

Asymmetrische Allylierung von prochiralen Ketonen und deren Anwendung in der Synthese von Pinnatolid und Furopinnatin

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
„Doctor rerum naturalium“
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Thomas Wolfram
aus Sangerhausen



Göttingen 2012

D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. Ulf Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2008 bis April 2012 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze für die interessante Themenstellung, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen.

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

A.	ALLGEMEINER TEIL.....	1
1	EINLEITUNG	1
2	NATURSTOFFKLASSE: TERPENE.....	3
2.1	Biosynthese der Terpene	4
2.1.1	Mevalonsäure-abhängiger Biosyntheseweg.....	4
2.1.2	Methylethritolphosphat-abhängiger Biosyntheseweg	6
2.1.3	Kopf-Schwanz-Verknüpfung der Isopreneinheiten	7
2.1.4	Vorkommen und Biosynthese von Furoppinnatin und Pinnatolid.....	8
3	ASYMMETRISCHE ALLYLIERUNGEN VON PROCHIRALEN KETONEN	10
3.1	Titankatalysierte Allylierung mit Tetraallylstannan	11
3.2	Kupferkatalysierte Allylierung mit einem Allylboronsäureester	13
3.3	Silberkatalysierte Allylierung mit Allyltrimethoxysilan.....	14
3.4	Chromkatalysierte Allylierung mit Allylbromid.....	15
3.5	Organokatalysierte Allylierung mit Allylboronsäureester	16
3.6	Anwendungen der asymmetrische Allylierungen von Ketonen in der Naturstoffsynthese	17
3.6.1	Totalsynthese von (-)-Acutumin	17
4	MULTIKOMPONENTEN-ALLYLIERUNGSREAKTIONEN	19
4.1	MCAR von Ketonen nach <i>Tietze</i> mit dem NPED-Auxiliar	20
4.1.1	Totalsynthese des polyoxygenierten Cembrens 59	22
4.2	MCAR von Ketonen nach <i>Tietze</i> mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar.....	23
4.2.1	Totalsynthese von (-)-Taurospongine A	24
4.2.2	Mechanismus der MCAR nach <i>Tietze</i>	25
5	ZIELSETZUNG UND PLANUNG DER ARBEIT	28
5.1	Retrosynthetische Analyse	29
5.1.1	Retrosyntheseweg A	30
5.1.2	Retrosyntheseweg B.....	31
5.1.3	Definition der Teilaufgaben.....	32
6	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....	33

6.1	Synthese des (<i>R</i>)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars.....	33
6.2	Syntheseroute A: Allylierung von Sulcaton.....	35
6.3	Syntheseroute B: Allylierung von Lävulinsäuremethylester	39
6.3.1	Untersuchung der <i>Tietze</i> -Allylierung von prochiralen Ketoestern	39
6.3.2	Diskussion spektroskopischer Daten von Homoallylether 89a	42
6.3.2.1	¹ H-NMR Spektroskopie	42
6.3.2.2	¹³ C-NMR-Spektroskopie.....	44
6.3.3	Synthese von Pinnatolid und Furopinnatin.....	46
6.3.4	Abtrennung des <i>anti</i> -Diastereomers durch Umkristallisation des Dinitrobenzoesäureester 97	47
6.3.4.1	Röntgenstrukturanalyse des Dinitrobenzoesäureester 97	48
6.3.5	Synthese von (+)-(<i>R</i>)-Pinnatolid	50
6.3.6	Diskussion spektroskopischer Daten von Pinnatolid.....	52
6.3.6.1	¹ H-NMR-Spektroskopie	52
6.3.6.2	¹³ C-NMR-Spektroskopie.....	54
6.3.6.3	CD-Spektroskopie.....	55
6.3.7	Untersuchungen zur Synthese von (<i>R</i>)-Furopinnatin.....	57
6.3.8	Diskussion spektroskopischer Daten des Acylfurans 112	62
6.3.8.1	¹ H-NMR-Spektroskopie	62
6.3.8.2	¹³ C-NMR-Spektroskopie.....	63
7	ZUSAMMENFASSUNG	65
7.1	Synthese des (<i>R</i>)-Phenyl-Benyl-Auxiliars.....	66
7.2	Syntheseweg A	67
7.3	Syntheseweg B	68
B.	EXPERIMENTELLER TEIL	71
1	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	71
1.1	Verwendete Geräte	71
1.2	Chromatographische Methoden	73
1.3	Allgemeine Reaktionsvorschriften	74
1.3.1	<i>Tietze</i> -Allylierung von prochiralen Methylketonen (AAV1)	74

1.3.2	Abspaltung der Auxiliargruppe durch Hydrogenolyse (AAV2).....	74
1.3.3	Abspaltung der Auxiliargruppe unter Birch-Bedingungen (AAV3) ..	74
2	SYNTHESE DES (<i>R</i>)-PHENYL-BENZYL-AUXILIARS 60	75
2.1	(-)-(<i>R</i>)-1,2-Diphenylethanol (74).....	75
2.2	(+)-(<i>R</i>)-3,5-Dinitrobenzoesäure(1,2-diphenylethyl)ester (75)	76
2.3	(+)-(<i>R</i>)-(1,2-Diphenylethoxy)trimethylsilan (60).....	77
3	SYNTHESE VON (+)-(<i>R</i>)-4,8-DIMETHYLNON-7-EN-4-OLID.....	79
3.1	(+)-(<i>R,R</i>)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-1,7-dien (77)	79
3.2	(+)-(<i>R,R</i>)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-en-1-ol (78).....	80
3.3	(+)-(<i>R,R</i>)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-en-1-al (79).....	82
3.4	(+)-(<i>R,R</i>)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-ensäure (80)	83
3.5	<i>rac</i> -2-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)oxiran (83)	84
3.6	(+)-4,8-Dimethylnon-7-en-4-olid (82)	85
4	<i>TIETZE</i> -ALLYLIERUNG VON KETOESTERN	87
4.1	Lävulinsäure- <i>iso</i> -propylester (86b).....	87
4.2	Lävulinsäure- <i>tert</i> -butylester (86c).....	88
4.3	(+)-(<i>R,R</i>)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl- hept-6-ensäuremethylester (89a).....	89
4.4	(+)-(<i>R,R</i>)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-hept-6-ensäure- <i>iso</i> -propylester (89b)	90
4.5	<i>rac</i> -(<i>R,R</i>)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-hept-7-ensäure- <i>tert</i> -butylester (89c)	91
4.6	<i>rac</i> -(<i>R,R</i>)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyl-oct-7-ensäure- methylester (90).....	93
5	SYNTHESE VON (+)-(<i>R</i>)-PINNATOLID.....	94
5.1	(+)-(<i>R,R</i>)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-6-oxo- hexansäuremethylester (95).....	94
5.2	(+)-(<i>R,R</i>)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-6-hydroxy-4-methyl- hexansäuremethylester (96).....	95
5.3	(+)-(<i>R,R</i>)-3,5-Dinitrobenzoesäure-[3-(1,2-diphenylethoxy)- 6-methoxy-3-methyl-6-oxohexyl]ester (97).....	97
5.4	(-)-(<i>R</i>)-5-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on (98).....	98

5.5	(-)-(R)-5-(2-Hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on (71)	99
5.6	(+)-(R)-Pinnatolid (25)	100
6	SYNTHESE VON FUROPINNATIN	102
6.1	<i>rac</i> -(R,R)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyloxepan-2-on (102).....	102
6.2	<i>rac</i> -(R,R)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-1-(3-furyl)-6-hydroxy-4-methyl-1-hexanon (104).....	103
6.3	<i>rac</i> -(4R,1''R)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-1-(tetrahydrofur-3-yl)6-hydroxy-4-methyl-1-hexanon (105).....	104
6.4	(+)-(5R,1''R)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyl-7-(2-methylprop-1-enyl)oxepan-2-on (111a+b)	106
6.5	(-)-(4R,6R,1''R)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)-1-(3-furyl)non-7-en-1-on (112a)	108
6.6	(+)-(4R,6S,1''R,-)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)-1-(3-furyl)non-7-en-1-on (112b).....	110
C.	ANHANG	113
	RÖNTGENSTRUKTURDATEN	113
	ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME	114
	LITERATUR.....	117
	DANKSAGUNG.....	123
	LEBENS LAUF.....	124

A. ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Kohlenstoff – Element des Lebens. Aufgrund der Fähigkeit des Kohlenstoffs stabile Ketten aus Einfach- und Mehrfachbindungen mit Elementen, wie z.B. Stickstoff und Sauerstoff, aber vor allem mit sich selbst zu bilden, nimmt der Kohlenstoff eine Sonderstellung im Periodensystem der Elemente (PSE) ein. Des Weiteren ermöglicht die Ausbildung von bis zu vier Bindungen pro Kohlenstoffatom zu sich selbst oder anderen Elementen eine große strukturelle Diversität, welche sich in der großen Anzahl von bisher hergestellten organischen Verbindungen widerspiegelt.

Gegen Ende der 18. Jahrhunderts stellte *J. J. Berzelius* die Theorie auf, dass organische Verbindungen nur in lebenden Organismen gebildet werden können und somit nicht aus anorganischen Stoffen darstellbar sind. Doch bereits 1828 konnte *F. Wöhler* anhand der Synthese von Harnstoff aus dem anorganischen Ammoniumcyanat die von *J. J. Berzelius* aufgestellte Theorie widerlegen. *F. Wöhler* gilt fortan als Begründer der modernen organischen Chemie.

In Zusammenarbeit mit *J. v. Liebig* erkannte er, dass selbst Verbindungen mit gleicher Elementaranalyse (also gleicher Summenformel) dennoch verschieden sein können. Dieser Umstand wird Isomerie genannt. Dabei werden verschiedene Formen von Isomerie unterschieden. Wenn die Abfolge der einzelnen Atome einer Struktur (Konstitution) bei zwei Verbindungen gleich ist, spricht man von Konfigurations- bzw. Stereoisomeren. Eine besondere Form von Stereoisomeren sind die Enantiomere, welche sich zueinander wie die Hände eines Menschen verhalten. Obwohl sie vollkommen gleich scheinen, sind sie dennoch nicht identisch. Sie verhalten sich zueinander wie Objekt und Spiegelbild. Dieses Phänomen wird Chiralität (*griech.*: Händigkeit) genannt und nimmt gerade in Bezug auf Naturstoffe oder andere biologische Substanzen eine wichtige Rolle ein. Interaktionen von chemischen Verbindungen mit Organismen bzw. Lebewesen, wie z.B. die Wirkung von Medikamenten, aber auch bereits einfache Dinge, wie der spezifische Geruch von Substanzen sind an chirale Erkennungsmechanismen gebunden. Dadurch können die beiden Enantiomere einer chiralen Verbindung bei Wechselwirkung mit einem

Lebewesen verschiedene Wirkungen hervorrufen. Zum Beispiel wird der Geruch des Terpens Limonen (**1**) abhängig von seiner enantiomeren Form unterschiedlich wahrgenommen. Während das (+)-Limonen, welches in Zitronenöl (65%) und Orangenöl (>90%) vorkommt, als ein orangenartiger Geruch empfunden wird, riecht das entgegengesetzte Enantiomer (-)-Limonen, welches vor allem in Nadelhölzern vorkommt, terpentinartig.

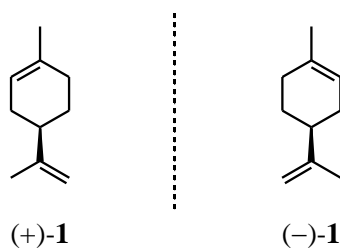


Abb. 1-1: Beide enantiomeren Formen von Limonen (**1**).

Trotz fortschrittlicher analytische Verfahren wie z.B. NMR-Spektroskopie zur Aufklärung der chemischen Struktur von Naturstoffen sowie die fortlaufende Entwicklung neuer Synthesemethoden zum stereoselektiven Aufbau von komplexen organischen Verbindungen gehört die Naturstoffsynthese bis heute zu den anspruchsvollsten Aufgaben der organischen Chemie.

2 Naturstoffklasse: Terpene

Terpene, wie das bereits vorgestellte Limonen (**1**), sind eine Gruppe von Naturstoffen, welche formal Oligomere des Isoprens (**2**) sind und sich dennoch durch eine große strukturelle Diversität auszeichnen. Bis heute sind etwa 8.000 Terpene und etwa 30.000 Terpenoide, wie die funktionalisierten –vorrangig polyoxygenierten– Terpene genannt werden, bekannt. Der Begriff „Terpen“ leitet sich vom Baumharz der *Pistacia terebinthus*, dem Terpentin, ab und wurde bereits Mitte der 19. Jahrhunderts von A. Kekulé für die im Terpentin enthaltenen Kohlenwasserstoffe geprägt. Ende des 19. Jahrhunderts erweiterte O. Wallach im Zusammenhang mit der Erforschung von pflanzlichen etherischen Ölen diese Definition. Die Erkenntnis, dass alle diese Naturstoffe aus sich wiederholenden C₅-Einheiten, den Isopreneinheiten, aufgebaut sind und entweder durch eine „Kopf-Schwanz“- , „Kopf-Kopf“- oder „Schwanz-Schwanz“-Beziehung (letztere bisher nicht beobachtet) untereinander verknüpft sein können, wurde in den Isoprenregeln festgehalten.^[1] Für ihre Leistungen um die Erforschung der Terpene wurden O. Wallach und L. Ruzicka jeweils mit dem Nobelpreis für Chemie (1910, 1939) geehrt.

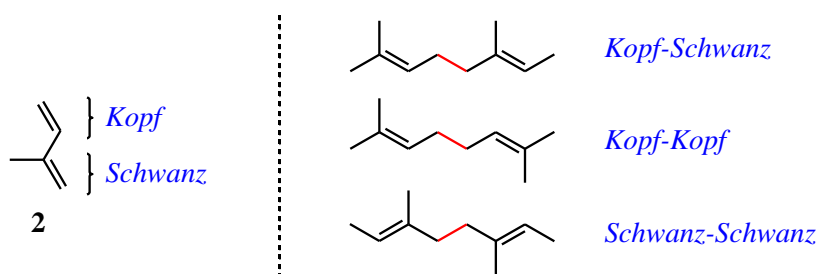


Abb. 2-1: Darstellung des Kopf-Schwanz-Aufbaus von Isopren (**2**) und die möglichen Verknüpfungsmuster nach den Isoprenregeln^[1].

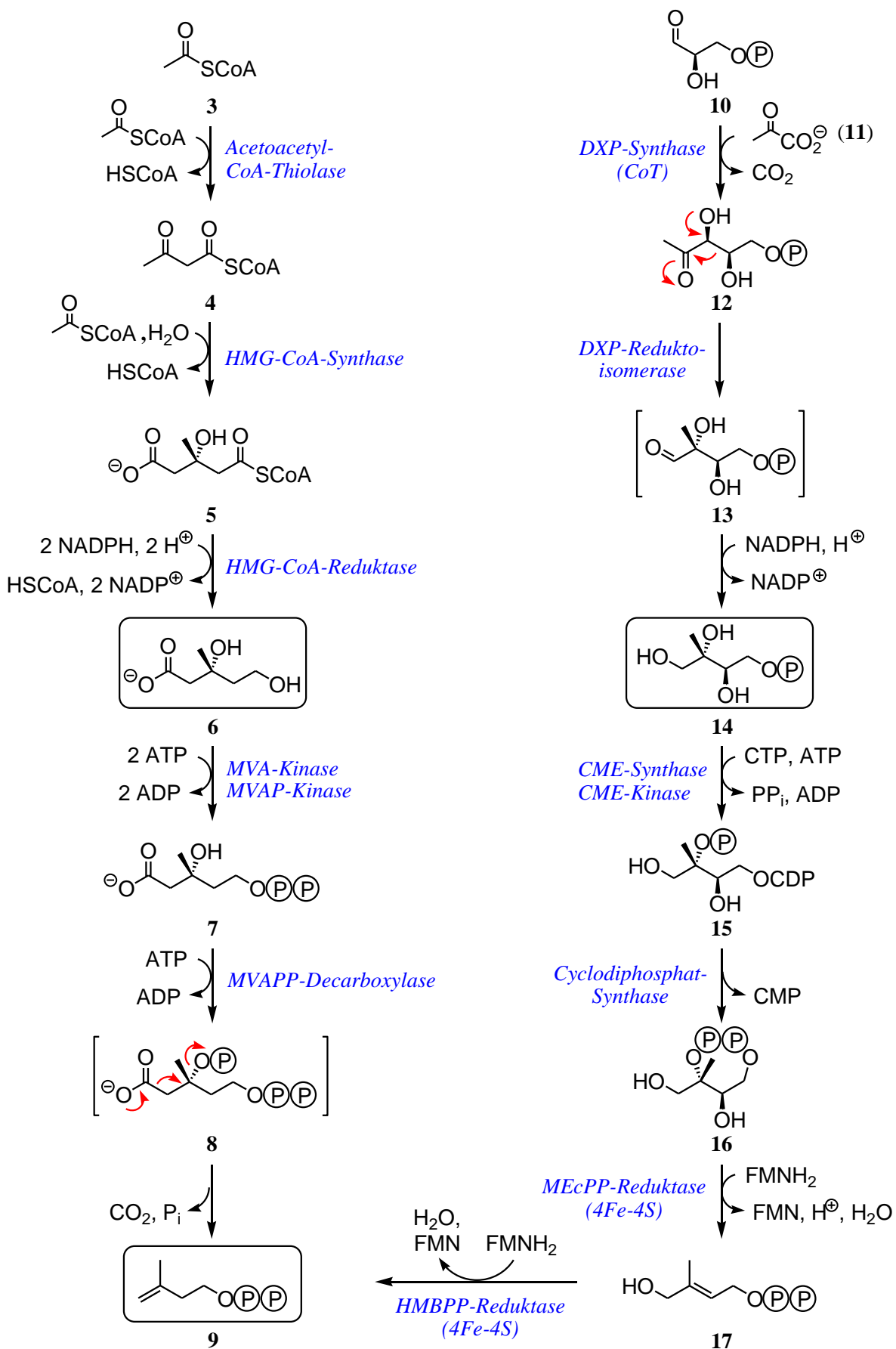
Die Klassifizierung der Terpene erfolgt nach der Anzahl der Isopreneinheiten aus denen sie aufgebaut sind: Hemiterpene (C₅), Monoterpene (C₁₀), Sesquiterpene (C₁₅), Diterpene (C₂₀), Sesterpene (C₂₅), Triterpene (C₃₀), usw. Naturstoffe, welche sich von den Terpenen ableiten, aber die Isoprenregeln verletzen (z.B. Steroide) werden ganz allgemein zu den Isoprenoiden gezählt.

2.1 Biosynthese der Terpene

Der Aufbau der Isoprengrundeinheit, dem Isopentenylidiphosphat (IPP, **9**) kann über zwei orthogonale Biosynthesewege erfolgen.^[2] Im Allgemeinen verwenden die Eukaryoten (Pflanzen, Tiere, Menschen) den Syntheseweg über die Mevalonsäure (MVA, **6**) und die Prokaryoten (Bakterien) die Methylerythritolphosphat (MEP, **14**)-abhängige Route.^[3] Abweichend davon verläuft die IPP-Biosynthese von Archaeobakterien ausschließlich über den MVA-Syntheseweg und pflanzliche Euzyten können zusätzlich in ihren Plastiden die MEP-Route zur Produktion von IPP nutzen.

2.1.1 Mevalonsäure-abhängiger Biosyntheseweg

Zum Aufbau der (*R*)-Mevalonsäure (MVA, **6**) werden zunächst zwei Moleküle Acetyl-CoA (**3**) von der entsprechenden Thiolase in einer *Claisen*-Kondensationsreaktion zu Acetoacetyl-CoA (**4**) verknüpft. Anschließend wird in einer von der HMG-CoA-Synthase katalysierten Aldolreaktion eine weitere Acetyl-CoA-Einheit unter Bildung von (*S*)-Hydroxymethylglutaryl-(HMG)-CoA (**5**) an **4** addiert. Die durch die HMG-CoA-Reduktase vermittelte Reduktion des Thioesters **5** mit zwei NADPH-Reduktionsäquivalenten bildet schließlich MVA (**6**). Im Anschluss erfolgt eine von der MVA- bzw. MVAP-Kinase katalysierte Mono- und Bisphosphorylierung der terminalen Hydroxylgruppe von **6** unter Verbrauch von zwei Äquivalenten ATP. Im letzten Schritt der Biosynthese von IPP (**9**) aus MVA (**6**) vermittelt die MVAPP-Decarboxylase zunächst die *in situ* Phosphorylierung des tertiären Alkohols von (*R*)-Mevalonsäure-5-diphosphat (MVAPP, **7**) durch eine weitere ATP-Einheit und die anschließende Decarboxylierung der phosphorylierten Zwischenstufe **8** unter Eliminierung von Phosphat (s. Schema 2-1, linke Spalte).



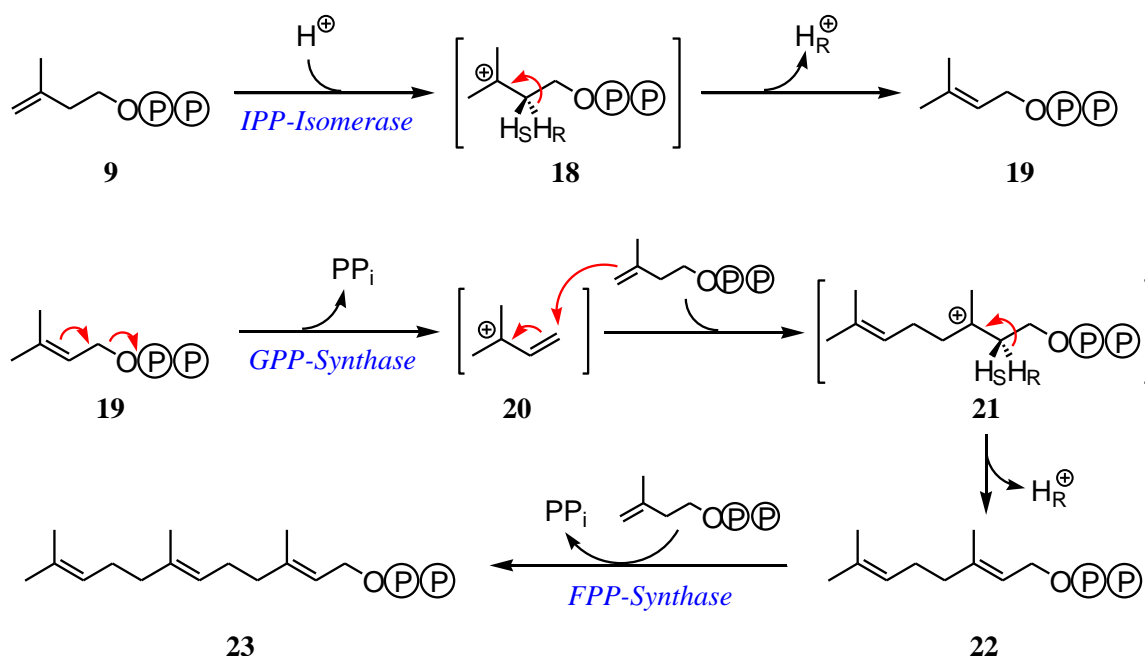
Schema 2-1: Orthogonale Biosynthesewege des Isopentenyl diphosphat (IPP, **9**) über Mevalonsäure (MVA, **6**) und 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (MEP, **14**).

2.1.2 Methylerythritolphosphat-abhängiger Biosyntheseweg

Zum Aufbau von 2C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (MEP, **14**) werden zunächst (*R*)-Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP, **10**) und Pyruvat (**11**), welche als Stoffwechselzwischenprodukte (Glykolyse, Glyconeogenese) auftreten, in Gegenwart der DXP-Synthase zu 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (DXP, **12**) in einer durch das Coenzym Thiamindiphosphat (CoT) vermittelten, decarboxylativen Umpolungsreaktion miteinander verknüpft. Die DXP-Reduktoisomerase katalysiert die *in situ* Isomerisierung von DXP (**12**) zu 2C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat (**13**) und dessen anschließende Reduktion zu MEP (**14**) unter Verbrauch eines NADPH-Reduktionsäquivalentes. Für den Mechanismus der Isomerisierung sind sowohl die direkte Umlagerung als auch eine Retroaldol-/Aldolreaktion über eine Endiol-Zwischenstufe denkbar. Zur Überführung von MEP (**14**) zu IPP (**9**) wird zunächst durch die CME-Synthase dessen Phosphatgruppe mit einer CTP-Einheit unter Abspaltung von Pyrophosphat verknüpft. Anschließend wird durch die CME-Kinase unter Verbrauch eines weiteren ATP-Moleküls die tertinale Alkoholfunktionalität phosphoryliert. Unter Abspaltung von CMP wird **15** von der Cyclodiphosphat-Synthase zu 2C-Methyl-D-erythritol-2,4-*cyclo*-diphosphat (MEcPP, **16**) zyklisiert. Die abschließende Transformation von MEcPP (**16**) zu IPP (**9**) wird in zwei Schritten über (*E*)-4-Hydroxy-3-methyl-2-butenyldiphosphat (HMBPP, **17**) mit je einer [4Fe-4S]-Cluster vermittelten Reduktion erreicht. Die beiden verantwortlichen Enzyme, MEcPP- und HMBPP-Reduktase,^[3c] auch bekannt als IspG und IspH, benötigen dazu jeweils ein Flavodoxin, ein Flavinmononucleotid (FMN)-enthaltendes Protein, als Reduktionsäquivalent (s. Schema 2-1, rechte Spalte).

2.1.3 Kopf-Schwanz-Verknüpfung der Isopreneinheiten

Für die unter den Terpenen am häufigsten verbreitete Kopf-Schwanz-Verknüpfung werden immer ein IPP (**9**) und ein Allyldiphosphat mit einander kombiniert. Das einfachste Allyldiphosphat ist 3,3-Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **19**), welches in einer reversiblen Isomerisierung von IPP (**9**) in einem Protonierungs-/Deprotonierungsmechanismus gebildet wird. Die Prenyl-Transferase, GPP-Synthase, verknüpft DMAPP (**19**) und IPP (**9**) zum Monoterpen Geranyldiphosphat (GPP, **22**). Mechanistisch wird dazu DMAPP (**19**) unter Abspaltung von Pyrophosphat in das Allylkation **20** überführt, welches nucleophil von IPP (**9**) angegriffen wird. Deprotonierung des dabei gebildeten tertiären Carbokations **21** liefert schließlich das GPP (**22**). Der Aufbau des Sesquiterpens Farnesyldiphosphat (FPP, **23**) erfolgt in einem analogen Mechanismus ausgehend von GPP (**22**) unter Kopf-Schwanz-Verknüpfung mit einem weiteren Molekül IPP (**9**). Anhand stereochemischer Untersuchungen mit Isotopenmarkierung (z.B. Deuterium, Tritium) konnte gezeigt werden, dass sowohl bei der Isomerisierung von IPP (**9**) zu DMAPP (**19**) als auch bei der Kopf-Schwanz-Verknüpfung durch die Prenyl-Transferasen, jeweils selektiv das *pro R*-Proton abstrahiert wird (s. Schema 2-2).^[4]



Schema 2-2: Isomerisierung von Isoprenyldiphosphat (IPP, **9**) zu Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **19**) und Aufbau von Geranyldiphosphat (GPP, **22**) und Farnesyldiphosphat (FPP, **23**) durch Kopf-Schwanz-Verknüpfung von zwei bzw. drei Isopreneinheiten.

2.1.4 Vorkommen und Biosynthese von Furopinnatin und Pinnatolid

Fuopinnatin (**24**) und Pinnatolid (**25**) konnten von *Bohlmann et al.* aus dem namengebenden südafrikanischen Strauch *Athanasia pinnata* isoliert werden.^[5] Beide Verbindungen wurden auch in dem Strauchgewächs *Athanasia crithmifolia* nachgewiesen. Biologische Untersuchungen hinsichtlich der Wirkungsweise beider Substanzen für die Pflanze oder auf eine potentielle Anwendung als pharmakologische Wirkstoffe wurden bisher nicht durchgeführt. Die Konstitution der chemischen Strukturen von Fuopinnatin(**24**) und Pinnatolid (**25**) konnten anhand ihrer analytischen Daten (Massenspektrometrie, NMR- und IR-Spektroskopie) aufgeklärt werden. Jedoch die absolute Konfiguration beider Naturstoffe ist bisher nicht bekannt.

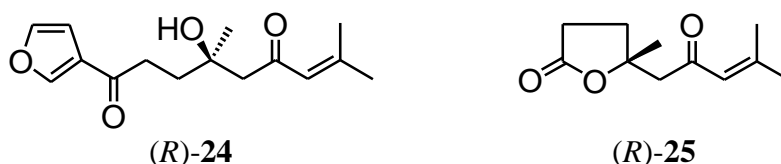
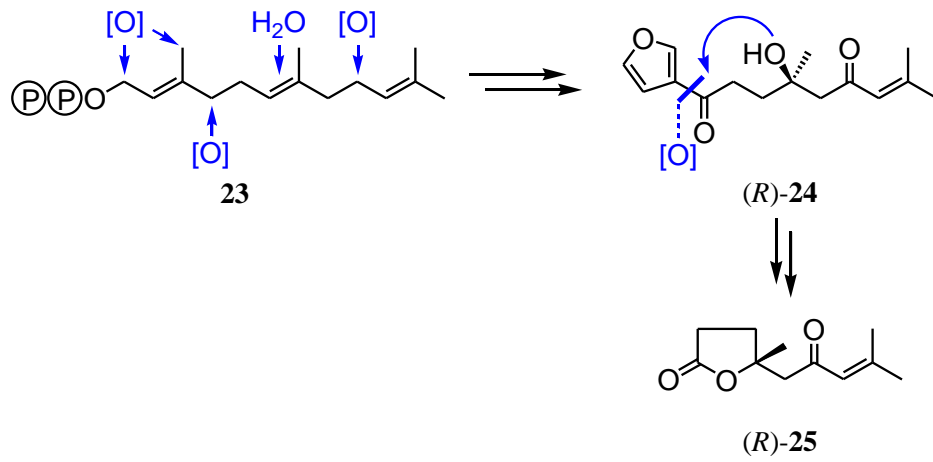


Abb. 2-2: (R)-Fuopinnatin (**24**) und (R)-Pinnatolid (**25**).

Das Kohlenstoffgrundgerüst von Fuopinnatin (**24**) setzt sich aus drei Isopreneinheiten zusammen, und gehört somit zu den Sesquiterpenen. Aufgrund des charakteristischen Furanrings findet man häufig auch die Bezeichnung Furosesquiterpen. Hinsichtlich der Biosynthese steht damit ebenfalls fest, dass FPP (**23**) eine direkte Vorstufe in der Biosynthese von **24** darstellt. Ein Vergleich beider chemischer Strukturen zeigt an welchen Stellen FPP selektiv oxidiert bzw. hydratisiert werden muss, um es in Fuopinnatin (**24**) zu überführen. Der genaue Biosyntheseweg dieser Oxygenierungsreaktionen wurde bisher nicht aufgeklärt.

Die Struktur von Pinnatolid (**25**) lässt sich aufgrund seiner elf Kohlenstoffatome weder den Monoterpen (C_{10}) noch den Sesquiterpenen (C_{15}) zuordnen und wird deswegen zu den Isoprenoiden gezählt. Für die Biosynthese des Pinnatolids (**25**) vermuten *Bohlmann et al.*, dass es sich um einen partiellen Abbauprozess (möglicherweise eine oxidative Spaltung) des Fuopinnatins **24** handeln könnte.

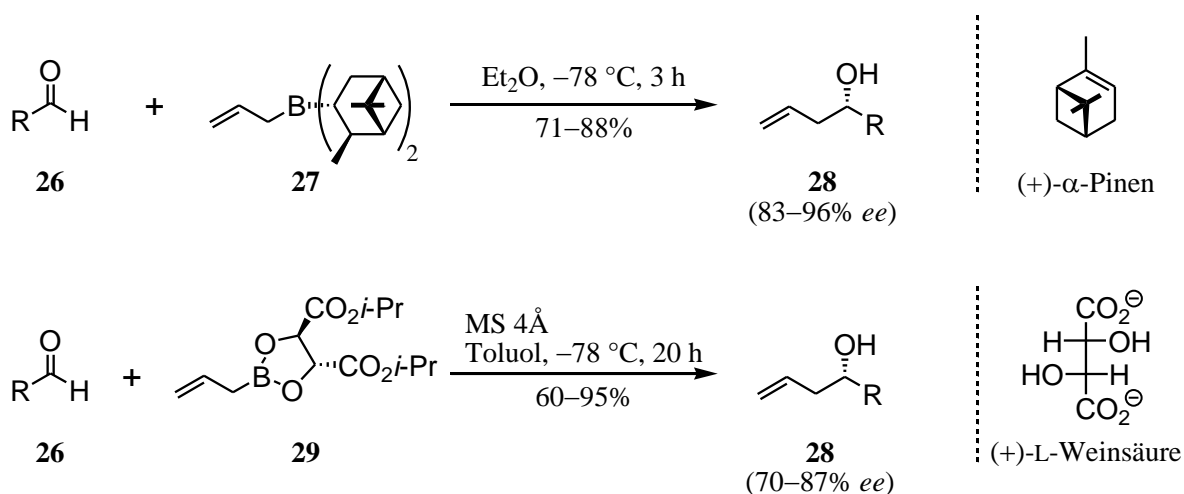


Schema 2-3: Biosynthesevorschlag für Furopinnatin (**24**) und Pinnatolid (**25**) durch Polyoxygenierung von FPP (**23**) und oxidativen Abbauprozess von **24**.

3 Asymmetrische Allylierungen von prochiralen Ketonen

Allylierungen gehören neben der Aldolreaktion zu den am häufigsten eingesetzten asymmetrischen C–C-Verknüpfungsreaktionen. Ihre Produkte, die Homoallylalkohole, lassen sich aufgrund der Allylgruppe in vielfältiger Weise transformieren und sind deshalb interessante Intermediate in Synthesen von Naturstoffen oder anderen biologischen aktiven Substanzen. Das Anwendungsspektrum reicht von Additionsreaktionen wie z.B. Epoxidierungen, Hydroborierung oder Wacker-Oxidation über oxidative Spaltungen wie Ozonolyse bis hin zu kettenverlängernden Reaktionen wie z.B. die Metathese.

Brown et al. und *Roush et al.* waren die Pioniere auf dem Gebiet der asymmetrischen Allylierung von Carbonylverbindungen. Während *Brown* für die Allylierung von Aldehyden (**26**) Allylborane, die sich von Terpenen – im Fall von **27** vom α -Pinen – ableiten, einsetzte, verwendete *Roush* Allylboronsäureester, wie **29**, die sich auf Weinsäurederivate zurückführen lassen (s. Schema 3-1).^[7,9]



Schema 3-1: Asymmetrische Allylierungen von Aldehyden nach *Brown*^[7] und *Roush*.^[9]

Da die Naturstoffe α -Pinen und Weins\u00e4ure in beiden enantiomeren Formen nat\u00fcrlich vorkommen und somit sowohl (*R*)-**28** als auch (*S*)-**28** synthetisch leicht zug\u00e4nglich sind, fanden **27** und **29** in vielf\u00e4ltiger Weise in der Totalsynthese von Naturstoffen Anwendung.^[8,10] Der Nachteil beider Verfahren ist zum einen, dass sie f\u00fcr die Umsetzung von Ketonen nicht geeignet sind, und zum anderen die Notwendigkeit des Einsatzes von \u00e4quimolaren Mengen des chiralen Induktors.

