2\text{O}$], 303 (5) [$321-\text{H}_2\text{O}$], 267 (10), 211 (5) [$339-\text{HI}$], 193 (30) [$321-\text{HI}$], 175 (90) [$193-\text{H}_2\text{O}$], 157 (45) [$175-\text{H}_2\text{O}$], 133 (60), 131 (50), 79 (80), 67 (100), 41 (80).

Durch Rühren in salzsaurem Aceton kann das Dimethylacetal quantitativ dargestellt werden, dessen Massenspektrum hier ebenfalls zur Struktursicherung aufgeführt ist.

MS (70eV) des Dimethylacetals:

m/z (%): 491 (80) [M^+-CH_3], 449 (10) [$\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$], 431 (20) [$\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$], 321 (12) [$449-\text{HI}$], 237 (15), 193 (12) [$449-\text{HI}$], 175 (20) [$193-\text{H}_2\text{O}$], 67 (70), 43 (100).

5.3.2.2 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridecan-5,6-diol



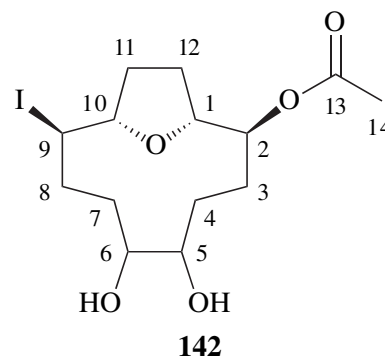
Zu einer Lösung von 0.20 g (0.55 mmol) *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2-Acetoxy-9-iod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en (**141**) und 0.31 g (2.75 mmol) Trimethylamin-*N*-oxid Dihydrat in 10 ml *tert*-Butanol wird 1 ml einer 1%igen Osmiumtetroxidlösung in *tert*-Butanol gegeben und die Reaktionslösung 20 h bei RT gerührt. Nun gibt man das Reaktionsgemisch auf 5%ige Natriumsulfit-Lösung und extrahiert die wässrige Phase fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat als Laufmittel gereinigt und **142** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.14 g (0.35 mmol, 64 %)

Schmp.: 138 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.15–1.36, 1.50–2.40 (m, 12H, 3-CH₂, 4-CH₂, 7-CH₂, 8-CH₂, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.00 (s, 3H, 14-CH₃), 3.30–3.75 (m, 4H, 5-CH, 6-CH, 5-OH, 6-OH), 4.01 (dt, 1H, ³J = 6.2, 6.2 Hz, 1-CH), 4.18–4.40 (m, 2H, 9-CH, 10-CH), 4.66–4.80 (m, 1H, 2-CH).



¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75.48 MHz):

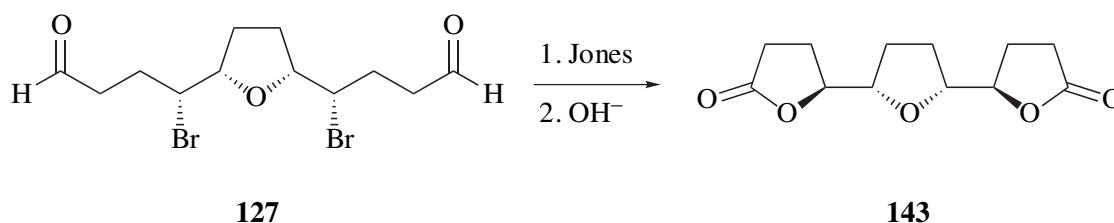
δ [ppm] 21.0 (q, 14-C), 25.7, 27.5, 27.6, 31.4, 32.6, 36.6 (6t, 3-C, 4-C, 7-C, 8-C, 11-C, 12-C), 38.8 (d, 9-C), 70.7 (br, d, 6-C), 72.9 (d, 2-C), 74.0 (d, 5-C), 83.6 (d, 1-C), 85.3 (d, 10-C), 170.0 (s, 13-C).

MS (70eV):

m/z (%): 380 (1) [M⁺-H₂O], 337 (5) [380-C₂H₃O], 320 (4) [380-CH₃COOH], 295 (5), 253 (30) [380-I], 211 (15), 193 (40) [253-CH₃COOH], 175 (30) [193-H₂O], 43 (100) [C₂H₃O⁺].

5.4 Halogensubstitution

5.4.1 *rel*-(2*S*,2'*S*,5'*R*,2''*R*)-Dodecahydro-5,5''-dioxo-[2,2';5',2'']terfuran



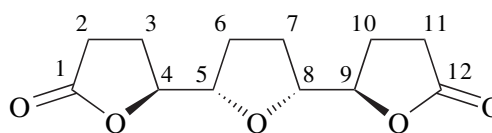
Zu einer Lösung von 0.19 g (0.52 mmol) kurz zuvor dargestelltem *rel*-(4*R*,5*S*,8*R*,9*S*)-4,9-Dibrom-5,8-epoxy-dodecandial (**127**) in 10 ml Aceton wird bei 0 °C 1 ml Jones-Reagenz (bestehend aus 26 g Chrom(VI)-oxid, 23 ml konz. Schwefelsäure und 77 ml Wasser)

zugetropft. Nach 30 min Rühren werden 2 ml Isopropanol und nach weiteren 30 min 10 ml Wasser zugegeben. Nachdem sich der im Zuge der Oxidation gebildete Niederschlag aufgelöst hat, gibt man die Reaktionslösung auf 50 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase weitere zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt und der Rückstand erneut in Ethylacetat aufgenommen. Man gibt 10%ige Kaliumcarbonat-Lösung zu und rührt 20 h bei RT, wobei auf eine starke Durchmischung der Phasen zu achten ist. Nun säuert man mit 2N Salzsäure an, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase weitere zweimal mit je 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EE/Cy 3:1) erhält man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 0.10 g (0.42 mmol, 80 %)

Rf.: 0.20 (EE/Cy 3:1)

Schmp.: 97 °C



143

¹H-NMR (CDCl₃, 599.08 MHz):

δ [ppm] 1.85–1.95 (m, 2H, 6-CH, 7-CH),

1.97–2.05 (m, 2H, 6'-CH, 7'-CH), 2.09 (dddd, 2H, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.4, 7.6, 10.0 Hz, 3-CH, 10-CH), 2.26 (dddd, 2H, ²J = 12.9 Hz, ³J = 5.7, 7.5, 12.9, 10.0 Hz, 3'-CH, 10'-CH), 2.48 (ddd, 2H, ³J = 7.8, 9.9, 17.7 Hz, 2-CH, 11-CH), 2.63 (ddd, 2H, ³J = 6.0, 10.2, 18.0 Hz, 2'-CH, 11'-CH), 4.04–4.08 (m, 2H, 5-CH, 8-CH), 4.43 (ddd, 2H, ³J = 4.6, 6.4, 7.6 Hz, 4-CH, 9-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 24.2 (2t, 3-C, 10-C), 27.3 (2t, 6-C, 7-C), 28.3 (2t, 2-C, 11-C), 81.4 (2d, 5-C, 8-C), 81.6 (2d, 4-C, 9-C), 177.2 (2s, 1-C, 12-C).

MS (70eV):

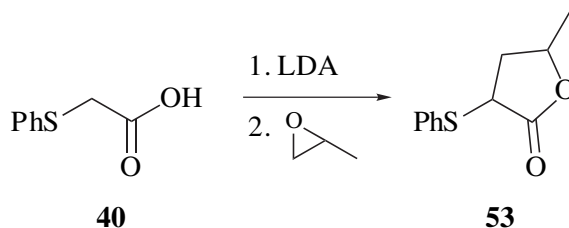
m/z (%): 222 (1) [M⁺-H₂O], 155 (95) [M⁺-C₄H₅O₂], 137 (50) [155-H₂O], 127 (25) [155-CO], 111 (100) [155-CO₂], 85 (35) [C₄H₅O₂⁺], 83 (22), 81 (30).

MS (ESI-MS, ES⁺, 1.31 kV Kapillarspannung, 35 V Konusspannung, CH₃OH/CHCl₃):

m/z (%): 263 (100) [M+Na⁺], 258 (50) [M+NH₄⁺], 241 (45) [M+H⁺].

5.5 Versuche zur Synthese von (5*S*,2'*S*)-3-(2',3'-Epoxypropyl)-5-methyl-5*H*-furan-2-on

5.5.1 2-Phenylthio- γ -valerolacton



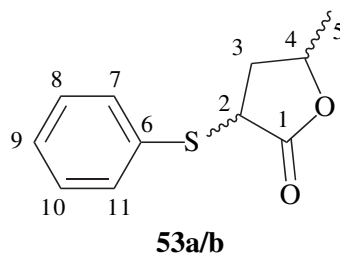
Unter Argon werden 3.85 ml (27.5 mmol) Diisopropylamin in 40 ml abs. THF gelöst, bei 0 °C mit 17.2 ml (27.5 mmol) einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt und die Reaktionslösung 15 min gerührt. Bei –78 °C wird nun eine Lösung von 2.10 g (12.5 mmol) Phenylthioessigsäure (**40**) in 10 ml abs. THF zugetropft, 1 h gerührt und dann 0.87 g (15.0 mmol) Propenoxid zugegeben. Anschließend lässt man die Reaktionslösung unter Rühren langsam über Nacht auf RT erwärmen.

Nun gibt man 20 ml 6 M Salzsäure-Lösung und 50 ml Diethylether hinzu, trennt die organische Phase ab und extrahiert weitere zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Anschließend wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 6:1) gereinigt, wobei ein 53:47-Gemisch (GC) von zwei Diastereomeren **53a** und **53b** als farblose Flüssigkeit erhalten wird.^{94,95}

Ausbeute: 2.06 g (9.90 mmol, 79 %) (Lit.⁹⁵ 99 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.31 (d, 3H, ³*J* = 6.0 Hz, 5-CH₃ **53a**), 3.34 (d, 3H, ³*J* = 6.3 Hz, 5-CH₃ **53b**), 1.81 (ddd, 1H, *J* = 8.9, 10.7, 13.1 Hz, 3-CH **53a**), 2.10–2.29 (m, 1H, 3-CH **53b**), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 6.4, 13.6 Hz, 3'-CH **53b**), 2.72 (ddd, 1H, *J* = 5.9, 9.1, 13.0 Hz, 3'-CH **53a**), 3.90 (dd, 1H, ³*J* = 4.1, 8.3 Hz, 2-CH **53b**), 3.97 (dd, 1H, ³*J* = 9.0, 10.5 Hz, 2-CH **53a**), 4.44–4.60 (m, 2H, 4-CH **53a**, **53b**), 7.25–7.40, 7.48–7.58 (m, 10H, arom. CH **53a**, **53b**).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz):

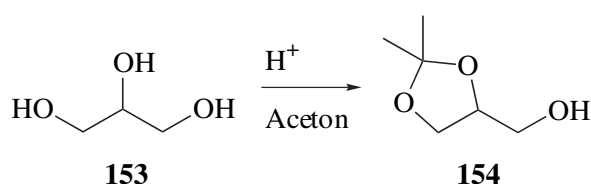
δ [ppm] 174.5, 174.4 (2s, 1-C **53a**, **53b**), 133.2, 132.9 (4d, 8-C **53a**, **53b**, 10-C **53a**, **53b**), 132.2, 131.9 (2s, 6-C **53a**, **53b**), 129.1, 129.0 (2d, 7-C **53a**, **53b**, 11-C **53a**, **53b**), 128.5, 128.2 (2d, 9-C **53a**, **53b**), 75.3, 74.7 (2d, 4-C **53a**, **53b**), 46.2, 45.3 (2d, 2-C **53a**, **53b**), 37.9, 37.8 (2t, 3-C **53a**, **53b**), 20.8, 20.6 (2q, 5-C **53a**, **53b**).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 208 (100) [M^+], 164 (30) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 149 (45) [$164 - \text{CH}_3$], 135 (40), 110 (65) [PhSH], 109 (45) [PhS], 77 (20) [C_6H_5^+], 65 (40) [C_5H_5^+], 55 (100) [C_3H_3^+], 51 (30) [C_4H_3^+], 39 (50) [C_3H_3^+].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur^{94,95} überein.

5.5.2 1,2-*O*,*O'*-Isopropylidenglycerin



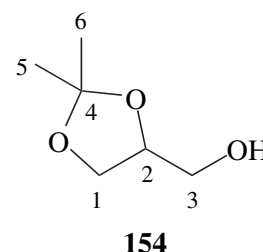
135.40 g (1.47 mol) Glycerin (**153**) und 250 ml Aceton werden unter starkem Rühren mit 1 ml konz. Salzsäure versetzt und anschließend 1 h bei RT mit einem großen Rührmagneten intensiv gerührt, sodass sich die beiden Phasen möglichst stark vermischen. Dann wird mit festem NaHCO_3 neutralisiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Die Reaktionslösung über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 92.15 g (0.70 mol, 47 %)

Sdp.: 81 °C bei 10 mbar (Lit.¹¹³ 76 °C bei 6.5 Torr)

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.34 (s, 3H, 5- CH_3), 1.35 (s, 3H, 6- CH_3), 3.50–3.64 (m, 2H, 3- CH_2), 3.68–3.78 (m, 2H, 1-CH, 3-OH), 4.01 (dd, 1H, $J = 6.3, 8.1$ Hz, 1'-CH), 4.10–4.20 (m, 1H, 2-CH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 75.47 MHz):

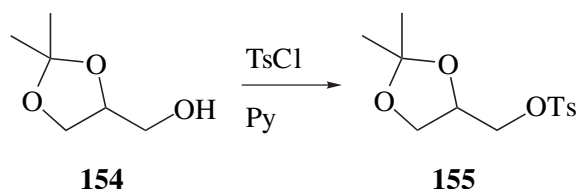
δ [ppm] 25.7, 27.1 (2q, 5-C, 6-C), 63.7 (t, 3-C), 67.1 (t, 1-C), 77.4 (d, 2-C), 109.4 (d, 4-C).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 131 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 118 (7), 117 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 115 (2) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 83 (5), 73 (10), 72 (17), 61 (20), 59 (22), 57 (25), 43 (75).

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur¹¹⁴ überein.

5.5.3 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin



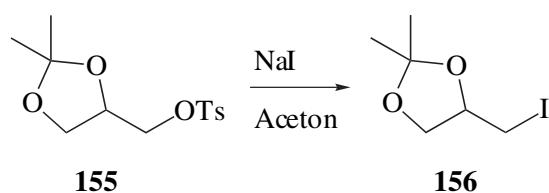
Eine Lösung von 13.59 g (103.0 mmol) 1,2-*O,O'*-Isopropylidenglycerin (**154**) in 75 ml Pyridin wird bei 0 °C portionsweise mit 19.63 g (103.0 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und dann 16 h bei 0 °C stehengelassen. Nach Zugabe von 400 ml Diethylether wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und noch zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Nun werden die vereinigten organischen Phasen zügig mehrmals mit je 50 ml 2N Salzsäure gewaschen, bis die wässrige Phase sauer bleibt. Anschließend wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert, trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab und erhält einen farblosen Feststoff.^{114,99}

Ausbeute: 27.01 g (99.3 mmol, 96 %) (Lit.⁹⁹ 91 %)

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 271 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 155 (90), [$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$], 101 (90), [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$], 91 (95) [C_7H_7^+], 43 (65).