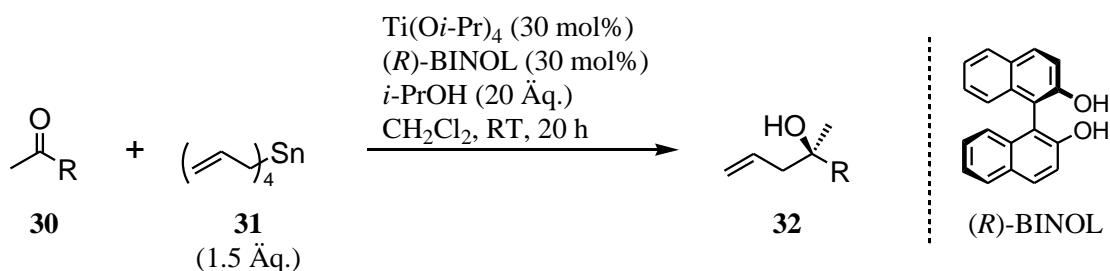
Im Folgenden werden nun einige katalytische Verfahren zur enantioselektiven Allylierung von prochiralen Ketonen vorgestellt.

3.1 Titankatalysierte Allylierung mit Tetraallylstannan

Bereits 1999 stellten *Tagliavini et al.* das erste katalytische Verfahren zur enantioselektiven Allylierung von Ketonen vor. Die Allylierungen von Acetophenon (**30f**) und Methyl-*n*-hexylketon mit Tetraallylstannan(**31**) als Allylierungsmittel in Gegenwart von 20 mol% eines *in situ* gebildeten Ti(IV)-BINOL-Komplexes ergaben jedoch lediglich Enantiomerenüberschüsse von 65% bzw. 29%.^[12] Erst die Weiterentwicklungen von *Maruoka et al.*^[14] und *Walsh et al.*^[13] konnten die enantioselektive, titankatalysierte Allylierung von prochiralen Ketonen „hoffähig“ machen.

Durch Untersuchungen der Struktur von *Tagliavini's* Ti(IV)-BINOL-Katalysatorsystems konnten *Walsh et al.* zeigen, dass es sich dabei um Ti(O*i*-Pr)₂(BINOL) handelt, welches in Lösung als Dimer und im festen Zustand als Trimer vorliegt. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich durch Zusatz von Isopropanol die ursprünglich von *Tagliavini* beobachteten Selektivitäten signifikant steigern ließen (s. Tabelle 3-1).^[13a]

Tabelle 3-1: Titankatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Walsh*.^[13]



Nr.	Keton	R	Homoallylalkohol	Ausbeute [%]	ee [%]
1	30g	<i>m</i> -Tol	32g	82	96 ^[a]
	30h	4-OMeC ₆ H ₄	32h	99	89
2	30j	<i>c</i> -Hex-1-enyl	32j	88	90
	30k	CH=CHPh	32k	99	90
4	30c	(CH ₂)Ph	32c	96	80

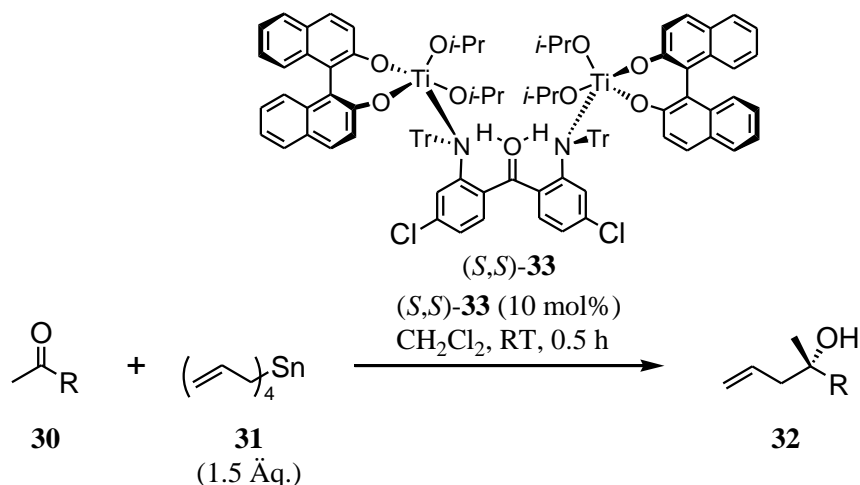
[a] 20 mol% Ti(O*i*-Pr)₄ und 20 mol (*R*)-BINOL wurden verwendet.

Mit dieser Allylierungsmethode werden die Homoallylalkohole **32** durchgängig in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei einer Katalysatorbeladung von 30 mol% liegt die Enantioselektivität der Reaktion für aromatische und α,β -ungesättigte Methylketone in einem guten bis sehr guten Bereich. Das aliphatische Methylketon **30c** zeigt eine geringfügig schlechtere Selektivität, liegt aber mit immerhin 80% *ee* noch in einem respektablen Bereich.

Aufgrund neuerer Untersuchungen von *Walsh et al.* konnte ebenfalls die benötigte Menge an Katalysator weiter gesenkt werden. Die unter den optimierten Reaktionsbedingungen (10 mol% $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, 20 mol% BINOL und 3.0 Äq. Isopropanol, hochkonzentriert)^[13c] erhaltenen Selektivitäten weichen aber nur geringfügig von denen in Tabelle 3-1 präsentierten ab.

Mit dem von *Maruoka* entwickelten Bis-Ti(IV)-BINOL-Katalysatorkomplex (**33**) lassen sich Aldehyde bereits bei einer Katalysatorbeladung von 3–5 mol% in guten bis sehr guten Ausbeuten und durchgehend hervorragenden Enantioselektivitäten ($\geq 97\%$ *ee*) allylieren.^[14a]

Tabelle 3-2: Titankatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Maruoka*.^[14]



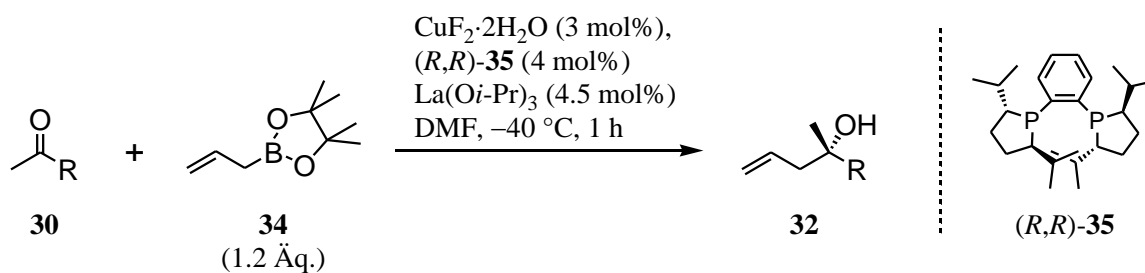
Nr.	Keton	R	Homoallylalkohol	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	30f	Ph	32f	96	71
2	30h	4-OMeC ₆ H ₄	32h	95	60
3	30i	Naphthyl	32i	99	75
4	30k	CH=CHPh	32k	98	54
5	30c	(CH ₂) ₂ Ph	32c	99	52

Trotz Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% konnte diese Methode jedoch nur bedingt auf die Allylierung von Ketonen übertragen werden (s. Tabelle 3-2).^[14b] Obwohl unter den genannten Reaktionsbedingungen die Allylierungsprodukte **32** in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden, sind bei Einsatz von 10 mol% des Katalysators **33** die Enantioselektivitäten für aromatische Ketone lediglich moderat und für α,β -ungesättigte sowie aliphatische Ketone nur mäßig. Erst nach einer weiteren Erhöhung der Katalysatormenge auf 30 mol% konnte für die Allylierung von Acetophenon (**30f**) eine gute Selektivität von 92% *ee* erreicht werden.

3.2 Kupferkatalysierte Allylierung mit einem Allylboronsäureester

Die kupferkatalysierte aysmmetrische Allylborierung von Ketonen wurde von *Shibasaki et al.* entwickelt. Der eigentliche Katalysator CuF–(*R,R*)-*i*-Pr-DuPHOS wird dabei *in situ* aus Kupfer(II)-flourid und dem chiralen Liganden (*R,R*)-*i*-Pr-DuPHOS (**35**) im Verhältnis 1:2 gebildet. Die Zugabe von katalytischen Mengen an Lanthan-triisopropoxid führt zu einer Beschleunigung der Reaktion und die Reaktionszeiten verkürzen sich von zuvor 20 h auf 1 h (s. Tabelle 3-3).^[11]

Tabelle 3-3: Kupferkatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Shibasaki*.^[11]



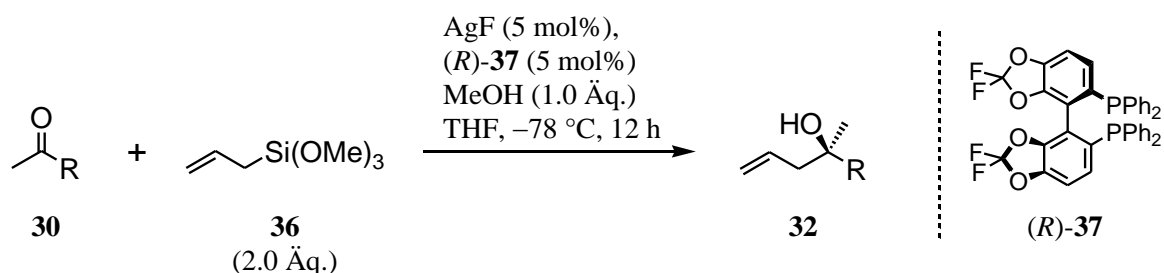
Nr.	Keton	R	Homoallylkohol	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	30f	Ph	32f	94	82
2	30g	<i>m</i> -Tol	32g	83	83
3	30j	<i>c</i> -Hex-1-enyl	32j	87	90
4	30c	(CH ₂)Ph	32c	96	67
5	30e	<i>t</i> -Bu	32e	99	91

Während die Ausbeuten dieser Reaktion durchgängig im guten bis sehr guten Bereich liegen, variieren die Enantioselektivitäten abhängig vom elektronischen Charakter der Ketone. Aromatische und α,β -ungesättigte Ketone lassen sich in guten bis sehr guten Enantioselektivitäten allylieren. Bei den aliphatischen Ketonen hingegen werden nur bei sterisch sehr anspruchsvollen Alkylresten, wie Tertbutyl, gute Selektivitäten erhalten. Aber gerade in Bezug auf α -unverzweigte Ketone, wie **30c**, liegt die Selektivität mit 67% *ee* lediglich in einem moderaten Bereich.

3.3 Silberkatalysierte Allylierung mit Allyltrimethoxysilan

Die silberkatalysierte asymmetrischen Allylierung mit Allyltrimethoxysilan (**36**) und den achsenchiralen Liganden **37** wurde von *Yamamoto et al.* entwickelt und eignet sich besonders für cyclische aromatische Ketone (s. Tabelle 3-4).^[16]

Tabelle 3-4: Silberkatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Yamamoto*.^[16]



Nr.	Keton	R	Homoallylalkohol	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	30f	Ph	32f	96	82
2	30h	4-OMeC ₆ H ₄	32h	63	78
3	30i	Naphthyl	32i	98	95
4	30j	<i>c</i> -Hex-1-enyl	32j	56	95
5	30c	(CH ₂) ₂ Ph	32c	42	65

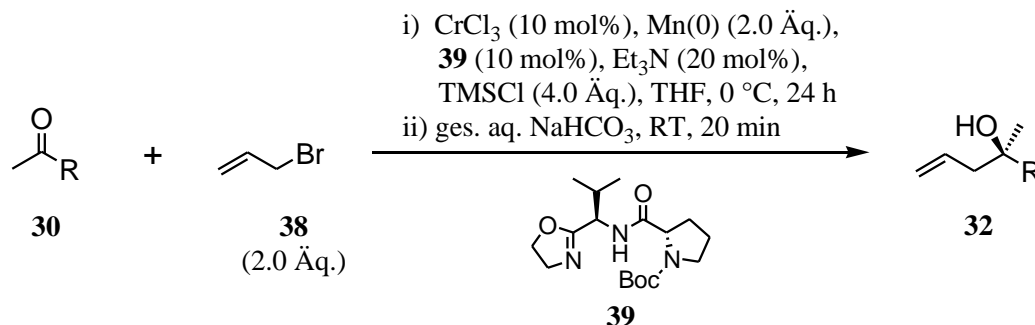
Generell liegen die Ausbeuten und Enantioselektivitäten für aromatische Ketone in einem guten bis sehr guten Bereich. Aliphatische Ketone, wie **30c**, sind unter den Reaktionsbedingungen von *Yamamoto* tendenziell schlechte Substrate und geben lediglich mäßige Ausbeuten und Enantioselektivitäten.

3.4 Chromkatalysierte Allylierung mit Allylbromid

Die von *Sigman et al.* entwickelte Chrom(II)-katalysierte Allylierung von Ketonen gehört zu den *Nozaki-Hiyama-Kishi*-(NHK)-Reaktion,^[17] welche ursprünglich für die Addition von Vinyl- und Allylresten an Aldehyde entwickelt worden ist. Die katalytische Variante der NHK-Reaktion wurde von *Fürstner et al.* entwickelt.^[18] Dabei dient elementares Mangan als Reduktionsmittel und TMSCl ist aufgrund der intermediär gebildeten, stark substitutionsinerten Cr(III)-Komplexe erforderlich, um die Allylierungsprodukte aus diesen herauszulösen. Ohne hydrolytische Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. werden die entsprechenden Trimethylsilylether der Homoallylalkohole **32** erhalten.

Sigman et al. konnte unter Verwendung eines leicht modifizierbaren Aminosäureansatz zum Design von chiralen Liganden das Derivat des Dipeptids L-Pro-D-Val **39** als potenten Kandidaten für die asymmetrische Allylierung von Ketonen identifizieren (s. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Chromkatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Sigman*.^[19]



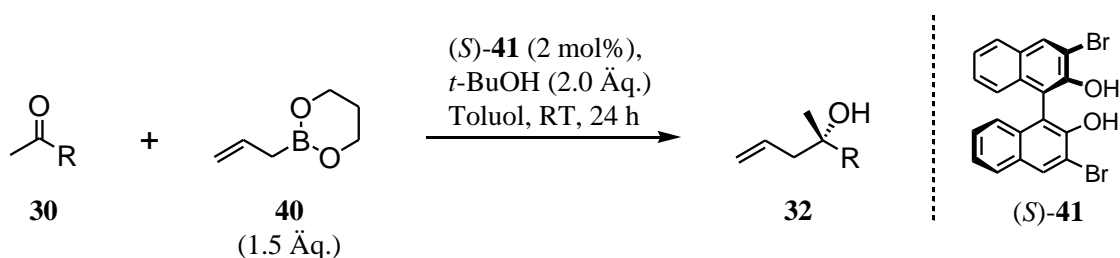
Nr.	Keton	R	Homoallylalkohol	Ausbeute [%]	ee [%]
1	30f	Ph	32f	82	92
2	30i	Naphthyl	32i	95	92
3	30c	(CH ₂) ₂ Ph	32c	93	33

Während aromatische Ketone sich in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten allylieren lassen, versagt diese Methode hinsichtlich der Selektivität der Allylierung von aliphatischen, α -unverzweigte Ketone, wie **30c**, völlig.

3.5 Organokatalysierte Allylierung mit Allylboronsäureester

Eine hervorragende Methode zur asymmetrischen Allylierung von aromatischen Ketonen ist die von *Schaus et al.* entwickelte, organokatalysierte Allylborierung. Als Katalysator dient das BINOL-Derivat (*S*)-**41**, welches anfänglich noch mit einer Katalysatorbeladung von 15 mol% bei -35 °C eingesetzt wurde.^[20a] Anhand von Untersuchungen in Anlehnung an *Walsh* bei der titalkatalysierten Allylierung erkannte die Gruppe um *Schaus* ebenfalls einen direkten Zusammenhang zwischen der Enantioselektivität, der Katalysatorbeladung und der Menge an zusätzlich zugegebenen Alkohol.^[20b]

Tabelle 3-6: Organokatalysierte enantioselektive Allylierung von Ketonen nach *Schaus*.^[20b]



Nr.	Keton	R	Homoallylalkohol	Ausbeute [%]	ee [%]
1	30f	Ph	32f	96	98
2	30h	4-OMeC ₆ H ₄	32h	88	98
3	30j	<i>c</i> -Hex-1-enyl	32j	96	96

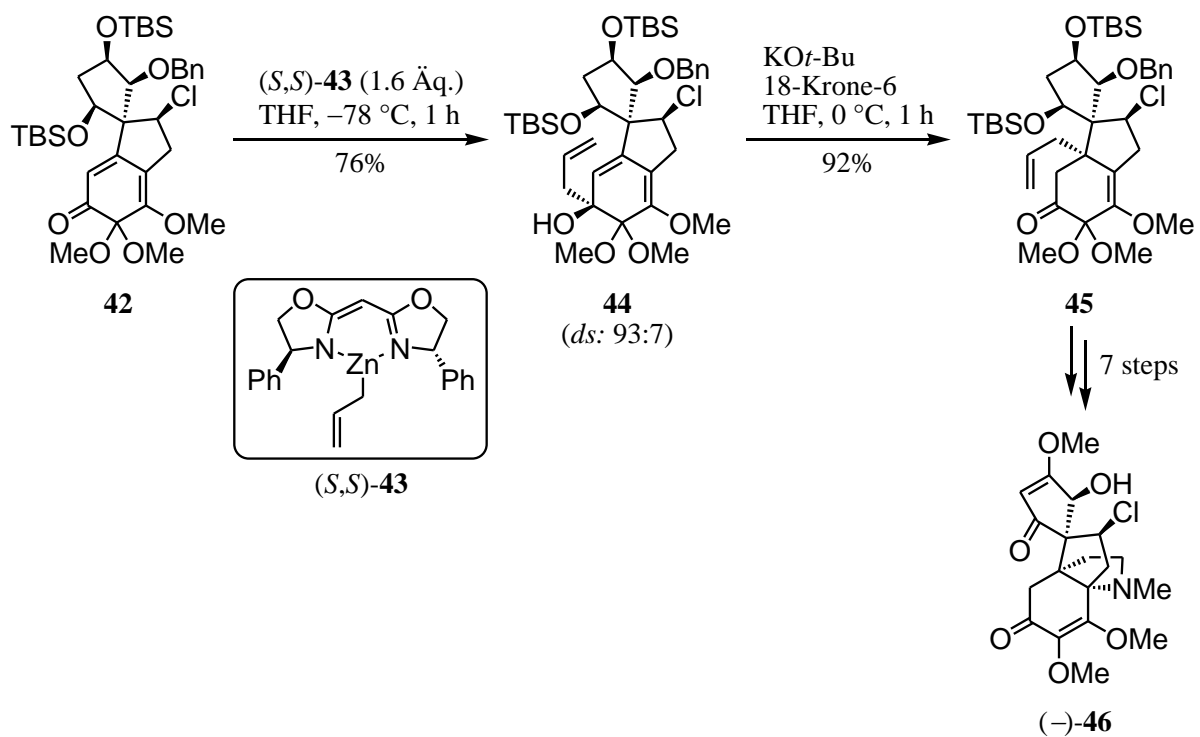
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (s. Tabelle 3-6) konnten selbst bei Umgebungstemperatur und lediglich 2 mol% Katalysatorbeladung für aromatische Ketone wie **30f** und **30h** sowie für das zyklische Enon **30j** durchgehend sehr gute Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten ($\geq 96\%$ ee) erreicht werden.

3.6 Anwendungen der asymmetrische Allylierungen von Ketonen in der Naturstoffsynthese

Da für die asymmetrische Allylierung von Aldehyden eine Vielzahl von stöchiometrischen (z.B. *Brown*) aber auch katalytischen Methoden (z.B. *Maruoka*) mit breiten Substratspekten zur Verfügung stehen, haben diese für den stereoselektiven Aufbau von sekundären Alkoholen vielfach Verwendung in Totalsynthesen von Naturstoffen gefunden.^[8,15] Hingegen wurden die großen Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Allylierung von Ketonen erst etwa in den letzten 10 Jahren gemacht, wodurch der Einzug dieser Verfahren in die Totalsynthese von Naturstoffen bisher noch weitestgehend aussteht.

3.6.1 Totalsynthese von (-)-Acutumin

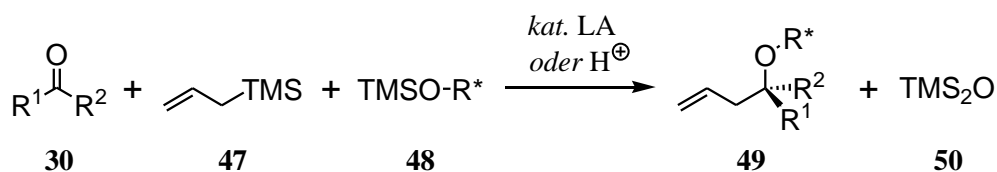
Zum stereoselektiven Aufbau eines der quartären Stereozentren von (-)-Acutumin (**46**) strebten *Castle et al.* eine sehr elegante Kombination aus asymmetrischer Allylierung eines Enons und anschließender anionischer Oxy-Cope-Umlagerung an. Jedoch stellte sich in einer früheren Untersuchung von *Castle et al.* heraus, dass die katalytischen Methoden von *Walsh*, *Shibasaki*, *Yamamoto*, *Sigman* und *Schaus* bei der Allylierung von derartigen Enone, wie **42**, entweder keinen Umsatz oder das Allylierungsprodukt lediglich in racemischer Form lieferten. Erst durch Verwendung des *Nakamura*-Reagenzes (**43**), welches ursprünglich von *Nakamura et al.* für die asymmetrische Allylierung von Alkynylketonen eingesetzt wurden war,^[21] gelang die asymmetrische Allylierung von Ketonen, wie **42**.^[23a] Anhand dieser Ergebnisse konnte der Homoallylalkohol **44** unter Verwendung von (*S,S*)-**43** mit einer guten Ausbeute von 76% und einer Diastereoselektivität von 93:7 erhalten werden. Der Naturstoff (-)-**46** war nach der von Kalium-*tert*-butoxid und einem Kronenether vermittelten anionischen Oxy-Cope-Umlagerung in sieben weiteren Schritten zugänglich.^[23b]

Schema 3-2: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (-)-Acutumin (**46**) nach Castle.^[23b]

4 Multikomponenten-Allylierungsreaktionen

Die meisten in Kapitel 3 vorgestellten asymmetrischen Allylierungsmethoden erreichten bei der Allylierung von aliphatischen, α -unverzweigten Ketonen lediglich mäßige Enantioselektivitäten und scheiterten somit an der schwierigen, facialen Differenzierung zwischen zwei unverzweigten Kohlenstoffresten an der Ketogruppe. Aus diesem Grund soll im Folgenden eine weitere Art von Allylierungsreaktion vorgestellt werden: die Multikomponenten-Allylierungsreaktion (MCAR).

Bei dieser säurekatalytischen asymmetrischen Allylierungen mit untoxischem Allyltrimethylsilan (**47**) als Allylierungsmittel handelt es sich um eine modifizierte *Sakurai-Hosomi*-Reaktionen.^[24] Der Begriff Multikomponenten-Allylierungsreaktion kommt dadurch zustande, dass neben der zu allylierenden Carbonylverbindung und dem Allylierungsmittel **47** eine weitere Komponente zum Einsatz kommt: ein chiraler Silylether (**48**), welcher in der Reaktion als Auxiliar fungiert. Als Katalysatoren können sowohl *Lewis*-Säuren, wie z.B. Ph_2BOTf , TrClO_4 ,^[25a] TMSOTf ,^[25b,26] aber auch starke Brønsted-Säuren wie TfOH ^[28,33] dienen.



Schema 4-1: Allgemeine Reaktionsgleichung einer Multikomponenten-Allylierungsreaktion.

Während *Mukaiyama et al.* und *Markó et al.* für die asymmetrische Allylierung von Aldehyden das vom Phenylmethylcarbinol abgeleitete Auxiliar **51** und *Rychnovsky et al.* von Arylsilylcarbinolen abgeleitete Auxiliare, wie **52** verwendeten, setzten *Tietze et al.* zunächst das Norpseudoephedrin-Derivat **53** ein. Bei Verwendung von **52** kann anschließend durch Behandlung des Allylierungsproduktes mit einer Fluoridquelle, wie z.B. TBAF, die Auxiliargruppe auch in eine gewöhnliche Benzylschutzgruppe überführt werden.

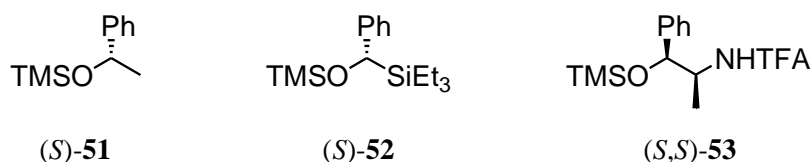
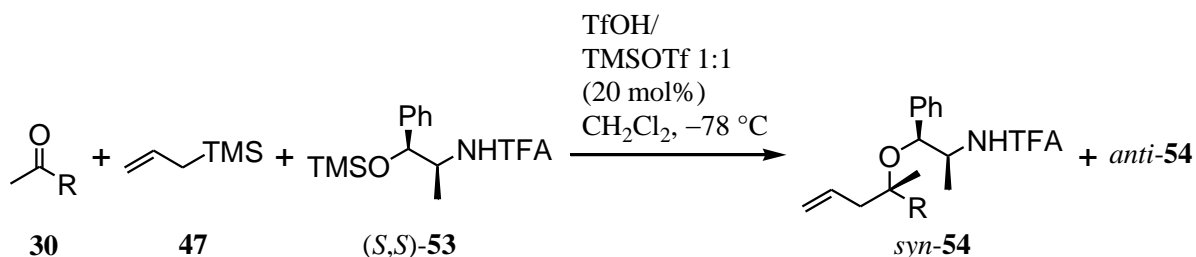


Abb. 4-1: Auxiliare der asymmetrischen MCAR von Aldehyden nach *Mukaiyama, Markó* (**51**),^[25] *Rychnovsky* (**52**)^[26] und *Tietze* (**53**).^[27]

4.1 MCAR von Ketonen nach *Tietze* mit dem NPED-Auxiliar

Die besten Selektivitäten bei der asymmetrischen Allylierung von Aldehyden wurden von *Tietze et al.* unter Verwendung des Norpseudoephedrin-Derivat (NPED, **53**) erzielt.^[27] Auch die Allylierung von prochiralen Ketonen, wie beispielsweise Butanon (**30a**), an dem viele andere Allylierungsmethoden wegen der schwierigen faciale Differenzierung zwischen einem Methyl- und Ethylrest hinsichtlich der Selektivität scheiterten, gelang mit 90% Ausbeute und in einer bemerkenswerten Diastereoselektivität von 90:10.^[28]

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Allylierung nach *Tietze* mit dem NPED-Auxiliar (**53**).

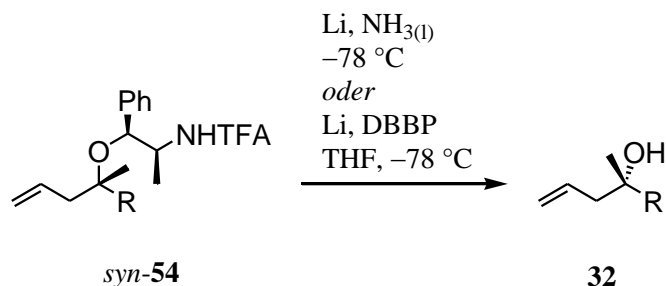


Nr.	Keton	R	Homoallylether	Ausbeute [%]	syn:anti
1	30a	Et	54a	87	90:10
2	30b	Pent	54b	79	88:12
3	30c	(CH ₂) ₂ Ph	54c	63	91:9
4	30d	<i>i</i> -Pr	54d	59	96:4
5	30e	<i>t</i> -Bu	54e	22	91:9

Die Reaktion mit α -unverzweigten, aliphatischen Ketonen gelingt dabei in guten Ausbeuten von 63–87% und Diastereoselektivitäten, welche sich durchgängig im Bereich von 90:10 bewegen. Mit zunehmender Verzweigung in α -Position sinkt die zu erwartende Ausbeute der Allylierung von fast 90% für das α -unverzweigte Butanon (**30a**), über 59% für das einfach α -verzweigte 3-Methyl-2-butanon (**30d**) bis auf 22%

für das doppelt α -verzweigte Pinakolon (**30e**). Die Diastereoselektivität der Reaktion steigt dabei für **30d** zunächst aufgrund der größeren sterischen Unterschiede zwischen dem Methyl- und dem Isopropylrest auf 96:4 an, fällt dann aber für **30e** wieder auf 91:9 ab.

Zur Freisetzung der chiralen Homoallylalkohole **32** aus ihren Homoallylethern **54** muss eine reduktive Etherspaltung der benzylartigen Auxiliargruppe entweder unter den klassischen *Birch*-Bedingungen^[29] oder unter ammoniakfreien Bedingungen mit 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (DBBP)^[30] durchgeführt werden (s. Schema 4-2).



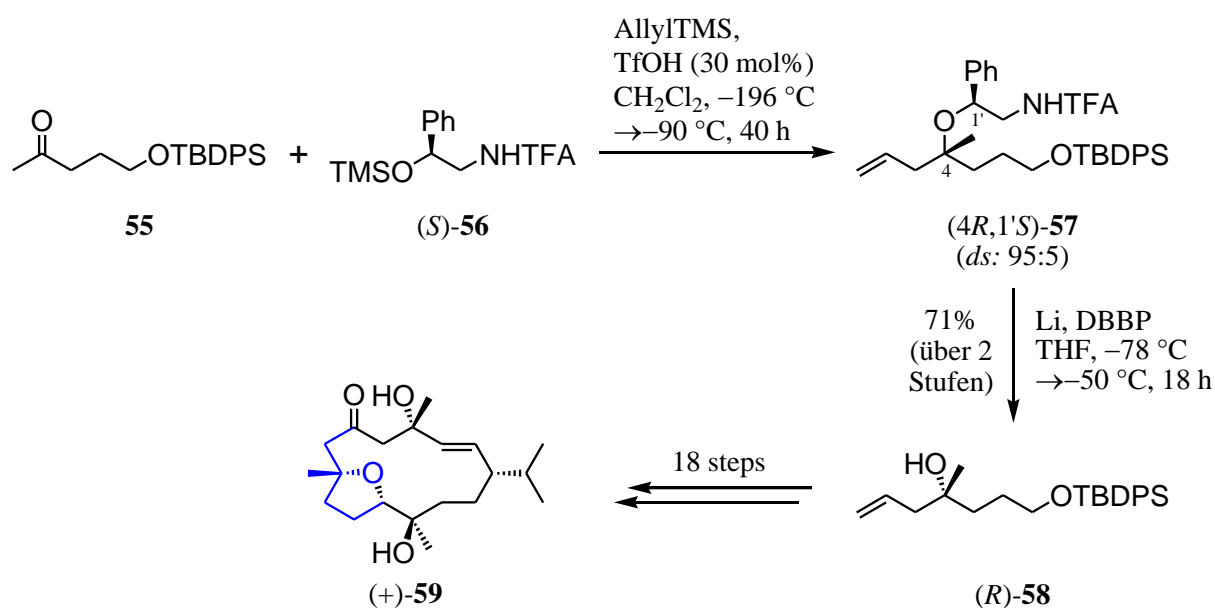
Schema 4-2: Reduktive Abspaltung der NPED-Auxiliargruppe unter *Birch*-Bedingungen.

Damit benötigt die MCAR nach *Tietze* im Vergleich zu anderen Allylierungsmethoden eine zusätzliche synthetische Stufe zur Abspaltung der Auxiliargruppe. Zur Steigerung der Effizienz der Reaktion hinsichtlich einer synthetischen Anwendbarkeit sollte die Auxiliargruppe selbst als Schutzgruppe dienen. Auf diese Weise würde die in einer Synthese meistens erforderliche Schützung des tertiären Alkohols entfallen, und damit sogar einen zusätzlichen Vorteil der MCAR nach *Tietze* einbringen. Jedoch die begrenzte Hydrolysestabilität der Trifluoracetamid-Funktionalität der NPED-Auxiliargruppe schränkt dessen Verwendbarkeit als Schutzgruppe deutlich ein.

Es wurden daher neue Auxiliare entwickelt, welche zum einen beispielsweise durch eine enantioselektive Reduktion in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich sind und zum anderen eine verbesserte Schutzgruppenstabilität ausweisen sollte (s. Kapitel 4.2.ff).

4.1.1 Totalsynthese des polyoxygenierten Cembrens 59

Ein Anwendungsbeispiel für die MCAR nach *Tietze* mit dem (+)-Mandelsäure abgeleiteten (*S*)-Auxiliar **56**, welches bei ähnlichen Selektivitäten wie das bereits vorgestellte NPED-Auxiliar **53** deutlich verbesserte Ausbeuten zeigt,^[31] ist die Totalsynthese des polyoxygenierten Cembrens **59**.^[32] Zur Steigerung der Selektivität der Allylierungsreaktion des Ketons **55** wurde diese anstatt bei den üblichen $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei bis zu $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Auf diese Weise konnte der Homoallylether **57** in einem hervorragenden Epimerenverhältnis von 95:5 dargestellt werden. Aufgrund der bereits erwähnten mangelnden Schutzgruppeneigenschaften der Auxiliargruppe wurde diese direkt im Anschluss unter Verwendung der amoniakfreien *Birch*-Bedingungen entfernt. Somit konnte der entsprechende Homoallylalkohol **58** über zwei Stufen in einer Ausbeute von 71% und 90% *ee* erhalten werden. Weitere 18 Schritte inklusive einer Ringschlussmethatase waren nötig, um das polyoxygenierte Cembrem **59** zu erhalten.

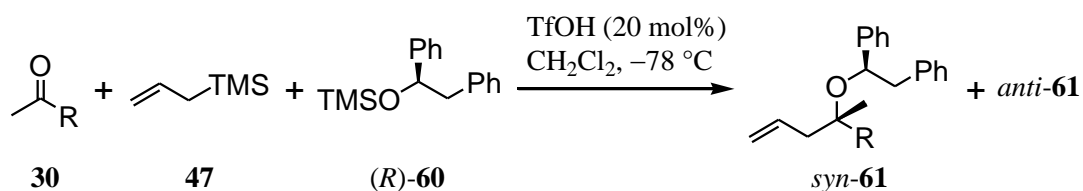


Schema 4-3: Ausschnitt aus der Totalsynthese des polyoxygenierten Cembrens 59 nach Tietze.^[32]

4.2 MCAR von Ketonen nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar

Anhand der von *Tietze et al.* durchgeführten Untersuchungen zur Topizität der Auxiliarstruktur, konnte das Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) entwickelt werden.^[33] Dies vereint sowohl die hohe Diastereoselektivität der Reaktion mit dem NPED-Auxiliar (**53**) mit den erforderlichen Stabilitätsanforderungen, um als Schutzgruppen eingesetzt werden zu können. Die Resultate der Allylierungen der prochiralen Ketone **30** mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar wurden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Allylierung nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar **60**.

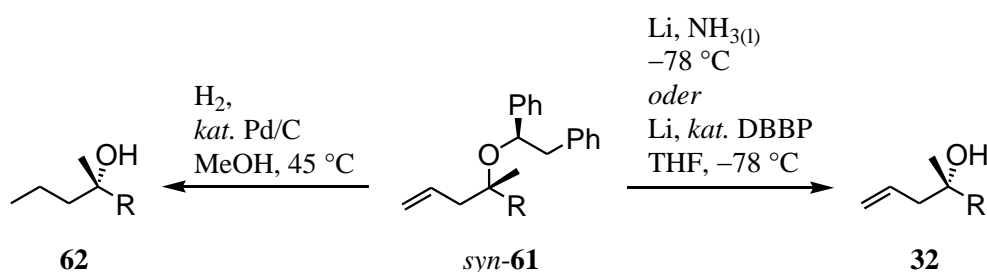


Nr.	Keton	R	Homoallylether	Ausbeute [%]	<i>syn:anti</i>
1	30a	Et	61a	93	90:10
2	30b	Pent	61b	93	88:12
3	30c	(CH ₂) ₂ Ph	61c	76	86:14
4	30d	<i>i</i> -Pr	61d	91	96:4
5	30e	<i>t</i> -Bu	61e	8	72:28
6	30f	Ph	61f	6	93:7

Die Allylierung von α -unverzweigten und einfach α -verzweigten Methylketonen **30a-d** mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar **60** lieferte im direkten Vergleich zum NPED-Auxiliar nahezu identische Diastereoselektivitäten bei deutlich verbesserten Ausbeuten. Doppelt α -verzweigte Ketone, wie Pinakolon (**30e**), α,β -ungesättigte und aromatische Ketone, wie Acetophenon (**30f**), sind wie bereits bei Verwendung des NPED-Auxiliars (**53**) gefunden, keine geeigneten Substrate der diastereoselektiven MCAR-Reaktion nach *Tietze*.

Neben der üblichen reduktiven Abspaltung der Auxiliargruppe unter *Birch*-Bedingungen steht im Fall der Allylierung mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar die Entschützungs-methode per Hydrogenolyse zur Verfügung. Aufgrund dessen, dass

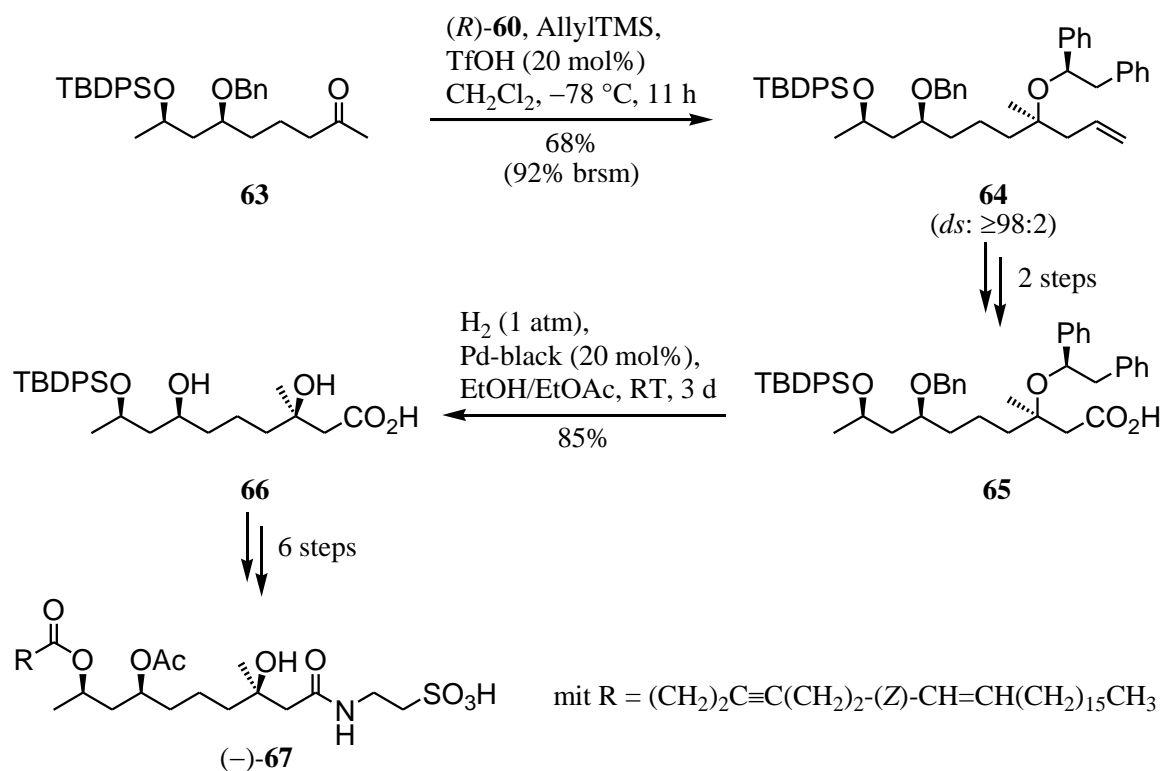
Doppelbindungen unter den hydrogenolytischen Bedingungen ebenfalls hydriert werden, kommt diese Methode – wenn dessen Hydrierung nicht erwünscht ist – erst nach deren Funktionalisierung zum Einsatz.



Schema 4-4: Reduktive Abspaltung der Phenyl-Benzyl-Auxiliargruppe durch Hydrogenolyse oder unter *Birch*-Bindungen.

4.2.1 Totalsynthese von (–)-Taurospongine A

In der Totalsynthese von Taurospongine A (**67**) verwendeten *Robertson et al.*^[34a] für den stereoselektiven Aufbau des chiralen tertiären Alkoholmotivs die MCAR nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**). Unter den üblichen Reaktionsbedingungen konnte das chirale Keton **63** mit einer Ausbeute von 68% bzw. unter Berücksichtigung der nach Beendigung der Reaktion zurückgewonnenen Menge an **63** sogar von 92% zum Homoallylether *syn*-**64** umgesetzt werden.

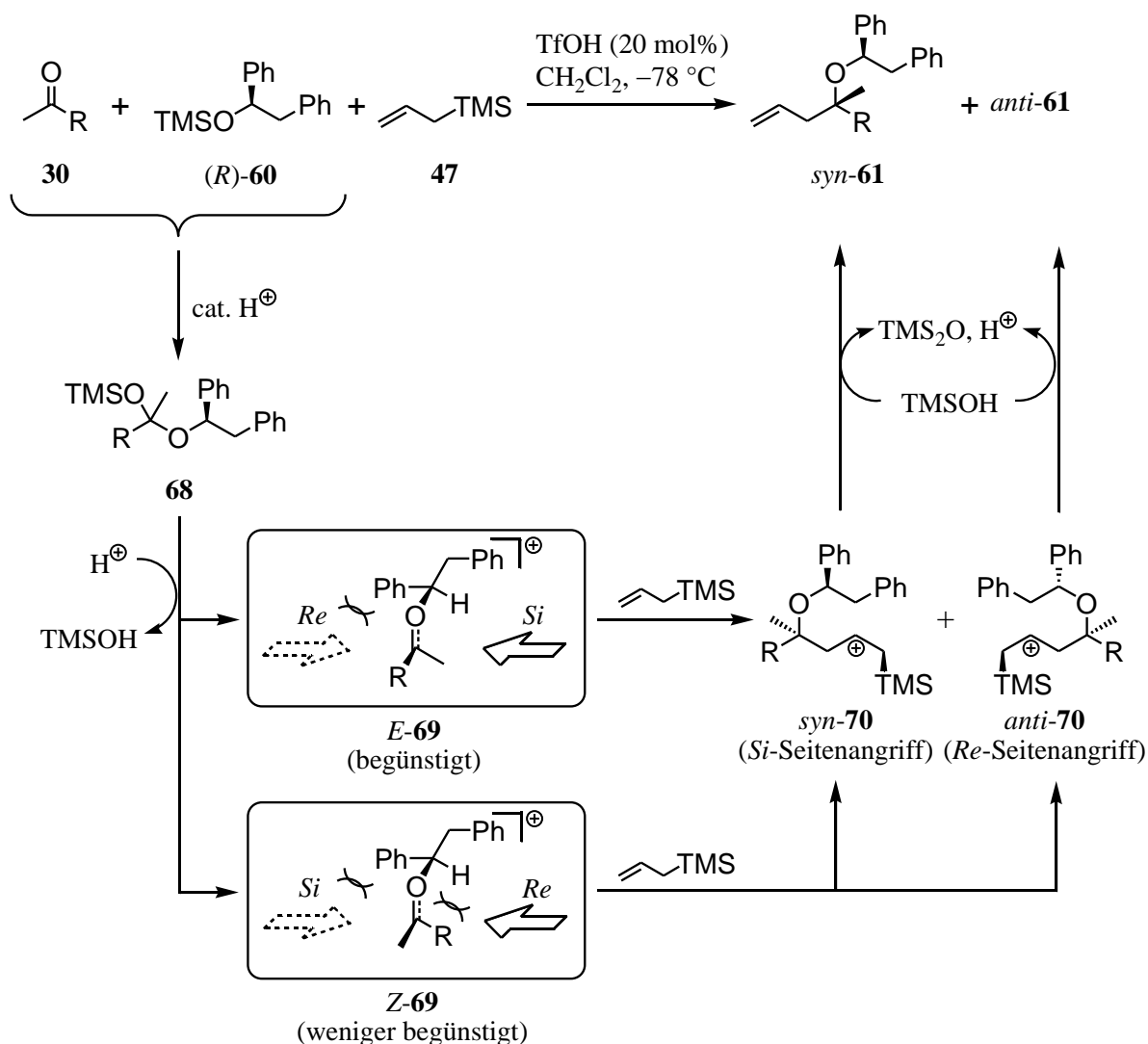


Schema 4-5: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (–)-Taurospongine A (**67**) nach *Robertson*.^[34a]

Da die Bildung des Minderdiastereomers *anti*-**64** nicht nachweisbar war (^{13}C NMR), konnte man davon ausgehen, dass die Diastereoselektivität der Reaktion bei $\geq 98:2$ lag. Zur Entfernung der Auxiliargruppe verwendeten *Robertson et al.* die bereits beschriebene Möglichkeit der Hydrogenolyse und führten diese simultan mit der Entschützung einer anderen Benzylgruppe durch. Nach der diastereoselektiven Allylierung von **63** konnte Taurospongine A (**67**) aus **64** in neun weiteren Schritten erhalten werden.

4.2.2 Mechanismus der MCAR nach *Tietze*

Der mechanistische Verlauf von Multikomponenten-Allylierungsreaktionen soll am Beispiel der MCAR nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) verdeutlicht werden. Im ersten Schritt wird säurekatalysiert aus der eingesetzten Carbonylverbindung, in diesem Fall dem Methylketon **30**, und dem chiralen Silylether, hier **60**, unter [1,3]-Silylwanderung das gemischte Acetal **68** gebildet.^[35] Durch anschließende säurekatalysierte Eliminierung von TMSOH entstehen intermediär die Oxeniumionen *E*-**69** und *Z*-**69** (partieller C–O-Doppelbindungscharakter). Da die Methylgruppe den geringeren sterischen Anspruch hat, wird bevorzugt das *E*-Isomer gebildet. Die relative Konformation der Auxiliargruppe zum „Keton“ ergibt sich dabei aus den geringsten sterischen Wechselwirkungen zwischen dem sich am Stereozentrum befindliche Wasserstoffatom und der Methylgruppe (für *E*-**69**) bzw. dem Rest (*Z*-**69**). Das irreversible Abfangen dieser reaktiven Intermediate mit Allyltrimethylsilan (**47**) unter Bildung der β -Silylcarbokationen^[36] *syn*-**70** und *anti*-**70** ist der eigentliche stereoinduzierende Schritt der Reaktion. Dadurch dass die Phenylgruppe den einen Halbraum stärker abschirmt als die Benzylgruppe, erfolgt der Angriff für *E*-**69** bevorzugt über die *Si*-Seite unter Bildung von *syn*-**70** und für *Z*-**69** bevorzugt über die *Re*-Seite unter Bildung von *anti*-**70**. Durch einen nucleophilen Angriff von beispielsweise TMSOH am Siliciumatom von *syn*-**70** bzw. *anti*-**70** werden die Homoallylether *syn*-**61** bzw. *anti*-**61** und als Nebenprodukt TMS_2O gebildet (s. Schema 4-6).



Schema 4-6: Mechanismus der MCAR nach Tietze mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**).^[33]

Zur Abschätzung der Diastereoselektivität einer Reaktion benötigt man die Aktivierungsenergien ΔG^\ddagger der Übergangszustände des stereoinduzierenden Schrittes. Anhand derer lassen sich relative Geschwindigkeitskoeffizienten k_{rel} ableiten. Aufgrund der geringsten Aktivierungsenergie ΔG_0^\ddagger ergibt sich für den energetisch günstigsten Übergangszustand $k_{rel} = 1$. Folglich gilt für alle anderen $0 < k_{rel} < 1$. Die Diastereoselektivität ds der Reaktion ergibt sich schließlich aus dem Verhältnis der Summen der relativen Geschwindigkeitskonstanten, die zur Bildung des jeweiligen Diastereomers (*syn*, *anti*) beitragen (s. Gl. 1).

$$k_{rel} = \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger - \Delta G_0^\ddagger}{RT}\right); \quad ds = \frac{\sum_{syn} k_{rel}}{\sum_{anti} k_{rel}} \quad (1)$$

Als relevant gelten dabei alle Übergangszustände, welche nicht mehr als 10 kJ mol^{-1} vom energetisch günstigsten abweichen. Anhand von computergestützten Modellrechnungen lassen sich die Aktivierungsenergien mit Methoden wie Dichtefunktionaltheorie (DFT) von zuvor geometrioptimierten Grund- und Übergangszuständen abschätzen. Für den Fall der MCAR nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) sind solche Rechnungen wegen der Komplexität mit einer Vielzahl von möglichen relevanten Übergangszuständen sehr aufwändig. Abb. 4-2 zeigt, dass bereits für Butanon bis zu 96 verschiedene Übergangszustände betrachtet werden müssen.

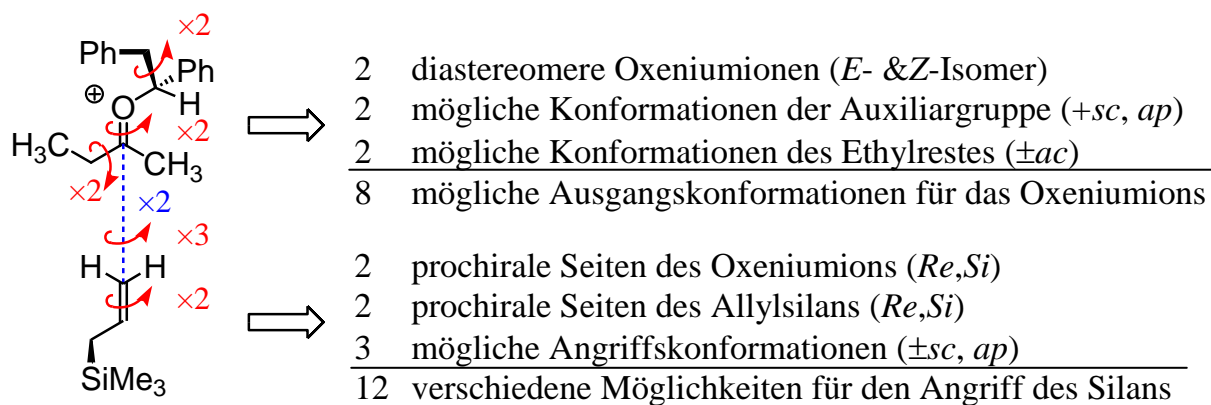
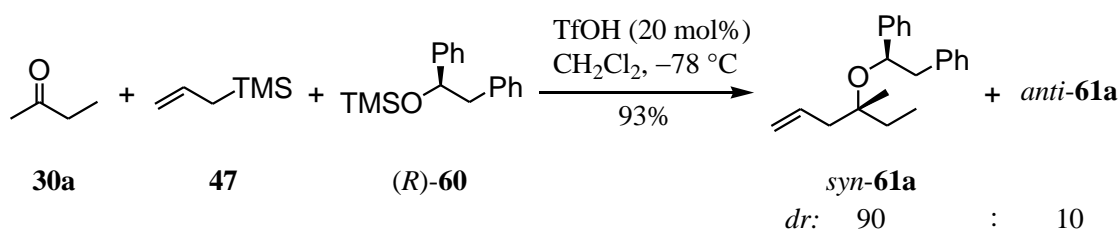


Abb. 4-2: Ableitung der möglichen 96 stereoinduzierenden Übergangszustände bei der Allylierung von Butanon (**30a**) mit der MCAR nach *Tietze*.

5 Zielsetzung und Planung der Arbeit

Die asymmetrische Multikomponenten-Allylierungsreaktion (MCAR) nach *Tietze* ist eine hervorragende Methode zur stereoselektiven Darstellung von tertiären Homoallylkoholen. Der stereogene Schritt der Reaktion, die Addition von Allyltrimethylsilan (**47**) an den Carbonylkohlenstoff eines prochiralen, aliphatischen Ketons, wie Butanon (**30a**) erfolgt dabei unter Stereokontrolle eines kovalent-gebundenen chiralen Auxiliars, wie (*R*)-**60**. Die auf diese Weise hochselektiv aufgebauten Homoallylether **61a** können als geschützte Homoallylkohole angesehen werden, wobei die zuvor zur Stereokontrolle verwendete Auxiliargruppe im Anschluss als Schutzgruppe weitere Verwendung findet.



Schema 5-1: MCAR nach *Tietze* von Butanon (**30a**) mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**).

Die zuverlässige Vorhersage der absoluten Konfiguration aufgrund des bekannten Mechanismus der Stereoinduktion und die Weiterentwicklung der Auxiliargruppe hinsichtlich ihrer Schutzgruppenqualität macht die MCAR nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) zu einer effizienten Methode für die Totalsynthese von Naturstoffen. Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Verwendbarkeit des Verfahrens in der Totalsynthese der niedermolekularen Naturstoffe Furopinnatin (**24**) und Pinnatolid (**25**) erprobt werden.

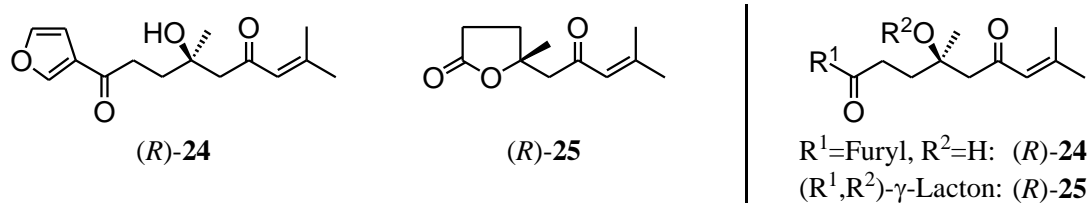
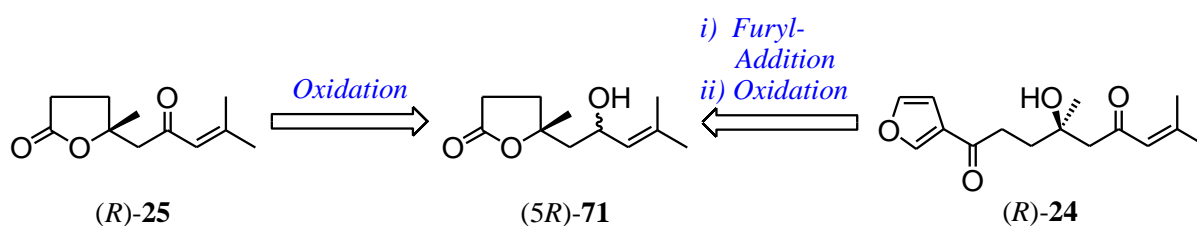


Abb. 5-1: (*R*)-Furopinnatin (**24**), (*R*)-Pinnatolid (**25**) und ihr gemeinsames Grundgerüst.

Beide Verbindungen wurde von *Bohlmann et al.* u.a. aus *Athanasia Pinnata* isoliert^[5] und wurden bisher nicht in enantioselektiver Form synthetisiert. So sind weder die absolute Konfiguration der Naturstoffe noch ihre chiroptischen Eigenschaften wie Zirkulardichroismus (CD), optische Rotationsdispersion (ORD) oder der Drehwert bekannt.

5.1 Retrosynthetische Analyse

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) sollte der synthetische Ansatz so gewählt werden, dass beide Verbindungen auf eine gemeinsame Vorstufe zurückgeführt werden können. Dazu wurde zunächst das 3-Acylfuranmotiv von Furopinnatin (**24**) auf das mit Pinnatolid (**25**) gemeinsame Strukturelement des γ -Lactons reduziert, da sich dieses durch Addition einer 3-Furylmetall-Verbindung zu dem gewünschten Acylfuran öffnen lassen sollte.^[50] Diese Additionsreaktion ist aufgrund der geringere Reaktivität der Carboxylgruppe des γ -Lactons nur in Abwesenheit der reaktiveren Carbonylgruppe der Enon-Funktionalität möglich. Da aus ökonomischer (zusätzliche Stufen) und ökologischer Sicht (zusätzlicher Abfall) weitgehend auf den Einsatz von Schutzgruppen verzichtet werden sollte, wurde der Allylalkohol **71** als gemeinsame Vorstufe gewählt, welcher durch Oxidation in die Enonfunktionalität von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) überführbar sein sollte (s. Schema 5-2).

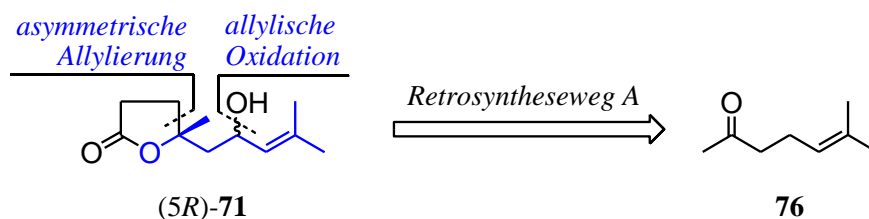


Schema 5-2: Retrosynthetische Rückführung von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) auf die gemeinsame Vorstufe **71**.

Zum enantioselektiven Aufbau des tertiären Alkoholmotivs von **71** sollte die stereoselektive Allylierung nach *L. F. Tietze* eines geeigneten prochiralen Methylketons mit dem enantiomerenreinen Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) eingesetzt werden. Dabei sollte eine der beiden Kohlenstoffketten des tertiären Alkoholmotivs durch den Alkylrest des Methylketons eingeführt werden, während die andere durch nachfolgende synthetische Modifikationen der Allylgruppe erhalten werden sollte.

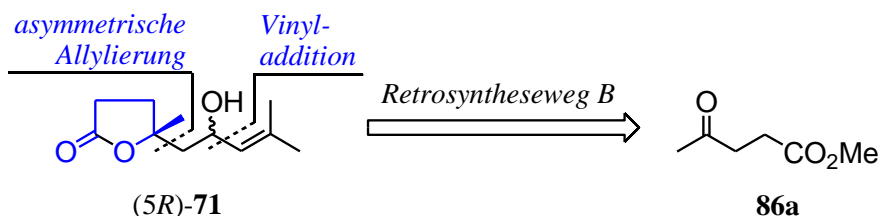
Damit ergeben sich für die weitere Retrosynthese der gemeinsamen Vorstufe **71** zwei Möglichkeiten:

- *Retrosyntheseweg A:* Asymmetrische Allylierung von Sulcaton (**76**) und Aufbau des γ -Lactonrings aus der Allylgruppe *oder*



Schema 5-3: Retrosynthetische Ableitung von Sulcaton (**76**) aus der Vorstufe (5R)-**71**.

- *Retrosyntheseweg B:* Asymmetrische Allylierung eines Lävulinsäureesters **86** und Aufbau der Allylalkoholseitenkette aus der Allylgruppe.



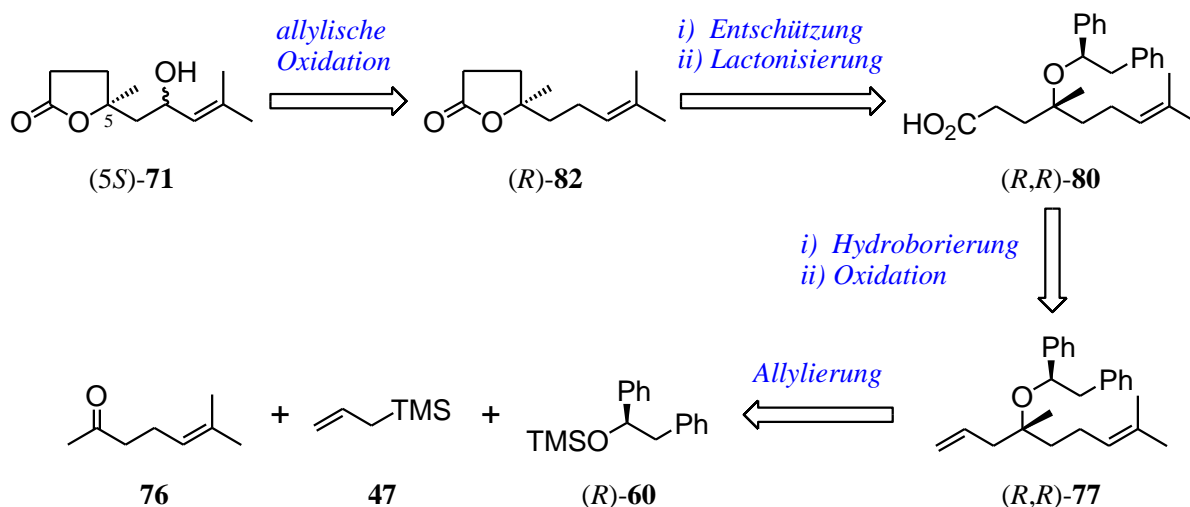
Schema 5-4: Retrosynthetische Ableitung des β -Ketoester **86a** aus der Vorstufe (5R)-**71**.

5.1.1 Retrosyntheseweg A

Der Retrosyntheseweg A sieht zur Einführung der Hydroxylgruppe der Vorstufe **71** eine regioselektive allylische Oxidation des γ -Lactons **82** vor. Durch Öffnung des Lactonrings, Überführung der so gebildeten Carbonsäure-Seitenkette in eine Allylgruppe und nachfolgende retrosynthetische Entfernung der Allylgruppe erhält man das prochirale Keton 6-Methyl-2-hept-5-enon (**76**, *Trivialname*: Sulcaton). Die Allylierung von **76** mit dem Allylsilan **47** in Gegenwart des Auxiliars (*R*)-**60** sollte nach dem *Tietze*-Verfahren den Homoallylether (*R,R*)-**77** geben, welcher durch eine regioselektive Hydroborierung und nachfolgenden Oxidationen in die Carbonsäure (*R,R*)-**80** überführbar sein sollte.

Da die absolute Konfiguration von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) unbekannt und das für die Synthese des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars eingesetzte Diphenyl-L-prolinol im Gegensatz zu seiner D-Form in größeren Mengen vorhanden war, wurde

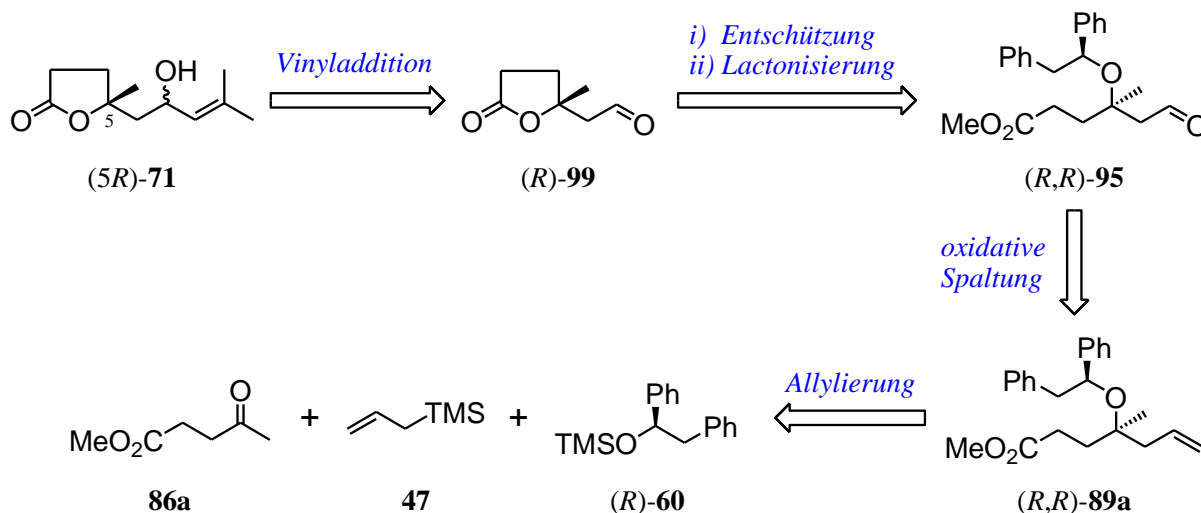
in diesem Ansatz die unter der Verwendung des (*R*)-Auxiliars erzielbare *S*-Konfiguration für **25** und **24** als Zielstruktur angenommen (s. Schema 5-5).



Schema 5-5: Retrosyntheseweg A.

5.1.2 Retrosyntheseweg B

Der Retrosyntheseweg B beinhaltet die Rückführung der Allylalkohol-Seitenkette von **71** über eine Aldehydgruppe auf eine Allylgruppe. Das Strukturmotiv des γ -Lactons sollte ebenfalls durch Lactonisierung einer Carboxylfunktion – beispielsweise eines Methylesters – mit der tertiären Hydroxylgruppe gebildet werden. Nach retrosynthetischer Entfernung der Allylgruppe ergibt sich demzufolge als Substrat für die Allylierung der γ -Ketoester Lävulinsäuremethylester (**86a**).



Schema 5-6: Retrosyntheseweg B.

Die Umsetzung von **86a** mit dem Allylsilan **47** in Gegenwart des Auxiliars (*R*)-**60** sollte unter den Reaktionsbedingungen der MCAR nach *Tietze* den Homoallylether (*R,R*)-**89a** liefern, welcher nach oxidativer Spaltung der allylischen Doppelbindung und Abspaltung der Auxiliargruppe den Aldehyd (*R*)-**99** ergeben sollte. Durch Addition eines vinylartigen Metallorganyls an dessen Aldehydfunktion sollte demzufolge die 5*R*-Form von **71** und damit auch von **24** und **25** zugänglich sein (s. Schema 5-6).

5.1.3 Definition der Teilaufgaben

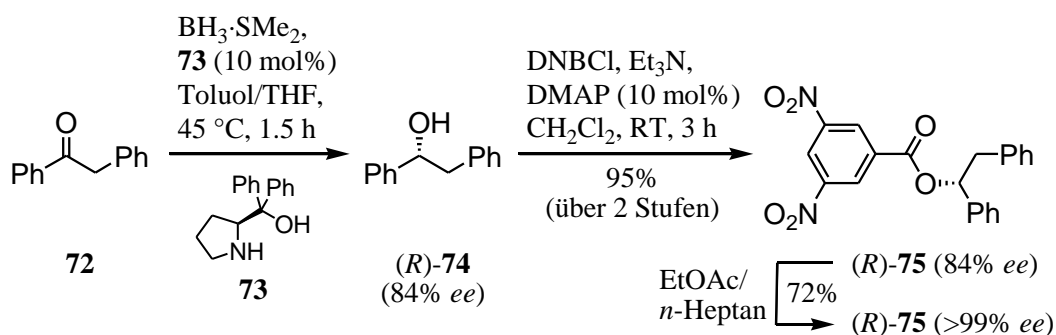
Aus den vorangegangenen Überlegungen ergaben sich folgende Teilaufgaben:

- Synthese des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars (**60**) in enantiomerenreiner Form.
- Untersuchung zur Diastereoselektivität der MCAR nach *Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) hinsichtlich der Allylierung der verwendeten Ketone.
- Untersuchung geeigneter Verfahren zur Abtrennung des Minderdiasteromers.
- Vervollständigung der enantioselektiven Synthese von Furopinnatin (**24**) und Pinnatolid (**25**).
- Charakterisierung der chiroptischen Eigenschaften von Furopinnatin (**24**) und Pinnatolid (**25**).

6 Darstellung der Ergebnisse

6.1 Synthese des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars

Das enantiomerenreine (*R*)-Auxiliar **60** wurde ausgehend von käuflich erhältlichem Desoxybenzoin (**72**) synthetisiert. Dazu wurde das prochirale Keton **72** in einer abgewandelten *Corey-Itsuno*-Reduktion^[37,38] mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel in Gegenwart des Organokatalysators Diphenyl-L-prolinol (**73**)^[39] in einem Toluol/THF-Gemisch bei 45 °C über 1.5 h in quantitativer Ausbeute zu dem enantiomerenangereicherten (*R*)-1,2-Diphenylethanol (**74**) (84% *ee*) umgesetzt. Obwohl mit dem (*S*)-Me-CBS-Reagenz bei dieser Reaktion Selektivitäten von bis zu 92% *ee* und Ausbeute von 84% erreicht werden können,^[33a] wurde aus ökonomischen Gründen dennoch der kostengünstigeren Variante der Vorzug gegeben, da diese bilanziert auf die gebildete Menge an (*R*)-Enantiomer die höhere Ausbeute (84% zu 77%) lieferte. Im Anschluss wurde ohne weitere Aufreinigung von (*R*)-**74** mit 3,5-Dinitrobenzoesäurechlorid (DNBCl) in Gegenwart von katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Triethylamin als Base in Dichlormethan bei Umgebungstemperatur in 95% Ausbeute verestert. Nach Umkristallisation aus Essigester/*n*-Heptan konnte der Dinitrobenzoesäureester (*R*)-**75** in 72% als reines Enantiomer (>99% *ee*) erhalten werden.

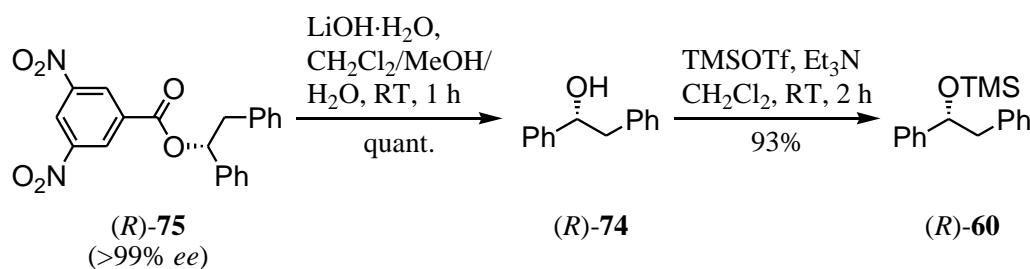


Schema 6-1: Enantioselektive Reduktion von **72** mit anschließender Veresterung von (*R*)-**74** zum Dinitrobenzoesäureester (*R*)-**75** und dessen Umkristallisation.

Bei der Trennung des angereicherten Enantiomers von der racemischen Verbindung durch Umkristallisation nutzt man aus, dass das Racemat in einer anderen Raumgruppe auskristallisiert als das reine Enantiomer. Während der Umkristallisation des Gemisches ist das Bestreben zur Bildung der einen oder anderen Kristallstruktur verschieden groß. Wie groß diese Unterschiede sind, lässt sich anhand der Differenz

ihrer Schmelzpunkte abschätzen. Im Fall des Alkohols **74** beträgt diese lediglich 5 °C, weshalb eine Trennung praktisch schwierig zu realisieren ist. Im Fall des Dinitrobenzoesäureesters **75** schmilzt das Enantiomer aber bereits 82°C früher als das Racemat. Die Trennung von Racemat und Enantiomer ist nun aufgrund dieser hohen Differenz leicht durchführbar. Dieses Beispiel macht deutlich, wie stark sich die intermolekularen Kräfte innerhalb der Kristallstrukturen von Racemat und Enantiomer unterscheiden können.

Zur Rückgewinnung des Alkohols **74** wurde der enantiomerenreine Dinitrobenzoesäureester (*R*)-**75** mit Lithiumhydroxid-monohydrat in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan, Methanol und einigen Tropfen Wasser bei Umgebungstemperatur in 1 h quantitativ hydrolysiert. Der so erhaltene enantiomerenreine Alkohol (*R*)-**74** wurde mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat in Gegenwart von Triethylamin als Base in Dichlormethan bei Umgebungstemperatur in 2 h in 93% Ausbeute zum (*R*)-Auxiliar **60** umgesetzt.