5.5.4 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol



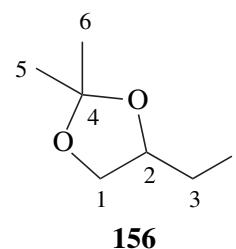
27.01 g (99.3 mmol) 1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin (**155**) werden in 200 ml Aceton gelöst und mit 29.77 g (198.6 mmol) Natriumiodid 16 h unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert, wäscht das Filtrat noch dreimal mit je 100 ml *tert*-Butylmethylether, vereinigt die organischen Phasen, filtriert erneut und trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab. Man nimmt in *tert*-Butylmethylether auf, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und reinigt anschließend durch fraktionierte Destillation über eine Vigreux-Kolonne.^{100,115}

Ausbeute: 17.79 g (73.5 mmol, 74 %) (Lit.¹⁰⁰ 90 %)

Sdp.: 52–54 °C bei 1.3 mbar (Lit.¹¹⁵ 68–69 °C bei 6 Torr)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.35 (s, 3H, 5-CH₃), 1.45 (s, 3H, 6-CH₃), 3.14 (dd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ²J = 9.6 Hz, 3-CH), 3.25 (dd, 1H, ³J = 4.4 Hz, ²J = 10.0 Hz, 3'-CH), 3.78 (dd, 1H, ³J = 5.0 Hz, ²J = 8.6 Hz, 1-CH), 4.14 (dd, 1H, ³J = 6.4 Hz, ²J = 8.8 Hz, 1'-CH), 4.20–4.30 (m, 1H, 2-CH).



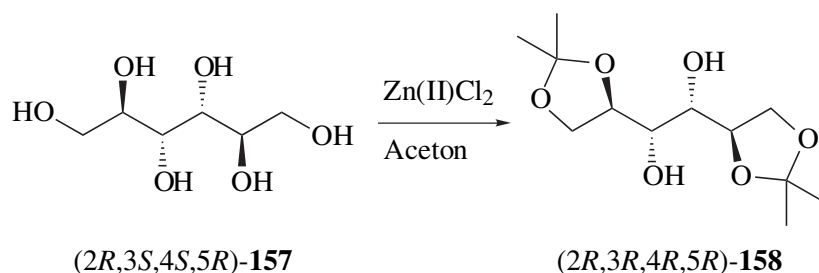
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 6.5 (t, 3-C), 25.5 (q, 6-C), 27.0 (q, 5-C), 69.5 (t, 1-C), 75.6 (d, 2-C), 110.4 (s, 4-C).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 242 (1) [M⁺], 227 (80) [M⁺-CH₃], 43 (100) [C₃H₇].

5.5.5 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2;5,6-Di-*O*-isopropylidenmannit



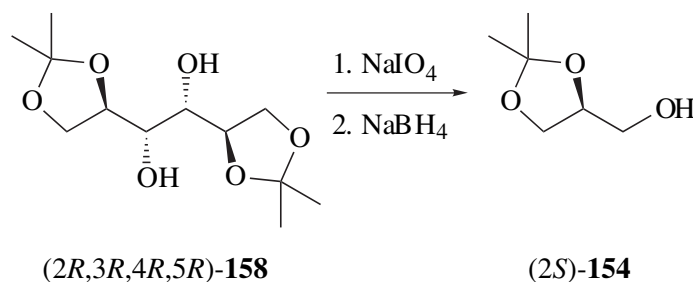
62.5 g (0.46 mol) wasserfreies Zink(II)-Chlorid werden in 375 ml Aceton gelöst und mit 45.5 g (0.25 mol) *D*-Mannit ((*2R,3S,4S,5R*)-**157**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT mit einem starken Rührer gerührt. Nun gibt man 125 ml Dichlormethan und 125 ml ges. Natriumchlorid-Lösung zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert weitere dreimal mit je 125 ml Dichlormethan. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 250 ml 5%iger Ammoniak-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat, trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab und erhält so das Produkt als einen farblosen Feststoff.^{101,114}

Ausbeute: 25.64 g (0.13 mol, 52 %) (Lit.¹⁰¹ 63 %)

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 247 (20) [$M^+ - \text{CH}_3$], 229 (15) [$247 - \text{H}_2\text{O}$], 189 (30), 101 (100) [$(\text{CH}_3)_2\text{COCH}_2\text{CHO}^+$], 59 (68) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$], 43 (92) [C_3H_7^+].

5.5.6 (2*S*)-1,2-*O,O'*-Isopropylidenglycerin



6.42 g (30.0 mmol) Natriumperiodat werden in 75 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und tropfenweise über 30 min mit einer Lösung von 5.24 g (22.4 mmol) (*2R,3R,4R,5R*)-1,2;5,6-Di-*O*-isopropylidenmannit ((*2R,3R,4R,5R*)-**158**) in 30 ml Methanol versetzt. Es werden weitere 15 ml Methanol zugegeben und die Suspension 1.5 h bei RT ge-

rührt. Nun werden portionsweise 2.28 g (60.3 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und 15 min gerührt. Es werden 50 ml Cyclohexan und ges. Natriumchlorid-Lösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 150 ml Diethylether und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation über eine Claisenbrücke gereinigt.^{114,116,102}

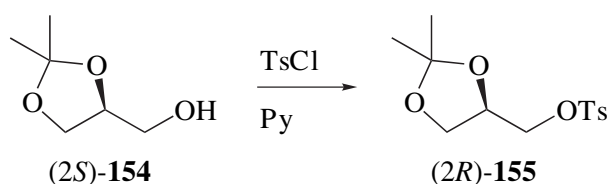
Ausbeute: 2.19 g (16.6 mmol, 37 %) (Lit.¹⁰² 44 %)

Sdp.: 68 °C bei 3.5 mbar (Lit.¹¹³ 76 °C bei 6.5 Torr)

Enantiomerenüberschuss: > 98 % ee (90 °C)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein (siehe 5.5.2, S. 141).

5.5.7 (2*R*)-1,2-*O,O'*-Isopropyliden-3-*O''*-tosylglycerin

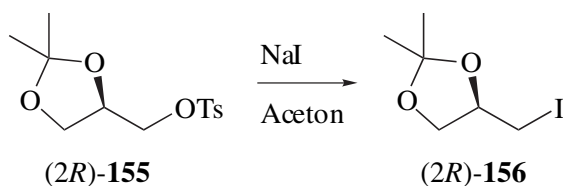


Analog der Vorschrift zur Darstellung der racemischen Verbindung werden hier 1.72 g (13.0 mmol) (2*S*)-1,2-*O,O'*-Isopropylidenglycerin ((2*S*)-**154**) in Pyridin als Lösungsmittel bei 0 °C mit 2.67 g (14.0 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt.^{99,114}

Ausbeute: 3.61 g (13.0 mmol, > 99 %) (Lit.⁹⁹ 91 %)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein (siehe 5.5.3, S. 142).

5.5.8 (2R)-1,2-O,O'-Isopropyliden-3-iodpropan-1,2-diol



Analog der Vorschrift zur Darstellung der racemischen Verbindung werden 3.61 g (13.0 mmol) (2R)-1,2-O,O'-Isopropyliden-3-O''-tosylglycerin ((2R)-155) mit 3.37 g (22.5 mmol) Natriumiodid in 100 ml Aceton 24 h unter Rückfluss erhitzt und nach Aufarbeitung das erhaltene Produkt zur Reinigung über eine kurze Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert.¹⁰⁰

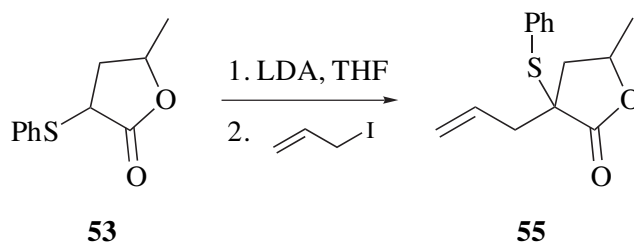
Ausbeute: 1.39 g (5.74 mmol, 44 %) (Lit.¹⁰⁰ 90 %)

Sdp.: 50–53 °C bei 1.0 mbar (Lit.¹¹⁵ 68–69 °C bei 6 Torr)

Enantiomerenüberschuss: > 98 % ee (100 °C)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein (siehe 5.5.4, S. 143).

5.5.9 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton



Unter Argon werden 0.50 g (5.00 mmol) Diisopropylamin in 20 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 3.1 ml einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan (4.96 mmol) versetzt. Man rührt 30 min bei 0 °C und gibt dann 0.97 g (4.66 mmol) 2-Phenylthio- γ -valerolacton (**53**) gelöst in 20 ml abs. THF hinzu. Nach 1 h Rühren bei 0 °C gibt man 0.84 g (5.00 mmol) Allyliodid hinzu und rührt weitere 2 h bei 0 °C.

Man lässt auf RT erwärmen und gibt die Reaktionslösung auf 2 N Salzsäure. Nach 15 min wird die wässrige Phase abgetrennt und noch viermal mit 50 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an

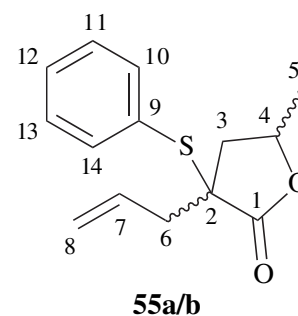
Kieselgel (Cy/EE 12:1) gereinigt. Man erhält ein 88:12-Gemisch (GC) der Diastereomere **55a** und **55b**.

Ausbeute: 0.92 g (3.71 mmol, 80 %) eines farblosen Öls

Rf.: 0.25 (**55a**) bzw. 0.31 (**55b**) (Cy/EE 8:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.14 (d, 3H, $^3J = 6.3$ Hz, 5-CH₃ **55a**), 1.29 (d, 3H, $^3J = 6.4$ Hz, 5-CH₃ **55b**), 1.85 (dd, 1H, $^3J = 6.5$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz, 3-CH **55a**), 2.00 (dd, 1H, $^3J = 9.6$ Hz, $^2J = 13.5$ Hz, 3-CH **55b**), 2.20 (dd, 1H, $^3J = 5.6$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz, 3'-CH **55b**), 2.38–2.58 (m, 4H, 6-CH₂ **55a**, 6-CH₂ **55b**), 2.51 (dd, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz, 3'-CH **55a**), 4.38 (ddq, 1H, $^3J = 6.5$, 7.6, 6.5 Hz, 4-CH **55a**), 4.45–4.60 (m, 1H, 4-CH **55b**), 5.02–5.22 (m, 4H, 8-CH₂ **55a**, 8-CH₂ **55b**), 5.61–5.81 (m, 2H, 7-CH **55a**, 7-CH **55b**), 7.24–7.40 (m, 6H, 10-CH, 12-CH, 14-CH **55a**, 10-CH, 12-CH, 14-CH **55b**), 7.44–7.60 (m, 4H, 11-CH, 13-CH **55a**, 11-CH, 13-CH **55b**).



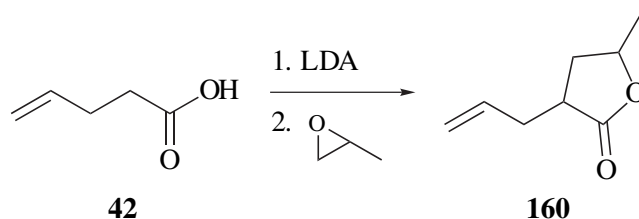
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.47 MHz):

δ [ppm] 21.0 (q, 5-C **55b**), 21.9 (q, 5-C **55a**), 39.8 (2t, 3-C **55a**, 3-C **55b**), 41.3 (t, 6-C **55a**), 42.1 (t, 6-C **55b**), 55.3 (s, 2-C **55b**), 55.5 (s, 2-C **55a**), 73.6 (d, 4-C **55a**), 74.0 (d, 4-C **55b**), 120.3 (t, 8-C **55b**), 120.7 (t, 8-C **55a**), 129.4 (4d, 10-C, 14-C **55a**, 10-C, 14-C **55b**), 129.6 (d, 9-C **55b**), 130.2 (d, 12-C **55a**), 130.5 (d, 12-C **55a**), 130.6 (d, 9-C **55a**), 132.2 (2d, 7-C **55a**), 132.7 (2d, 7-C **55b**), 137.3 (d, 11-C, 13-C **55a**), 137.6 (d, 11-C, 13-C **55b**), 175.3 (s, 1-C **55a**), 177.0 (s, 1-C **55a**).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 248 (60) [M⁺], 207 (100) [M⁺-CH₂CHCH₂], 189 (15), 163 (40), 136 (98), 135 (100), 110 (80) [PhSH⁺], 109 (55) [PhS⁺], 95 (60), 67 (60), 65 (50), 43 (65), 41 (56) [CH₂CHCH₂⁺], 39 (48).