Schema 6-2: Hydrolyse des enantiomerenreinen Dinitrobenzoesäureesters (*R*)-**75** und Bildung des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars (**60**) durch Silylierung des Alkohols (*R*)-**74**.

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse von (*R*)-**74** wurde durch Vergleich mit der analytischen Trennung von *rac*-**74** an der chiralen HPLC-Phase Chiralpak[®] IA mit dem isokratischen Eluenten *n*-Hexan / MTBE / *i*-PrOH 75:24.5:0.5 durchgeführt.

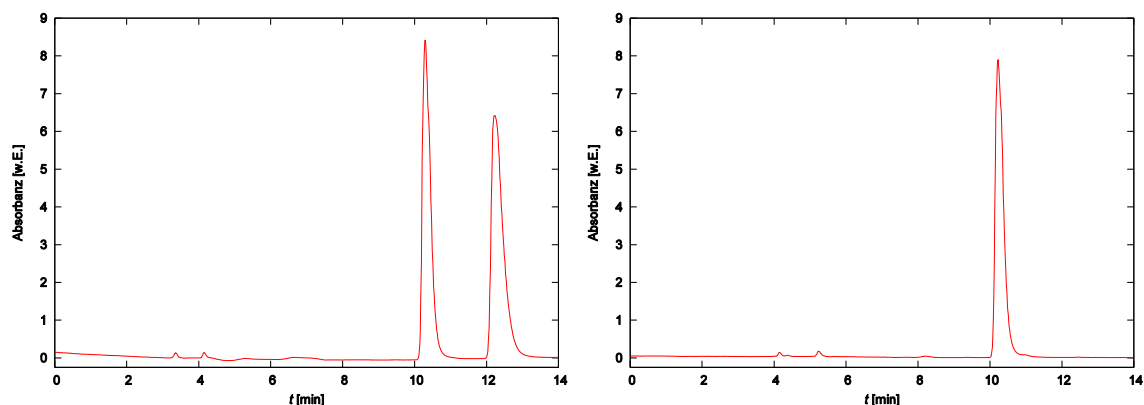
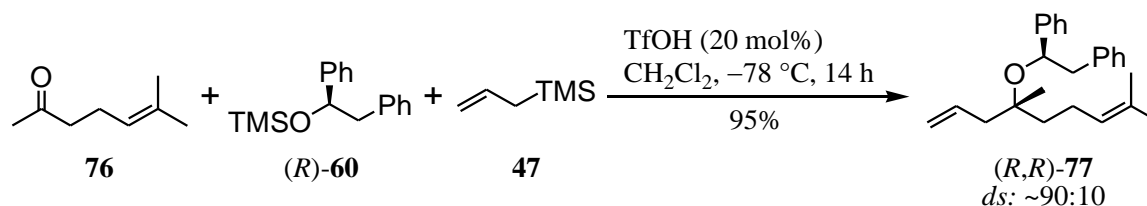


Abb. 6-1: HPLC-Chromatogramme von *rac*-**74** (links) und (*R*)-**74** (rechts).

6.2 Syntheseroute A: Allylierung von Sulcaton

Analog zum Retrosyntheseweg A wurde das kommerziell erhältliche Sulcaton (**76**) als Ausgangsverbindung für die Synthese von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) eingesetzt. Die Allylierung des prochiralen Ketons **76** mit Allyltrimethylsilan (**47**) in Dichlormethan bei -78 °C in Gegenwart des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars (**60**) und katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure lieferte den Homoallylether (*R,R*)-**77** in sehr guter Ausbeute von 95% und einer guten Diastereoselektivität von ca. 90:10 (^{13}C -NMR) (s. Schema 6-3).

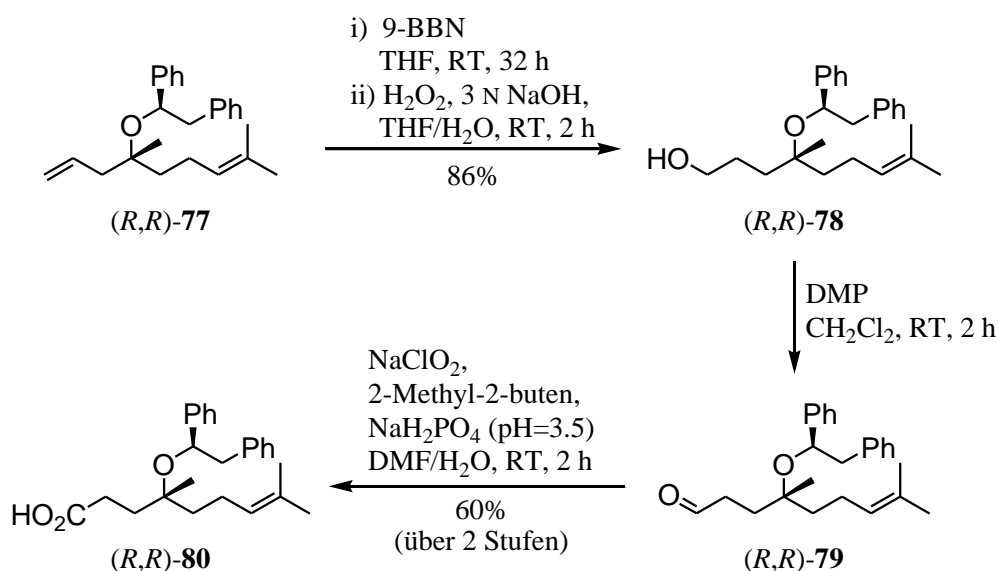


Schema 6-3: MCAR nach *Tietze* mit Methylketons **76** und dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (*R*)-**60**.

Allerdings war eine Trennung der beiden Epimere durch Umkristallisation nicht möglich. Eine chromatographische Trennung konnte weder an üblichem Kieselgel (30-60 μm) noch an achiralen (Lichrosorb Si 60, Kromasil C-18) oder chiralen HPLC-Phasen (Ciralcel[®] OD, Chiralpak[®] IA, Chiralpak[®] IB) erzielt werden. Somit wurde entschieden, die Synthese zunächst mit dem Diastereomerenmisch fortzusetzen und gegebenenfalls auf einer späteren Stufe den Diastereomerenüberschuss weiter zu erhöhen.

Im Folgenden musste die terminale Doppelbindung der Allylfunktionalität regioselektiv hydratisiert werden. Eine solche „anti-Markovnikow“-Addition von Wasser lässt sich mittels einer Hydroborierung (inkl. einer oxidativen Spaltung der C-B-Bindung) erreichen. Zur Steigerung der Regioselektivität bezüglich der terminalen gegenüber der höher substituierten internen Doppelbindung wurde die Hydroborierung mit dem sterisch anspruchsvolleren 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) anstelle von BH_3 durchgeführt. Die Umsetzung des Homoallylethers (*R,R*)-**77** mit 9-BBN in THF und anschließender oxidativer Aufarbeitung mit alkalischer H_2O_2 -Lösung lieferte den Alkohol (*R,R*)-**78** in einer guten Ausbeute von 86%. Die Oxidation zur Carbonsäure (*R,R*)-**80** gelang über zwei Stufen in moderater Ausbeute von 60%. Dazu wurde zunächst der Alkohol (*R,R*)-**78** mit dem *Dess-Martin*-

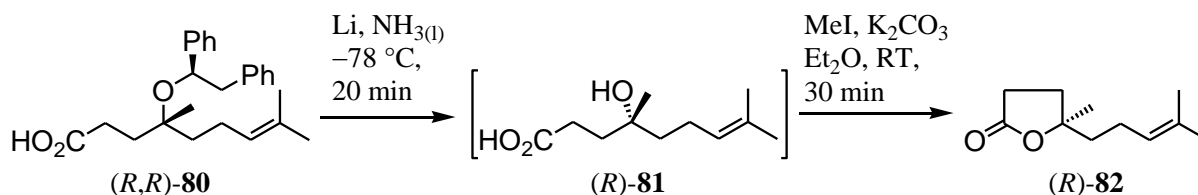
Periodinan (DMP)^[40] in Dichlormethan zum entsprechenden Aldehyd oxidiert und dieser ohne weitere Aufarbeitung (Zersetzung an Kieselgel) durch eine *Pinnick*-Oxidation^[41] mit Natriumchlorit als Oxidationsmittel in DMF zur Carbonsäure (*R,R*)-**80** oxidiert (s. Schema 6-4).



Schema 6-4: Regioselektive Hydroborierung von (*R,R*)-**77** und zweistufige Oxidation des primären Alkohols (*R,R*)-**78** zur Carbonsäure (*R,R*)-**80**.

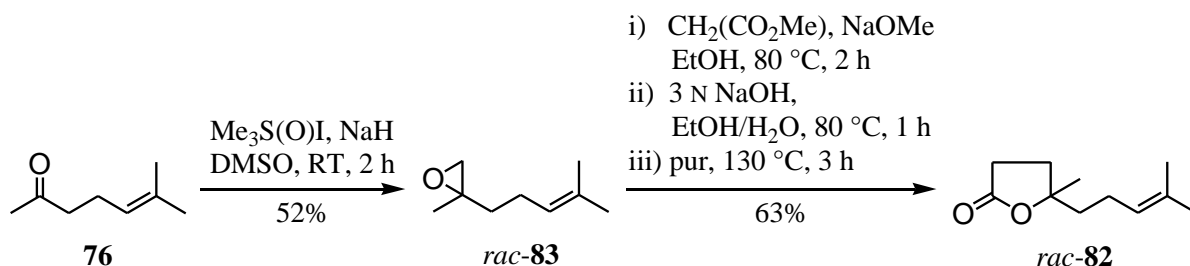
Eine Trennung der beiden Epimere von **78** oder **80** war weder chromatographisch an Kieselgel, noch per Umkristallisation möglich. Auf eine zeitintensive Trennung per präparativer HPLC wurde zunächst verzichtet, da zunächst geprüft werden sollte, ob diese Syntheseroute zielführend war.

Zur Abspaltung der Auxiliargruppe wurde die Säure **80** mit elementarem Lithium in flüssigem Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (klassische *Birch*-Bedingungen)^[29] behandelt. Die dabei gebildete γ -Hydroxycarbonsäure (*R*)-**81** wurde ohne weitere Reinigung mit Methyljodid und wasserfreiem Kaliumcarbonat als Base in 79% Ausbeute zum γ -Lacton **82** verestert (s. Schema 6-5).



Schema 6-5: Abspaltung der Auxiliargruppe von (*R,R*)-**80** unter *Birch*-Bedingungen und Lactonisierung der γ -Hydroxycarbonsäure (*R*)-**81**.

Das γ -Lacton (*R*)-**82** ist das Enantiomer des Naturstoffs, namens (-)-4,8-Dimethylnon-7-en-olid^[42], der von *Kitaura et al.* aus der japanischen Apfelsorte *Orin* isoliert worden war. Anhand eines Vergleichs der Drehwerte konnte die aufgrund des Mechanismus der Allylierungsreaktion angenommene *R*-Konfiguration bestätigt werden. Zur chromatographischen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde die Verbindung **82** nach einer literaturbekannten Methode über zwei Stufen ebenfalls in racemischer Form hergestellt (s. Schema 6-6).



Schema 6-6: Zweistufige Synthese von *rac*-**82** aus 6-Methyl-5-hepten-2-on (**76**).^[42]

Als Ausgangsverbindung diente dabei ebenfalls das Keton **76**, welches durch Reaktion mit einem *in situ* aus Trimethylsulfoxoniumiodid und Natriumhydrid hergestellten Schwefelylids in einer moderaten Ausbeute von 52% in das Epoxid *rac*-**83** überführt wurde. Epoxidöffnung mit Dimethylmalonat in ethanolischer Lösung in der Siedehitze, anschließende Verseifung mit Natronlauge und solvensfreie Decarboxylierung bei 130 °C lieferte das γ -Lacton *rac*-**82** in einer guten Ausbeute von 63%. Die Trennung der Enantiomeren von *rac*-**82** konnte mittels GC an einer chiralen Cyclodextrin-Phase erreicht werden. Der Vergleich mit der Verbindung, welche über die *Tietze*-Allylierung stereoselektiv dargestellt wurde, ergab ein Enantiomerenverhältnis von 86:14 bzw. einen Enantiomerenüberschuss von 72% *ee*.

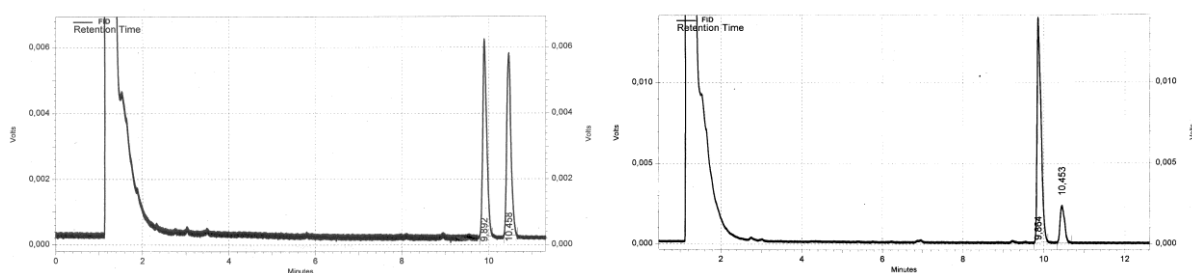
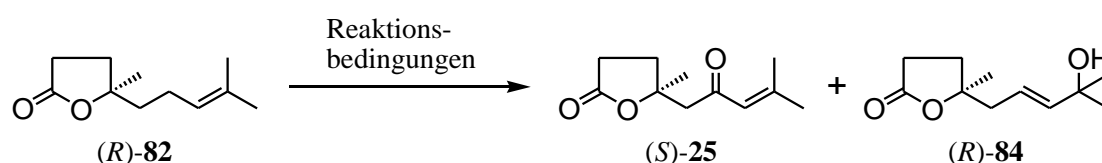


Abb. 6-2: GC-Chromatogramme von *rac*-**82** (links) und (*R*)-**82** (rechts).

Die allylische Oxidation von **82** zu Pinnatolid (**25**) sollte regioselektiv an der internen allylischen Methylengruppe durchgeführt werden. Bei Verwendung der üblichen Selendioxid-basierten Verfahren^[43a] würde die allylische Oxidation hingegen an den terminalen Methylgruppen erfolgen. Als mögliche geeignete Methoden wurden zwei radikal-basierte Verfahren mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Sauerstoffquelle untersucht. Die Radikale können dabei sowohl reduktiv mit Mangan(III)acetat^[43c] als auch oxidativ mit Pyridiniumdichromat (PDC)^[43b] aus TBHP erzeugt werden (s. Tabelle 6-1).

Tabelle 6-1: Synthesemethoden zur allylische Oxidation des γ -Lactons **82**.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (20 mol%), TBHP (5.0 Äq.) MS 4 Å, EtOAc, RT, 36 h	25 : 31%, 84 : 11%
2	PDC (2.0 Äq.), TBHP (2.0 Äq.) Benzol, RT, 4 h	25 : 13% (30% brsm), 84 : n.i.

Die Umsetzung von γ -Lacton **82** mit *tert*-Butylhydroperoxid und Mangan(III)-acetat in Essigester lieferte das Enon Pinnatolid (**25**) in einer mäßigen Ausbeute von 31% und als Nebenprodukt den tertiären Allylalkohol **84** in 11% Ausbeute. Die analoge Reaktion mit PDC in Benzol lieferte bei nicht vollständigem Umsatz lediglich eine isolierte Ausbeute von 13%. Bilanziert auf die Reisolierung von **82** konnte das Enon **25** in einer vergleichbaren Ausbeute von 30% erhalten werden. Beide Oxidationsverfahren liefern neben **84**, dessen Bildung sich anhand der Konjugation des intermediär gebildeten Allylradikals erklären lässt, ein Vielzahl von Zersetzungsprodukten. Bei Verwendung des enantiomerenangereicherten γ -Lactons (*R*)-**82** war somit auch (*S*)-Pinnatolid (**25**) in 72% *ee* zugänglich.

Dennoch wurde diese Route für die Synthese des Furopinnatins nicht weiter verfolgt, da lediglich moderate Enantiomerenüberschüsse zu erwarten waren und die allylische Oxidation nur mit mäßigen Ausbeuten aufwarten konnte.

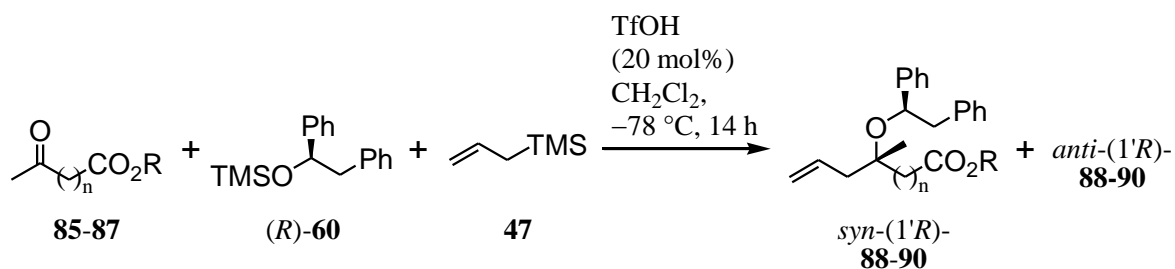
6.3 Syntheseroute B: Allylierung von Lävulinsäuremethylester

Die zweite mögliche Ausgangsverbindung für die enantioselective Synthese von Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) über die Allylierung nach *Tietze* war der Lävulinsäureester **86a**. Die Allylierung von **86a** mit Allyltrimethylsilan (**47**) in Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars (**60**) und katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure gelang mit einer sehr guten Ausbeute von 91%. Dabei wurde der Homoallylether (*R,R*)-**89a** in einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von ca. 94:6 (^{13}C -NMR) erhalten. Eine solche Diastereoselektivität konnte bisher nur für α -verzweigte Methylketone, wie z.B. Methyl-*iso*-propylketon (**30d**) (s. Tabelle 4-2) erreicht werden.

6.3.1 Untersuchung der *Tietze*-Allylierung von prochiralen Ketoestern

Dieser Befund begründete die folgenden Untersuchungen zum Allylierungsverhalten von prochiralen Ketoestern unter den Bedingungen der *Tietze*-Allylierung. Gegenstand der Untersuchung war dabei zum einen die Abhängigkeit der Diastereoselektivität der Reaktion von der Anzahl der Methylengruppen zwischen Ketogruppe und Esterfunktion und zum anderen der Einfluss unterschiedlicher Alkoholreste an der Carboxylgruppe (s. Tabelle 6-2).

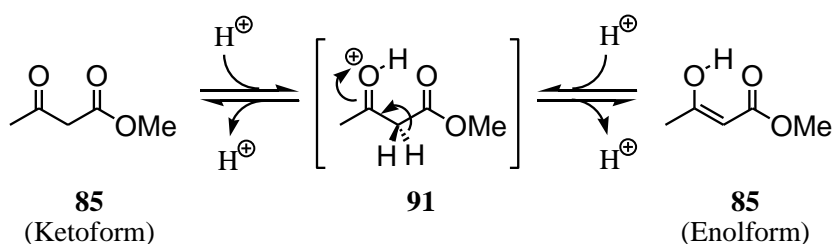
Tabelle 6-2: Asymmetrische Allylierung von Ketoestern nach *L. F. Tietze*.



Nr.	Ketoester	Homoallylether	Ausbeute [%]	<i>syn:anti</i>
1	85 n = 1, R = Me	88	—	—
2	86a n = 2, R = Me	89a	91	94:6
3	86b n = 2, R = <i>i</i> -Pr	89b	94	94:6
4	86c n = 2, R = <i>t</i> -Bu	89c	66 ^[a]	93:7
5	87 n = 3, R = Me	90	98	91:9

[a] Auxiliar *rac*-**60** wurde verwendet.

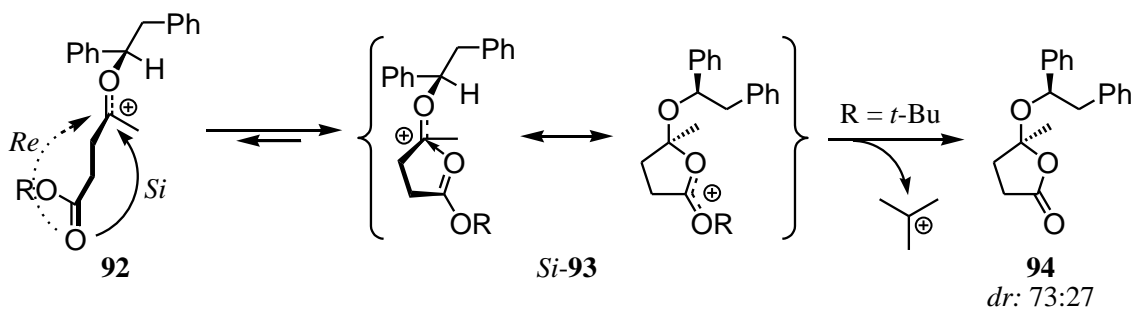
Stellvertretend für die Klasse der β -Ketoester wurde der kommerziell erhältliche Acetessigsäuremethylester (**85**) eingesetzt. Jedoch konnte unter den Reaktionsbedingungen der MCAR keine Bildung des Allylierungsproduktes **88** festgestellt werden. Ein möglicher Grund könnte in der Hemmung der Auxiliaranlagerung an die Ketogruppe aufgrund mangelnder Aktivierung liegen. Weiterhin besitzen β -Ketoester gegenüber anderen Ketonen eine erhöhte α -C-H-Acidität ($\text{pK}_{\text{a}}(\text{DMSO}) = 14.2$, vgl. z.B. Aceton: $\text{pK}_{\text{a}}(\text{DMSO}) = 26.5$),^[44] welche eine leichte Enolisierbarkeit zur Folge hat. Das durch Protonierung von **85** gebildete Oxeniumion **91** kann sich somit unter Abspaltung eines der α -C-H-aciden Protonen in die durch Konjugation mit der Carboxylgruppe stabilisierte Enolform umwandeln. Enole wiederum sind deutlich bessere Nucleophile als Allylsilane, wodurch sich eine Allylierung der Ketogruppe von **85** wahrscheinlich ausschließt. Die mögliche Bildung von Aldolkondensationsprodukten von **85** mit sich selbst wurde in diesem Zusammenhang nicht weiter untersucht.



Schema 6-7: Säurekatalysierte Keto-Enol-Tautomerie von Acetylessigsäuremethylester (**85**).

Durch Verlängerung der Kohlenstoffkette zwischen Carbonyl- und Carboxylfunktion um eine Methyleneinheit gelangt man zu den Lävulinsäureestern **86**, welche zur Stoffklasse der γ -Ketoester gehören. Im Allgemeinen verlief die Allylierungsreaktion von **86** in sehr guten Ausbeuten von $>90\%$. Eine Ausnahme bildet hierbei nur der *tert*-Butylester **86c**, welcher lediglich mit einer Ausbeute von 66% erhalten werden konnte. Die Allylierungsprodukte **89** zeigen unabhängig vom verwendeten Alkoholrest die gleiche hohe Diastereoselektivität von 94:6. Da eine vergleichbar hohe Selektivität bislang nur bei der Allylierung von α -verzweigten Methylketonen beobachtet werden konnte, musste die Esterfunktionalität einen Nachbargruppeneffekt ausüben. Das intermediär gebildete Oxocarbeniumion **92** kann unter Ausbildung eines fünfgliedrigen Rings mit einem der freien Elektronenpaare (bzw. durch Wechselwirkung mit einem der nicht-bindenden Orbitale) des Carbonylsauerstoffs der Estergruppe stabilisiert werden. Damit wird ein Teil der positiven Ladung in die

Carboxylfunktion transferiert, welche im Fall des *tert*-Butylesters **86c** auch zur partiellen Abspaltung des *tert*-Butylcarbokations und damit zur Bildung des Nebenproduktes **94** in 12% Ausbeute führt. Auffällig ist, dass **94** im Gegensatz zum Allylierungsprodukt **89c** lediglich eine Diastereoselektivität von 73:27 aufweist (s. Schema 6-8).



Schema 6-8: Stabilisierung des Oxeniumions **92** durch die Carboxylfunktion und Bildung des Nebenproduktes **94** bei der Allylierung des *tert*-Butylesters **86c**.

Mechanistisch sind für die Anlagerung des Allylsilans **47** sowohl die übliche S_N1 -artige Reaktion mit dem offenkettigen Oxeniumion **92** (s. Kapitel 4.2.2) als auch eine S_N2 -artige Reaktion mit den acetal-artigen Carbokationen *Si-93* bzw. *Re-93* denkbar. Zusätzlich eingesetzte DFT-Rechnungen zur Analyse von Grund- und Übergangszuständen hinsichtlich Geometrie und Energie lieferten keine Erkenntnisse hinsichtlich der Klärung dieses Phänomens.

Durch Erweiterung der Kettenlänge von **86a** um eine weitere Methyleneinheit zwischen Carbonyl- und Carboxylfunktion erhält man den δ -Ketoester 5-Oxohexansäuremethylester (**87**). Bei der Allylierungsreaktion von **87** wurde das Allylierungsprodukt **90** in einer exzellenten Ausbeute von 98% und mit einer ebenfalls guten Diastereoselektivität von 91:9 erhalten. Im Vergleich zur Allylierung von 2-Heptanon (**30b**), welche eine leicht geringere Selektivität von 88:12 aufweist, muss auch diesmal – wenn auch in geringerem Maße als bei den Lävulinsäureestern – von einem Nachbargruppeneinfluss der Estergruppe ausgegangen werden.

6.3.2 Diskussion spektroskopischer Daten von Homoallylether **89a**

6.3.2.1 $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie

Bei der Betrachtung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Homoallylethers **89a** fallen zunächst die beiden intensiven Singulets für die zwei Methylgruppen bei $\delta = 0.82$ ppm und 3.63 ppm auf. Anhand der charakteristischen Tieffeldverschiebung des Signals der zweiten Methylgruppe kann dieses zweifelsfrei der Methoxygruppe des Esters und erstere der aliphatischen Methylgruppe an C-4 zugeordnet werden.

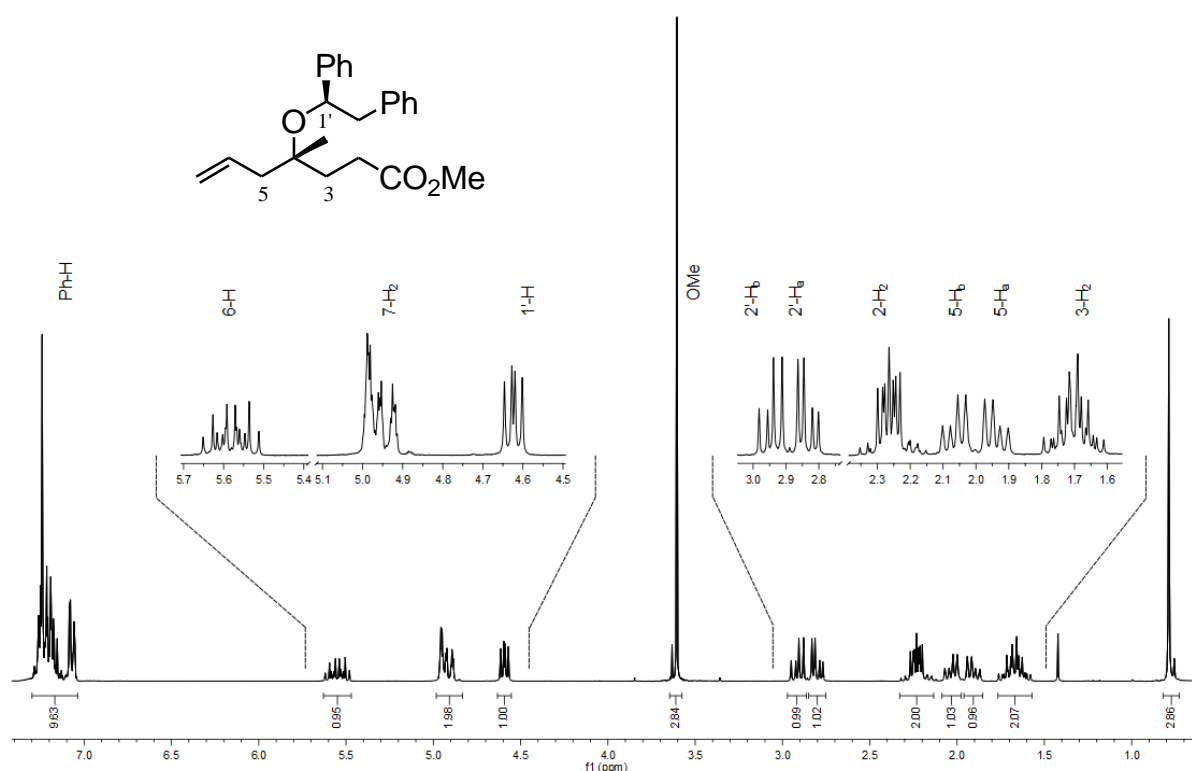


Abb. 6-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Homoallylethers **89a**.

Das Signal bei $\delta = 5.58$ ppm entspricht der Resonanz von 6-H und kann anhand seines Kopplungsmuster zugeordnet werden. Die vier intensivsten Linien des Multipletts von 6-H bilden aufgrund der *cis*- und *trans*-Kopplung ($^3J_{cis} = 10.4$ Hz, $^3J_{trans} = 16.7$ Hz) mit den anderen Protonen der Doppelbindung an C-7 ein Dublett von Dublett, wobei jede Linie durch die vicinale Kopplung ($^3J = 7.3$ Hz) zur Methylengruppe 5-H₂ nochmals in ein Triplet aufgespalten wird. Die beiden diastereotopen Protonen an C-7 bilden aufgrund von Fernkopplungen zur Methylengruppe von C-5 bei $\delta = 4.95$ ppm ein Multiplett. Als nächstes folgen die charakteristischen Signale für die aliphatischen

Protonen der Auxiliargruppe (1'-H, 2'-H₂). Das Proton 1'-H, welches bei $\delta = 4.62$ ppm resoniert, ist aufgrund der unterschiedlichen vicinalen Kopplungskonstanten zu 2'-H_a (${}^3J = 5.4$ Hz) und 2'-H_b (${}^3J = 7.8$ Hz) in ein Dublett von Dublett aufgespalten. Die diastereotopen Protonen der Methylengruppe von C-2' resonieren bei $\delta = 2.83$ ppm (2'-H_a) und $\delta = 2.95$ ppm (2'-H_b) jeweils als Dublett von Dublett, welches sich aus der vicinalen Kopplung zu 1'-H und der geminalen Kopplung (${}^2J = 13.2$ Hz) der beiden Protonen untereinander ergibt. Auffällig dabei ist, dass die theoretischen Intensitätsverhältnisse der Einzelsignale (Dublett von Dublett: vier gleichintensive Linien) nicht beobachtet werden. Der Grad der Abschrägung eines Signals, welcher ebenfalls an den anderen Methylengruppen von C-2, C-3 und C-5 beobachtet werden kann, wird auch als Dacheffekt^[45] bezeichnet. Der Einfluss des Dacheffekts auf die Signalintensität ist immer dann stark, wenn der Abstand $\Delta\nu$ bzw. $\Delta\delta$ der koppelten Kerne klein im Verhältnis zur ihrer Kopplungskonstante J ist. Die Zuordnung der einzelnen Methylengruppen zu den verbleibenden drei Signalen ergibt sich zum einen aus der bereits angesprochenen allylischen Fernkopplung, welche ebenfalls eine Verbreiterung des Signals der Protonen 5-H₂ bewirkt und zum anderen aus der direkten Nachbarschaft von 2-H₂ zur Carboxylgruppe, wodurch 2-H₂ gegenüber 3-H₂ eine stärkere Entschirmung erfährt. Diese Zuordnung der Signale konnte auch mittels zweidimensionaler ${}^1\text{H}$ - ${}^1\text{H}$ -Korrelation (COSY) bestätigt werden. Während die Signale der allylischen Methylgruppe von C-5 als zwei verbreiterte Dubletts von Dublett erkennbar sind, überlagern die Resonanzen der einzelnen, diastereotopen Protonen der Methylengruppen von C-2 und C-3 zu je einem Multiplett. Da die Signale des Minderdiastereomers *anti*-**89a** bis auf wenige Ausnahmen (in diesem Fall: Methyl- und Methoxygruppe) mit denen von *syn*-**89a** überlagert sind, wurde generell zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses zusätzlich das ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum herangezogen.

6.3.2.2 $^{13}\text{C-NMR-Spektroskopie}$

Das ^1H -entkoppelte $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Homoallylethers **89a** zeigt insgesamt 19 Signale, von denen sich acht im Bereich der Resonanz von aliphatischen Kohlenstoffen ($\delta < 100$ ppm) befinden. Die Zuordnung der einzelnen Signale wurde anhand von zweidimensionalen ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (HSQC, HMBC) durchgeführt.

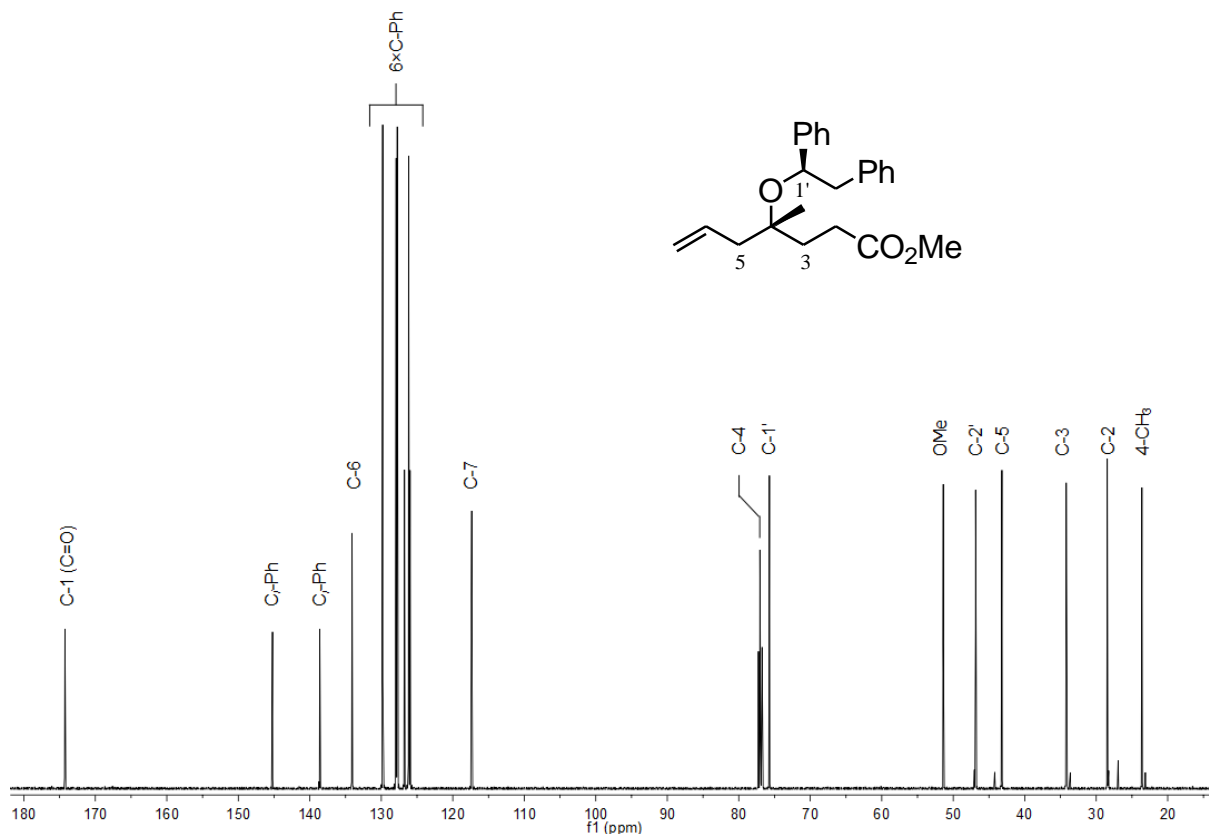


Abb. 6-4: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Homoallylethers **89a**.