5.5.10 2-Allyl- γ -valerolacton



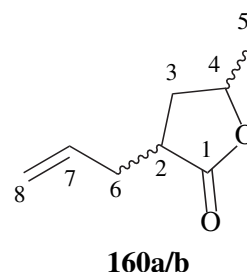
Unter Argon werden 5.10 g (50.0 mmol) Diisopropylamin in 150 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 31.3 ml (50.0 mmol) einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird eine Lösung aus 2.00 g (20.0 mmol) 4-Pentensäure in 20 ml abs. THF zugetropft und anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Nun gibt man tropfenweise 3.50 g (60.0 mmol) Propenoxid zu und lässt auf RT erwärmen. Nach 1 h werden 200 ml 10%ige Schwefelsäure zugegeben und die zweiphasige Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Nach Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat zur Neutralisation wird viermal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt. Man erhält ein 57:43-Gemisch (GC) der Diastereomere **160a** und **160b** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.11 g (15.1 mmol, 75 %)

Rf.: 0.33 (Cy/EE 4:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.30 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, 5-CH₃ **160b**), 1.34 (d, 3H, $^3J = 6.0$ Hz, 5-CH₃ **160a**), 1.47 (ddd, 1H, $J = 10.0, 12.4, 12.4$ Hz, 3-CH **160a**), 1.92 (ddd, 1H, $^3J = 3.8, 6.9$ Hz, $^2J = 9.8$ Hz, 3-CH **160b**), 2.07 (ddd, 1H, $^3J = 5.6, 5.6$ Hz, $^2J = 9.8$ Hz, 3'-CH **160b**), 2.12–2.26 (m, 2H, 6-CH **160a**, 6-CH **160b**), 2.35–2.43 (m, 1H, 3'-CH **160a**), 2.44–2.60 (m, 2H, 6'-CH **160a**, 6'-CH **160b**), 2.61–2.74 (m, 2H, 2-CH **160a**, 2-CH **160b**), 4.38–4.50 (m, 1H, 4-CH **160a**), 4.51–4.63 (m, 1H, 4-CH **160b**), 4.98–5.10 (m, 4H, 8-CH₂ **160a**, 8-CH₂ **160b**), 5.64–5.82 (m, 2H, 7-CH **160a**, 7-CH **160b**).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

δ [ppm] 20.8, 21.1 (2q, 5-C **160a**, 5-C **160b**), 34.1, 34.2, 34.6, 36.1 (4t, 3-C, 6-C **160a**, 3-C, 6-C **160b**), 38.9, 41.0 (2d, 2-C **160a**, 2-C **160b**), 74.9, 75.1 (2d, 4-C **160a**, 4-C

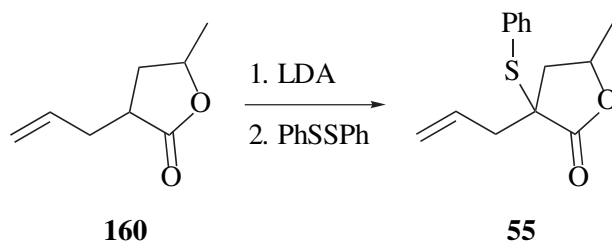
160b), 117.3, 117.6 (2t, 8-C **160a**, 8-C **160b**), 134.4, 134.5 (2d, 7-C **160a**, 7-C **160b**), 178.1, 178.6 (2s, 1-C **160a**, 1-C **160b**).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen $^1J_{C,H}$ und $^{2,3}J_{C,H}$).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 140 (6) [M^+], 125 (8) [$M^+ - CH_3$], 111 (5), 107 (10) [125-H₂O], 100 (15), 99 (25), 98 (30), 97 (28), 96 (40), 95 (20), 81 (100), 67 (70), 55 (75), 54 (60), 41 (65) [$CH_2CHCH_2^+$].

5.5.11 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton



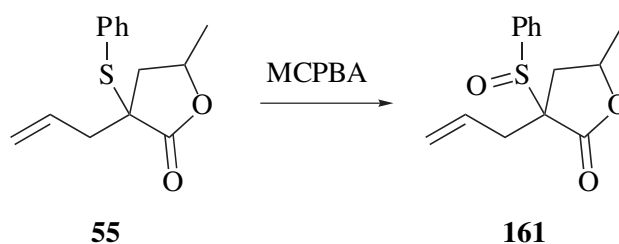
In Analogie zu einer Literaturvorschrift¹¹⁷ werden unter Argon 0.79 g (7.90 mmol) Diisopropylamin in 20 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 5.0 ml (7.90 mmol) einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C werden 0.79 g (5.61 mmol) 2-Allyl- γ -valerolacton (**160**) in 40 ml abs. THF zugegeben und weitere 20 min gerührt. Dann werden 1.78 g (8.30 mmol) festes Diphenyldisulfid zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt.

Nun werden 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 40 ml Wasser zugegeben und viermal mit 70 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Lösungsmittels im Unterdruck wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 8:1) gereinigt. Man erhält ein 6:94-Gemisch (GC) der Diastereomere **55a** und **55b** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.14 g (4.60 mmol, 82 %)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen im Abschnitt 5.5.9, S. 146 überein.

5.5.12 2-Allyl-2-phenylsulfinyl- γ -valerolacton



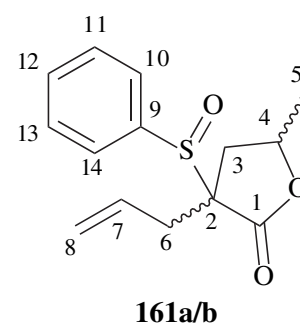
0.25 g (1.00 mmol) 2-Allyl-2-phenylthio- γ -valerolacton als 6:94-Gemisch der Diastereomere **55a** und **55b** werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 0.98 g (4.0 mmol) MCPBA versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT werden 40 ml einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat- und 40 ml einer 5%igen Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert weitere dreimal mit je 50 ml Diethylether und trocknet dann die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach Abtrennen des Lösungsmittels im Unterdruck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 8:1) gereinigt. Man erhält ein 6:94-Gemisch (GC) zweier Diastereomere **161a** und **161b**. Die Oxidation verläuft somit diastereoselektiv. Die Bildung von Stereoisomeren durch das neu hinzugekommene Chiralitätszentrum am Schwefel ist weder gaschromatographisch, noch NMR-spektroskopisch nachweisbar.

Ausbeute: 0.25 g (0.89 mmol, 95 %) einer farblosen Flüssigkeit

Rf.: 0.12 (**161a**) bzw. 0.20 (**161b**) (Cy/EE 8:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.32 (d, 3H, $^3J = 6.3$ Hz, 5- CH_3), 2.08 (dd, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, $^2J = 15.3$ Hz, 3-CH), 2.38–2.75 (m, 2H, 6- CH_2), 3.08 (dd, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, $^2J = 15.1$ Hz, 3'-CH), 4.77 (ddq, 1H, $^3J = 6.3$, 9.6, 6.3 Hz, 4-CH), 5.04–5.20 (m, 2H, 8- CH_2), 5.43 (dddd, 1H, $^3J = 5.9$, 8.6, 10.2, 16.8 Hz, 7-CH), 7.45–7.55 (m, 2H, 11-CH, 13-CH), 7.60–7.69 (m, 1H, 12-CH), 7.76–7.85 (m, 2H, 10-CH, 14-CH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz):

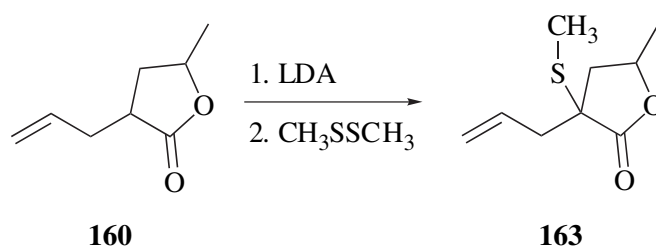
δ [ppm] 20.3 (q, 5-C), 33.4 (t, 3-C), 35.3 (t, 6-C), 72.3 (s, 2-C), 74.5 (d, 4-C), 121.1 (t, 8-C), 127.9 (2d, 10-C, 14-C), 128.4 (d, 12-C), 129.8 (2d, 11-C, 13-C), 133.3 (s, 9-C), 133.7 (d, 7-C), 169.6 (s, 1-C).

Die angegebenen NMR-spektroskopischen Daten beziehen sich auf das Hauptisomer **161b**.

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 280 (1) [M^+], 216 (12), 139 (70) [$M^+ - \text{PhSO}$], 104 (60), 95 (88), 93 (60), 77 (85) [C_6H_5^+], 67 (100), 55 (43), 51 (35) [C_4H_3^+], 43 (58), 41 (60) [$\text{CH}_2\text{CHCH}_2^+$].

5.5.13 2-Allyl-2-methylthio- γ -valerolacton



In Analogie zu einer Literaturvorschrift¹¹⁷ werden unter Argon zu einer Lösung von 0.28 g (2.8 mmol) Diisopropylamin in 20 ml abs. THF bei 0 °C 1.8 ml (2.8 mmol) einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan gegeben und nach 30 min Rühren bei 0 °C eine Lösung von 0.28 g (2.0 mmol) 2-Allyl- γ -valerolacton (**160**) in 20 ml abs. THF zugetropft. Nach weiteren 40 min bei 0 °C werden 0.28 g (3.0 mmol) Dimethyldisulfid schnell zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 2 h bei 0 °C gerührt.

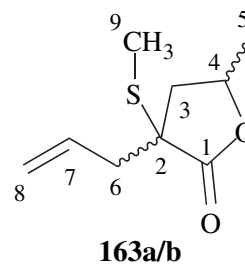
Nun gibt man 40 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 15 ml Wasser hinzu und extrahiert viermal mit 70 ml *tert*-Butylmethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml 10%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Als Rohprodukt erhält man ein 89:11-Gemisch **163a** zu **163b**, das säulenchromatographisch an Kieselgel (Cy/EE 20:1) gereinigt wird, wobei ein Teil des Hauptisomers diastereomerenrein mit > 98 % de (GC) erhalten werden kann.

Ausbeute: 0.28 g (1.51 mmol, 75 %) einer farblosen Flüssigkeit

Rf.: 0.42, 0.30 (Cy/EE 8:1)

¹H-NMR (CDCl_3 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.32 (d, 3H, $^3J = 6.0$ Hz, 5- CH_3), 1.93 (dd, 1H, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 13.5$ Hz, 3-CH), 2.01 (dd, 1H, $^3J = 5.6$ Hz, $^2J = 13.7$ Hz, 3'-CH), 2.08 (s, 3H, 9- CH_3), 2.42–2.62 (m, 2H,



6-CH₂), 4.68 (ddq, 1H, ³J = 6.0, 9.9, 6.0 Hz, 4-CH), 5.05–5.18 (m, 2H, 8-CH₂), 5.63–5.80 (m, 1H, 7-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.47 MHz):

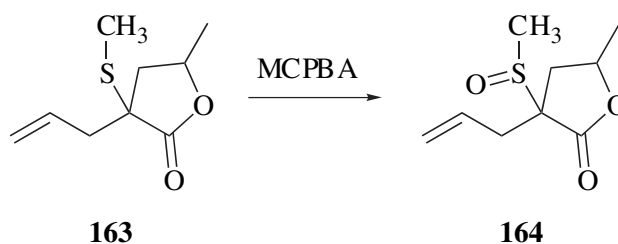
δ [ppm] 12.0 (q, 9-C), 20.8 (q, 5-C), 38.2 (t, 3-C), 42.7 (t, 6-C), 50.5 (s, 2-C), 74.2 (d, 4-C), 119.9 (t, 8-C), 132.5 (d, 7-C), 174.8 (s, 1-C).

Die angegebenen NMR-spektroskopischen Daten beziehen sich auf das Hauptisomer **163a**.

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 186 (35) [M⁺], 145 (90) [M⁺-CH₂CHCH₂], 140 (100) [M⁺-CH₃SH], 101 (55), 95 (20), 79 (17), 73 (35), 67 (25).

5.5.14 2-Allyl-2-methylsulfinyl-γ-valerolacton



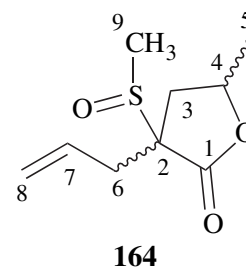
0.10 g (0.55 mmol) diastereomerenreines 2-Allyl-2-methylthio-γ-valerolacton (**163a**) werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 0.26 g (etwa 1.09 mmol) 70–75%iger *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung auf 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase weitere dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Anschließend wird durch Säulenfiltration an Kieselgel (Cy/EE 6:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit isoliert und enthält lediglich ein Diastereomer. Die Oxidation verläuft somit diastereoselektiv. Die Bildung von Stereoisomeren durch das neu hinzugekommene Chiralitätszentrum am Schwefel ist weder gaschromatographisch, noch NMR-spektroskopisch nachweisbar.

Ausbeute: 0.11 g (0.54 mmol, > 99 %)

Rf.: 0.34 (Cy/EE 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.35 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, 5-CH₃), 2.01 (dd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ²J = 15.0 Hz, 3-CH), 2.58 (dd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ²J = 13.6 Hz, 6-CH), 2.83 (dddd, 1H, ³J = 1.4, 1.4, 5.8 Hz, ²J = 13.6 Hz, 6'-CH), 2.96 (dd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ²J = 14.8 Hz, 3'-CH), 3.02 (s, 3H, 9-CH₃), 4.80 (ddq, 1H, ³J = 6.5, 9.0, 6.5 Hz, 4-CH), 5.18–5.25 (m, 1H, 8-CH), 5.25–5.30 (m, 1H, 8'-CH), 5.57 (dddd, 1H, ³J = 5.8, 9.0, 10.1, 17.0 Hz, 7-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

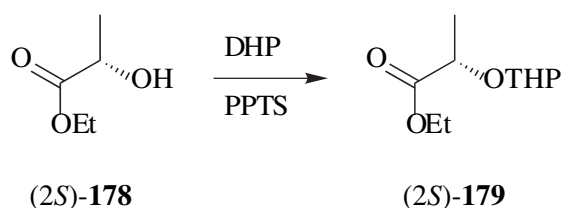
δ [ppm] 21.1 (q, 5-C), 32.9 (t, 3-C), 36.2 (q, 9-C), 36.5 (t, 6-C), 72.1 (s, 2-C), 76.0 (d, 4-C), 122.4 (t, 8-C), 129.4 (d, 7-C), 171.5 (s, 1-C).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 139 (90) [M⁺-SOCH₃], 123 (15), 111 (17) [139-CO], 95 (80) [139-CO₂], 93 (60) [139-C₂H₆O⁺], 67 (100) [C₄H₅O⁺].

5.5.15 (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylactat



16.80 g (0.20 mol) 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP) und 21.22 g (0.18 mol) (2S)-Ethyllactat ((2S)-**178**) werden in 250 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.08 g Pyridinium-*para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) versetzt. Man rührt 20 h bei Raumtemperatur und gibt dann 0.4 g Natriumhydrogencarbonat und 5 ml Triethylamin zu. Nach 1 h Rühren filtert man und trennt

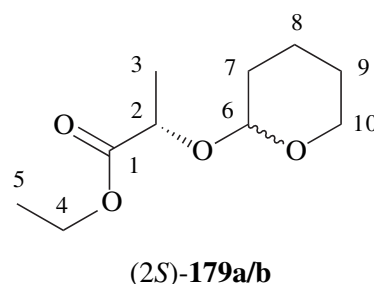
das Lösungsmittel im Unterdruck ab. Anschließend reinigt man durch Säulenfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (8:1) als Lösungsmittel.^{106,107}

Ausbeute: 36.00 g (0.18 mol, 99 %) (Lit.¹⁰⁷ 99 %)

Rf.: 0.30 (Cy/EE 8:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400.14 MHz):

δ [ppm] 1.27 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, 5-CH₃ **179a**), 1.28 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, 5-CH₃ **179b**), 1.39 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, 3-CH₃ **179b**), 1.45 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, 3-CH₃ **179a**), 1.48–1.91 (m, 12H, 7-CH₂, 8-CH₂, 9-CH₂ **179a**, 7-CH₂, 8-CH₂, 9-CH₂ **179b**), 3.41–3.55 (m, 2H, 10-CH₂ **179a**), 3.80–3.96 (m, 2H, 10-CH₂ **179b**), 4.12–4.28 (m, 5H, 4-CH₂ **179a**, 2-CH, 4-CH₂ **179b**), 4.41 (q, 1H, ³J = 6.8 Hz, 2-CH **179a**), 4.70 (t, 1H, ³J = 4.0 Hz, 6-CH **179b**), 4.72 (t, 1H, ³J = 3.9 Hz, 6-CH **179a**).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz):

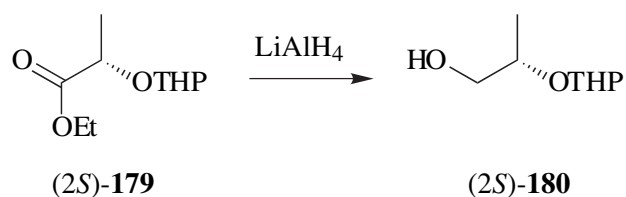
δ [ppm] 14.0, 14.1 (2q, 5-C **179a**, 5-C **179b**), 17.9, 18.6 (2q, 3-C **179a**, 3-C **179b**), 19.0, 19.1 (2t, 8-C **179a**, 8-C **179b**), 25.2, 25.3 (2t, 9-C **179a**, 9-C **179b**), 30.3, 30.4 (2t, 7-C **179a**, 7-C **179b**), 60.5, 60.6 (2t, 4-C **179a**, 4-C **179b**), 62.1, 62.3 (2t, 10-C **179a**, 10-C **179b**), 70.0, 72.4 (2d, 2-C **179a**, 2-C **179b**), 97.5, 98.1 (2d, 6-C **179a**, 6-C **179b**), 173.1, 173.2 (2s, 1-C **179a**, 1-C **179b**).