Zur Diskussion des Spektrums werden zunächst die charakteristischen, chemischen Verschiebungen, der im Tieffeld resonierenden Kohlenstoffe herangezogen. Das am stärksten entschirmte Signal bei $\delta = 174.3$ ppm entspricht der Resonanz des Carbonylkohlenstoff (C-1) der Estergruppe. Im Verschiebungsbereich der aromatischen bzw. ungesättigten Kohlenstoffe ($\delta = 100\text{--}160$ ppm) erscheinen die Signale für die beiden Phenylreste der Auxiliargruppe und die der allylischen Doppelbindung. Die Signale der *ortho*- und *meta*-Kohlenstoffatome der beiden Phenylgruppen sind dabei aus Symmetriegründen doppelt so intensiv wie die Signale für die *para*-Kohlenstoffatome. Die quartären *ipso*-Kohlenstoffatome, bei $\delta = 138.6$ ppm und 145.2 ppm, lassen sich auch aufgrund ihrer deutlich geringeren Intensität zuordnen. Im aliphatischen Bereich des Spektrums fallen zunächst die Signale der beiden Stereozentren (C-4, C-1') bei

$\delta = 77.1$ ppm und $\delta = 75.7$ ppm auf. Während die restlichen Signale bei Verschiebungen von $\delta < 55$ ppm anzutreffen sind, resoniert das Kohlenstoffatom C-1' aufgrund der Nachbarschaft zur Phenylgruppe ebenfalls im typischen Resonanzbereich von tertiären Alkoholen ($\delta = 70\text{--}80$ ppm).

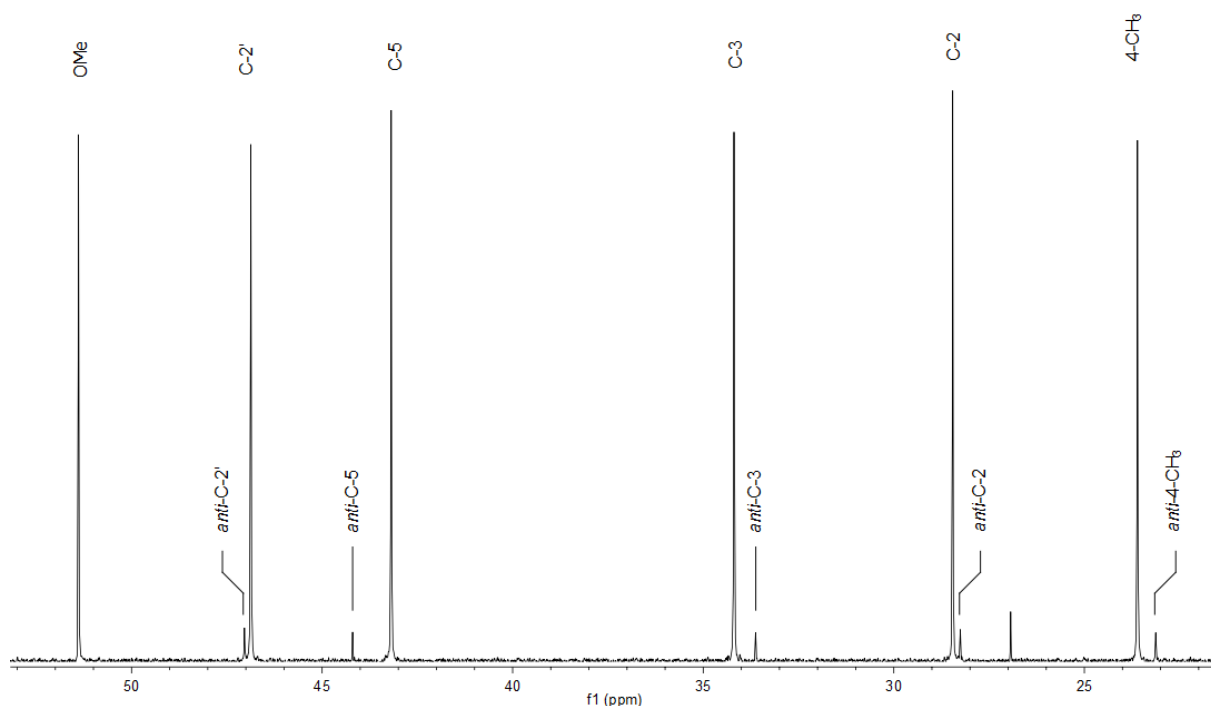


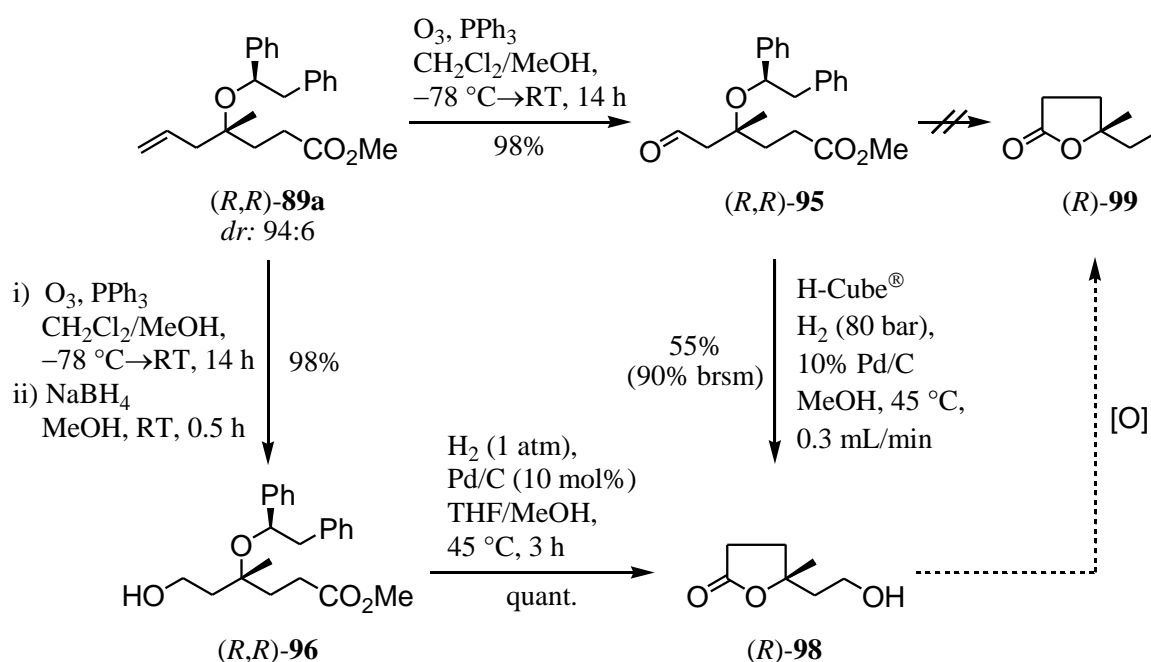
Abb. 6-5: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum ($\delta < 55$ ppm) des Homoallylethers **89a**.

Das Signal des Methoxyrestes bei $\delta = 51.4$ ppm ist charakteristisch und liegt stets am unteren Ende des Verschiebungsbereichs für Alkohole ($\delta = 50\text{--}80$ ppm). Neben dem Kohlenstoffatom C-1' ($\delta \approx 76$ ppm) gehört auch C-2' zur Auxiliargruppe und resoniert ebenfalls bei einer für diese Gruppe typischen chemischen Verschiebung von $\delta \approx 47$ ppm. Es folgen die Signale für die Methylengruppen C-5 und C-3, die Methylgruppe 4-CH₃, sowie die Methylengruppe (C-2) in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe. Während sich die Entschirmung von C-3 vorrangig aus der Nähe zum Strukturmotiv der tertiären Hydroxylgruppe ergibt, resoniert das Kohlenstoffatom der allylische Methylengruppe (C-5) aufgrund der zusätzlichen Entschirmung durch die Doppelbindung bei tieferem Feld. Des Weiteren lassen sich bei genauerer Betrachtung des Spektrums ebenfalls die einzelnen Signale des Minderdiastereomers *anti-89a* beobachten. Während sich die meisten Signale von *syn*- und *anti*-

Diastereomer in ihrer chemischen Verschiebung kaum unterscheiden, treten die größten Abweichungen (bis zu $\Delta\delta = 0.5\text{--}1.0$ ppm) bei den Kohlenstoffkernen auf, die sich in direkter Nachbarschaft zum Stereozentrum C-4 befinden. Bei Fehlen vergleichbarer Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, kann durch eine arithmetische Mittelung aller bestimmbarer *syn/anti*-Intensitätsverhältnisse im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum näherungsweise das Diastereomerenverhältnis erhalten werden.

6.3.3 Synthese von Pinnatolid und Furopinnatin

Im Rahmen des Retrosyntheseweges B wurde zunächst die allylische Doppelbindung des in exzellenter Ausbeute und Selektivität erhaltenen Homoallylethers **89a** oxidativ gespalten. Dazu wurde mit **89a** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Dichlormethan eine Ozonolyse durchgeführt. Durch Verwendung von Triphenylphosphin als Peroxidfänger konnte der Aldehyd **95** in einer sehr guten Ausbeuten von 98% erhalten werden. Des Weiteren konnte das Rohprodukt der Ozonolyse auch direkt mit Natriumborhydrid in methanolischer Lösung in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 98% über beide Stufen zum entsprechenden Alkohol **96** umgesetzt werden (s. Schema 6-9).

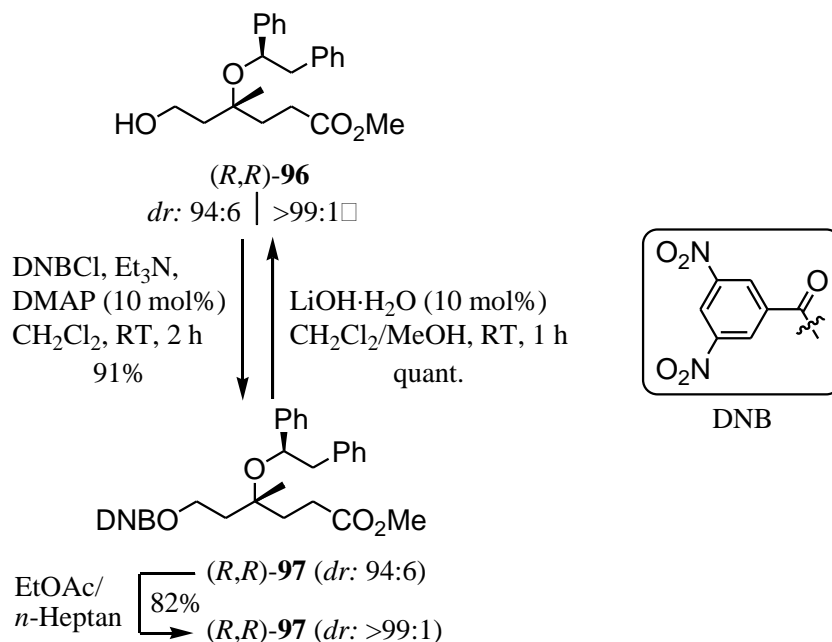


Schema 6-9: Oxidative Spaltung der Allylgruppe von **89a** zum Aldehyd **95** oder alternativ zum Alkohol **96** und hydrogenolytische Abspaltung der Auxiliargruppe von **95** und **96**.

Die Hydrogenolyse zur Abspaltung der Auxiliargruppe, welche (*R,R*)-**95** in das γ -Lacton (*R*)-**99** überführen sollte, wurde zunächst am Flussreaktor H-Cube[®] mit einer 10% Pd/C-Kartusche bei einem Druck von 80 bar und bei einer Temperatur von 45 °C mit einem Methanolfluss von 0.3 mL/min durchgeführt. Jedoch wurde unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls die Reduktion der Aldehydfunktion unter Bildung des alkoholischen γ -Lactons (*R*)-**98** beobachtet. Da selbst nach mehreren Durchläufen des Produkt-Substrat-Gemisches die Ausbeute von **98** nicht über 55% gesteigert werden konnte, musste von einer Vergiftung des Katalysators durch die Carbonylverbindung **95** ausgegangen werden. Eine hydrogenolytischen Abspaltung der Auxiliargruppe in Gegenwart einer Aldehydfunktion war demzufolge nicht möglich. Stattdessen wurde der durch Reduktion von **95** mit Natriumborhydrid leicht zugängliche Alkohol (*R,R*)-**96** für die hydrogenolytische Entschützung verwendet. Dieser ließ sich unter einer Wasserstoffatmosphäre mit einer katalytischen Menge von 10%-igem Palladium auf Aktivkohle in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und Methanol bei 40 °C quantitativ in das γ -Lacton (*R*)-**98** überführen. Zur Rückführung der Synthese auf die eigentliche Route über den Aldehyd (*R*)-**99** musste die primäre Hydroxylgruppe von **98** wieder reoxidiert werden.

6.3.4 Abtrennung des *anti*-Diastereomers durch Umkristallisation des Dinitrobenzoesäureester **97**

Zwar machte der synthetische Umweg über den Alkohol (*R,R*)-**96** eine zusätzliche Stufe erforderlich, eröffnete aber zugleich eine gute Möglichkeit zur Abtrennung des *anti*-Diastereomers (4*S*,1'*R*)-**96**. Für die Trennung der beiden epimeren Verbindungen wurde abermals die Umkristallisation von Dinitrobenzoesäureestern herangezogen, welches bereits bei der enantiomerenreinen Darstellung des Phenyl-benzyl-Auxiliars (*R*)-**60** sehr erfolgreich eingesetzt worden war. Dazu wurde das Diastereomeren-gemisch von **96** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (DNBCl) in Gegenwart von Triethylamin als Base und einer katalytischen Menge DMAP in Dichlormethan bei Umgebungstemperatur mit 91% Ausbeute zum Ester **97** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus siedendem Essigester/*n*-Heptan wurde der Dinitrobenzoesäure-ester mit 82% als stereoisomerenreine Verbindung erhalten (s. Schema 6-10).



Schema 6-10: Verfahren zur Abtrennung des *anti*-Diastereomers von (R,R) -**96**: Veresterung, Umkristallisation und Solvolyse des Dinitrobenzoesäureesters (R,R) -**97**.

Zur selektiven Spaltung des aromatischen Dinitrobenzoesäureesters in Gegenwart des aliphatischen Methylesters wurde eine basenkatalysierte Solvolyse durchgeführt. Diese lieferte in methanolischer Lösung mit katalytischen Mengen Lithiumhydroxid den Alkohol (R,R) -**96** in quantitativer Ausbeute als einziges Stereoisomer. Damit ergibt sich für die preparative Diastereomerentrennung eine sehr gute Gesamtausbeute von 81% bezüglich der abtrennbaren Menge von (R,R) -**96** aus dem Epimerengemisch.

6.3.4.1 Röntgenstrukturanalyse des Dinitrobenzoesäureester **97**

Zum zweifelsfreien Nachweis der vom allgemeinen Mechanismus der Allylierung nach *Tietze* postulierten (R,R) -Konfiguration für das Hauptepimer wurde in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis *Sheldrick* von *J. Holstein* eine Röntgenstrukturanalyse von **97** angefertigt (s. Abb. 6-6). Die mit Cu-K_α-Strahlung ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$), im Stickstoffstrom bei 100 K aufgenommenen Beugungsdaten zeigen, dass die Verbindung (R,R) -**97** in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ mit einem monoklinen Winkel $\beta = 111.56^\circ$ kristallisiert und die Elementarzelle ($a = 6.82 \text{ \AA}$, $b = 27.01 \text{ \AA}$, $c = 7.80 \text{ \AA}$) zwei Formeleinheiten von **97** beinhaltet. Die Strukturverfeinerung der Beugungsdaten wurde mit dem Programm *Shelx97* durchgeführt. Obwohl aufgrund der bekannten absoluten Konfiguration des eingesetzten Auxiliars (R) -**60** bereits eine einfache Bestimmung der relativen Konfiguration beider stereogener Zentren ausreichend

gewesen wäre, konnte ebenfalls die absolute Konfiguration von **97** anhand der Summe der anomalen Dispersionsbeiträge der Sauerstoffatome nach der *Parsons*-Methode^[46] ermittelt werden. Dieses Verfahren ist eine Weiterentwicklung der konventionellen *Flack*-Methode^[47]. Ursprünglich war für eine zuverlässige enantiomorphe Bestimmung die Anwesenheit eines Schweratoms erforderlich, da die anomale Dispersion dann besonders stark ausgeprägt ist. Ausschlaggebend für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **97** nach *Parsons* war somit zum einen die Menge der Sauerstoffatome und zum anderen die Qualität des Kristalls, welche eine gute Verfeinerung der erhaltenen Beugungsdaten (R -Wert = 3.96%) erlaubte.

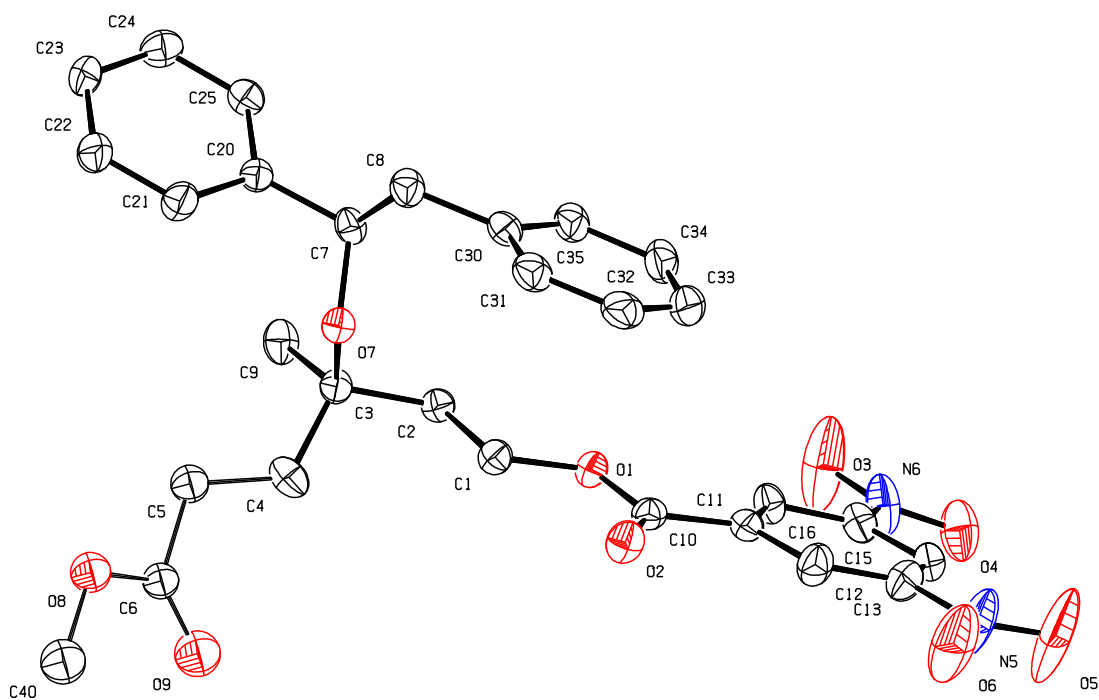
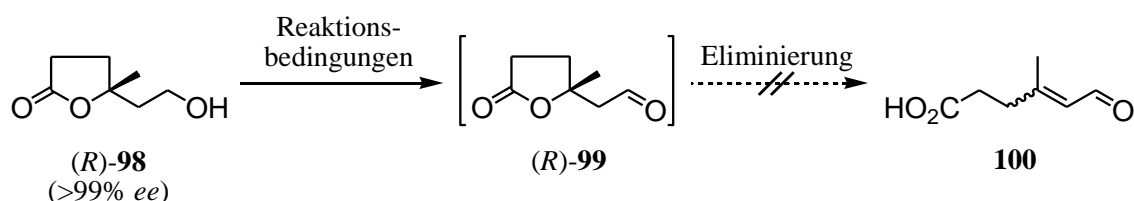


Abb. 6-6: Molekülstruktur von (*R,R*)-**97** mit einem anisotropen Dislokalisationsparameter von 50%. Abbildung wurde mit *Platon* generiert.

6.3.5 Synthese von (+)-(*R*)-Pinnatolid

Nach der Darstellung des epimerenreinen (*R,R*)-**96** war das durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse dargestellte γ -Lacton (*R*)-**98** ebenfalls in enantiomerenreiner Form zugänglich (s. Schema 6-9). Im folgenden Schritt musste die primäre Hydroxylgruppe zur Aldehydfunktion reoxidiert werden. Diese Oxidation musste unter sehr milden Bedingungen – vor allem bezüglich des pH-Wertes – durchgeführt werden, weil der gebildete Aldehyd **99** leicht säure- oder basenkatalysiert (E_1 bzw. E_{1cb}) zum achiralen Enal **100** eliminieren konnte. Aus diesem Grund wurden die sehr milden Oxidationsverfahren Tetrapropylammoniumperruthenat(VII) (TPAP)^[48] und *Dess-Martin*-Periodinan (DMP)^[40] als die am geeignetsten Methoden angesehen (s. Tabelle 6-3).

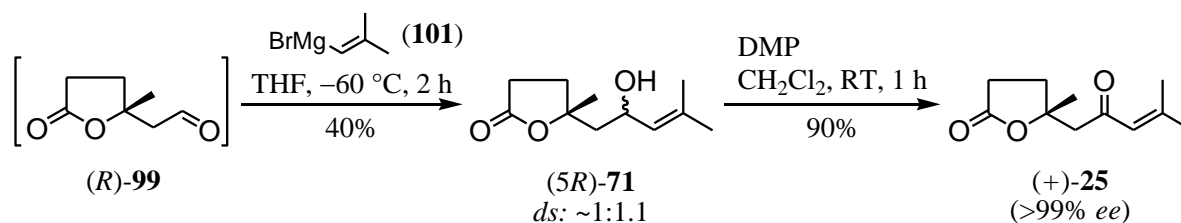
Tabelle 6-3: Reaktionsbedingungen zur milden Oxidation von (*R*)-**98**.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnisse
1	<i>n</i> -Pr ₄ N[RuO ₄] (10 mol%), NMO (3.0 Äq.) CH ₂ Cl ₂ , RT, 30 min	anteilige Eliminierung von 99 zu 100 unter den Reaktionsbed.
2	DMP (1.2 Äq.) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C→RT, 30 min	99 stabil unter Reaktionsbed. aber teilweise Eliminierung bei Filtration über Kieselgel

Bei der Reaktion von **98** mit katalytischen Mengen am Ruthenium(VII)-Katalysator und *N*-Methylmorpholinoxid (NMO) als Reoxidant in Dichlormethan konnte neben der Bildung des Aldehyds **99** auch die Bildung einer deutlich polareren, UV-aktiven Verbindung beobachtet werden, bei welcher es sich um das unerwünschte Enal **100** handelt. Dagegen zeigte die Oxidation von **98** mit dem hypervalenten Iodreagenz DMP in Dichlormethan eine sehr saubere Umsetzung zum gewünschten Aldehyd **99**, ohne das dabei das Eliminierungsprodukt auftrat. Bei der notwendigen Filtration der Reaktionslösung über Kieselgel zur Abtrennung der gebildeten Essigsäure, sowie den

reduzierten Rückständen des DMP-Reagenz konnte bereits eine teilweise Zersetzung festgestellt werden. Aufgrund seiner Instabilität wurde der Aldehyd **99** direkt im Anschluss an seine Isolierung in THF mit dem Vinylgrignard **101** bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt. Dabei konnte der Allylalkohol (*5R*)-**71** mit einer mäßigen Ausbeute von 40% erhalten werden. Die Diastereoselektivität der Addition wurde zu etwa 1:1.1 bestimmt. Für den Fortgang der Synthese war die Selektivität allerdings nicht weiter von Interesse, da das gebildete neue Stereozentrum in der finalen Oxidation wieder zerstört würde. Basierend auf den Erfahrungen der Oxidation von (*R*)-**98** wurde das Epimerengemisch von (*5R*)-**71** ebenfalls mit dem DMP-Reagenz in einer Ausbeute von 90% zum (+)-(*R*)-Pinnatolid (**25**) umgesetzt.



Schema 6-11: Grignard-Addition an (*R*)-**99** und finale Oxidation zu (+)-Pinnatolid (**25**).

Die analytische Trennung der Enantiomeren von *rac*-**25** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte mittels HPLC an der chiralen Phase Chiralpak[®] IB mit dem isokratischen Eluenten *n*-Hexan / *i*-PrOH 85:15 und einem Fluss von 0.6 mL/min erreicht werden.

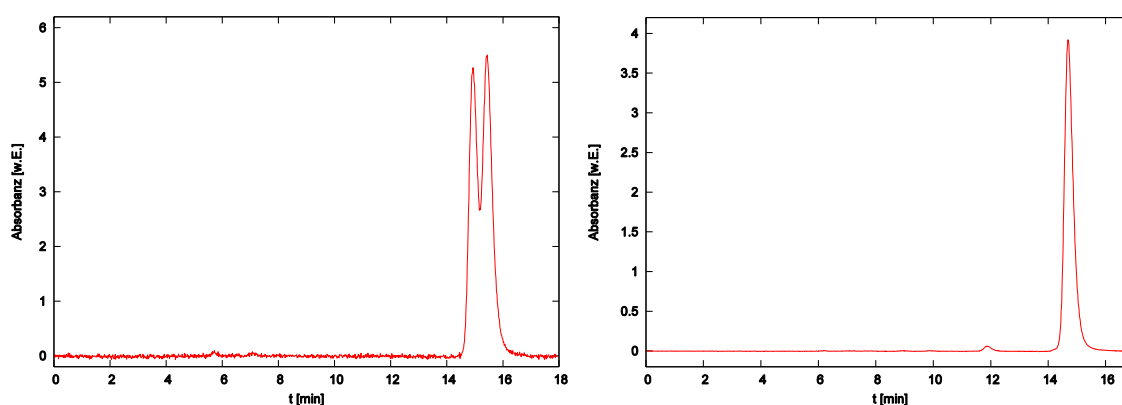


Abb. 6-7: HPLC-Chromatogramme von *rac*-**25**(links) und (*R*)-**25** (rechts).

6.3.6 Diskussion spektroskopischer Daten von Pinnatolid

6.3.6.1 $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$

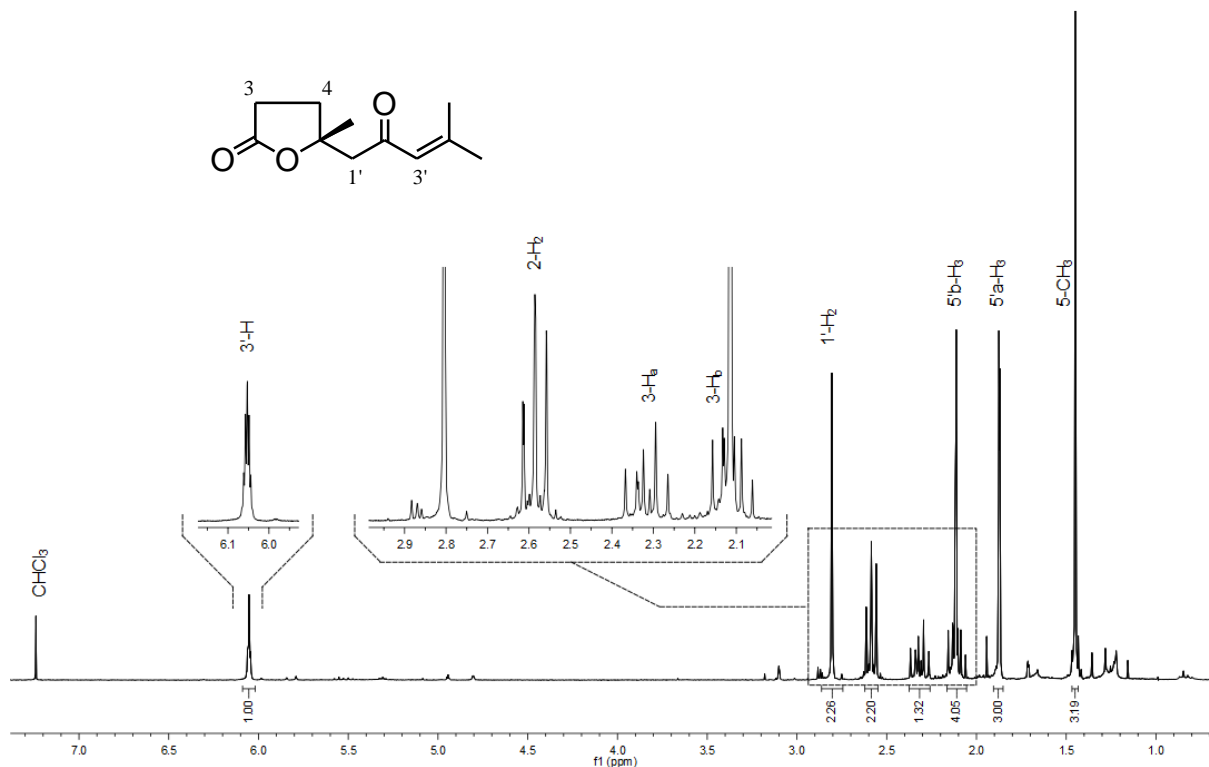


Abb. 6-8: $^1\text{H-NMR-Spektrogramm}$ von Pinnatolid (**25**).

Im $^1\text{H-NMR-Spektrogramm}$ von Pinnatolid (**25**) befinden sich, bis auf das Signal bei $\delta \approx 6.0$ ppm, alle Signale im aliphatischen Bereich des Spektrums ($\delta \approx 0\text{--}4$ ppm). Die Protonen der isolierten Methylgruppe an C-5 resonieren bei $\delta = 1.45$ ppm als Singulett. Aufgrund der Nachbarschaft zum konjugierten Enonsystem erscheinen die Signale der Protonen der beiden diastereotopen Methylgruppen (C-5'a, C-5'b) im Spektrum bei $\delta = 1.87$ ppm und $\delta = 2.12$ ppm. Diese Signale spalten aufgrund der Fernkopplung zu 3'-H jeweils in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1.2$ Hz auf. Der Kopplungspartner, das Proton 3'-H, resoniert in dem für Doppelbindungen charakteristischen Bereich bei $\delta = 6.06$ ppm als ein Septett mit der analogen Kopplungskonstante. Die äußersten Linien des Septetts sind aufgrund der kleinen Kopplungskonstante und der Basisverbreiterung des Signals nur als Schultern zu erahnen. Die Signale der Protonen der Methylengruppe an C-1' ($\delta \approx 2.8$ ppm) erscheinen als Singulett mit kleinen Satelliten. Da beide Protonen bezüglich des

Stereozentrums diastereotop sind, sollte dieses Signal als zwei überlagerte Dubletts mit einer geminalen Kopplungskonstante von $^2J = 16.5$ Hz und einem extrem ausgeprägten Dacheffekt gedeutet werden.

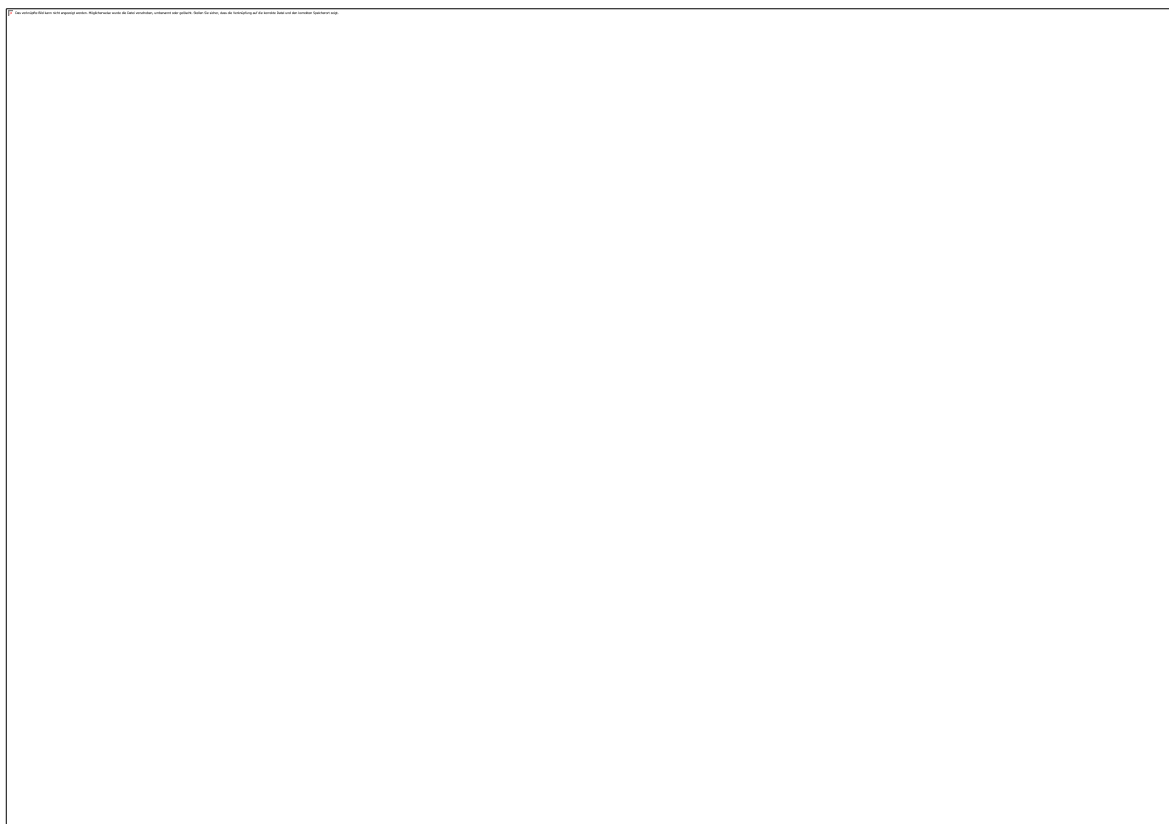


Abb. 6-9: Vergrößerter Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Pinnatolid (**25**).

Die verbleibenden Signale entsprechen den Resonanzen der beiden Methylengruppen des Lactonringes (C-3, C-4), welche zusammen ein abgeschlossenes Spinsystem bilden. Die diastereotopen Protonen 4- H_a und 4- H_b resonieren jeweils als ein Dublett vom Triplet mit je einer geminalen und einer vicinalen Kopplungskonstante von $^2J = 13.1$ Hz und $^3J = 7.9$ Hz bzw. $^3J = 8.8$ Hz. Die Signale der Protonen von C-3, welche aufgrund der Nachbarschaft zum Carbonylkohlenstoff des Lactons weiter ins Tieffeld verschoben sind als die an C-4, erscheinen im Spektrum lediglich als ein gemittelt Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8.4$ Hz.