Die Zuordnung der Signale wurde unterstützt durch 2D-NMR-spektroskopische Messungen (H,H-COSY und C,H-Korrelationen ¹J_{C,H} und ^{2,3}J_{C,H}).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 202 (1) [M⁺], 201 (2) [M⁺-H], 144 (3), 130 (6), 129 (5) [M⁺-COOCH₂CH₃], 101 (20) [CH₃CHCOOCH₂CH₃⁺], 85 (100) [C₅H₉O].

5.5.16 (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propan-1-ol



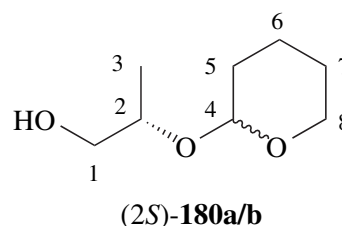
Es werden 0.41 g (10.79 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Diethylether suspendiert und dann tropfenweise bei 0 °C eine Lösung von 1.00 g (4.95 mmol) (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylactat ((2S)-**179**) in 20 ml abs. Diethylether versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C gibt man vorsichtig 15 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und rührt 15 min. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase weitere dreimal mit je 50 ml Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Man trennt das Lösungsmittel im Unterdruck ab und erhält das Produkt als eine farblose Flüssigkeit.^{106,104}

Ausbeute: 0.78 g (4.88 mmol, 98 %) (Lit.¹⁰⁴ 88 %)

Rf.: 0.13 (Cy/EE 4:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 1.13 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, 3-CH₃ **180b**), 1.21 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, 3-CH₃ **180a**), 1.40–1.65 (m, 8H, 6-CH₂, 7-CH₂ **180a**, 6-CH₂, 7-CH₂ **180b**), 1.65–1.94 (m, 4H, 5-CH₂ **180a**, 5-CH₂ **180b**), 2.30 (br, 2H, OH **180a**, OH **180b**), 3.40–3.65 (m, 6H, 2-CH, 8-CH₂ **180a**, 2-CH, 8-CH₂ **180b**), 3.78–4.44 (m, 4H, 1-CH₂ **180a**, 1-CH₂ **180b**), 4.54–4.60 (m, 1H, 4-CH **180b**), 4.70–4.76 (m, 1H, 4-CH **180a**).



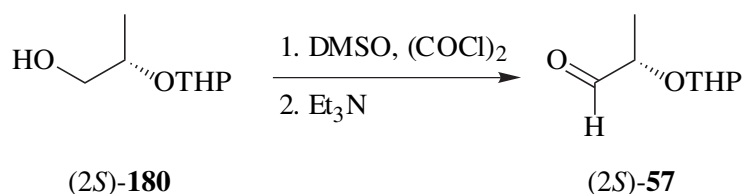
¹³C-NMR (CDCl₃, 75.48 MHz):

δ [ppm] 18.2, 18.8 (2q, 3-C **180a**, 3-C **180b**), 21.2, 21.9 (2t, 6-C **180a**, 6-C **180b**), 26.2, 26.5 (2t, 7-C **180a**, 7-C **180b**), 32.2, 32.7 (2t, 5-C **180a**, 5-C **180b**), 64.1, 65.5 (2t, 8-C **180a**, 8-C **180b**), 67.3, 68.3 (2t, 1-C **180a**, 1-C **180b**), 75.9, 78.5 (2d, 2-C **180a**, 2-C **180b**), 100.1, 100.8 (2d, 4-C **180a**, 4-C **180b**).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 159 (1) [M⁺-H], 129 (8) [M⁺-CH₂OH], 101 (5) [OTHP⁺], 85 (100) [C₅H₉O], 67 (15), 59 (25), 56 (50).

5.5.17 (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propanal



0.34 ml (3.9 mmol) Oxalylchlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, bei -78°C vorsichtig mit 0.55 ml (7.8 mmol) Dimethylsulfoxid versetzt und 10 min gerührt. Danach wird eine Lösung aus 0.405 g (2.53 mmol) (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propan-1-ol ((2S)-180) in 5 ml Dichlormethan zugetropft und dann 1.5 h bei -78°C gerührt.

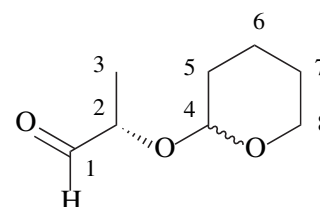
Nun werden 1.8 ml Triethylamin zugegeben. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 1 h bei RT. Nach Zugabe von 20 ml Wasser und 100 ml *tert*-Butylmethylether wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch einmal mit 50 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Anschließend reinigt man durch Säulenfiltration an Kieselgel mit *tert*-Butylmethylether als Lösungsmittel und erhält das Produkt als eine farblose Flüssigkeit.^{106,104}

Ausbeute: 0.333 g (2.11 mmol, 84 %) (Lit.¹⁰⁴ 85 %)

Rf.: 0.18 (Cy/EE 8:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 360.14 MHz):

δ [ppm] 1.27 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, 3-CH₃ **57b**), 1.36 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, 3-CH₃ **57a**), 1.50–1.95 (m, 12H, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂ **57a**, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂ **57b**), 3.45–3.56, 3.84–3.95 (m, 4H, 8-CH₂ **57a**, 8-CH₂ **57b**), 3.99 (dq, 1H, $^3J = 2.0, 6.8$ Hz, 2-CH **57b**), 4.24 (dq, 1H, $^3J = 1.1, 7.2$ Hz, 2-CH **57a**), 4.64 (dd, 1H, $^3J = 2.7, 5.2$ Hz, 4-CH **57b**), 4.72 (dd, 1H, $^3J = 2.7, 4.1$ Hz, 4-CH **57a**), 9.65–9.68 (m, 2H, 1-CH **57a**, 1-CH **57b**).



(2S)-57a/b

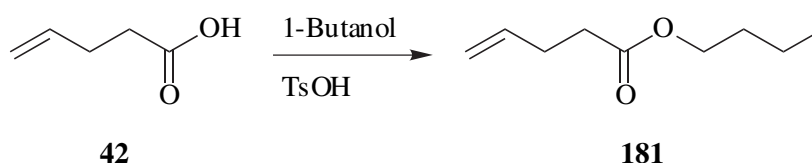
¹³C-NMR (CDCl₃, 90.57 MHz):

δ [ppm] 15.5, 16.1 (2q, 3-CH₃ **57a**, 3-CH₃ **57b**), 19.7, 20.3 (2t, 6-CH₂ **57a**, 6-CH₂ **57b**), 25.5, 25.6 (2t, 7-CH₂ **57a**, 7-CH₂ **57b**), 30.9, 31.0 (2t, 5-CH₂ **57a**, 5-CH₂ **57b**), 63.1, 63.9, (2t, 8-CH₂ **57a**, 8-CH₂ **57b**), 76.9, 78.9 (2d, 2-CH **57a**, 2-CH **57b**), 98.7, 99.7 (2d, 4-CH **57a**, 4-CH **57b**), 203.4, 203.7 (2s, 1-C **57a**, 1-C **57b**).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 157 (1) [M⁺-H], 129 (5) [M⁺-CHO], 101 (4) [OTHP⁺], 85 (100) [C₅H₉O].

5.5.18 4-Pentensäurebutylester

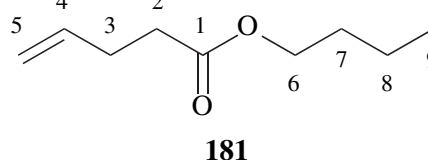


1.765 g (17.65 mmol) 4-Pentensäure werden in 10 ml 1-Butanol gelöst und mit einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend gibt man die Reaktionslösung auf 20 ml einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert dreimal mit je 50 ml *tert*-Butylmethylether. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat trennt man das Lösungsmittel vorsichtig im Unterdruck ab und erhält das Produkt als eine farblose Flüssigkeit.¹⁰⁹

Ausbeute: 2.099 g (13.46 mmol, 76 %) (Lit.¹⁰⁹ 99 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300.14 MHz):

δ [ppm] 0.87 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, 9-CH₃), 1.22–1.40 (m, 2H, 8-CH₂), 1.42–1.60 (m, 2H, 7-CH₂), 2.25–2.41 (m, 4H, 2-CH₂, 3-CH₂), 4.02 (t, 2H, ³J = 6.6 Hz, 6-CH₂), 4.88–5.50 (m, 2H, 5-CH₂), 5.48–5.84 (m, 1H, 4-CH).



¹³C-NMR (CDCl₃, 75.48 MHz):

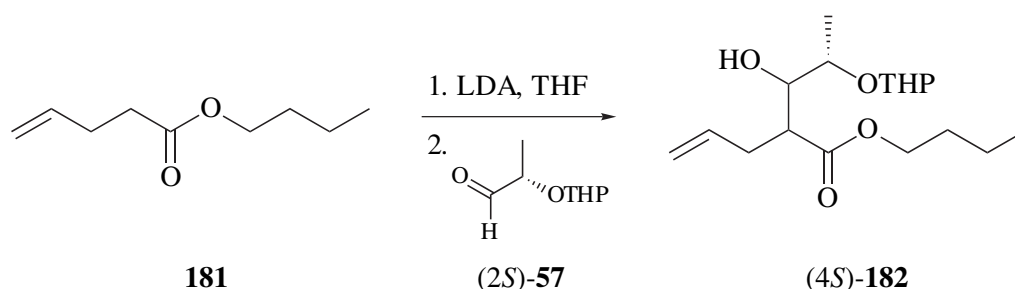
δ [ppm] 13.5 (q, 9-C), 19.0 (t, 8-C), 28.8 (t, 3-C), 30.6 (t, 7-C), 33.5 (t, 2-C), 64.1 (t, 6-C), 115.2 (t, 5-C), 136.6 (d, 4-C), 172.9 (s, 1-C).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

m/z (%): 156 (2) [M⁺], 100 (40), [M⁺ -CH₂CHCH₂CH₃ (McLafferty)], 83 (50) [M⁺ -OCH₂CH₂CH₂CH₃], 55 (100) [M⁺ -COOCH₂CH₂CH₂CH₃], 43 (25), 41 (90), 39 (40).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur¹⁰⁹ überein.

5.5.19 (4S)-2-Allyl-3-hydroxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentansäurebutylester



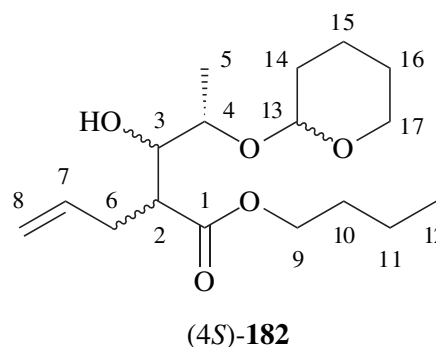
Zu einer Lösung von 0.25 g (2.50 mmol) Diisopropylamin in 30 ml abs. THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.56 ml (2.50 mmol) einer 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexan zugegeben und 30 min gerührt. Nun werden 0.36 g (2.30 mmol) 4-Pentensäurebutylester (**181**) zugetropft. Nach 1 h Rühren wird eine Lösung von 0.39 g (2.46 mmol) kurz zuvor dargestelltem (2S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)propanal ((2S)-**57**) in 10 ml abs. THF zugetropft. Man rührt über Nacht und lässt dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nun wird die Reaktionslösung auf 70 ml ges. Ammoniumchloridlösung gegeben. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird dreimal mit je 70 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Unterdruck abgetrennt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (8:1) als Laufmittel erhält man eine farblose Flüssigkeit als Gemisch mehrerer Diastereomere.

Ausbeute: 0.41 g (1.31 mmol, 57 %)

Rf.: 0.16, 0.20, 0.24

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.14 MHz):

δ [ppm] 0.85–1.00 (m, 3H, 12- CH_3), 1.10–1.90 (m, 12H, 5- CH_3 , 10- CH_2 , 11- CH_2 , 14- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.30–2.90 (m, 3H, 2-CH, 6- CH_2), 3.30–4.20 (m, 6H, 3-CH, 4-CH, 9- CH_2 , 17- CH_2), 4.50–4.70 (m, 1H, 13-CH), 4.95–5.25 (m, 2H, 8- CH_2), 5.65–5.95 (m, 1H, 7-CH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.48 MHz):

δ [ppm] 13.5, 13.7, 13.8 (q, 12-C), 17.4, 17.7, 18.0, 18.6, 18.8 (q, 5-C), 18.9, 19.1, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7 (t, 11-C, 15-C), 25.1, 25.3, 25.5 (t, 16-C), 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 30.9, 31.1, 31.8, 33.0, 33.2, 33.9, 34.0 (t, 6-C, 10-C, 14-C), 45.1, 45.5, 46.9, 47.3, 47.4, 48.3 (d, 2-C), 62.2, 62.6, 62.7, 63.6, 64.3, 64.4, 64.5, 66.7, 67.2, 68.5, 68.9 (t, 9-C, 17-C), 73.1, 73.7, 74.0, 74.8, 74.9, 75.0, 75.7, 76.6, 79.2, 79.8, 79.9 (d, 3-C, 4-C), 96.0, 97.6, 98.6, 98.8, 99.4, 100.1 (d, 13-C), 116.4, 116.7, 118.1, 118.6 (t, 8-C), 134.1, 134.2, 134.6, 135.4, 135.6 (d, 7-C), 175.0, 175.3, 175.4 (s, 1-C).

MS (GC/MS, 70 eV, Ion Trap)

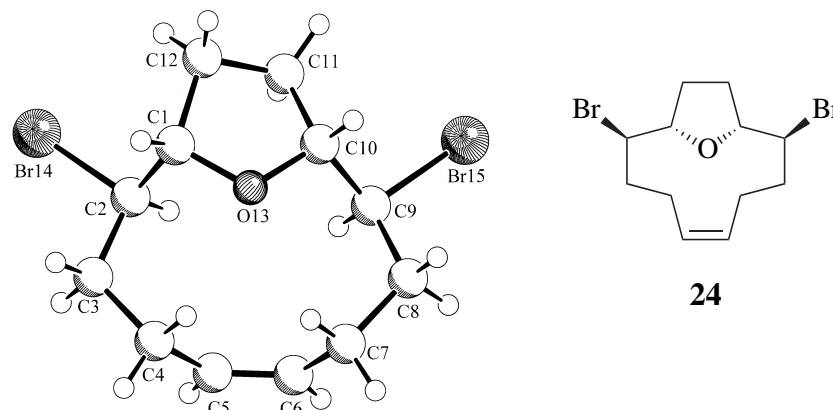
m/z (%): 241 (4) [$\text{M}^+ - \text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 213 (2) [$\text{M}^+ - \text{OTHP}$ bzw. $-\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 187 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHCH}_3$ (McLafferty) $-\text{THP}$], 185 (10), 157 (5), 139 (5), 129 (12), 85 (100) [THP^+].

IR (Film zwischen NaCl-Platten)

ν [cm^{-1}] 3465 (br) [$\nu\text{-O-H}$], 3080 (w) [$\nu\text{-C-H C=CH}_2$], 2955 (s) u. 2943 (s) [$\nu\text{-C-H CH}_2$ bzw. CH_3], 2875 (s) [$\nu\text{-C-H CH}$], 1737 (s) [$\nu\text{-C=O}$], 1644 (w) [$\nu\text{-C=C}$], 1184 (m) [$\nu\text{-C-O-C}$], 1136 (m) [$\nu\text{-C-O-C}$], 1122 (m) [$\nu\text{-C-O-C}$], 1078 (m) [$\nu\text{-C-O(H)}$], 998 (m) [$\delta\text{-RCH=CH}_2$], 923 (m) [$\delta\text{-RCH=CH}_2$].

5.6 Erweiterte Daten zu den Kristallstrukturanalysen

5.6.1 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Dibrom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en

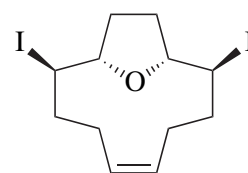
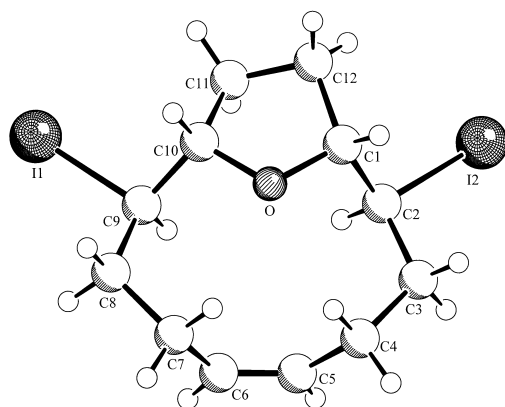


| | |
|---|---|
| Summenformel | $C_{12}H_{18}Br_2O$ |
| Molmasse | 338.08 |
| Messtemperatur | 223(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1/n$ |
| Dimensionen der Elementarzelle | $a = 4.903(1)$ Å $b = 16.136(1)$ Å $\beta = 93.75(1)^\circ$ $c = 16.232(1)$ Å |
| Volumen der Elementarzelle | $1281.4(3)$ Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 4, 1.752 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 7.802 mm ⁻¹ |
| Strukturamplitude | 672 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 3.87 bis 74.10° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | $-6 \leq h \leq 0, -20 \leq k \leq 20, -20 \leq l \leq 20$ |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 5712 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 2600 [R(int) = 0.0914] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 2600 / 0 / 137 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.071 |
| Engültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0522, wR^2 = 0.1366$ |

| | |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| R-Werte (alle Daten) | R1 = 0.0588, wR ² = 0.1437 |
| Extinktionskoeffizient | 0.0113(8) |
| Largest diff. peak and hole | 1.096 und -1.038 eÅ ⁻³ |

Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

| | | | |
|-------------------|----------|------------------|----------|
| C(1)-O(13) | 1.443(4) | C(1)-C(2) | 1.531(5) |
| C(1)-C(12) | 1.532(5) | C(2)-C(3) | 1.532(5) |
| C(2)-Br(14) | 1.985(4) | C(3)-C(4) | 1.530(6) |
| C(4)-C(5) | 1.505(6) | C(5)-C(6) | 1.322(6) |
| C(6)-C(7) | 1.505(5) | C(7)-C(8) | 1.539(5) |
| C(8)-C(9) | 1.518(5) | C(9)-C(10) | 1.520(4) |
| C(9)-Br(15) | 1.991(3) | C(10)-O(13) | 1.451(4) |
| C(10)-C(11) | 1.522(5) | C(11)-C(12) | 1.516(5) |
| O(13)-C(1)-C(2) | 107.0(2) | O(13)-C(1)-C(12) | 104.4(3) |
| C(2)-C(1)-C(12) | 116.9(3) | C(1)-C(2)-C(3) | 114.2(3) |
| C(1)-C(2)-Br(14) | 109.4(2) | C(3)-C(2)-Br(14) | 105.3(2) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 116.0(3) | C(5)-C(4)-C(3) | 113.5(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 127.3(4) | C(5)-C(6)-C(7) | 126.6(4) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 112.4(3) | C(9)-C(8)-C(7) | 115.0(3) |
| C(8)-C(9)-C(10) | 118.2(3) | C(8)-C(9)-Br(15) | 106.2(2) |
| C(10)-C(9)-Br(15) | 104.8(2) | O(13)-C(10)-C(9) | 108.3(2) |
| O(13)-C(10)-C(11) | 106.0(3) | C(9)-C(10)-C(11) | 114.4(3) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 102.9(3) | C(11)-C(12)-C(1) | 103.0(3) |
| C(1)-O(13)-C(10) | 110.6(2) | | |

5.6.2 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-2,9-Diiod-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en

26

| | |
|--------------|--|
| Summenformel | C ₁₂ H ₁₈ I ₂ O |
| Molmasse | 432.06 |

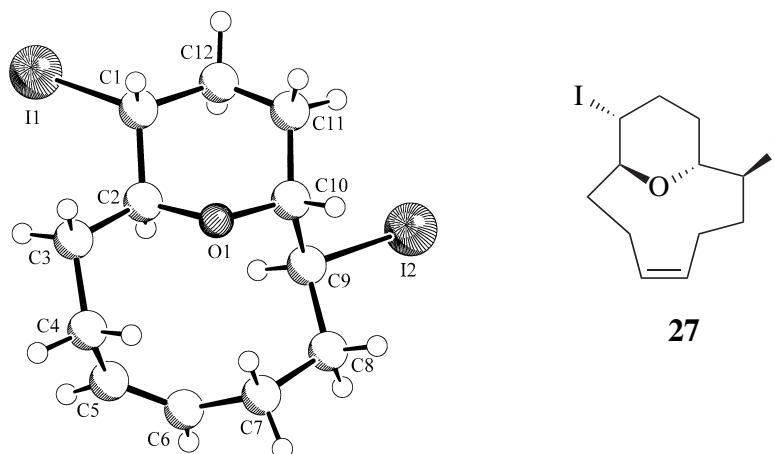
| | |
|---|---|
| Messtemperatur | 293(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, P2 ₁ /n (Nr. 14) |
| Dimensionen der Elementarzelle | a = 4.946(1) Å b = 17.030(1) Å β = 94.75(1)° c = 16.484(1) Å |
| Volumen der Elementarzelle | 1383.7(3) Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 4, 2.074 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 4.522 mm ⁻¹ |
| Strukturamplitude | 816 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 1.72 bis 27.51° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | -6 ≤ h ≤ 6, -20 ≤ k ≤ 22, -21 ≤ l ≤ 21 |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 5232 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 3155 [R(int) = 0.0278] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 3155 / 0 / 137 |
| Goodness-of-fit on F ² | 0.991 |
| Engültige R-Werte [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0439, wR ² = 0.0823 |
| R-Werte (alle Daten) | R1 = 0.0744, wR ² = 0.0961 |
| Extinktionskoeffizient | 0.0007(2) |
| Largest diff. peak and hole | 0.963 und -0.884 eÅ ⁻³ |

Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

| | | | |
|----------------|----------|-----------------|----------|
| I(1)-C(9) | 2.184(5) | I(2)-C(2) | 2.183(6) |
| O-C(1) | 1.443(7) | O-C(10) | 1.445(6) |
| C(1)-C(2) | 1.515(8) | C(1)-C(12) | 1.517(8) |
| C(2)-C(3) | 1.521(8) | C(3)-C(4) | 1.530(9) |
| C(4)-C(5) | 1.492(9) | C(5)-C(6) | 1.310(9) |
| C(6)-C(7) | 1.490(9) | C(7)-C(8) | 1.529(9) |
| C(8)-C(9) | 1.509(8) | C(9)-C(10) | 1.515(7) |
| C(10)-C(11) | 1.505(8) | C(11)-C(12) | 1.496(8) |
| C(1)-O-C(10) | 110.2(4) | O-C(1)-C(2) | 107.0(4) |
| O-C(1)-C(12) | 104.3(5) | C(2)-C(1)-C(12) | 118.3(5) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 115.3(5) | C(1)-C(2)-I(2) | 109.6(4) |
| C(3)-C(2)-I(2) | 105.2(4) | C(2)-C(3)-C(4) | 117.1(5) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 113.8(6) | C(6)-C(5)-C(4) | 127.0(7) |

| | | | |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| C(5)-C(6)-C(7) | 127.2(7) | C(6)-C(7)-C(8) | 113.1(5) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 116.0(5) | C(8)-C(9)-C(10) | 119.1(5) |
| C(8)-C(9)-I(1) | 106.9(4) | C(10)-C(9)-I(1) | 105.4(3) |
| O-C(10)-C(11) | 105.9(4) | O-C(10)-C(9) | 108.6(4) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 114.8(5) | C(12)-C(11)-C(10) | 103.0(5) |
| C(11)-C(12)-C(1) | 103.4(5) | | |

5.6.3 *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-2,10-Diod-13-oxabicyclo[7.3.1]tridec-(5*Z*)-en



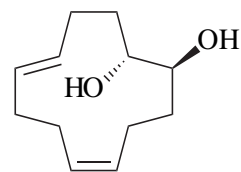
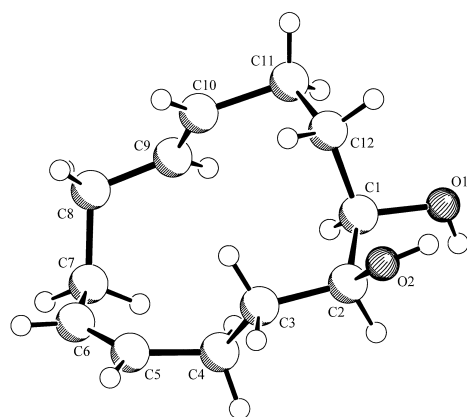
| | |
|---|--|
| Summenformel | $C_{12}H_{18}I_2O$ |
| Molmasse | 432.06 |
| Messtemperatur | 198(2) K |
| Wellenlänge | 0.71073 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1/n$ (Nr. 14) |
| Dimensionen der Elementarzelle | $a = 8.513(1)$ Å $b = 16.356(1)$ Å $\beta = 103.47(1)^\circ$ $c = 10.101(1)$ Å |
| Volumen der Elementarzelle | $1367.8(2)$ Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 4, 2.098 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 4.574 mm ⁻¹ |
| Strukturamplitude | 816 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 2.42 bis 27.57° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | $-11 \leq h \leq 11, -21 \leq k \leq 19, -13 \leq l \leq 13$ |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 5155 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 3115 [R(int) = 0.0313] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |

| | |
|--|---|
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 3115 / 0 / 136 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.000 |
| Engültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0495$, $wR^2 = 0.1335$ |
| R-Werte (alle Daten) | $R_1 = 0.0641$, $wR^2 = 0.1423$ |
| Largest diff. peak and hole | 2.319 und $-1.083 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |

Bindungslängen [\AA] und Winkel [$^\circ$]

| | | | |
|------------------|-----------|-------------------|-----------|
| I(1)-C(1) | 2.158(7) | I(2)-C(9) | 2.186(6) |
| O(1)-C(10) | 1.439(8) | O(1)-C(2) | 1.448(7) |
| C(1)-C(2) | 1.507(9) | C(1)-C(12) | 1.563(12) |
| C(2)-C(3) | 1.517(9) | C(3)-C(4) | 1.525(10) |
| C(4)-C(5) | 1.495(11) | C(5)-C(6) | 1.333(12) |
| C(6)-C(7) | 1.489(12) | C(7)-C(8) | 1.545(11) |
| C(8)-C(9) | 1.521(10) | C(9)-C(10) | 1.539(10) |
| C(10)-C(11) | 1.500(11) | C(11)-C(12) | 1.426(14) |
| C(10)-O(1)-C(2) | 114.8(5) | C(2)-C(1)-C(12) | 107.6(6) |
| C(2)-C(1)-I(1) | 111.1(5) | C(12)-C(1)-I(1) | 108.3(5) |
| O(1)-C(2)-C(1) | 107.3(5) | O(1)-C(2)-C(3) | 106.1(5) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 115.9(6) | C(2)-C(3)-C(4) | 112.1(6) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 113.3(6) | C(6)-C(5)-C(4) | 125.9(8) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 128.1(8) | C(6)-C(7)-C(8) | 113.0(7) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 117.5(6) | C(8)-C(9)-C(10) | 113.6(6) |
| C(8)-C(9)-I(2) | 106.4(5) | C(10)-C(9)-I(2) | 109.6(4) |
| O(1)-C(10)-C(11) | 108.7(6) | O(1)-C(10)-C(9) | 108.3(5) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 121.0(7) | C(12)-C(11)-C(10) | 114.1(7) |
| C(11)-C(12)-C(1) | 110.9(7) | | |

5.6.4 rel-(1*R*,2*S*)-Cyclododeca-(5*Z*,9*E*)-dien-1,2-diol



91

| | |
|---|---|
| Summenformel | $C_{12}H_{20}O_2$ |
| Molmasse | 196.28 |
| Messtemperatur | 223(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | monoklin, $P2_1/n$ (Nr. 14) |
| Dimensionen der Elementarzelle | $a = 4.918(2)$ Å $b = 28.024(7)$ Å $\beta = 99.66(3)^\circ$ $c = 8.287(2)(1)$ Å |
| Volumen der Elementarzelle | $1125.9(6)$ Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 4, 1.158 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.604 mm^{-1} |
| Strukturamplitude | 432 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 3.15 bis 74.21° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | $-6 \leq h \leq 0, 0 \leq k \leq 34, -10 \leq l \leq 10$ |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 2560 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 2296 [R(int) = 0.0363] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 2296 / 0 / 149 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.005 |
| Engültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0479, wR^2 = 0.1084$ |
| R-Werte (alle Daten) | $R1 = 0.1310, wR^2 = 0.1235$ |
| Extinktionskoeffizient | 0.0064(9) |