6.3.6.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

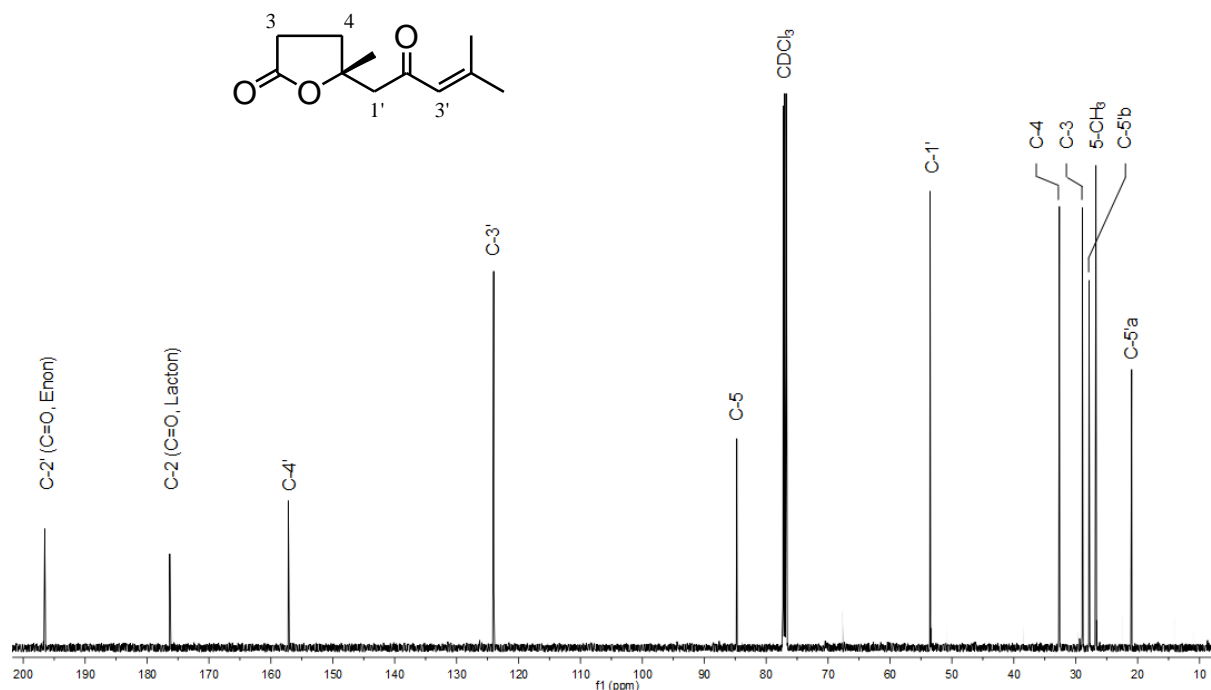


Abb. 6-10: ^{13}C -NMR-Spektrum von Pinnatolid (**25**).

Im ^1H -entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum von Pinnatolid (**25**) sind die Signale aller elf Kohlenstoffe zu erkennen, welche durch zweidimensionale ^1H - ^{13}C -Korrelationen (HSQC, HMBC) zugeordnet worden sind. Bei der Betrachtung des Spektrums fällt auf, dass sich lediglich vier Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta \geq 100$ ppm befinden, während der Großteil im aliphatischen Bereich des Spektrums ($\delta < 100$ ppm) liegt. Die am weitesten ins Tieffeld verschobenen Signale sind die Resonanzen des Carbonylkohlenstoffs der Ketogruppe bei $\delta = 196.5$ ppm und des Carboxylkohlenstoffs des Lactons bei $\delta = 176.4$ ppm. Die Kohlenstoffe der Doppelbindung (C-3' und C-4') resonieren bei $\delta = 124.0$ ppm und $\delta = 157.2$ ppm. Charakteristisch ist dabei zum einen die für Enone typische starke Entschirmung der β -Position (C-4'), welche die für Doppelbindungen vergleichsweise hohe Verschiebung von $\delta = 157.2$ ppm bewirkt, und zum anderen die deutlich geringere Intensität des quartären Kohlenstoffatoms C-4' gegenüber den tertiären C-3'. Im aliphatischen Bereich des Spektrums ($\delta < 100$ ppm) fallen aufgrund ihrer isolierten Lage vor allem die Signale bei $\delta = 53.5$ ppm und $\delta = 84.8$ ppm auf. Anhand des

Intensitätsunterschiedes lässt sich die Resonanz bei $\delta \approx 85$ ppm dem verbleibenden quartären Kohlenstoff C-5 zuordnen. Die vergleichsweise hohe chemische Verschiebung von C-5 (üblicherweise $\delta = 70\text{--}80$ ppm), beruht auf der zusätzlichen Entschirmung durch die Carboxylgruppe des Lactons (vgl. *tert*-Butanol $\delta(C(\text{CH}_3)_3) = 69.6$ ppm, Essigsäure-*tert*-butylester: $\delta(C(\text{CH}_3)_3) = 79.4$ ppm^[49]). Die vergleichsweise starke Entschirmung von C-1' wird durch einen synergistischen Effekt aus der Nachbarschaft zu einem Carbonylkohlenstoff und zum Strukturmotiv des tertiären Alkohols verursacht. Die Einzelwirkung dieser Gruppen lassen sich für die Methylengruppen C-3 bei $\delta = 28.9$ ppm neben der Carbonylfunktion und C-4 bei $\delta = 32.6$ ppm neben dem tertiären Alkoholmotiv erkennen. Die verbleibenden drei Signale bei $\delta < 28$ ppm entsprechen den Methylgruppen C-5'a, C-5'b und 5-CH₃.

6.3.6.3 CD-Spektroskopie

Die CD-Spektroskopie gehört zu den chiroptischen Eigenschaften und beruht auf der unterschiedlichen Absorptionskraft einer chiralen Substanz für rechts- und linkszirkular polarisiertes Licht. Linear polarisiertes Licht, welches als Überlagerung dieser beiden zirkular polarisierten Lichtwellen (ohne Phasenverschiebung) angesehen werden kann, wird beim Durchgang durch ein chirales Medium in eine elliptisch polarisierte Welle umgewandelt. Die beobachtete Größe bei der CD-Spektroskopie ist somit die Elliptizität $\theta(\lambda)$ als Funktion der Wellenlänge λ . Die molare Elliptizität $[\theta]$, welche θ normiert auf die Konzentration c und die Länge der Küvette l entspricht, ist dabei direkt proportional zum Unterschied der molaren Absorptionskoeffizienten $\Delta\varepsilon$ für rechts- und linkszirkular polarisiertes Licht (s. Gl. (1)).

$$[\theta] = \frac{\theta}{cl} \approx \left(\frac{\ln 10}{4}\right) \left(\frac{180}{\pi}\right) \Delta\varepsilon \approx 32.98 \Delta\varepsilon \quad (1)$$

Anhand dieses Zusammenhangs wurden die für (*R*)-Pinnatolid (**25**) beobachteten Elliptizitäten $\theta(\lambda)$ direkt als $\Delta\varepsilon(\lambda)$ in Abhängigkeit der Wellenlänge aufgetragen. Das Absorptionsspektrum (UV/Vis) von (*R*)-**25** wurde als Absorbanz ($-\lg(I/I_0)$) parallel (2. Kanal) zur Elliptizität aufgezeichnet.

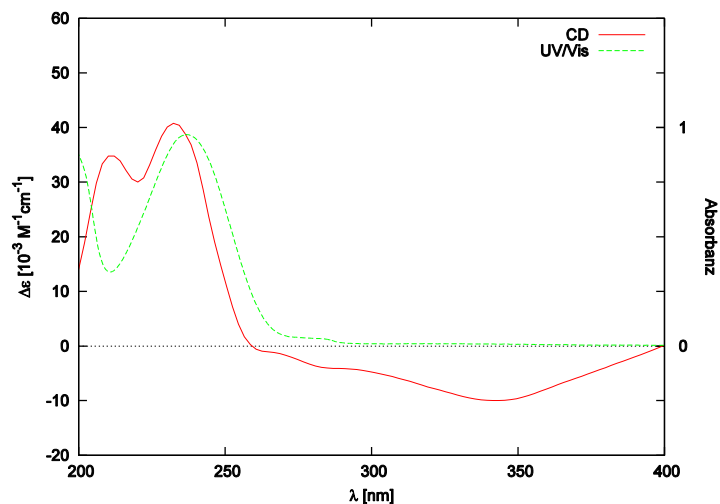


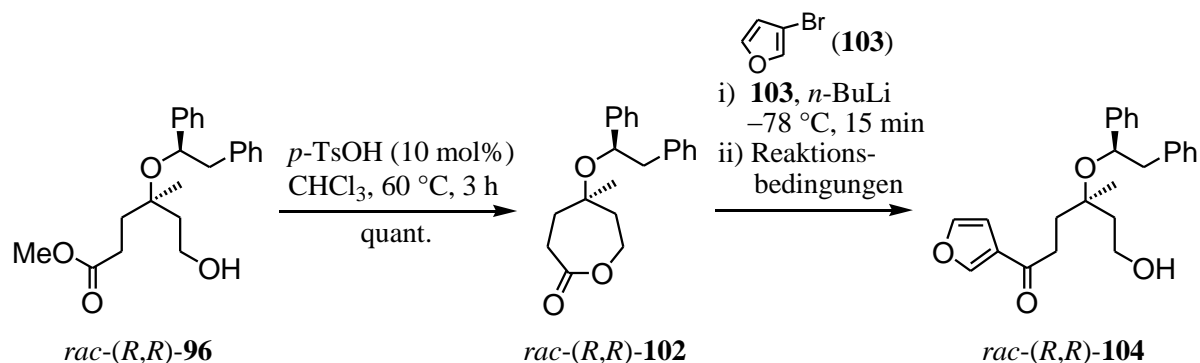
Abb. 6-11: CD- und UV/Vis-Spektrum von (+)-(R)-Pinnatolid (**25**).

Die Auftragung sowie die Glättung des stark verrauschten CD-Signals wurden mit dem Programm *gnuplot* durchgeführt. Da die Verbindung (R)-**25** im Bereich von $\lambda = 300$ – 400 nm keine Absorption aufweist, sollte die Elliptizität Null bzw. konstant und auf Null korrigierbar sein. Die ungewöhnliche Veränderung der Elliptizität bei $\lambda \approx 350$ nm machte ein Erkennen der eigentlichen Nulllage nahezu unmöglich. Da aber im Bereich des $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergangs ($\lambda = 237$ nm) aufgrund des *Cotton*-Effekts ein Vorzeichenwechsel der Elliptizität zu erwarten ist, wurde die Kurve im Bereich von $\lambda > 300$ nm nach $\Delta\epsilon < 0$ korrigiert.

6.3.7 Untersuchungen zur Synthese von (*R*)-Furopinnatin

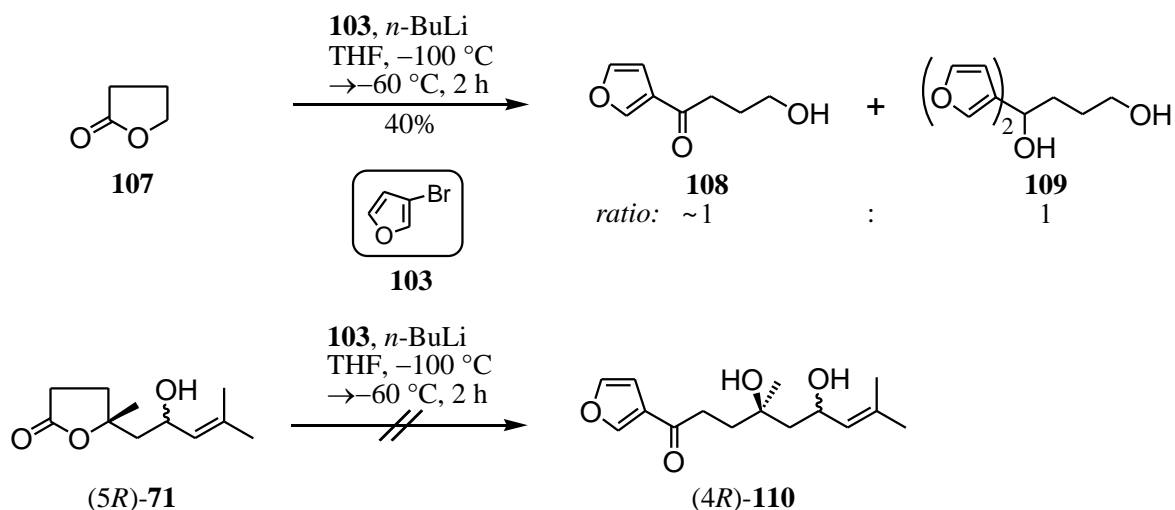
Analog zur Retrosynthese sollte Furopinnatin (**24**) durch eine Addition einer 3-Furylmetall-Spezies an das γ -Lacton **71** unter Öffnung des Lactonrings gebildet werden. Die Addition von 3-Furyllithium an ein γ -Lacton wurde in der Literatur bereits einige Male mit fast durchgängig moderaten Ausbeuten zwischen 20–40% beschrieben.^[50a] Dennoch konnte die Gruppe um *Vassilikogiannakis* bei dieser Additionsreaktion eine sehr gute Ausbeute von 85% erreichen^[50b]. Die Furyllithium-Spezies wurde dabei *in situ* durch eine Lithiierung von 3-Bromfuran (**103**) mit *n*-BuLi hergestellt. Aufgrund eines stetigen Zersetzungsprozesses von 3-Bromfuran selbst bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Gefrierschrank, war vor Gebrauch stets eine Destillation erforderlich. Erste Versuche mit γ -Butyrolacton (**107**, GBL) als Modellverbindung für das γ -Lacton **71** scheiterten unter den von *Vassilikogiannakis* berichteten Reaktionsbedingungen. Da sich GBL (**107**) aus rein praktischen Gesichtspunkten, wie leichte Flüchtigkeit und Schwierigkeiten bei der Reaktionkontrolle (Anfärbarkeit, UV-Aktivität) nur bedingt für die Optimierung von Reaktionsbedingungen eignete, wurde statt dessen das leicht zugängliche ε -Lacton **102** verwendet. Dazu wurde der racemische Alkohol **96** mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Chloroform bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 3 h in quantitativer Ausbeute zu *rac*-**102** lactonisiert. Die so erhaltene Modellverbindung wurde für die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Furyladdition eingesetzt. Trotz Verwendung einer vorgekühlten Transferkanüle für die Überführung der *in situ* gebildeten 3-Furyllithium-Lösung konnten keine reproduzierbaren Ergebnisse erhalten werden. Versuche zur Ummetallierung von 3-Furyllithium mit MgBr_2 oder ZnCl_2 waren ebenfalls nicht erfolgreich. Erst die direkte Zugabe einer Lösung des ε -Lactons **102** zur 3-Furyllithium-Lösung bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließenden langsamen Erwärmen auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte das Acylfuran **104** in einer reproduzierbaren Ausbeute von 46%.

Tabelle 6-4: Synthese des ϵ -Lactons **102** und Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Addition einer 3-Furylmetallverbindung an **102**.



Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	102 (<i>invers</i>), THF, $-78 \rightarrow -60\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min	kein Umsatz
2	a) MgBr_2 (2.3 Äq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h b) 102 (<i>invers</i>), THF, $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	kein Umsatz
3	a) ZnCl_2 (2.3 Äq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h b) 102 (<i>invers</i>), THF, $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	kein Umsatz
4	102 (<i>direkt</i>), THF, $-100 \rightarrow -60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	46%

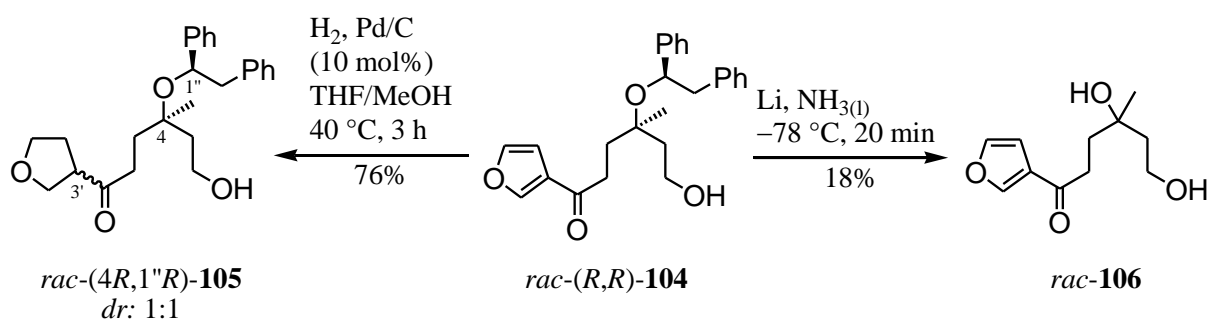
Während die zweifache Additionsreaktion – also die unerwünschte Addition an das Acylfuranprodukt – bei der Reaktion mit dem ϵ -Lacton **102** weitgehend (<5%) unterdrückt werden konnte, führte die Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen auf die Lactonöffnung von GBL (**107**) in 40% Ausbeute zur Bildung eines Gemisches bestehend aus dem Acylfuran **108** und dem unerwünschten doppelten Additionsprodukt **109** im Verhältnis von ungefähr 1:1. Aufgrund dieses Ergebnisses konnte bereits erwartet werden, dass die Reaktion von (*5R*)-**71** keine guten Ausbeuten ergeben würde. Dennoch wurde die Umsetzung unter den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Jedoch trotz Einsatzes eines zusätzlichen Äquivalentes „3-Furyllithium“ zwecks Deprotonierung der freien Hydroxylgruppe konnte auch nach mehreren Versuchen keine Umsetzung festgestellt werden.



Schema 6-12: Addition von *in situ* generiertem 3-Furyllithium an GBL (**107**) und den Allylalkohol (**5R**)-**71** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Da die Reaktion mit (**5R**)-**71** keinen Umsatz und mit GBL (**107**) lediglich schlechte Ausbeuten lieferte, wurde entschieden, die Furylgruppe nicht über die Addition an ein γ -Lacton, sondern über ein ε -Lacton, wie **102** einzuführen. Der ε -Lactonring kann nur gebildet werden, wenn die sich in γ -Position befindliche, tertiäre Hydroxylgruppe nicht für einen Ringschluss zur Verfügung steht. Folglich konnte die Auxiliargruppe erst nach Einführung der Furyleinheit abgespalten werden.

Zur Klärung, welche Abspaltungsmethode sich in Gegenwart eines acylierten Furans eignet, wurde das während der Optimierung angefallene 3-Acylfuran *rac*-**104** jeweils einmal unter hydrogenolytischen und unter *Birch*-Bedingungen umgesetzt.

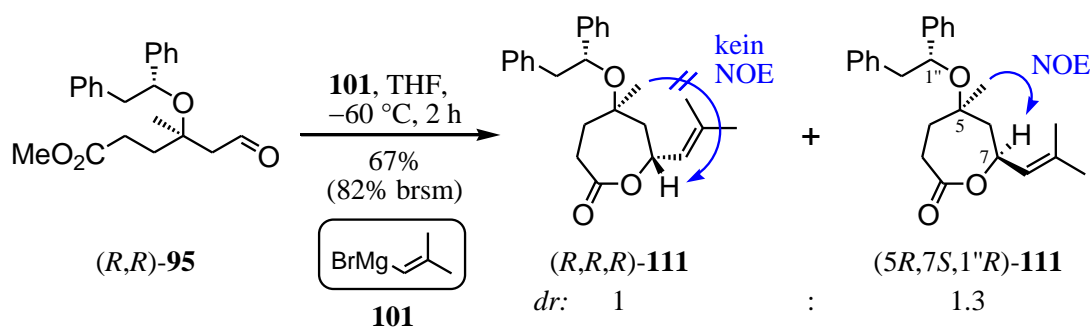


Schema 6-13: Verhalten des 3-Acylfurans *rac*-**104** unter den reduktiven Abspaltungsbedingungen der Auxiliargruppe (*links*: Hydrogenolyse, *rechts*: *Birch*-Bedingungen).

Unter einer Wasserstoffatmosphäre und in Gegenwart von katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle wurde noch vor der Abspaltung der Auxiliargruppe der Furanring der Verbindung **104** in 76% Ausbeute unter Bildung des Tetrahydrofurans **105** als ein 1:1-Diastereomergemisch hydriert. Aufgrund dessen wurde dieser

Syntheseansatz nicht weiter verfolgt. Bei der Entschützung von **104** mit elementarem Lithium in flüssigem Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte das entschützte Produkt **106** in einer Ausbeute von 18% erhalten werden. Da davon ausgegangen wurde, dass die Abspaltung der Auxiliargruppe unter *Birch*-Bedingungen noch optimierbar sei, wurde der Ansatz zur Synthese des Furopinnatins (**24**) unter Verwendung eines ϵ -Lactons im Folgenden durchgeführt.

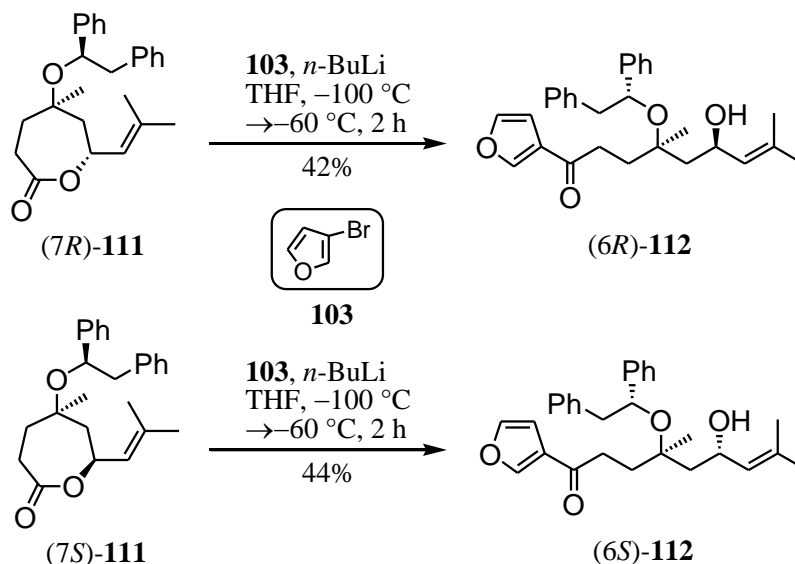
Als Ausgangsverbindungen dienten die beiden diastereomeren ϵ -Lactone (*7R*)-**111** und (*7S*)-**111**, welche durch Addition des Vinylgrignards **101** an den Aldehyd **95** in THF bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in einer Ausbeute von 67% im Verhältnis von 1:1.3 erhalten wurden. Da die *in situ* gebildete ϵ -Lactonfunktionalität von (*7R*)-**111** und (*7S*)-**111** gegenüber dem Grignard-Reagenz **101** eine vergleichbare Reaktivität wie die Aldehydgruppe in **95** aufwies, durfte kein größerer Überschuss an **101** (max. 1.2 Äq.) zugegeben werden, da es ansonsten verstärkt zu unerwünschten Additionsreaktionen von **101** unter Öffnung des ϵ -Lactonrings kam. Dies hatte allerdings zur Folge, dass eine vollständige Umsetzung von **95** im Laufe der Reaktion nicht erzielt werden konnte und nicht umgesetzter Aldehyd **95** im Anschluss per Säulenchromatographie wieder zurückgewonnen werden musste (s. Schema 6-14).



Schema 6-14: Addition des Vinylgrignards **101** an der Aldehyd (*R,R*)-**95**.

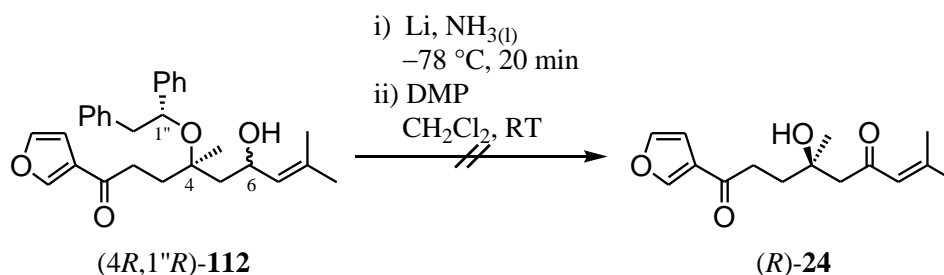
Die Bestimmung der relativen Konfiguration beider Diastereomere konnte anhand einer NOE-Korrelation zwischen den Wasserstoffatomen der Methylgruppe an C-5 und dem 7-H ermittelt werden.

Die folgende Addition 3-Furyllithium an (*7R*)-**111** bzw. (*7S*)-**111** lieferte unter den optimierten Reaktionsbedingungen die beiden 3-Acyfurane (*6R*)-**112** und (*6S*)-**112** in akzeptablen Ausbeuten von 42% bzw. 44% (vgl. Modellsystem *rac*-**102**: 46%).



Schema 6-15: Öffnung der ϵ -Lactone (7R)-111 und (7S)-111 mit *in situ* gebildetem 3-Furyllithium unter Bildung der 3-Acylfurane (6R)-112 und (6S)-112.

Zur Vervollständigung der Synthese von (*R*)-Furopinnatin (**24**) musste nun noch die Auxiliargruppe unter *Birch*-Bedingungen entfernt und die allylische Hydroxylgruppe analog der Synthese von (*R*)-Pinnatolid (**25**) mittels DMP-Oxidation in die Enonfunktionalität überführt werden. Jedoch konnte bereits nach der Entschützung der Auxiliargruppe –wahrscheinlich aufgrund von Zersetzung– kein Produkt mehr nachgewiesen werden. Die Wiederholung dieser Reaktion war aus Substanz- und Zeitgründen nicht mehr möglich.



Schema 6-16: Abspaltung der Auxiliargruppe von (4R,1'R)-112 unter *Birch*-Bedingungen und finale DMP-Oxidation zu (*R*)-Furopinnatin (**24**).

6.3.8 Diskussion spektroskopischer Daten des Acylfurans **112**

6.3.8.1 $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ des Acylfurans (*6S*)-**112** zeigt im aromatischen Bereich ($\delta > 6.5$ ppm) neben dem Multipllett für die Protonen der beiden Phenylgruppen ebenfalls die Signale für die drei Protonen des Furanrings. Während das Signal bei $\delta = 6.63$ ppm der Resonanz von 4'-H entspricht, resonieren die Protonen 2'-H und 5'-H aufgrund der Entschirmung durch das benachbarte Sauerstoffatom bei tieferem Feld. Dabei ist die vergleichsweise schwache *ortho*-Kopplung ($^3J = 1.7$ Hz) zwischen den Wasserstoffatomen 4'-H und 5'-H charakteristisch für den Furanring.

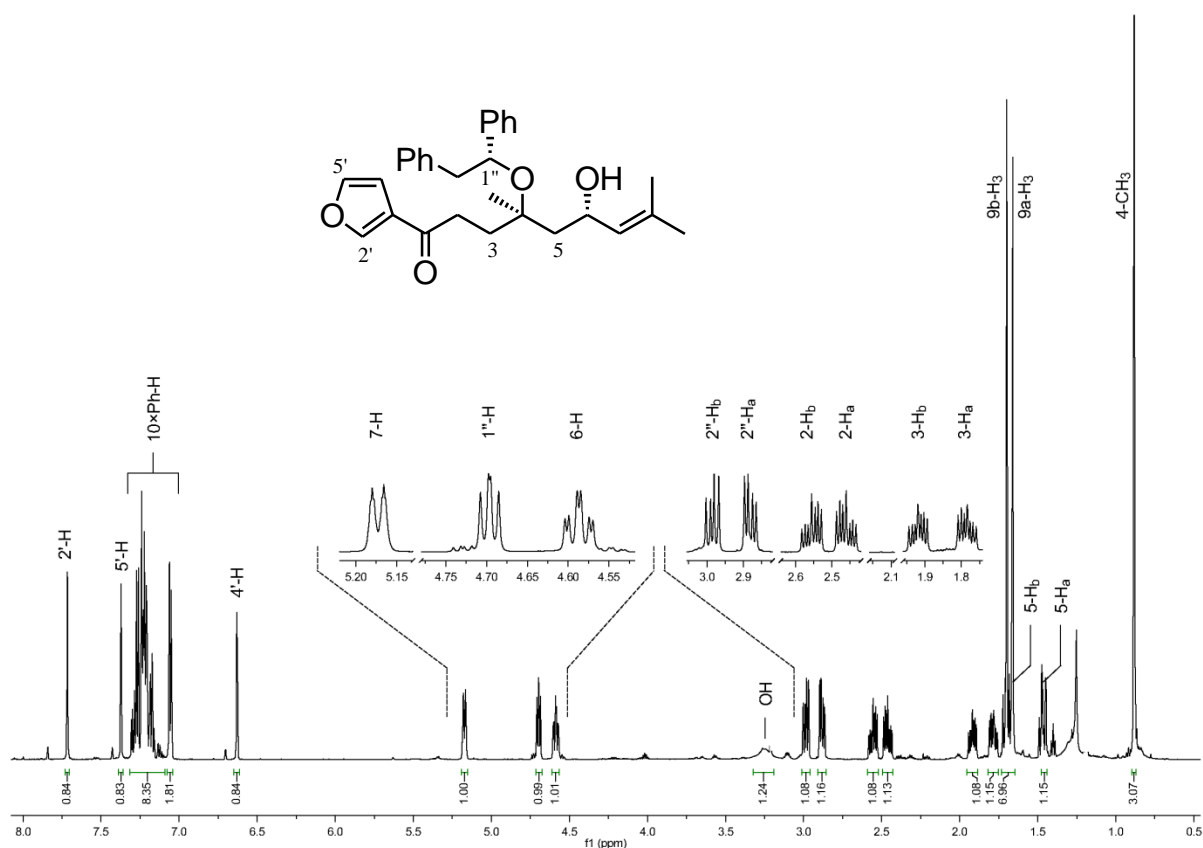


Abb. 6-12: $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ des Acylfurans (*6S*)-**112**.

Im Verschiebungsbereich von $\delta = 4.5\text{--}5.3$ ppm resonieren zum einen das Wasserstoffatom an der Doppelbindung (7-H) und zum anderen das Proton 1''-H der Auxiliargruppe sowie 6-H, welches sich in Nachbarschaft zur Hydroxylgruppe befindet. Verantwortlich für die vergleichsweise starke Tieffeldverschiebung der Signale der aliphatischen Protonen 1''-H und 6-H ist neben einem jeweils benachbarten Sauerstoffatom die benzyliche bzw. allyliche Position in der sich die beiden

Protonen befinden. Die diastereomeren Wasserstoffe der verbleibenden benzyllischen Methylengruppe C-2'' resonieren bei $\delta = 2.88$ ppm und $\delta = 2.99$ ppm. Aus der geminalen Kopplung (${}^2J = 13.4$ Hz) untereinander und je einer vicinalen Kopplung (${}^3J = 7.6, 5.7$ Hz) zum Proton 1''-H resultiert für diese Signale das Kopplungsmuster eines Dubletts vom Dublett. Während die diastereotopen Protonen der Methylengruppe an C-3 bei $\delta = 1.78$ ppm und $\delta = 1.92$ ppm resonieren, sind die Signale der diastereotopen Protonen am Methylenkohlenstoff C-2 mit $\delta = 2.46$ ppm und $\delta = 2.56$ ppm aufgrund der Abschirmung durch die benachbarte Ketogruppe weiter ins Tieffeld verschoben. Das Kopplungsmuster dieser Signale ergibt sich jeweils aus einer geminalen Kopplung (3-H₂: ${}^2J = 14.3$ Hz, 2-H₂: ${}^2J = 16.5$ Hz) und zwei vicinalen Kopplungen (${}^3J = 10.1, 5.4$ Hz) zur benachbarten Methylengruppe. Die beiden Dubletts von Dubletts der diastereotopen Protonen der Methylengruppe an C-5 bei $\delta = 1.46$ ppm und $\delta = 1.70$ ppm sind teilweise mit den Resonanzen der allylischen Methylgruppen 9a-H₃ und 9b-H₃ bei $\delta = 1.66$ ppm und $\delta = 1.70$ ppm überlagert. Analog zum Pinnatolid (**25**) resonieren die Protonen der beiden Methylgruppen aufgrund einer Fernkopplung (${}^4J = 1.0$ Hz) zum Wasserstoffatom 7-H jeweils als Dublett. Das verbleibende Singulett bei $\delta = 0.88$ ppm entspricht schließlich der Resonanz der Protonen der aliphatischen Methylgruppe am C-4 (s. Abb. 6-12).

6.3.8.2 ${}^{13}\text{C-NMR-Spektroskopie}$

Das ${}^1\text{H}$ -entkoppelte ${}^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Acylfurans (6*S*)-**112** zeigt insgesamt 10 Signale im aliphatischen Bereich ($\delta < 100$ ppm), 14 Signale im Verschiebungsbereich von aromatischen und ungesättigten Kohlenstoffatomen ($\delta = 100\text{--}160$ ppm) sowie ein einzelnes, weit ins Tieffeld verschobenes Signal bei $\delta = 194.3$ ppm. Letzteres befindet sich im charakteristischen Verschiebungsbereich von Carbonylkohlenstoffen und entspricht somit dem Kohlenstoffatom C-1 der Ketogruppe. Die Intensitätsunterschiede bei den Signalen der aromatischen Kohlenstoffatome entstehen zum einen aus Symmetriegründen und zum anderen durch Unterschiede bei den Relaxationszeiten. Aufgrund der Symmetrie der Phenylgruppe (*Punktgruppe*: C_{2v}) sind die *ortho*- bzw. *meta*-Kohlenstoffatome der jeweiligen Phenylgruppe chemisch identisch und ergeben folglich ein doppelt so intensives Signal wie beispielweise die *para*-Kohlenstoffatome.

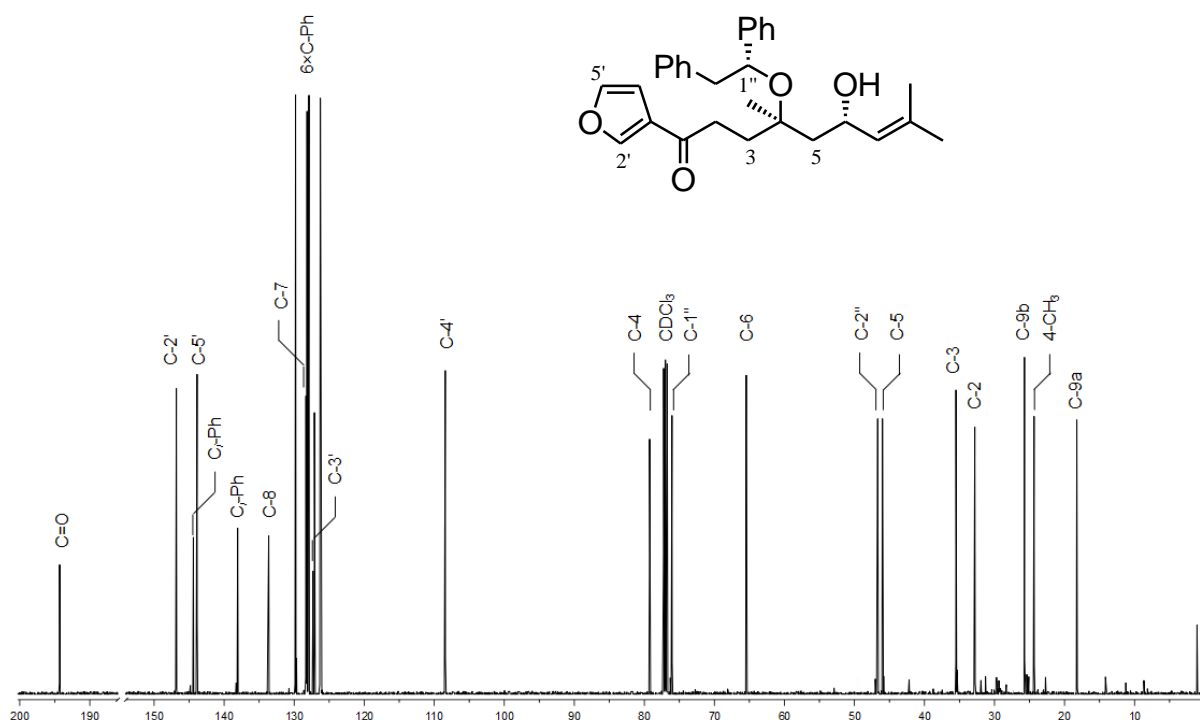


Abb. 6-13: ^{13}C -NMR-Spektrum des Acylfurans (6*S*)-**112**.

Anhand der Tatsache, dass aus der langsameren Relaxation der quartären Kohlenstoffkerne eine geringere Signalintensität resultiert, lassen sich die Resonanzen der *ipso*-Kohlenstoffe der Phenylgruppen, dem Doppelbindungskohlenstoffatom C-8 sowie dem Furankohlenstoff C-3' zuordnen. Die Signale von C-3' und dem anderen Doppelbindungskohlenstoff C-7 fallen dabei mit den Verschiebungsbereich der Phenylkohlenstoffatome zusammen. Während die Furankohlenstoffe C-2' und C-5' aufgrund der Entschirmung durch das benachbarte Furansauerstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 146.8$ ppm und $\delta = 143.9$ ppm resonieren, ist das Signal für C-4' bei $\delta = 108.4$ ppm deutlich zu höherem Feld verschoben. Im aliphatischen Bereich des Spektrums fallen zunächst die Signale für die drei Stereozentren C-4, den C-1'' und C-6 auf, welche jeweils aufgrund der Entschirmung durch ein benachbartes Sauerstoffatom ($\delta > 50$ ppm) bei tieferem Feld resonieren als die restlichen aliphatischen Kohlenstoffatome. Die verbleibenden Signale entsprechen schließlich der benzylichen Methylengruppe C-2'', den Methylgruppen C-5, C-3 und C-2 sowie den drei Methylgruppen 4-CH₃, C-9a und C-9b.

7 Zusammenfassung

Asymmetrische Allylierungen von Carbonylverbindungen zählen im Bereich der enantioselektiven Totalsynthese von Naturstoffen und anderer biologisch aktiver Substanzen zu den wichtigsten C–C-Verknüpfungsreaktionen. Während für die enantioselektive Darstellung von sekundären Homoallylalkoholen eine Vielzahl von hochselektiven Verfahren existieren, stehen für die enantioselektive Synthese von tertiären Homoallylalkoholen nur wenige asymmetrische Allylierungsmethoden mit guten bis sehr guten Selektivitäten zur Verfügung. Eine herausragende Methode auf dem Gebiet der Allylierung von prochiralen aliphatischen Ketonen ist die Multikomponenten-Allylierungsreaktion (MCAR) nach *L. F. Tietze* mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**).

Für erste totalsynthetische Anwendungen der MCAR mit dem Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) in der Naturstoffsynthese wurden die beiden isoprenoiden Naturstoffe Pinnatolid (**25**) und Furopinnatin (**24**) ausgewählt.

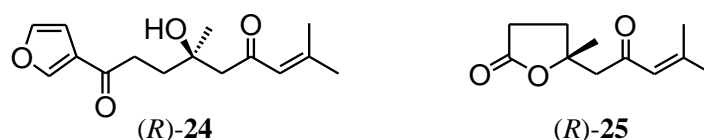
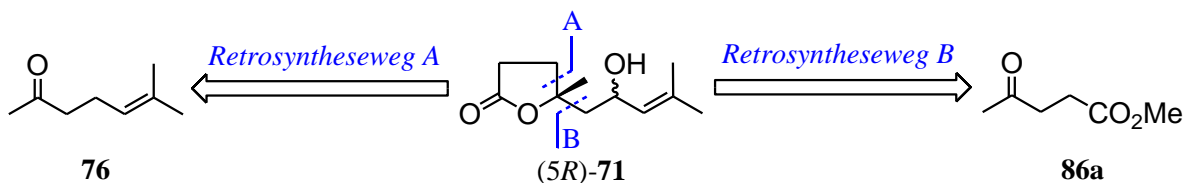


Abb. 7-1: (R)-Furopinnatin (**24**) und (R)-Pinnatolid (**25**).

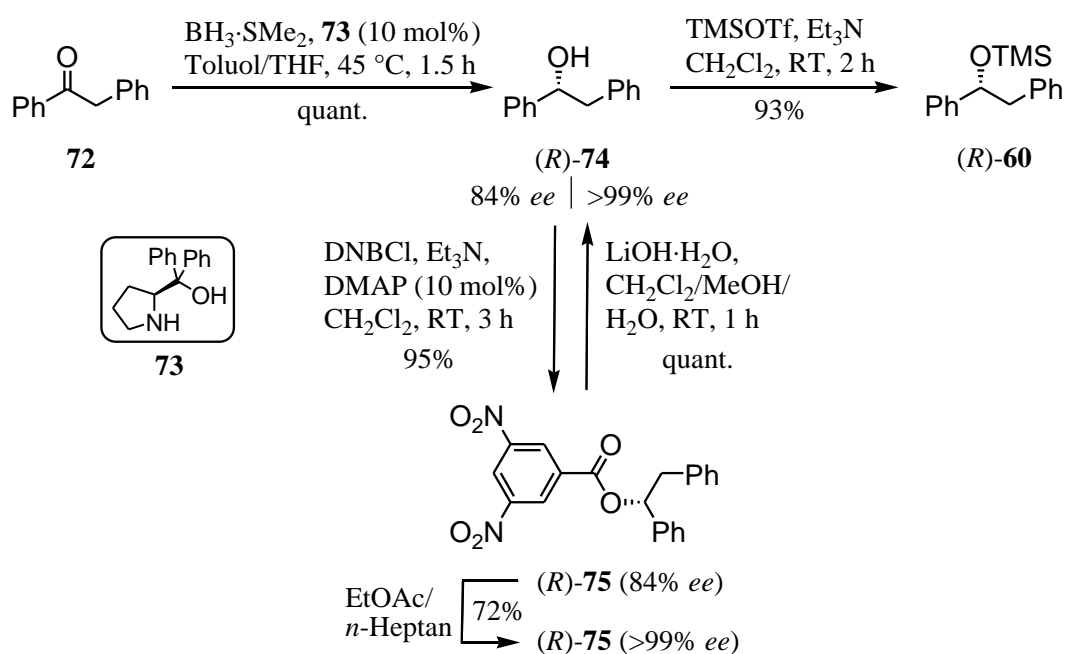
Die Retrosynthese von **24** und **25** führt über den Allylalkohol **71** via Weg A zum Keton Sulcaton (**76**) und via Weg B zum γ -Ketoester Lävulinsäuremethylester (**86a**).



Schema 7-1: Retrosynthetische Schnitte für die Allylierungsvarianten A und B.

7.1 Synthese des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars

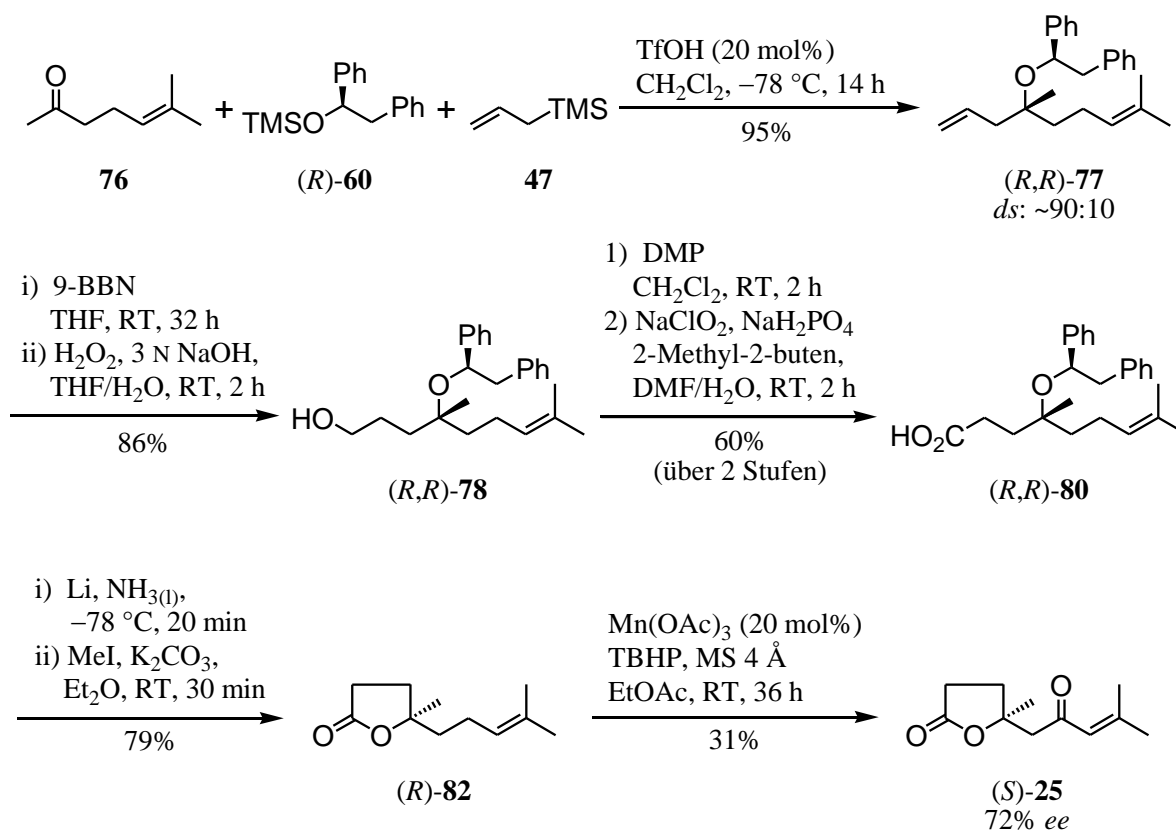
Zur enantioselektiven Synthese des chiralen Auxiliars (*R*)-**60** wurde käuflich erhältliches Desoxybenzoin (**72**) nach einem modifizierten Protokoll der *Corey-Itsuno*-Reduktion^[37,38] mit Diphenyl-L-prolinol (**73**)^[39] als Präkatalysator in quantitativer Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 84% *ee* in die Auxiliarvorstufe (*R*)-**74** überführt. Die nahezu vollständige Enantiomerenanreicherung von (*R*)-**74** gelang durch Umkristallisation des entsprechenden Dinitrobenzoesäureester (*R*)-**75** mit einer Gesamtausbeute von 68% über zwei Stufen. Nach Silylierung von (*R*)-**74** mit TMSOTf wurde das Phenyl-Benzyl-Auxiliar (*R*)-**60** in 93% Ausbeute erhalten.



Schema 7-2: Herstellung des Phenyl-Benzyl-Auxiliars (*R*)-**60**.

7.2 Syntheseweg A

Die Allylierung von Sulcaton (**76**) unter Verwendung des Phenyl-Benzyl-Auxiliars (*R*)-**60** führte in einer sehr guten Ausbeute von 91% und einer guten Diastereoselektivität von ca. 90:10 zum Homoallylether (*R,R*)-**77**. Nachfolgend wurde die terminale Doppelbindung in **77** mit 9-BBN regioselektiv in 86% Ausbeute hydroboriert. Der gebildete primäre Alkohol **78** wurde mit DMP- und anschließender Pinnick-Oxidation in 60% Ausbeute weiter zur Säure (*R,R*)-**80** umgesetzt. Nach Abspaltung der Auxiliargruppe unter Birch-Bedingungen konnte das γ -Lacton (*R*)-**82** in 79% Ausbeute gebildet werden. Die finale allylische Oxidation zum (*S*)-Pinnatolid (**25**) konnte jedoch lediglich in mäßigen Ausbeuten von ca. 30% erreicht werden (s. Schema 7-3).



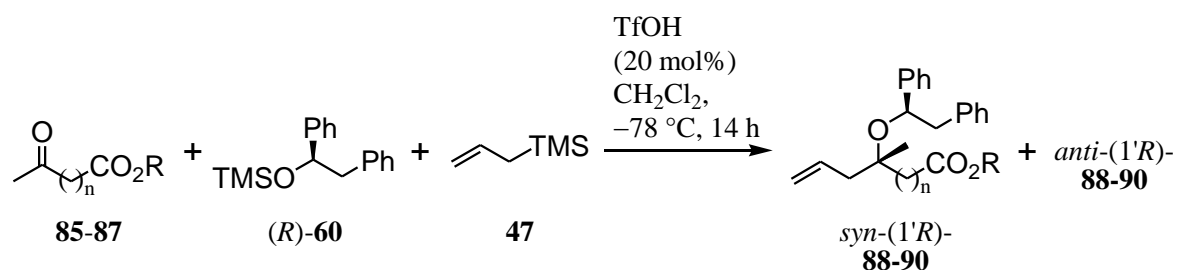
Schema 7-3: Syntheseweg A.

Aufgrund des lediglich moderaten Enantiomerenüberschusses von 72% *ee* und den mäßigen Ausbeuten bei der allylischen Oxidation, wurde im Folgenden die Synthese von Furopinnatin (**24**) nach Syntheseweg B untersucht.

7.3 Syntheseweg B

Die Umsetzung von Lävulinsäuremethylester (**86a**) mit dem Allylsilan **47** in Gegenwart von (*R*)-**60** führte mit einer sehr guten Ausbeute von 91% und einer exzellenten Diastereoselektivität von 94:6 zum Homoallylether (*R,R*)-**89a**. Es kann angenommen werden, dass die hohe Selektivität bei der Allylierung der γ -Ketoesters **86a-c** (s. Tabelle 7-1) auf einen Nachbargruppeneffekt der Esterfunktion zurückzuführen ist. Selbst die Umsetzung des δ -Ketoesters **87** lieferte noch eine gute Diastereoselektivität von 91:9.

Tabelle 7-1: Asymmetrische Allylierung von Ketoestern nach *L. F. Tietze*.

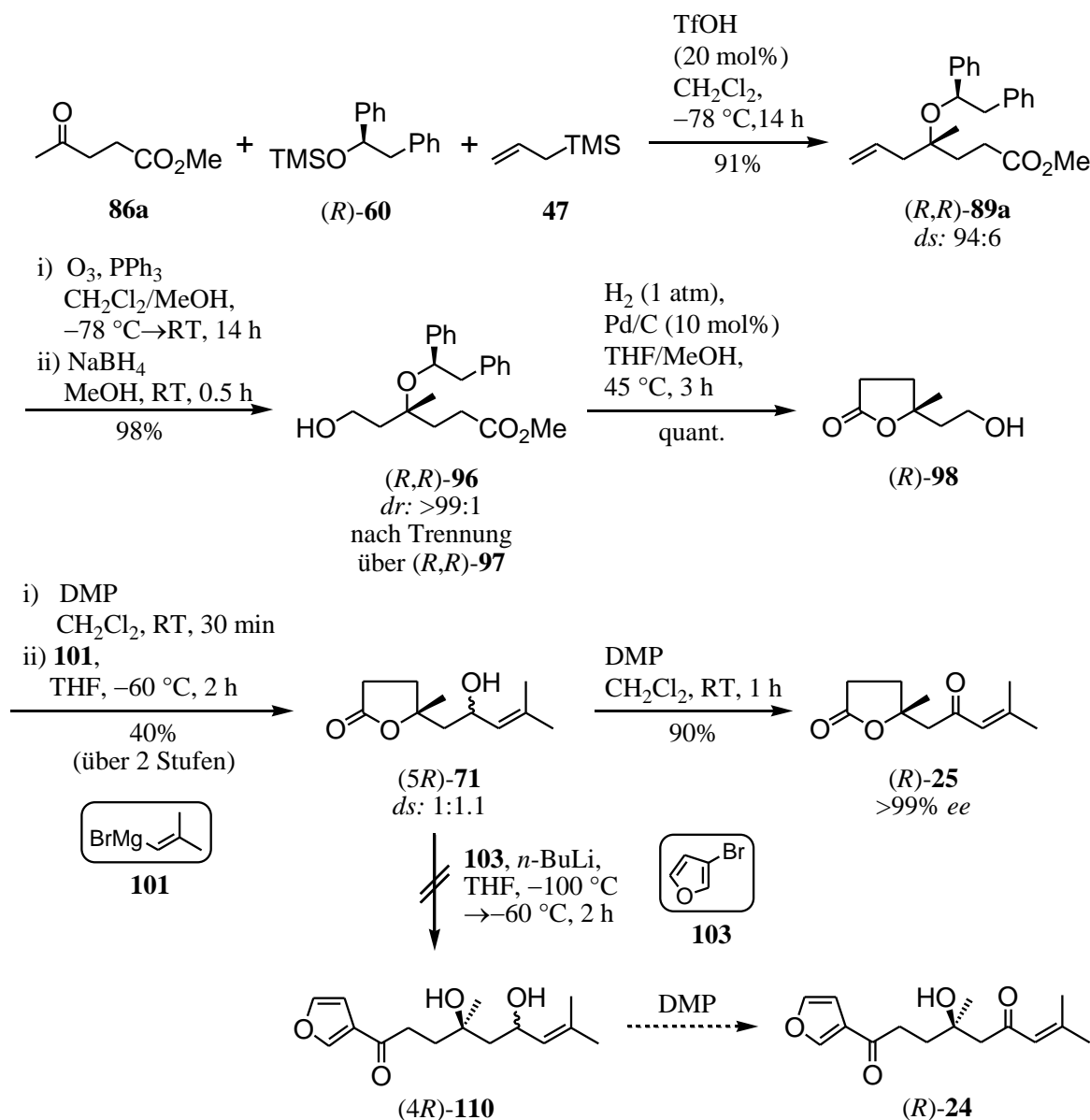


No.	Ketoester		Homoallylether	Ausbeute [%]	syn/anti
1	85	n = 1, R = Me	88	–	–
2	86a	n = 2, R = Me	89a	91	94:6
3	86b	n = 2, R = <i>i</i> -Pr	89b	94	94:6
4	86c	n = 2, R = <i>t</i> -Bu	89c	66 ^[a]	93:7
5	87	n = 3, R = Me	90	98	91:9

[a] Auxiliar *rac*-**60** wurde verwendet.

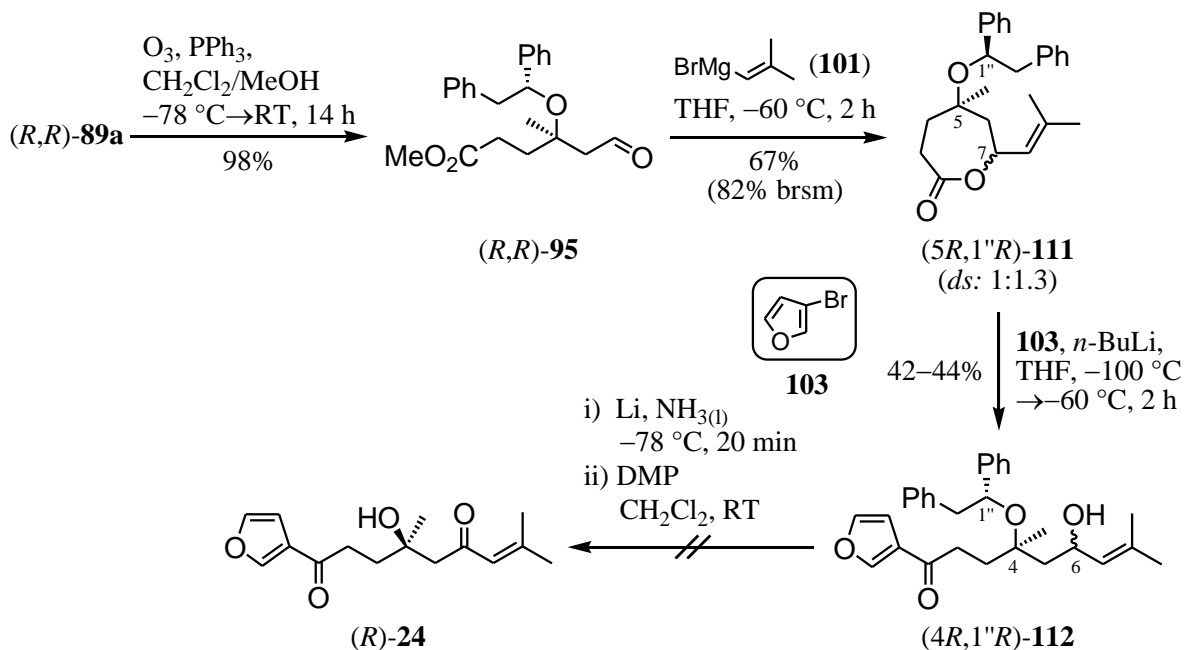
Nach oxidativer Spaltung der Doppelbindung in **89a** durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung wurde der primäre Alkohol **96** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Die Reinigung von (*R,R*)-**96** erfolgte durch Umkristallisation des entsprechenden 3,5-Dinitrobenzoesäureesters **97**. Anhand einer Kristallstruktur von (*R,R*)-**97** konnte ebenfalls die vom Mechanismus postulierte absolute Konfiguration zweifelsfrei belegt werden. Die hydrogenolytische Abspaltung der Auxiliargruppe in **96** führte in quantitativer Ausbeute direkt zum γ -Lacton (*R*)-**98**. DMP-Oxidation von **98** zum Aldehyd **99**, Umsetzung mit dem Vinylgrignard **101** zum Allylalkohol **71** und

nachfolgende erneute Oxidation mit DMP lieferten das *R*-Enantiomer des Naturstoffs Pinnatolid (**25**) in 36% Ausbeute. Die Enantiomerenreinheit wurde mittels HPLC an chiraler Phase mit >99% *ee* bestätigt werden. Zur Synthese von Furopinnatin (**24**) wurde das γ -Lacton **71** mit *in situ* gebildetem 3-Furyllithium umgesetzt. Das gewünschte Additionsprodukt **110** wurde dabei jedoch nicht erhalten (s. Schema 7-4).



Schema 7-4: Syntheseweg B.

Alternativ konnte der Aldehyd **95** mit dem Grignard-Reagenz **101** in 67% Ausbeute zu dem ϵ -Lacton **111** transformiert werden. Addition von 3-Furyllithium führte in akzeptablen Ausbeuten zum Furanderivat **112**. Leider gelang es jedoch nicht, die Schutzgruppe in **112** ohne Zersetzung des Moleküls abzuspalten.



Schema 7-5: Alternativvariante des Syntheseweges B.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Umsetzungen wurden, soweit nötig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Labormethoden^[51] getrocknet bzw. *p.a.*-Ware über Molekularsieb gelagert. Soweit nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Produkte ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch Einleiten eines Argongasstroms über einen längeren Zeitraum. Konzentrationsangaben beziehen sich, sofern nicht anders vermerkt, auf wäßrige Lösungen.

1.1 Verwendete Geräte

Drehwerte: Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* sowie dem Modell P-2000 der Firma *Jasco* gemessen.

CD-Spektren: Das CD-Spektrum wurde mit dem Spektropolarimeter Modell J-810 der Firma *Jasco* aufgenommen.

Infrarotspektren: Infrarotspektren wurden zum einen mit dem Modell Vector 22 der Firma *Bruker*, wobei Feststoffe als KBr-Presslinge und Flüssigkeiten als Film zwischen KBr-Platten gemessen wurden, und zum anderen mit dem ATR-Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen.

UV/VIS-Spektren: Die Aufnahme der UV/VIS-Spektren erfolgte mit den Modellen Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* und V-630 der Firma *Jasco*.

¹H-NMR-Spektren: Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury 300, Mercury-vx 300, Unity 300, Vnmrs 300 (jeweils 300 MHz) sowie Inova 600 (600 MHz) der Firma *Varian* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und auf das

Signal des angegebenen Lösungsmittels referenziert. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multiplet) bzw. m_c (symmetrisches, zentriertes Multiplet) bezeichnet und verbreiterte Signale durch den Zusatz „br.“ gekennzeichnet.

^{13}C -NMR-Spektren: Die ^1H -breitband entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Unity 300 (75 MHz), Inova 500 (125 MHz) und Inova 600 (150 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente das angegebene Lösungsmittel. Für phenylische Kohlenstoffatome werden die folgende Abkürzungen verwendet: *i* (ipso), *o* (ortho), *m* (meta), *p* (para).

Massenspektren: Zur Aufnahme der EI- und EI-HRMS-Spektren diente das Time-of-Flight Massenspektrometer AccuTOF der Firma *Jeol*. ESI-Spektren wurden mit einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* sowie dem Time-of-Flight Massenspektrometer microTOF der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker* und am microTOF-Gerät. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$).

Kältetechnik: Die Reaktionsführung bei konstant tiefen Temperaturen über einen längeren Zeitraum erfolgte unter Einsatz von Kryostaten. Benutzt wurde das Modell EK 90 der Firma *Haake*. Darüber hinaus wurden übliche Kältemischungen wie Eis / Wasser, Aceton / Trockeneis und Ethanol / Stickstoff zur temporären Kühlung verwendet.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Aluminium-Fertigfolien Si 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind R_f-Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion diente eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. H₂SO₄, 85 mL MeOH und 10 mL HOAc) als Reagenz zur Anfärbung.

Säulenchromatographie: Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032–0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, der Mischkammer LG-1590-04, dem Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und der Steuerung LC-Net II/ADC, vorgenommen. Für die Injektion wurde ein automatischer Probenwechsler (Auto-sampler AS-2055) derselben Firma verwendet. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurde Säulen mit den chiralen stationären Phasen Chiralpak[®] IA (250 × 4.6 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) und Chiralpak[®] IB (250 × 4.6 mm, 5 µm, *Daicel Chemical Industries Ltd.*) verwendet. Angegebene Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität und alle Proben wurden zunächst über Polytetrafluorethylen-(PTFE)-Filter der Firma *Roth* (Ø 25 mm, 0.2 µm) bzw. *VWR* (Ø 13 mm, 0.2 µm) membranfiltriert.

1.3 Allgemeine Reaktionsvorschriften

1.3.1 *Tietze*-Allylierung von prochiralen Methylketonen (AAV1)

Zu einer Lösung eines prochiralen Methylketons (1.5 M), Phenyl-Benzyl-Auxiliar (**60**) (1.5 M) und Allyltrimethylsilan (**47**) (1.7 M) in CH_2Cl_2 wurde bei -78°C langsam TfOH (0.3 M, 20 mol%) gegeben und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et_3N (0.1 mL/mmol Keton) beendet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (PE/MTBE) lieferte den Homoallylether.

1.3.2 Abspaltung der Auxiliargruppe durch Hydrogenolyse (AAV2)

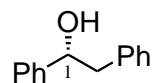
Unter einer Argonatmosphäre wurde zu einer entgasten Lösung des 1,2-Diphenylethylethers (ca. 0.1 M) in THF/MeOH 2:1 bei Umgebungstemperatur 10 w% Palladium auf Aktivkohle (ca. 0.01 M, 10 mol%) gegeben. Danach wurde die Lösung erneut entgast, die Atmosphäre zu Wasserstoff getauscht und anschließend die Suspension auf 45°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Substrates (DC-Kontrolle) wurde die Suspension über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 (3 \times) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden die entschützten Alkohole erhalten.

1.3.3 Abspaltung der Auxiliargruppe unter Birch-Bedingungen (AAV3)

Zu einer tiefblauen Lösung von Lithium (ca. 8 mg) in flüssigem Ammoniak (ca. 30 mL) wurde bei -78°C tropfenweise der 1,2-Diphenylethylether (ca. 1.5 M Lsg. in Et_2O oder THF) gegeben und 20 min bei dieser Temperatur intensiv gerührt (*Vorsicht*: leicht stockende Lösung). Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem NH_4Cl (ca. 80 mg) beendet und anschließend wurde die Kühlung der Reaktionslösung zum Verdampfen des Ammoniaks entfernt (*Dauer*: ca. 2–4 h, *Vorsicht*: Siedeverzüge). Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, die Suspension über Kieselgur filtriert, mit CH_2Cl_2 (3 \times) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden die entschützten Alkohole erhalten.

2 Synthese des (*R*)-Phenyl-Benzyl-Auxiliars 60

2.1 (–)-(*R*)-1,2-Diphenylethanol (74)



A: Zu einer Lösung von Diphenyl-L-prolinol (**73**) (265 mg, 1.0 mmol, 10 mol%) in Toluol (30 mL) wurde Boran-dimethylsulfid-Komplex (12 mL einer 1 M Lsg. in CH₂Cl₂, 12 mmol) gegeben. Nun wurde dazu bei 45 °C eine 1 M Lsg. von Desoxybenzoin (**72**) (2.0 g, 10.0 mmol) in THF über 1.5 h getropft und weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (2 mL) beendet. Die Lösung wurde mit NH₄Cl-Lsg. (20 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Alkohol (*R*)-**74** (2.1 g, 10.0 mmol, quant., 84% *ee*) als weißer Feststoff erhalten.

B: Zu einer Lösung des Dinitrobenzoesäureesters **75** (2.9 g, 7.4 mmol, >99% *ee*) in CH₂Cl₂/MeOH/H₂O 30:10:1 (8 mL) wurde Lithiumhydroxid-monohydrat (0.8 g, 19 mmol) gegeben und 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und mit NaHCO₃-Lsg. (2×10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc 20:1) lieferte den Alkohol (*R*)-**74** (1.5 g, 7.4 mmol, quant., >99% *ee*) als weißen Feststoff.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -50.3^\circ$ (*c* 1, EtOH).

Schmelzpunkt: 66 °C (*R*), 61 °C (*rac*).

R_f-Wert: 0.20 (P/EtOAc 20:1).

HPLC (Chiralpak[®] IA, *n*-Hexan/MTBE/*i*-PrOH 75:24.5:0.5, 0.8 mL/min, 210 nm, 1 mg/mL, 8 μL): $t_R = 10.3$ min (*R*), 12.2 (*S*).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.99 ppm (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 3.00 (dd, $J = 13.5$, 8.2 Hz, 1 H, 2- H_a), 3.07 (dd, $J = 13.5$, 5.1 Hz, 1 H, 2- H_b), 4.92 (m_c , 1 H, 1-H), 7.18–7.40 (m, 10 H, 2 \times Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 46.1 ppm (C-2), 75.3 (C-1), 125.9 (2 \times C-Ph), 126.6 (C-Ph), 127.6 (C-Ph), 128.4 (2 \times C-Ph), 128.5 (2 \times C-Ph), 129.5 (2 \times C-Ph), 138.0 (C_i -Ph), 143.8 (C_i -Ph).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3294 cm^{-1} (OH), 3026, 2860, 1495, 1453, 1444, 1316, 1273, 1208, 1149, 1071, 1039, 1026, 952, 917, 778, 760, 742, 694.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 253 nm (2.5516), 258 (2.6105), 264 (2.5050).

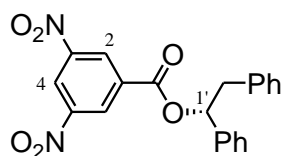
MS (EI, 70 eV): m/z (%) 77 (24) $[\text{Ph}]^+$, 91 (29) $[\text{Bn}]^+$, 92 (100), 107 (74) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$, 180 (23) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 198 (3) $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ (198.26)

ber.: 198.1045,

gef.: 198.1040 $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

2.2 (+)-(*R*)-3,5-Dinitrobenzoesäure(1,2-diphenylethyl)ester (**75**)



Zu einer Lösung von (*R*)-1,2-Diphenylethanol (**74**) (84% *ee*) (2.1 g, 10 mmol), 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (3.0 g, 13 mmol) und DMAP (120 mg, 1.0 mmol, 10mol%) in CH_2Cl_2 (40 mL) wurde bei 0 °C Et_3N (2.4 mL, 17 mmol) getropft. Nach 3 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*Gradient*: $\text{P}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:1 \rightarrow 1:2) lieferte den Dinitrobenzoesäureester (3.8 g, 9.5 mmol, 95%) als weißen Feststoff. Umkristallisation aus *n*-Heptan/Essigester lieferte den Ester (*R*)-**75** (2.9 g, 7.4 mmol, 72%, >99% *ee*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +21.0^\circ$ (c 0.1, CHCl_3).

Schmelzpunkt: 107 °C (*R*), 189 °C (*rac*).

R_f-Wert: 0.40 (P/EtOAc 20:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.00 ppm (dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.40 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 6.22 (dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.15–7.42 (m, 10 H, 2×Ph), 9.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 9.18 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 42.8 ppm (C-2'), 75.3 (C-1'), 122.3 (C-Ph), 126.7 (2×C-Ph), 127.0 (C-Ph), 128.5 (2×C-Ph), 128.7 (2×C-Ph), 129.3 (2×C-Ph), 129.3 (C-2, C-6), 129.4 (C-3, C-5), 134.0 (C_i-Ph), 136.3 (C-1), 138.7 (C_i-Ph), 148.6 (C-4), 161.6 (C=O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3087 cm^{-1} , 1729 (C=O), 1628, 1596, 1543 (NO_2), 1496, 1455, 1341 (NO_2), 1272, 1164, 1074, 963, 945, 921, 905, 766, 752, 717, 699.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 208 nm (4.5501).

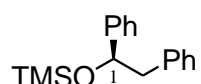
MS (ESI, CH_3CN): m/z (%) 410.1 (20) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 415.1 (17) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 431.0 (10) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 807.2 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

C₂₁H₁₆N₂O₆ (392.36)

ber.: 415.0901,

gef.: 415.0895 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

2.3 (+)-(R)-(1,2-Diphenylethoxy)trimethylsilan (60)



Zu einer Lösung des Alkohols (*R*)-**74** (1.5 g, 7.4 mmol, >99% *ee*) und Et_3N (5.7 mL, 39.0 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) wurde bei 0 °C TMSOTf (3.0 mL, 16.5 mmol) getropft. Nach 2 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung mit NH_4Cl -Lsg. (50 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 80:1) lieferte den Silylether (*R*)-**60** (1.9 g, 6.9 mmol, 93%, >99% *ee*) als farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.70 (P/EtOAc 15:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -0.16 ppm (s, 9 H, TMS), 2.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 2-H₂), 4.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.09–7.31 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -0.3 ppm (TMS), 47.5 (C-2), 76.4 (C-1), 125.8 (2×C-Ph), 126.1 (C-Ph), 127.0 (C-Ph), 127.9 (2×C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 129.8 (2×C-Ph), 139.0 (C_i-Ph), 144.9 (C_i-Ph).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3029 cm^{-1} , 2956, 1495, 1454, 1251, 1092, 943, 841, 758, 698.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 252 nm (2.5678), 258.0 (2.6450), 264.0 (2.5313).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 73.1 (91) $[\text{TMS}]^+$, 179.2 (100) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$, 269.3 (2) $[\text{M}-\text{H}]^+$.