Largest diff. peak and hole

0.147 und $-0.157 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

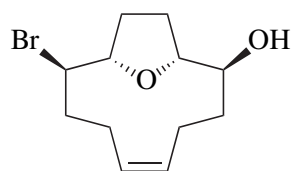
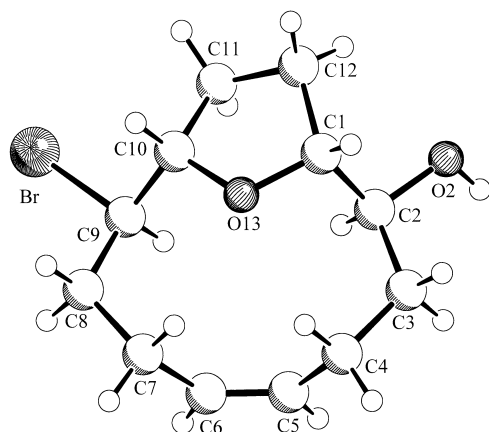
Bemerkungen

Lagefehlordnung C(9)-C(10)

Bindungslängen [\AA] und Winkel [$^\circ$]

| | | | |
|---------------------|------------|---------------------|------------|
| C(1)-O(1) | 1.438(2) | C(1)-C(2) | 1.513(3) |
| C(1)-C(12) | 1.526(3) | C(2)-O(2) | 1.435(2) |
| C(2)-C(3) | 1.517(2) | C(3)-C(4) | 1.529(2) |
| C(4)-C(5) | 1.486(3) | C(5)-C(6) | 1.316(3) |
| C(6)-C(7) | 1.490(3) | C(7)-C(8A) | 1.533(3) |
| C(8A)-C(9A) | 1.454(6) | C(9A)-C(10A) | 1.314(10) |
| C(10A)-C(11A) | 1.588(8) | C(11A)-C(12) | 1.518(3) |
| C(9B)-C(10B) | 1.294(12) | | |
| O(1)-C(1)-C(2) | 109.69(16) | O(1)-C(1)-C(12) | 106.59(15) |
| C(2)-C(1)-C(12) | 115.60(16) | O(2)-C(2)-C(1) | 111.62(14) |
| O(2)-C(2)-C(3) | 107.31(15) | C(1)-C(2)-C(3) | 113.36(16) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 114.49(16) | C(5)-C(4)-C(3) | 110.51(17) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 127.8(2) | C(5)-C(6)-C(7) | 128.1(2) |
| C(6)-C(7)-C(8A) | 114.8(2) | C(9A)-C(8A)-C(7) | 112.9(3) |
| C(10A)-C(9A)-C(8A) | 122.3(7) | C(9A)-C(10A)-C(11A) | 124.4(6) |
| C(12)-C(11A)-C(10A) | 107.5(3) | C(11A)-C(12)-C(1) | 112.63(17) |

5.6.5 *rel*-(1*R*,2*S*,9*R*,10*S*)-9-Brom-13-oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*Z*)-en-2-ol



30

Summenformel

 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$

Molmasse

275.18

Messtemperatur

198(2) K

Wellenlänge

0.71073 \AA

Kristallsystem, Raumgruppe

trigonal, P3(1) (Nr.144)

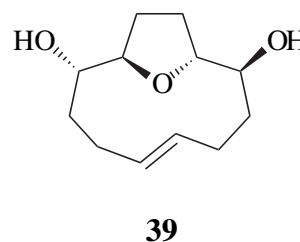
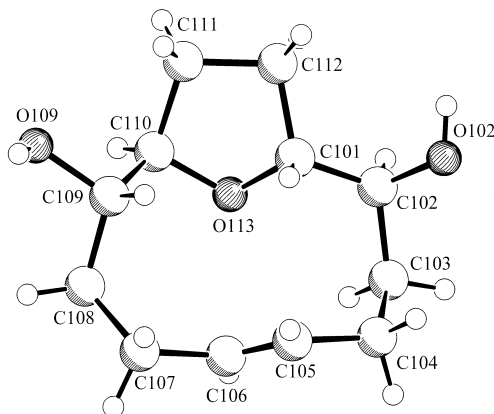
| | |
|---|--|
| Dimensionen der Elementarzelle | a = 14.655(1) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 14.655(1) Å $\beta = 90^\circ$ c = 4.916(1) Å $\gamma = 120^\circ$ |
| Volumen der Elementarzelle | 914.4(2) Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 3, 1.499 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 3.352 mm ⁻¹ |
| Strukturamplitude | 426 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 1.60 bis 26.26° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | $-18 \leq h \leq 18, -17 \leq k \leq 17, -6 \leq l \leq 5$ |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 5202 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 2187 [R(int) = 0.0462] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 2187 / 1 / 137 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.005 |
| Engültige R-Werte [I > 2 σ (I)] | R1 = 0.0529, wR ² = 0.1007 |
| R-Werte (alle Daten) | R1 = 0.0628, wR ² = 0.1060 |
| Extinktionskoeffizient | -0.008(17) |
| Largest diff. peak and hole | 0.689 und -0.820 eÅ ⁻³ |

Bindungslängen [Å] und Winkel [°]

| | | | |
|-----------------|-----------|------------------|-----------|
| C(1)-O(13) | 1.439(6) | C(1)-C(2) | 1.512(7) |
| C(1)-C(12) | 1.535(7) | C(2)-O(2) | 1.435(5) |
| C(2)-C(3) | 1.516(7) | C(3)-C(4) | 1.511(8) |
| C(4)-C(5) | 1.504(8) | C(5)-C(6) | 1.308(9) |
| C(6)-C(7) | 1.521(10) | C(7)-C(8) | 1.526(11) |
| C(8)-C(9) | 1.505(10) | C(9)-C(10) | 1.513(8) |
| C(9)-Br | 1.979(6) | C(10)-O(13) | 1.450(6) |
| C(10)-C(11) | 1.514(8) | C(11)-C(12) | 1.512(8) |
| O(13)-C(1)-C(2) | 109.1(4) | O(13)-C(1)-C(12) | 104.9(4) |
| C(2)-C(1)-C(12) | 113.8(4) | O(2)-C(2)-C(3) | 108.8(4) |
| O(2)-C(2)-C(1) | 106.5(4) | C(3)-C(2)-C(1) | 114.0(4) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 118.4(5) | C(5)-C(4)-C(3) | 113.5(5) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 127.4(6) | C(5)-C(6)-C(7) | 128.0(6) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 113.6(6) | C(9)-C(8)-C(7) | 115.7(5) |
| C(8)-C(9)-C(10) | 119.4(5) | C(8)-C(9)-Br | 107.0(4) |

| | | | |
|-------------------|----------|------------------|----------|
| C(10)-C(9)-Br | 105.4(4) | O(13)-C(10)-C(9) | 108.8(5) |
| O(13)-C(10)-C(11) | 106.5(4) | C(9)-C(10)-C(11) | 113.9(5) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 103.5(4) | C(11)-C(12)-C(1) | 103.5(4) |
| C(1)-O(13)-C(10) | 110.6(4) | | |

5.6.6 *rel*-(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*)-13-Oxabicyclo[8.2.1]tridec-(5*E*)-en-2,9-diol



| | |
|---|---|
| Summenformel | $C_{12}H_{20}O_3$ |
| Molmasse | 212.28 |
| Messtemperatur | 223(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem, Raumgruppe | triklin, P1bar (Nr. 2) |
| Dimensionen der Elementarzelle | a = 17.042(3) Å $\alpha = 112.30(2)^\circ$ b = 17.416(5) Å $\beta = 102.28(2)^\circ$ c = 18.555(4) Å $\gamma = 104.52(2)^\circ$ |
| Volumen der Elementarzelle | 4632.1(19) Å ³ |
| Moleküle pro Elementarzelle, Dichte (berechnet) | 16, 1.218 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.692 mm ⁻¹ |
| Strukturamplitude | 1856 |
| Bereich Θ für Datenerfassung | 2.74 bis 54.99° |
| Indexbereich der gemessenen Daten | $-18 \leq h \leq 0, -17 \leq k \leq 18, -19 \leq l \leq 19$ |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 12135 |
| Symmetrieunabhängige Reflexe | 11653 [R(int) = 0.0346] |
| Art der Strukturverfeinerung | Methode der kleinsten Fehlerquadrate |
| Daten / Einschränkungen / Parameter | 11653 / 12 / 1135 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.002 |

| | |
|--|--|
| Engültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0735$, $wR^2 = 0.1789$ |
| R-Werte (alle Daten) | $R1 = 0.2188$, $wR^2 = 0.2166$ |
| Largest diff. peak and hole | 0.402 und $-0.326 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ |
| Bemerkungen | Enthält 8 unabhängige Moleküle in der asymmetrischen Einheit; Moleküle 7 und 8 stark fehlgeordnet im Bereich der Doppelbildung (Split-Lagen) |

Bindungslängen [\AA] und Winkel [$^\circ$]

| | | | |
|---------------|-----------|---------------|----------|
| C(101)-O(113) | 1.420(6) | C(101)-C(102) | 1.493(7) |
| C(101)-C(112) | 1.519(7) | C(102)-O(102) | 1.439(6) |
| C(102)-C(103) | 1.513(7) | C(103)-C(104) | 1.525(7) |
| C(104)-C(105) | 1.486(8) | C(105)-C(106) | 1.220(8) |
| C(106)-C(107) | 1.507(9) | C(107)-C(108) | 1.529(8) |
| C(108)-C(109) | 1.514(7) | C(109)-O(109) | 1.451(6) |
| C(109)-C(110) | 1.487(7) | C(110)-O(113) | 1.442(6) |
| C(110)-C(111) | 1.551(7) | C(111)-C(112) | 1.513(7) |
| C(201)-O(213) | 1.426(6) | C(201)-C(202) | 1.499(9) |
| C(201)-C(212) | 1.555(8) | C(202)-O(202) | 1.461(7) |
| C(202)-C(203) | 1.491(9) | C(203)-C(204) | 1.499(8) |
| C(204)-C(205) | 1.523(9) | C(205)-C(206) | 1.249(8) |
| C(206)-C(207) | 1.487(9) | C(207)-C(208) | 1.509(8) |
| C(208)-C(209) | 1.520(8) | C(209)-C(210) | 1.459(8) |
| C(209)-O(209) | 1.472(7) | C(210)-O(213) | 1.408(7) |
| C(210)-C(211) | 1.520(8) | C(211)-C(212) | 1.511(8) |
| C(301)-O(313) | 1.422(6) | C(301)-C(302) | 1.495(8) |
| C(301)-C(312) | 1.527(8) | C(302)-O(302) | 1.450(7) |
| C(302)-C(303) | 1.495(8) | C(303)-C(304) | 1.511(8) |
| C(304)-C(305) | 1.511(8) | C(305)-C(306) | 1.277(8) |
| C(306)-C(307) | 1.503(8) | C(307)-C(308) | 1.522(8) |
| C(308)-C(309) | 1.536(8) | C(309)-O(309) | 1.438(7) |
| C(309)-C(310) | 1.479(8) | C(310)-O(313) | 1.420(7) |
| C(310)-C(311) | 1.544(8) | C(311)-C(312) | 1.506(8) |
| C(401)-O(413) | 1.414(7) | C(401)-C(402) | 1.463(9) |
| C(401)-C(412) | 1.513(9) | C(402)-O(402) | 1.435(7) |
| C(402)-C(403) | 1.471(9) | C(403)-C(404) | 1.451(8) |
| C(404)-C(405) | 1.499(10) | C(405)-C(406) | 1.186(9) |
| C(406)-C(407) | 1.493(9) | C(407)-C(408) | 1.505(8) |
| C(408)-C(409) | 1.504(9) | C(409)-C(410) | 1.410(9) |
| C(409)-O(409) | 1.424(7) | C(410)-O(413) | 1.404(7) |
| C(410)-C(411) | 1.513(8) | C(411)-C(412) | 1.530(8) |
| C(501)-O(513) | 1.412(6) | C(501)-C(502) | 1.459(8) |
| C(501)-C(512) | 1.501(8) | C(502)-O(502) | 1.449(7) |
| C(502)-C(503) | 1.509(8) | C(503)-C(504) | 1.512(8) |
| C(504)-C(505) | 1.502(9) | C(505)-C(506) | 1.226(8) |
| C(506)-C(507) | 1.526(9) | C(507)-C(508) | 1.521(8) |

| | | | |
|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| C(508)-C(509) | 1.515(8) | C(509)-O(509) | 1.392(6) |
| C(509)-C(510) | 1.470(8) | C(510)-O(513) | 1.440(6) |
| C(510)-C(511) | 1.527(8) | C(511)-C(512) | 1.494(8) |
| C(601)-O(613) | 1.422(6) | C(601)-C(602) | 1.484(8) |
| C(601)-C(612) | 1.507(7) | C(602)-O(602) | 1.451(6) |
| C(602)-C(603) | 1.517(8) | C(603)-C(604) | 1.515(8) |
| C(604)-C(605) | 1.488(8) | C(605)-C(606) | 1.271(8) |
| C(606)-C(607) | 1.513(9) | C(607)-C(608) | 1.518(8) |
| C(608)-C(609) | 1.534(8) | C(609)-O(609) | 1.429(6) |
| C(609)-C(610) | 1.490(7) | C(610)-O(613) | 1.439(6) |
| C(610)-C(611) | 1.514(8) | C(611)-C(612) | 1.532(7) |
| C(701)-O(713) | 1.414(6) | C(701)-C(702) | 1.425(9) |
| C(701)-C(712) | 1.494(8) | C(702)-O(702) | 1.462(8) |
| C(702)-C(703) | 1.511(9) | C(703)-C(74A) | 1.528(10) |
| C(74A)-C(75A) | 1.75(4) | C(75A)-C(76A) | 1.12(4) |
| C(76A)-C(77A) | 1.47(4) | C(77A)-C(708) | 1.499(11) |
| C(75B)-C(76B) | 1.41(3) | C(708)-C(709) | 1.539(10) |
| C(709)-C(710) | 1.421(9) | C(709)-O(709) | 1.431(8) |
| C(710)-O(713) | 1.432(7) | C(710)-C(711) | 1.511(8) |
| C(711)-C(712) | 1.512(8) | C(801)-C(802) | 1.317(9) |
| C(801)-O(813) | 1.394(7) | C(801)-C(812) | 1.487(8) |
| C(802)-O(802) | 1.426(9) | C(802)-C(803) | 1.476(10) |
| C(803)-C(84A) | 1.491(10) | C(84A)-C(85A) | 1.55(4) |
| C(85A)-C(86A) | 1.23(3) | C(86A)-C(87A) | 1.55(3) |
| C(87A)-C(808) | 1.473(10) | C(85B)-C(86B) | 1.38(5) |
| C(808)-C(809) | 1.525(11) | C(809)-C(810) | 1.311(10) |
| C(809)-O(809) | 1.416(9) | C(810)-O(813) | 1.405(8) |
| C(810)-C(811) | 1.496(9) | C(811)-C(812) | 1.509(8) |
| | | | |
| O(113)-C(101)-C(102) | 110.2(5) | O(113)-C(101)-C(112) | 104.3(4) |
| C(102)-C(101)-C(112) | 117.1(5) | O(102)-C(102)-C(101) | 110.9(5) |
| O(102)-C(102)-C(103) | 108.7(5) | C(101)-C(102)-C(103) | 117.3(5) |
| C(102)-C(103)-C(104) | 116.4(5) | C(105)-C(104)-C(103) | 117.2(5) |
| C(106)-C(105)-C(104) | 129.6(8) | C(105)-C(106)-C(107) | 128.8(9) |
| C(106)-C(107)-C(108) | 112.5(6) | C(109)-C(108)-C(107) | 114.4(5) |
| O(109)-C(109)-C(110) | 104.0(4) | O(109)-C(109)-C(108) | 110.3(5) |
| C(110)-C(109)-C(108) | 116.8(5) | O(113)-C(110)-C(109) | 111.7(4) |
| O(113)-C(110)-C(111) | 103.9(4) | C(109)-C(110)-C(111) | 114.0(5) |
| C(112)-C(111)-C(110) | 106.1(4) | C(111)-C(112)-C(101) | 102.0(4) |
| C(101)-O(113)-C(110) | 107.1(4) | O(213)-C(201)-C(202) | 114.1(5) |
| O(213)-C(201)-C(212) | 104.8(5) | C(202)-C(201)-C(212) | 116.2(5) |
| O(202)-C(202)-C(203) | 109.7(5) | O(202)-C(202)-C(201) | 104.5(6) |
| C(203)-C(202)-C(201) | 120.0(5) | C(202)-C(203)-C(204) | 118.2(6) |
| C(203)-C(204)-C(205) | 114.7(5) | C(206)-C(205)-C(204) | 127.2(7) |
| C(205)-C(206)-C(207) | 125.0(7) | C(206)-C(207)-C(208) | 116.9(5) |
| C(207)-C(208)-C(209) | 117.4(6) | C(210)-C(209)-O(209) | 106.8(6) |
| C(210)-C(209)-C(208) | 117.7(5) | O(209)-C(209)-C(208) | 111.0(5) |
| O(213)-C(210)-C(209) | 110.7(5) | O(213)-C(210)-C(211) | 103.5(5) |
| C(209)-C(210)-C(211) | 118.0(6) | C(212)-C(211)-C(210) | 102.0(5) |
| C(211)-C(212)-C(201) | 104.6(5) | C(210)-O(213)-C(201) | 108.5(4) |

| | | | |
|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| O(313)-C(301)-C(302) | 109.4(5) | O(313)-C(301)-C(312) | 104.0(5) |
| C(302)-C(301)-C(312) | 118.1(5) | O(302)-C(302)-C(303) | 109.5(5) |
| O(302)-C(302)-C(301) | 108.3(5) | C(303)-C(302)-C(301) | 116.8(5) |
| C(302)-C(303)-C(304) | 117.8(5) | C(303)-C(304)-C(305) | 117.1(6) |
| C(306)-C(305)-C(304) | 125.9(7) | C(305)-C(306)-C(307) | 127.5(7) |
| C(306)-C(307)-C(308) | 112.9(5) | C(307)-C(308)-C(309) | 113.7(5) |
| O(309)-C(309)-C(310) | 105.3(5) | O(309)-C(309)-C(308) | 110.4(5) |
| C(310)-C(309)-C(308) | 116.2(6) | O(313)-C(310)-C(309) | 113.8(5) |
| O(313)-C(310)-C(311) | 105.5(5) | C(309)-C(310)-C(311) | 114.6(5) |
| C(312)-C(311)-C(310) | 105.3(5) | C(311)-C(312)-C(301) | 101.7(5) |
| C(310)-O(313)-C(301) | 106.6(5) | O(413)-C(401)-C(402) | 116.5(6) |
| O(413)-C(401)-C(412) | 107.4(5) | C(402)-C(401)-C(412) | 119.2(6) |
| O(402)-C(402)-C(401) | 109.0(6) | O(402)-C(402)-C(403) | 114.3(6) |
| C(401)-C(402)-C(403) | 123.2(6) | C(404)-C(403)-C(402) | 124.4(6) |
| C(403)-C(404)-C(405) | 115.3(6) | C(406)-C(405)-C(404) | 134.5(10) |
| C(405)-C(406)-C(407) | 133.1(10) | C(406)-C(407)-C(408) | 116.2(6) |
| C(409)-C(408)-C(407) | 116.7(6) | C(410)-C(409)-O(409) | 114.2(7) |
| C(410)-C(409)-C(408) | 120.1(6) | O(409)-C(409)-C(408) | 112.6(6) |
| O(413)-C(410)-C(409) | 115.3(6) | O(413)-C(410)-C(411) | 104.6(5) |
| C(409)-C(410)-C(411) | 121.6(6) | C(410)-C(411)-C(412) | 101.6(5) |
| C(401)-C(412)-C(411) | 104.0(5) | C(410)-O(413)-C(401) | 106.7(5) |
| O(513)-C(501)-C(502) | 110.1(5) | O(513)-C(501)-C(512) | 105.2(5) |
| C(502)-C(501)-C(512) | 119.9(6) | O(502)-C(502)-C(501) | 109.4(5) |
| O(502)-C(502)-C(503) | 111.2(5) | C(501)-C(502)-C(503) | 117.9(5) |
| C(502)-C(503)-C(504) | 117.2(6) | C(505)-C(504)-C(503) | 116.2(6) |
| C(506)-C(505)-C(504) | 128.8(9) | C(505)-C(506)-C(507) | 127.5(8) |
| C(508)-C(507)-C(506) | 111.1(5) | C(509)-C(508)-C(507) | 113.7(5) |
| O(509)-C(509)-C(510) | 108.9(5) | O(509)-C(509)-C(508) | 113.6(5) |
| C(510)-C(509)-C(508) | 116.4(6) | O(513)-C(510)-C(509) | 112.4(5) |
| O(513)-C(510)-C(511) | 105.6(5) | C(509)-C(510)-C(511) | 119.5(6) |
| C(512)-C(511)-C(510) | 105.4(5) | C(511)-C(512)-C(501) | 102.3(5) |
| C(501)-O(513)-C(510) | 105.3(4) | O(613)-C(601)-C(602) | 107.6(5) |
| O(613)-C(601)-C(612) | 104.5(4) | C(602)-C(601)-C(612) | 117.9(5) |
| O(602)-C(602)-C(601) | 107.0(5) | O(602)-C(602)-C(603) | 110.1(5) |
| C(601)-C(602)-C(603) | 116.3(5) | C(604)-C(603)-C(602) | 117.2(5) |
| C(605)-C(604)-C(603) | 115.7(5) | C(606)-C(605)-C(604) | 127.9(7) |
| C(605)-C(606)-C(607) | 128.0(7) | C(606)-C(607)-C(608) | 111.2(5) |
| C(607)-C(608)-C(609) | 114.2(5) | O(609)-C(609)-C(610) | 106.0(5) |
| O(609)-C(609)-C(608) | 111.8(5) | C(610)-C(609)-C(608) | 114.2(5) |
| O(613)-C(610)-C(609) | 111.2(5) | O(613)-C(610)-C(611) | 105.8(5) |
| C(609)-C(610)-C(611) | 116.1(5) | C(610)-C(611)-C(612) | 105.4(5) |
| C(601)-C(612)-C(611) | 102.1(5) | C(601)-O(613)-C(610) | 106.7(4) |
| O(713)-C(701)-C(702) | 111.7(5) | O(713)-C(701)-C(712) | 106.1(5) |
| C(702)-C(701)-C(712) | 122.8(6) | C(701)-C(702)-O(702) | 111.3(7) |
| C(701)-C(702)-C(703) | 118.4(6) | O(702)-C(702)-C(703) | 112.3(6) |
| C(702)-C(703)-C(74A) | 118.2(7) | C(703)-C(74A)-C(75A) | 101.4(11) |
| C(76A)-C(75A)-C(74A) | 122(5) | C(75A)-C(76A)-C(77A) | 115(5) |
| C(76A)-C(77A)-C(708) | 121.8(10) | C(77A)-C(708)-C(709) | 114.7(7) |
| C(710)-C(709)-O(709) | 112.0(6) | C(710)-C(709)-C(708) | 118.0(7) |
| O(709)-C(709)-C(708) | 111.3(6) | C(709)-C(710)-O(713) | 113.9(6) |

| | | | |
|----------------------|----------|----------------------|-----------|
| C(709)-C(710)-C(711) | 117.7(6) | O(713)-C(710)-C(711) | 106.5(5) |
| C(710)-C(711)-C(712) | 105.3(5) | C(701)-C(712)-C(711) | 102.7(5) |
| C(701)-O(713)-C(710) | 106.0(5) | C(802)-C(801)-O(813) | 119.1(7) |
| C(802)-C(801)-C(812) | 129.3(7) | O(813)-C(801)-C(812) | 106.9(5) |
| C(801)-C(802)-O(802) | 117.5(8) | C(801)-C(802)-C(803) | 124.9(8) |
| O(802)-C(802)-C(803) | 114.0(7) | C(802)-C(803)-C(84A) | 117.3(8) |
| C(803)-C(84A)-C(85A) | 119.5(8) | C(86A)-C(85A)-C(84A) | 122(4) |
| C(85A)-C(86A)-C(87A) | 123(4) | C(808)-C(87A)-C(86A) | 102.8(10) |
| C(87A)-C(808)-C(809) | 115.0(8) | C(810)-C(809)-O(809) | 118.4(8) |
| C(810)-C(809)-C(808) | 124.3(9) | O(809)-C(809)-C(808) | 112.0(7) |
| C(809)-C(810)-O(813) | 120.5(7) | C(809)-C(810)-C(811) | 125.6(7) |
| O(813)-C(810)-C(811) | 108.2(6) | C(810)-C(811)-C(812) | 103.4(5) |
| C(801)-C(812)-C(811) | 104.1(5) | C(801)-O(813)-C(810) | 105.4(5) |

6 Anhang

6.1 Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|--------|--|
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| Äqu. | Äquivalente |
| Bn | Benzyl |
| br | breit |
| BSA | Bis(trimethylsilyl)acetamid |
| Bu | Butyl |
| CDT | Cyclododeca-1,5,9-trien |
| COD | 1,5-Cycloocta-(1Z,5Z)-dien |
| Cy | Cyclohexan |
| d | Tage |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| de | Diastereomenüberschuss |
| DEPT | Distorsionsless Enhancement by Polarization Transfer |
| DET | Diethyltartrat |
| DHP | 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran |
| DIBALH | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPT | Diisopropyltartrat |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMPU | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| ee | Enantiomenüberschuss |
| EE | Ethylacetat |
| Et | Ethyl |
| ges. | gesättigt |
| GC | Gaschromatographie |
| h | Stunden |
| HMPA | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| konz. | konzentriert |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LHMDS | Lithiumhexamethyldisilylamid |
| Me | Methyl |
| MCPBA | <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure |

| | |
|--------|---|
| MMPP | Monoperoxyphthalsäure Magnesiumsalz |
| Ms | Methansulfonyl |
| MS | Massenspektrometrie |
| m/z | Ionenmasse pro Ionenladung |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonanz |
| Ph | Phenyl |
| PPTS | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat |
| Py | Pyridin |
| RT | Raumtemperatur |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| Sdp. | Siedepunkt |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl |
| TBHP | <i>tert</i> -Butylhydroperoxid |
| THF | Tetrahydrofuran |
| THP | Tetrahydropyran |
| TMSCl | Trimethylsilylchlorid |
| TMSCN | Trimethylsilylcyanid |
| Ts | <i>para</i> -Toluolsulfonyl |

6.2 Literaturverzeichnis

- 1 M. Lebœuf, A. Cavé, P. K. Bhaunik, B. Mukherjee, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2783–2813.
- 2 F. Q. Alali, X.-X. Liu, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504–540.
- 3 S. D. Jolad, J. J. Hoffman, K. H. Schram, J. R. Cole, M. S. Tempesta, G. R. Kriek, R. B. Bates, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3151–3153.
- 4 A. Cavé, B. Figadère, A. Laurens, D. Cortes, in *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm, Springer Verlag, New York, **1997**, *70*, 81–288; A. Cavé, D. Cortes, B. Figadère, R. Hocquemiller, O. Laprévotte, A. Laurens, M. Lebœuf, in *Phytochemical Potential of Tropical Plants*, K. R. Downum, Plenum Press, New York, **1993**, 167–202.
- 5 L. Zeng, Q. Ye, N. H. Oberlies, G. Shi, Z. M. Gu, K. He, J. L. McLaughlin, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275–306.
- 6 J. K. Rupprecht, Y. H. Hui, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237–278.
- 7 M. C. Zafra-Polo, B. Figadère, T. Gallardo, J. R. Tormo, D. Cortes, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087–1117; M. C. Zafra-Polo, M. C. González, E. Estornell, S. Sahpaz, D. Cortes, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 253–271.
- 8 G. Casiraghi, F. Zanardi, L. Battistini, G. Rassu, G. Appendino, *Chemtracts — Organic Chemistry* **1998**, *11*, 803–827.
- 9 J. M. Marshall, K. W. Hinkle, C. E. Hagedorn, *Israel J. Chem.* **1997**, *37*, 97–107.
- 10 B. Figadère, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 359–365.
- 11 H. Miyoshi, M. Ohshima, H. Shimada, T. Akagi, H. Iwamura, J. L. McLaughlin, *Biochimica et Biophysica Acta* **1998**, *1365*, 443–452; N. H. Oberlies, C. Chang, J. L. McLaughlin, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2102–2106.
- 12 T. R. Hoye, P. R. Hanson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5092–5095.
- 13 P. Duret, A. Laurens, R. Hocquemiller, D. Cortes, A. Cavé, *Heterocycles* **1994**, *39*, 741–749.
- 14 Y. Zhang, L. Zeng, M.-H. Woo, Z. M. Gu, Q. Ye, F. -E. Wu, J. L. McLaughlin, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1743–1755; Z. M. Gu, X.-P. Fang, L. Zeng, R. Song, J. H. Ng, K. V. Wood, D. L. Smith, J. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3472–3479.

- 15 C. Gleye, S. Raynaud, R. Hocquemiller, A. Laurens, C. Fourneau, L. Serani, O. Lapr evote, F. Roblot, M. Leb œuf, L. Fournet, A. Rojas de Arias, B. Figadère, A. Cavé, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 749–754.
- 16 J.-G. Yu, X. E. Hu, D. K. Ho, M. F. Bean, R. E. Stephens, J. M. Cassady, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1598–1599.
- 17 G. R. Pettit, G. M. Cragg, J. Polonsky, D. L. Herald, A. Goswami, C. R. Smith, C. Moretti, J. M. Schmidt, D. Weisleder, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1433–1435.
- 18 T. R. Hoye, P. R. Hanson, L. E. Hasenwinkel, E. A. Ramirez, Z. Zhuang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8525–8528.
- 19 J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–520; G. R. Sullivan, J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143.
- 20 E. A. Ramirez, T. R. Hoye, *Studies in Natural Products Chemistry* **1995**, *17*, 251–281.
- 21 M. C. González, C. Lavaud, T. Gallardo, M. C. Zafra-Polo, D. Cortes, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6079–6088.
- 22 T. R. Hoye, Z. Zhuang, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5578–5580.
- 23 J.-C. Harmange, B. Figadère, A. Cav e, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5749–5752.
- 24 Y. Fujimoto, C. Murasaki, H. Shimada, S. Nishioka, K. Kakinuma, S. Singh, M. Singh, Y. K. Gupta, M. Sahai, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1175–1184.
- 25 M. C. González, C. Lavaud, T. Gallardo, M. C. Zafra-Polo, D. Cortes, *Tetrahedron* **1988**, *54*, 6079–6088; Z. Gu, L. Zeng, X. Fang, T. Colman-Saizarbitoria, M. Huo, J. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5162–5172.
- 26 P. L ummen, *Biochimica et Biophysica Acta* **1998**, *1365*, 287–296.
- 27 F. Q. Alali, W. Kaakeh, G. W. Bennett, J. L. McLaughlin, *J. Econ. Entomol.* **1998**, *91*, 641–649.
- 28 Z. M. Gu, L. Zeng, X.-P. Fang, T. Colman-Saizarbitoria, J. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5162–5172.
- 29 S. Rodier, Y. L. Hu erou, B. Renoux, J. Doyon, P. Renard, A. Pierr e, J.-P. Gesson, R. Grée, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1373–1375; Y. L. Hu erou, J. Doyon, R. L. Grée, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2618–2618; Y. L. Hu erou, J. Doyon, R. L. Grée, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6782–6790.
- 30 M. Pichon, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8567–8570.
- 31 F. Zanardi, L. Battistini, G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Marzocchi, D. Acquotti, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2048–2064.

- 32 B. Zeng, Y. Wu, Q. Yu, Y.-L. Wu, Y. Li, X. Chen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2010–2013.
- 33 F. M. Uckun, C. Mao, A. O. Vassilev, C. S. Navara, R. K. S. Narla, S.-T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1015–1018; S.-T. Jan, C. Mao, A. O. Vassilev, C. S. Navara, F. M. Uckun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1193–1197.
- 34 S. Arndt, U. Emde, S. Bäurle, T. Friedrich, L. Grubert, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 993–1005.
- 35 Z.-J. Yao, H.-P. Wu, Y.-L. Wu, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2484–2487.
- 36 E. F. Queiroz, F. Roblot, P. Duret, B. Figadère, A. Gouyette, O. Laprèvote, L. Serani, R. Hocquemiller, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1604–1610.
- 37 H. Naito, E. Kawahara, K. Maruta, M. Maeda, S. Sasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4419–4427.
- 38 T. R. Hoye, P. R. Hanson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5043–5046; T. R. Hoye, P. R. Hanson, A. C. Kovelesky, T. D. Ocain, Z. Zhunag, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9269–9371.
- 39 B. M. Trost, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7459–7460.
- 40 E. Keinan, S. C. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4891–4892; S. H. Myint, D. Cortes, A. Laurens, R. Hocquemiller, M. Lebœuf, A. Cavé, J. Cotte, A.-M. Quero, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3335–3338.
- 41 U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2517–2520.
- 42 U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2299–2302; S. Hanessian, P. J. Murray, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5055–5072.
- 43 B. Kückler, G. Voß, H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 545–552.
- 44 H. Avedissian, S. C. Sinha, A. Yazbak, A. Sinhan, P. Neogi, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6035–6051; E. Keinan, A. Sinha, A. Yazbak, S. C. Sinha, S. C. Sinhan, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 423–430; S. C. Sinha, A. Sinha, A. Yazbak, E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7640–7641; S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, A. Yazbak, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9257–9260.
- 45 G. Haufe, M. Mühlstädt, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1777–1780.
- 46 E. Manta, L. Scarone, G. Hernández, R. Mariezcurrena, L. Suescun, I. Brito, I. Brouard, M. C. González, R. Pérez, J. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5853–5856.
- 47 M. H. Woo, L. Zeng, Q. Ye, Z.-M. Gu, G.-X. Zhao, J. L. McLaughlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1135–1140.

- 48 G. Haufe, *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 100–101; *J. Chem. Res. (M)* **1987**, 1046–1062; G. Haufe, R. Faure, H. Loiseleur, *J. Cryst. Spectr. Res.* **1987**, *17*, 653–659; K. Rissanen, G. Haufe, *Acta Cryst.* **1988**, *C44*, 1803–1805.
- 49 R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665; S. N. Ahmed, R. J. Kazlauskas, A. H. Morinville, P. Grochulski, J. D. Schrag, M. Cygler, *Biocatalysis* **1994**, *9*, 209–225.
- 50 A. Cope, M. Martin, M. McKervey, *Quart. Rev.* **1966**, *10*, 119–152.
- 51 J. D. Dunitz, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 896–902.
- 52 G. Haufe, M. Mühlstädt, *Z. Chem.* **1979**, *19*, 170–181.
- 53 S. Uemura, S. Fukuzawa, A. Toshimitsu, M. Okano, H. Tezuka, S. Sawada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 270–273.
- 54 G. Haufe, E. Kleinpeter, M. Mühlstädt, J. Graefe, *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 575–585.
- 55 G. Haufe, U. Rolle, E. Kleinpeter, J. Kivikoski, K. Rissanen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7084–7088.
- 56 P. Michel, A. Rassat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2572–2573.
- 57 H. Schimanski, *Diplomarbeit* **1997**, Universität Münster.
- 58 R. O. Duthaler, K. Wicker, P. Ackermann, C. Ganter, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1809–1828.
- 59 K. Hegemann, *Diplomarbeit* **1994**, Universität Münster.
- 60 K. Hegemann, *Dissertation* **1997**, Universität Münster.
- 61 Publikation in Vorbereitung
- 62 U. Hugger, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6603–6606; H. Becker, M. A. Soler, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1345–1376.
- 63 M. Ohno, S. Torimitsu, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2259–2262; M. Ohno, M. Okamoto, S. Torimitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 316–320.
- 64 K. Akashi, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2063–2066; K. Akashi, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986–1987.
- 65 M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.
- 66 V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- 67 R. Ray, D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449–450.
- 68 G. Haufe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4365–4368.
- 69 J. Champalbert, A. Guillois, J. Jullien, R. Jullien, N.-T. Lai, C. Pascard, T. Prange, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3251–3254.

- 70 S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963–3964.
- 71 M. A. Brimble, M. K. Edmonds, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9995–100012.
- 72 J. D. White, T. C. Somers, G. N. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5352–5353;
S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876–4877.
- 73 P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1843–1846.
- 74 Q. Yu, Y. Wu, H. Ding, Y.-L. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1183–1188;
Q. Yu, Y.-K. Wu, L.-J. Xia, M.-H. Tang, Y.-L. Wu, *Chem. Commun.* **1999**, 129.
- 75 W. Stumpf, K. Rombusch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *687*, 136–149.
- 76 M. Martín, *persönliche Mitteilung*, Mai **2001**.
- 77 E. Alvarez, M. T. Díaz, D. Zurita, M. Zárraga, J. D. Martín, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 635–645; E. Alvarez, D. Zurita, C. Ruiz-Pérez, M. Rodríguez, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3729–3732.
- 78 D. J. Collins, C. Lewis, J. M. Swan, *Austr. J. Chem.* **1974**, *27*, 2593–2603.
- 79 P. S. Bailey, *Ozonation in Organic Chemistry, Olefinic Compounds (Volume I)*, in A. T. Blomquist, H. H. Wasserman, W. Trahanovsky, *Organic Chemistry — A Series of Monographs* **1978**, *39*, 1–272.
- 80 S. D. Razumovskii, G. E. Zaikov, *Ozone and its Reactions with Organic Compounds*, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, **1984**, 1–403.
- 81 V. N. Odinkov, G. A. Tolstikov, *Russ. Chem. Rev.* **1981**, *50*, 636–656.
- 82 R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765–771.
- 83 S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867–3870.
- 84 J. P. Nagarkatti, K. R. Ashley, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4599–4600.
- 85 R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards, R. H. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758–4760.
- 86 A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1987**, 85–123.
- 87 T. Ogino, K. Mochizuki, *Chemistry Lett.* **1979**, 443–446; A. W. Herriott, D. Picker, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1511–1514.
- 88 M. Zárraga, M. L. Rodríguez, C. Ruiz-Pérez, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3725–3728; M. Zárraga, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2249–2252; J. I. Padrón, J. T. Vázquez, E. Q. Morales, M. Zárraga, J. D. Martín, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 415–430; E. Alvarez, M. T. Díaz, R. Pérez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, J. A. Vera, D. Zurita, J. D. Martín, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2848–2876.

- 89 M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, New York, Chinchester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 5. Auflage **2001**, S. 488–489, Wiley-Interscience, John Wiley and Sons, Inc.
- 90 P. Bertrand, H. E. Sukkari, J.-P. Gesson, B. Renoux, *Synthesis* **1999**, 330–335; G. Dijkstra, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230–4234; W. H. Kruizinga, B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4321–4323.
- 91 G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
- 92 N. M. Yoon, C. S. Pak, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786–2792.
- 93 C. R. Johnson, G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7777–7788.
- 94 J. D. White, T. C. Somers, G. N. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5352–5353.
- 95 S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876–4877.
- 96 M. E. Kuehne, D. E. Podhorez, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 924–929; S. Takano, M. Yanase, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1987**, 2017–2020.
- 97 Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamine, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780; J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710–3712.
- 98 H. Makabe, H. Tanimoto, A. Tanaka, T. Oritani, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2229–2248.
- 99 J. J. Baldwin, A. W. Raab, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. McClure, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4876–4878.
- 100 J. De Brabander, K. Vanhessche, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2821–2824.
- 101 J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447–488; J. Kurzmann, E. Tomori, I. Meerwald, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 87–93.
- 102 R. Katoch, G. K. Trivedi, R. S. Phadke, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *7*, 2753–2758.
- 103 J.-C. Harmange, B. Figadère, R. Hocquemiller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 347–350.
- 104 Z.-J. Yao, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1170–1176; Z.-J. Yao, Y.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 157–160.
- 105 M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- 106 S. W. Baldwin, M. T. Crimmins, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1132–1134.
- 107 Y. Ichikawa, K. Tsuboi, M. Isobe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2791–2796.
- 108 A. N. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- 109 H. Fukuda, T. Kitazume, *Heterocycles*, **1997**, *46*, 275–285.

- 110 Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, 638–648.
- 111 S. Schreiber, R. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3867–3870.
- 112 G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2661–2672.
- 113 T. Cablewski, A. F. Faux, C. R. Strauss, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3408–3412.
- 114 W. J. Kerr, G. G. Kirk, D. Middlemiss, *J. Organometallic Chem.* **1996**, 519, 93–101.
- 115 E. Baer, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 609–610.
- 116 U. Schmidt, J. Talbiersky, F. Bartkowiak, J. Wild, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 201–202.
- 117 T. J. Brocksom, N. Petragnani, R. Rodrigues, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2114–2116.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern des Organisch-Chemischen Instituts, insbesondere Dr. Klaus Bergander, Karin Voß und Dieter Kaiser für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, Dr. Roland Fröhlich und Birgit Wibbeling für die Erstellung der Röntgenkristallstrukturanalysen sowie der GC/MS-Abteilung mit Dr. Heinrich Luftmann und Bärbel Wippich für die Anfertigung der Massenspektren. Barbara Hildmann und meinen Forschungspraktikanten Bastian Budde, Marcus Daniel, Lok Hang Mak, Saskia Rühmer und Christian Schulze-Isfort gilt mein Dank für die Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten. Dr. Ulf Krämer danke ich für die überaus angenehme Atmosphäre im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter.

Bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich mich für die vielen fachlichen Diskussionen bedanken, genauso aber auch für das freundschaftliche Klima und die vielen nicht-chemischen Gespräche bei Bier, Caipirinha oder Milchkaffee. Für das Korrekturlesen und die Anregungen zur Gliederung dieser Arbeit danke ich insbesondere Frank Tranel, Sandra Behr, Christiane Holst, Thomas Rosen, Susanne Wiehle und Jens Oldendorf.

Mein größter Dank gilt jedoch Susanne König und meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung während dieser Zeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Holger Jürgen Schimanski
geboren: 10.08.1971 in Hamburg
Eltern: Klaus Jürgen Schimanski und Margret Schimanski, geb. Oetjen

Schulbildung

Grundschule: 1978 bis 1982, Grundschule Burgunderweg, Hamburg
Gymnasium: 1982 bis 1991, Gymnasium Ohmoor, Hamburg
Allg. Hochschulreife: 10.06.1991, Gymnasium Ohmoor, Hamburg

Zivildienst

01.08.1991 bis 31.10.1992, Mobiler sozialer Hilfsdienst,
Sozialstation Niendorf, Hamburg

Studium

Grundstudium: WS 92/93 bis SS 94, Chemie (Dipl.), Universität Hamburg
Vordiplom: 04.10.1994, Universität Hamburg
Hauptstudium: WS 94/94 bis SS 97, Chemie (Dipl.),
Westfälische Wilhelms-Universität (WWU) Münster
Diplomprüfung: 24.10.1996, WWU Münster
Diplomarbeit: 15.11.1996 bis 23.09.1997 am Organisch-Chemischen Institut
der WWU Münster bei Herrn Prof. Dr. G. Haufe
*Beiträge zur Synthese von Vorstufen des
((4R,5R)-4,5-Dihydroxyloctyl)-trimethylammonium-Iodids
auf der Basis von cis,cis-Cycloocta-1,5-dien*
Zweitstudium: WS 97/98 bis SS 01, Informatik (Bac.), FernUniversität Hagen
Dissertation: 01.10.1997, Beginn der Dissertation am Organisch-Chemischen
Institut der WWU Münster bei Herrn Prof. Dr. G. Haufe

Tätigkeiten

Studentische Hilfskraft: 02.01.1997 bis 30.06.1997, Org.-Chem. Institut, WWU Münster
Wissenschaftl. Hilfskraft: 01.10.1997 bis 31.03.1999, Org.-Chem. Institut, WWU Münster
Wissenschaftl. Mitarbeiter: 01.04.1999 bis 30.09.2001, Org.-Chem. Institut, WWU Münster