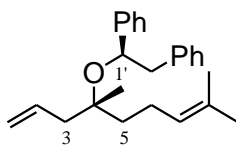
C₁₇H₂₂OSi (270.44)

ber.: 293.1332,

gef.: 293.1334 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3 Synthese von (+)-(R)-4,8-Dimethylnon-7-en-4-olid

3.1 (+)-(R,R)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-1,7-dien (77)



Analog zu **AAV1** wurde 6-Methylhept-5-en-2-on (**76**) (127 mg, 1.0 mmol), Phenyl-Benzyl-Auxiliar (*R*)-**60** (270 mg, 1.0 mmol), Allyltrimethylsilan (**47**) (125 mg, 1.1 mmol) und TfOH (20 μ L, 0.2 mmol, 20 mol%) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) bei -78°C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand in THF (2.0 mL) aufgenommen und bei 0°C mit TBAF \cdot 3H $_2$ O (320 mg, 1.0 mmol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung über Kieselgur filtriert, mit Et $_2$ O (3 \times 5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 100:1) lieferte den Homoallylether **77** (330 mg, 0.95 mmol, 95%) mit einer Diastereoselektivität von 90:10 (^{13}C NMR) als ein farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.40 (P/MTBE 50:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-77: δ 0.82 ppm (s, 3 H, 4-CH $_3$), 1.29–1.37 (m, 2 H, 5-H $_2$), 1.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, 9a-H $_3$), 1.63 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, 9b-H $_3$), 1.78–1.99 (m, 2 H, 6-H $_2$), 2.04 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1 H, 3-H $_a$), 2.09 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1 H, 3-H $_b$), 2.83 (dd, $J = 13.1, 5.7$ Hz, 1 H, 2'-H $_a$), 2.96 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1 H, 2'-H $_b$), 4.62 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.86–4.99 (m, 3 H, 1-H $_2$, 7-H), 5.64 (ddt, $J = 15.4, 11.7, 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2 H, 2 \times Ph-H), 7.12–7.29 (m, 8 H, 8 \times Ph-H); *anti*-77 (unterscheidbare Signale): 0.80 (s, 3 H, 4-CH $_3$), 1.58 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, 9a-H $_3$), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H, 9b-H $_3$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-77: δ 17.6 ppm (C-9a), 22.4 (C-6), 23.7 (4-CH $_3$), 25.7 (C-9b), 39.5 (C-5), 43.5 (C-3), 47.1 (C-2'), 75.5 (C-1'), 77.9 (C-4), 116.8 (C-1), 124.7 (C-7), 125.9 (C-Ph), 126.3 (2 \times C-Ph), 126.6 (C-Ph), 127.7 (2 \times C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 129.9 (2 \times C-Ph), 130.9 (C-8), 134.9 (C-2), 138.7 (C $_i$ -Ph), 145.5 (C $_i$ -Ph);

anti-77 (unterscheidbare Signale): 17.7 (C-9a), 23.5 (4-CH₃), 25.7 (C-9b), 38.9 (C-5), 44.2 (C-3), 47.1 (C-2'), 75.4 (C-1'), 124.8 (C-7), 130.9 (C-8).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3064 cm⁻¹, 3028, 2970, 2919, 1639, 1603, 1495, 1454, 1377, 1150, 1057, 913, 758, 699.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 252.5 nm (2.4842), 258.5 (2.5537), 264.0 (2.4224).

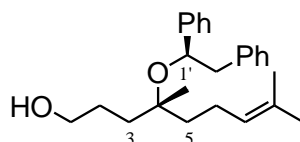
MS (DCI): m/z (%) 151.2 (100) [M-HOPBn+H]⁺, 168.2 (16) [M-HOPBn+NH₄]⁺, 198.2 (18) [HOPBn-H₂O+NH₄]⁺, 216.3 (8) [HOPBn+NH₄]⁺, 331.5 (31) [M-H₂O+H]⁺, 348.5 (8) [M-H₂O+NH₄]⁺, 366.4 (33) [M+NH₄]⁺, 546.7 (2) [M+HOPBn-H₂O+NH₄]⁺.

C₂₅H₃₂O (348.52)

ber.: 371.2345,

gef.: 371.2345 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.2 (+)-(R,R)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-en-1-ol (**78**)



Zu einer Lösung des Homoallylethers **77** (235 mg, 0.67 mmol, *dr*: 90:10) in THF (3 mL) wurde bei 0 °C 9-BBN (3.3 mL einer 0.5 M Lsg. in THF, 1.70 mmol) getropft und die Lösung für 32 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung bei 0 °C mit 3 N NaOH (1.0 mL) und 30%-iger H₂O₂-Lsg. (1.0 mL) versetzt und weitere 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nun wurde die Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen, die wässrige Phase mit MTBE (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl₃, 0.5% MeOH) wurde der Alkohol **78** (212 mg, 0.61 mmol, 86%) als Diastereomerenmischung im Verhältnis von ca. 90:10 (¹³C NMR) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.55 (CH_2Cl_2 , 1% MeOH).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-78: δ 0.82 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.25–1.40 (m, 6 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 5- H_2), 1.51 (s, 3 H, 9a- H_3), 1.62 (s, 3 H, 9b- H_3), 1.69–1.95 (m, 2 H, 6- H_2), 2.82 (dd, $J = 13.2, 5.5$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.93 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.42 (m, 2 H, 1- H_2), 4.59 (dd, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 7-H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 2 \times Ph-H), 7.13–7.30 (m, 8 H, 8 \times Ph-H); *anti*-78 (unterscheidbare Signale): 0.81 (s, 3 H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3 H, 9a- H_3), 1.66 (s, 3 H, 9b- H_3), 4.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-78: δ 17.6 ppm (C-9a), 22.7 (C-6), 23.7 (4- CH_3), 25.7 (C-9b), 27.0 (C-2), 34.8 (C-3), 39.3 (C-5), 47.1 (C-2'), 63.3 (C-1), 75.6 (C-1'), 78.1 (C-4), 124.5 (C-7), 125.9 (C-Ph), 126.3 (2 \times C-Ph), 126.7 (C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 127.9 (2 \times C-Ph), 129.9 (2 \times C-Ph), 130.9 (C-8), 139.0 (C_i -Ph), 145.5 (C_i -Ph); *anti*-78 (unterscheidbare Signale): 17.7 (C-9a), 22.6 (C-6), 23.8 (4- CH_3), 25.7 (C-9b), 27.1 (C-2), 35.6 (C-3), 38.6 (C-5), 46.9 (C-2'), 63.2 (C-1), 78.1 (C-4), 124.5 (C-7), 125.9 (C-Ph), 126.4 (2 \times C-Ph), 126.8 (C-Ph), 129.9 (2 \times C-Ph), 131.0 (C-8), 138.6 (C_i -Ph), 145.3 (C_i -Ph).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3356 cm^{-1} (OH), 3062, 3028, 2925, 2919, 1603, 1495, 1454, 1377, 1150, 1059, 913, 759, 700.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 252.5 nm (2.5851), 258.5 (2.6632), 264.0 (2.5569).

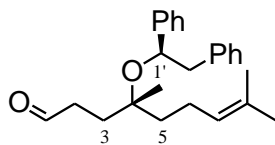
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 389.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

C₂₅H₃₄O₂ (366.54)

ber.: 389.2451,

gef.: 389.2443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.3 (+)-(R,R)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-en-1-al (79)



Zu einer Lösung des Alkohols **78** (450 mg, 1.2 mmol, *dr*: 90:10) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei 0 °C DMP (630 mg, 1.5 mmol) gegeben und 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Pentan auf 10 mL verdünnt, mit halb-ges. NaHCO₃-Lsg. (5×5 mL) extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduzierten Druck lieferte den Aldehyd (460 mg, 1.2 mmol, quant.) als Diastereomeregemisch im Verhältnis von ca. 90:10 (¹³C NMR) in Form eines hellgelben Öls. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung benutzt, da eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/EtOAc 40:1) etwa zu 15% Verlust durch Zersetzung des Aldehyds führt.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ (*c* 1, CHCl₃).

R_f-Wert: 0.50 (CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): *syn*-79: δ 0.77 ppm (s, 3 H, 4-CH₃), 1.24 (m_c, 2 H, 5-H₂), 1.47 (s, 3 H, 9a-H₃), 1.58 (m_c, 2 H, 3-H₂), 1.59 (s, 3 H, 9b-H₃), 1.77 (m_c, 2 H, 6-H₂), 1.90–2.03 (m, 1 H, 2-H_a), 2.07–2.21 (m, 1 H, 2-H_b), 2.78 (dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1 H, 2'-H_a), 2.85 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.54 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1 H, 1'-H), 4.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2 H, 2×Ph-H), 7.13–7.28 (m, 8 H, 8×Ph-H), 9.47 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 1-H); *anti*-79 (unterscheidbare Signale): 1.53 (s, 3 H, 9a-H₃), 1.65 (s, 3 H, 9b-H₃), 4.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): *syn*-79: δ 17.6 ppm (C-9a), 22.8 (C-6), 23.7 (4-CH₃), 25.7 (C-9b), 30.4 (C-3), 38.5 (C-2), 39.4 (C-5), 47.1 (C-2'), 75.8 (C-1'), 77.3 (C-4), 124.2 (C-7), 126.0 (C-Ph), 126.2 (2×C-Ph), 126.8 (C-Ph), 127.9 (2×C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 129.8 (2×C-Ph), 131.2 (C-8), 139.0 (C_i-Ph), 145.5 (C_i-Ph), 202.5 (CHO); *anti*-79 (unterscheidbare Signale): 17.7 (C-9a), 22.7 (C-6), 25.7 (C-9b), 31.2 (C-3), 38.6 (C-2), 38.7 (C-5), 46.8 (C-2'), 77.3 (C-4), 124.3 (C-7), 126.0 (C-Ph), 126.4 (2×C-Ph), 126.9 (C-Ph), 127.8 (2×C-Ph), 131.2 (C-8), 138.6 (C_i-Ph), 145.2 (C_i-Ph), 202.6 (CHO).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3062 cm^{-1} , 3028, 2921, 2719, 1724 (C=O), 1603, 1495, 1454, 1378, 1118, 1059, 941, 912, 759, 701.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 253 (2.6276), 258 (2.6762), 264 (2.5580).

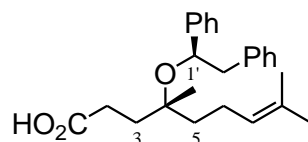
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 387.2 (6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 419.3 (100) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 815.5 (28) $[2(\text{M}+\text{MeOH})+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (364.52).

ber.: 387.2295,

gef.: 387.2290 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.4 (+)-(R,R)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)non-7-ensäure (80)



Zu einer Lösung des rohen Aldehyds **79** (72 mg, 0.20 mmol, *dr*: 90:10) und 2-Methyl-2-buten (0.4 mL, 4.0 mmol) in DMF (1 mL) wurde 1.3 M NaH_2PO_4 -Lsg. (0.35 mL) und NaClO_2 (72 mg, 0.80 mmol) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionslösung mit 1 N HCl-Lsg. (1 mL) angesäuert, mit MTBE (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit HCl angesäuert ges. NaCl-Lsg. (5×2 mL, pH = 1) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittels unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2 , 1% AcOH) wurde die Säure **80** (46 mg, 0.12 mmol, 60%) als Diastereomeregemisch im Verhältnis von ca. 90:10 (^{13}C NMR) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.3^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f -Wert: 0.13 (CH_2Cl_2 , 1% AcOH).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-80: δ 0.79 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.27 (m_c , 2 H, 5- H_2), 1.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, 9a- H_3), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, 9b- H_3), 1.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 3- H_2), 1.72–1.92 (m, 2 H, 6- H_2), 2.14 (dt, $J = 16.6, 7.6$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.23 (dt, $J = 16.6, 7.6$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.83 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.92 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 4.60 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.82 (tsep, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1 H, 7-H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2 H, 2×Ph-H), 7.15–7.32 (m, 8 H,

8×Ph-H); **anti-80** (unterscheidbare Signale): 0.81 (s, 3 H, 4-CH₃), 1.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, 9a-H₃), 1.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, 9b-H₃), 4.92 (tsep, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): **syn-80**: δ 17.6 ppm (C-9a), 23.1 (4-CH₃), 23.3 (C-6), 25.7 (C-9b), 29.0 (C-3), 33.6 (C-2), 39.5 (C-5), 47.2 (C-2'), 75.9 (C-1'), 77.8 (C-4), 124.5 (C-7), 126.3 (C-Ph), 126.6 (2×C-Ph), 127.1 (C-Ph), 128.1 (2×C-Ph), 128.2 (2×C-Ph), 130.1 (2×C-Ph), 131.4 (C-8), 139.1 (C_i-Ph), 145.7 (C_i-Ph), 180.3 (CO₂H); **anti-80** (unterscheidbare Signale): 17.7 (C-9a), 23.0 (4-CH₃), 23.7 (C-6), 25.7 (C-9b), 30.1 (C-3), 34.2 (C-2), 38.6 (C-5), 47.0 (C-2'), 75.8 (C-1'), 124.6 (C-7), 126.3 (C-Ph), 126.7 (2×C-Ph), 127.1 (C-Ph), 128.1 (2×C-Ph).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3428 cm⁻¹ (OH), 3061, 3028, 2971, 2932, 1706 (C=O), 1603, 1495, 1453, 1378, 1284, 1153, 1052, 944, 912, 759, 738, 698.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 252 nm (2.8876), 259 (2.8712).

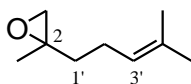
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 379.2 (100) [M-H]⁻.

C₂₅H₃₂O₃ (380.52)

ber.: 379.2279,

gef.: 379.2285 [M-H]⁻ (ESI-HRMS).

3.5 *rac*-2-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)oxiran (**83**)



Eine Suspension von Natriumhydrid (220 mg eines 60%-igen Gemischs in Parafin, 5.5 mmol) in DMSO (20 mL) wurde 1 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde bei Umgebungstemperatur Trimethylsulfoxoniumiodid (1.20 g, 5.5 mmol) zugegeben und weitere 30 min bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Zu der hellgelben Lösung wurde dann 6-Methylhept-5-en-2-on (**76**) (0.74 mL, 5.0 mmol) gegeben und 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter NaCl-Lsg. (10 mL) versetzt und mit MTBE (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. (5×10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck ($p > 250$ mbar) entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P/Et₂O 50:1 → 20:1) lieferte das Epoxid **83** (365 mg, 2.6 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit.^[42b]

R_f-Wert: 0.29 (PE/EtOAc 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26 ppm (s, 3 H, 2-CH₃), 1.40–1.62 (m, 2 H, 1'-H₂), 1.55 (s, 3 H, 5'a-H₃), 1.63 (s, 3 H, 5'b-H₃), 2.02 (q, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 2'-H₂), 2.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 5.04 (m_c, 1 H, 3'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 17.6 ppm (C-5'a), 20.9 (2-CH₃), 23.8 (C-2'), 25.6 (C-5'b), 36.8 (C-1'), 53.8 (C-3), 56.7 (C-2), 123.5 (C-3'), 131.7 (C-4').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2965 cm⁻¹, 2923, 2856, 1449, 1389, 1376, 1267, 1108, 1072, 902, 834, 795.

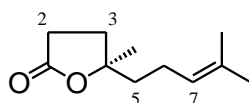
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 140.1 (3) [M]⁺, 109.1 (76), 82.0 (48), 69.1 (57), 67.0 (90), 55.0 (36), 43.0 (31), 41.0 (100).

C₉H₁₆O (140.22)

ber.: 163.1093,

gef.: 163.1094 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6 (+)-4,8-Dimethylnon-7-en-4-olid (**82**)



A: Zu einer Lösung von Malonsäuredimethylester (0.63 mL, 5.5 mmol) in EtOH (4 mL) wurde Natrium-methanolat (1.0 mL einer 30%-igen Lsg. in MeOH, 5.5 mmol) gegeben. Die resultierende Natrium-dimethylmalonat-Lsg. wurde über 30 min bei 70 °C zu einer Lösung des Epoxids *rac*-**83** (700 mg, 5.0 mmol) in EtOH (5 mL) getropft und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter reduziertem Druck auf etwa das halbe Volumen (~5 mL), eingengt, mit 10%-iger NaOH (4.0 mL, 11.0 mmol) versetzt und für weitere 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde direkt auf Eiswasser (40 mL) gegeben und mit 3 N HCl (6.0 mL, 18.0 mmol) auf pH ≤ 2 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (4×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck (*p* ≥ 50 mbar) entfernt. Abschließend wurde der erhaltene Rückstand unter einer Argonatmosphäre für 3 h bei 130 °C erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (CHCl₃, 0.4% Aceton) lieferte das γ -Lacton *rac*-**82** (630 mg, 3.5 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit (Lit.^[42]: 71%).

B: Zu einer tiefblauen Lösung von Lithium (8.0 mg, 1.1 mmol) in flüssigem Ammoniak wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung der Säure (*R,R*)-**80** (24 mg, 63 μmol , *dr*: ~90:10) in Et_2O (1 mL) gegeben. Nach 20 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde bis zur vollständigen Entfärbung der Lösung MeOH zugegeben. Durch Entfernen der Kühlung liess man den Ammoniak verdampfen (*Dauer*: ca. 3–4 h, *Vorsicht*: Siedeverzüge). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde zu einer Lösung des Rückstands in Et_2O (10 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wasserfreies K_2CO_3 (20 mg, 145 μmol) und Methyljodid (5 μL , 75 μmol) gegeben und 30 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (2 mL) beendet, die Lösung mit CH_2Cl_2 ($3\times 20\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittelgemisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) unter verminderten Druck ($p \geq 400\text{ mbar}$) azeotrop entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CHCl_3 , 0.4% Aceton) lieferte das γ -Lacton (*R*)-**82** (7.8 mg, 43 μmol , 68%, 72% *ee*) als farblose Flüssigkeit.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.1^{\circ}$ ($c\ 1$, CHCl_3); Lit.^[42]: $+6.3^{\circ}$ ($c\ 3.0$, CHCl_3 , 90% *ee*).

R_f-Wert: 0.24 (CH_2Cl_2), 0.15 (PE/MTBE 5:1).

GC (OV1701 mit 50% Heptakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl) β -cyclodextrin, H_2 140 $^{\circ}\text{C}$, 50 kPa): $t_{\text{R}} = 9.86\text{ min}$ (*R*-Enantiomer), 10.45 (*S*-Enantiomer).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.35 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3 H, 9a- H_3), 1.64 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 3 H, 9b- H_3), 1.60–1.68 (m, 2 H, 5- H_2), 1.94 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 6.7\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 1.97–2.07 (m, 2 H, 6- H_2), 2.07 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 8.3\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_b), 2.52 (ddd, $J = 18.0, 9.0, 6.7\text{ Hz}$, 1 H, 2- H_a), 2.59 (ddd, $J = 18.0, 9.2, 8.3\text{ Hz}$, 1 H, 2- H_b), 5.04 (tsep, $J = 7.1, 1.4\text{ Hz}$, 1 H, 7-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 17.7 ppm (C-9a), 22.6 (C-6), 25.6 (4- CH_3 , C-9b), 29.1 (C-2), 33.0 (C-3), 40.9 (C-5), 86.6 (C-4), 123.0 (C-7), 132.2 (C-8), 176.5 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2971 cm^{-1} , 2926, 2858, 1764 (C=O), 1453, 1381, 1282, 1258, 1202, 1167, 1142, 1106, 1082, 953, 932, 899.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) 205.1 (60) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 387.2 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

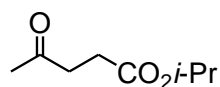
C₁₁H₁₈O₂ (182.26)

ber.: 205.1199,

gef.: 205.1201 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

4 Tietze-Allylierung von Ketoestern

4.1 Lävulinsäure-*iso*-propylester (86b)



Zu einer Lösung von Lävulinsäure (1.0 mL, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylcarbodiimid (1.7 mL, 11 mmol) gegeben. Nach 5 min Rühren bei Umgebungstemperatur wurde *i*-PrOH (4.0 mL, 50 mmol) und DMAP (60 mg, 0.5 mmol, 5 mol%) bei 0 °C zugegeben und anschließend 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Kieselgel (5 g) zugegeben und das Lösungsmittel unter verminderten Druck ($p > 150$ mbar) entfernt. Filtration über Kieselgel (P → P/MTBE 4:1) und anschließende Destillation unter reduzierten Druck lieferte den Ketoester **86b** (1.3 g, 8.4 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

Siedepunkt: 48 °C (1.0 mbar).

R_f-Wert: 0.28 (PE/MTBE 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.16 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2i\text{-Pr}$), 2.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.92 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl_3): δ 21.7 ppm ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2i\text{-Pr}$), 29.8 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 37.9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 67.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 172.1 ($\text{CO}_2i\text{-Pr}$), 206.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2981 cm^{-1} , 2937, 1716 ($\text{C}=\text{O}$), 1409, 1372, 1159, 1107, 935.

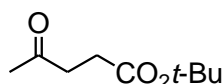
MS (ESI, MeOH) m/z (%) 181.1 (58) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 339.2 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

C₈H₁₄O₃ (158.20)

ber.: 181.0835,

gef.: 181.0836 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

4.2 Lävulinsäure-*tert*-butylester (86c)



Zu einer Lösung von Lävulinsäure (2.6 mL, 25 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) wurde bei 0 °C Diisopropylcarbodiimid (4.2 mL, 27 mmol) gegeben. Nach 5 min Rühren bei Umgebungstemperatur wurde *t*-BuOH (12 mL, 120 mmol) und DMAP (150 mg, 1.2 mmol, 5 mol%) bei 0 °C zugegeben und dann bei 40 °C für 2.5 h gerührt. Anschließend wurde Kieselgel (12 g) zugegeben und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck ($p > 150$ mbar) entfernt. Filtration über Kieselgel (P/MTBE 10:1 → 4:1) und anschließende Destillation unter reduziertem Druck lieferte den Ketoester **86c** (2.3 g, 13 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit.

Siedepunkt: 50 °C (1 mbar)

R_f-Wert: 0.32 (PE/MTBE 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.39 ppm (s, 9 H, *t*-Bu), 2.14 (s, 3 H, CH₃C(O)), 2.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH₂CO₂*t*-Bu), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, C(O)CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 28.0 ppm (C(CH₃)₃), 29.1 (CH₂CO₂*t*-Bu), 29.8 (CH₃C(O)), 38.0 (C(O)CH₂), 80.5 (C(CH₃)₃), 171.9 (CO₂*t*-Bu), 206.9 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2978 cm⁻¹, 1717, 1363, 1240, 1144, 857.

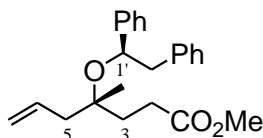
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 195.1 (54) [M+Na]⁺, 367.2 (100) [2M+Na]⁺.

C₉H₁₆O₃ (172.22)

ber.: 195.0992,

gef.: 195.0992 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

4.3 (+)-(R,R)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-hept-6-ensäure-methylester (**89a**)



Analog zu **AAV1** wurde Lävulinsäuremethylester (**86a**) (390 mg, 3.0 mmol), Phenyl-Benzyl-Auxiliar (*R*)-**60** (810 mg, 3.0 mmol), Allyltrimethylsilan (**47**) (410 mg, 3.6 mmol) und TfOH (60 μ L, 20 mol%) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) bei -78°C umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 50:1 \rightarrow 20:1) lieferte den Homoallylether **89a** (960 mg, 2.7 mmol, 91%) mit einer Diastereoselektivität von 94:6 (^{13}C NMR) als ein farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +29.9^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.15 (PE/MTBE 30:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-89a: δ 0.82 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.66 (ddd, $J = 14.2, 9.6, 6.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.74 (ddd, $J = 14.2, 9.3, 6.6$ Hz, 1 H, 3- H_b), 1.94 (dd br., $J = 13.9, 7.4$ Hz, 1 H, 5- H_a), 2.07 (dd br., $J = 13.9, 7.2$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.23 (ddd, $J = 16.1, 9.3, 6.3$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.30 (ddd, $J = 16.1, 9.6, 6.6$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.83 (dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.95 (dd, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.63 (s, 3 H, OMe), 4.62 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.91–5.00 (m, 2 H, 7- H_2), 5.58 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 7.3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.07–7.31 (m, 10 H, 2 \times Ph); *anti*-89a (unterscheidbare Signale): 0.79 (s, 3 H, 4- CH_3), 2.19 (m_c, 2 H, 2- H_2), 3.66 (s, 3 H, OMe), 4.87–4.96 (m, 2 H, 7- H_2), 5.61 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 7.3$ Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-89a: δ 23.6 ppm (4- CH_3), 28.5 (C-2), 34.2 (C-3), 43.2 (C-5), 46.9 (C-2'), 51.4 (OMe), 75.7 (C-1'), 77.1 (C-4), 117.4 (C-7), 126.0 (C-Ph), 126.2 (2 \times C-Ph), 126.8 (C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 127.9 (2 \times C-Ph), 129.8 (2 \times C-Ph), 134.1 (C-6), 138.6 (C_i-Ph), 145.2 (C_i-Ph), 174.3 (C=O); *anti*-89a (unterscheidbare Signale): 23.1 (4- CH_3), 28.3 (C-2), 33.6 (C-3), 44.2 (C-5), 47.0 (C-2'), 77.1 (C-4), 117.4 (C-7), 126.1 (2 \times C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 138.7 (C_i-Ph), 145.3 (C_i-Ph), 174.3 (C=O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3064 cm^{-1} , 3028, 2948, 1739 (C=O), 1639 (C=C), 1495, 1454, 1379, 1308, 1172, 1057, 916, 759.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 253.0 nm (2.5510), 258.5 (2.6314), 264.0 (2.5107).

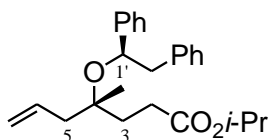
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 370.2 (22) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 375.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (352.47)

ber.: 375.1931,

gef.: 375.1934 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

4.4 (+)-(R,R)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-hept-6-ensäure-iso-propylester (**89b**)



Analog zu **AAV1** wurde Lävulinsäureisopropylester (**86b**) (270 mg, 1.7 mmol), Phenyl-Benzyl-Auxiliar (*R*)-**60** (470 mg, 1.7 mmol), Allyltrimethylsilan (**47**) (220 mg, 1.9 mmol) und TfOH (35 μL , 20 mol%) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) bei -78°C umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 50:1 \rightarrow 20:1) lieferte den Homoallylether **89b** (625 mg, 1.6 mmol, 94%) mit einer Diastereoselektivität von 94:6 (^{13}C NMR) als ein farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +25.0^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f -Wert: 0.24 (PE/MTBE 20:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-89b: δ 0.79 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.18, 1.20 (2 \times d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.56–1.75 (m, 2 H, 3- H_2), 1.93 (dd br., $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1 H, 5- H_a), 2.04 (dd br., $J = 14.0, 7.3$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.09–2.27 (m, 2 H, 2- H_2), 2.80 (dd, $J = 13.2, 5.5$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.93 (dd, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 4.59 (dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.88–4.98 (m, 3 H, 7- H_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.57 (ddt, $J = 16.6, 10.6, 7.3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.04–7.09, 7.12–7.29 (2 \times m, 10 H, 2 \times Ph); *anti*-89b (unterscheidbare Signale): 0.77 (s, 4- CH_3), 1.22, 1.23 (2 \times d, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-89b: δ 21.9 ppm ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.6 (4- CH_3), 29.1 (C-2), 34.2 (C-3), 43.4 (C-5), 46.9 (C-2'), 67.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 75.7 (C-1'), 77.2 (C-4), 117.3 (C-7), 126.0 (C-Ph), 126.3 (2 \times C-Ph), 126.8 (C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 127.9 (2 \times C-Ph), 129.9 (2 \times C-Ph), 134.2 (C-6), 138.7 (C_i -Ph), 145.3 (C_i -Ph), 173.4 (C=O); *anti*-89b (unterscheidbare Signale): 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.2 (4- CH_3), 28.9 (C-2), 33.6 (C-3), 44.2 (C-5), 47.1 (C-2'), 77.2 (C-4), 117.3 (C-7), 126.2 (C-Ph), 126.2 (2 \times C-Ph), 127.8 (2 \times C-Ph), 138.7 (C_i -Ph), 145.3 (C_i -Ph), 173.4 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2978 cm^{-1} , 2935, 1727 (C=O), 1638, 1603, 1495, 1453, 1375, 1297, 1177, 1107, 1054, 912, 757, 698.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 254 nm (2.6499), 259 (2.7153).

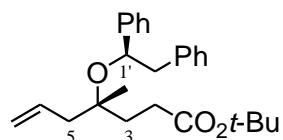
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 381.2 (3) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 398.3 (23) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 403.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 419.2 (6) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (380.50)

ber.: 403.2244,

gef.: 403.2244 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

4.5 *rac*-(*R,R*)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-hept-7-ensäure-*tert*-butylester (89c)



Analog zu **AAV1** wurde Lävulinsäure-*tert*-butylester (**86c**) (170 mg, 1.0 mmol), Phenyl-Benzyl-Auxiliar *rac*-**60** (270 mg, 1.0 mmol), Allyltrimethylsilan (**47**) (125 mg, 1.1 mmol) und TfOH (20 μL , 20 mol%) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) bei -78°C umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 80:1 \rightarrow 40:1) lieferte den Homoallylether **89c** (260 mg, 1.6 mmol, 66%) mit einer Diastereoselektivität von 93:7 (^{13}C NMR) als ein farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.22 (PE/MTBE 20:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): *syn*-89c: δ 0.78 ppm (s, 3 H, 4-CH₃), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.53–1.72 (m, 2 H, 3-H₂), 1.92 (dd br., *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.04 (dd br., *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.03–2.22 (m, 2 H, 2-H₂), 2.80 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1 H, 2'-H_a), 2.93 (dd, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.59 (dd, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1 H, 1'-H), 4.88–4.97 (m, 2 H, 7-H₂), 5.57 (ddt, *J* = 16.5, 10.4, 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.03–7.27 (m, 10 H, 2×Ph); *anti*-89c (unterscheidbare Signale): 0.77 (s, 4-CH₃), 1.43 (s, *t*-Bu).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): *syn*-89c: δ 23.5 ppm (4-CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 29.9 (C-2), 34.1 (C-3), 43.4 (C-5), 46.9 (C-2'), 75.7 (C-1'), 77.2 (C-4), 79.8 (C(CH₃)₃), 117.3 (C-7), 126.1 (C-Ph), 126.3 (2×C-Ph), 126.8 (C-Ph), 127.9 (2×C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 129.9 (2×C-Ph), 134.4 (C-6), 138.8 (C_i-Ph), 145.4 (C_i-Ph), 173.4 (C=O); *anti*-89c (unterscheidbare Signale): 23.2 (4-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 29.7 (C-2), 33.6 (C-3), 44.2 (C-5), 47.0 (C-2'), 75.7 (C-1'), 117.4 (C-7), 126.3 (2×C-Ph), 127.9 (2×C-Ph), 138.8 (C_i-Ph), 145.5 (C_i-Ph), 173.4 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3063 cm⁻¹, 3028, 2976, 2931, 1727 (C=O), 1638, 1602, 1495, 1454, 1366, 1147, 1054, 913, 846, 757, 698.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 254 nm (3.3889), 259 (3.4807).

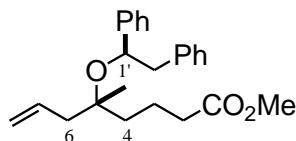
MS (ESI, MeOH): *m/z* (%) 395.3 (3) [M+H]⁺, 412.3 (16) [M+NH₄]⁺, 417.2 (100) [M+Na]⁺, 433.2 (13) [M+K]⁺.

C₂₆H₃₄O₃ (394.55)

ber.: 417.2400,

gef.: 417.2397 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

4.6 *rac*-(*R,R*)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyl-oct-7-ensäure-methylester (**90**)



Analog zu **AAV1** wurde 5-Oxohexansäuremethylester (**87**) (145 mg, 1.0 mmol), Phenyl-Benzyl-Auxiliar *rac*-**60** (270 mg, 1.0 mmol), Allyltrimethylsilan (**47**) (125 mg, 1.1 mmol) und TfOH (20 μ L, 20 mol%) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) bei -78°C umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 50:1 \rightarrow 20:1) lieferte den Homoallylether **89c** (360 mg, 1.0 mmol, 98%) mit einer Diastereoselektivität von 91:9 (^{13}C NMR) als ein farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.22 (PE/MTBE 20:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-**90**: δ 0.79 ppm (s, 3 H, 5- CH_3), 1.17–1.36 (m, 2 H, 4- H_2), 1.41–1.58 (m, 2 H, 3- H_2), 1.97–2.11 (m, 4 H, 2- H_2 , 6- H_2), 2.80 (dd, $J = 13.2$, 5.6 Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.94 (dd, $J = 13.2$, 7.8 Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.62 (s, 3 H, OMe), 4.59 (dd, $J = 7.8$, 5.6 Hz, 1 H, 1'-H), 4.89–4.97 (m, 2 H, 8- H_2), 5.60 (ddt, $J = 16.0$, 11.2, 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.04–7.28 (m, 10 H, 2 \times Ph); *anti*-**90** (unterscheidbare Signale): 3.65 (s, 3 H, OMe).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-**90**: δ 19.2 ppm (C-3), 23.7 (5- CH_3), 34.3 (C-2), 38.8 (C-4), 43.3 (C-6), 46.9 (C-2'), 51.4 (OMe), 75.6 (C-1'), 77.8 (C-5), 117.0 (C-8), 125.9 (C-Ph), 126.3 (2 \times C-Ph), 126.7 (C-Ph), 127.7 (2 \times C-Ph), 127.9 (2 \times C-Ph), 129.9 (2 \times C-Ph), 134.6 (C-7), 138.7 (C_i -Ph), 145.4 (C_i -Ph), 173.9 (C=O); *anti*-**90** (unterscheidbare Signale): 19.1 (C-3), 23.5 (5- CH_3), 34.4 (C-2), 38.2 (C-4), 44.1 (C-6), 47.1 (C-2'), 51.4 (OMe), 138.8 (C_i -Ph), 145.5 (C_i -Ph).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3063 cm^{-1} , 3028, 2948, 1737 (C=O), 1638, 1603, 1495, 1453, 1435, 1376, 1194, 1170, 1054, 912, 758, 698.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 253 nm (2.7415), 259 (2.7742).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) 389.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

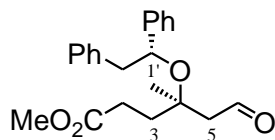
$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (366.49).

ber.: 389.2087,

gef.: 389.2089 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5 Synthese von (+)-(*R*)-Pinnatolid

5.1 (+)-(*R,R*)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-4-methyl-6-oxo-hexansäuremethylester (**95**)



In eine Lösung des Homoallylethers **89a** (880 mg, 2.5 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH 10:1 (55 mL) wurde bei –78 °C bis zur Sättigung Ozon eingeleitet (erkennbar an hellblauer Färbung). Anschließend wurde bis zur Entfärbung Argon durch die Lösung geleitet und Triphenylphosphin (860 mg, 3.3 mmol) zugegeben. Nach Aufwärmen der Lösung auf Raumtemperatur über 14 h wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenfiltration über Kieselgel (PE/MTBE 20:1 → 3:1) lieferte den Aldehyd **95** (870 mg, 2.5 mmol, 98%) als farblosen Feststoff.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +22.7^\circ$ (*c* 1, CHCl₃).

R_f-Wert: 0.26 (PE/MTBE 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): syn-95: δ 0.89 ppm (s, 3 H, 4-CH₃), 1.69 (ddd, *J* = 14.3, 9.4, 6.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.77 (ddd, *J* = 14.3, 9.0, 6.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.08 (dd, *J* = 15.1, 2.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.16 (m_c, 2 H, 2-H₂), 2.25 (dd, *J* = 15.1, 2.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1 H, 2'-H_a), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1 H, 2'-H_b), 3.57 (s, 3 H, OMe), 4.58 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1 H, 1'-H), 7.08–7.30 (m, 10 H, 2×Ph), 9.36 (t, *J* = 2.9 Hz, 1 H, CHO); anti-95 (unterscheidbare Signale): 3.61 (s, OMe), 9.56 (t, *J* = 2.9 Hz, CHO).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): syn-95: δ 24.0 ppm (4-CH₃), 28.4 (C-2), 34.9 (C-3), 46.6 (C-2'), 51.5 (OMe), 51.9 (C-5), 76.3, 76.5 (C-4, C-1'), 126.1 (2×C-Ph), 126.3 (C-Ph), 127.2 (C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 128.2 (2×C-Ph), 129.7 (2×C-Ph), 138.4 (C_i-Ph), 144.5 (C_i-Ph), 173.5 (C=O), 201.6 (CHO); anti-95 (unterscheidbare Signale): 28.2 (C-2), 34.3 (C-3), 46.7 (C-2'), 52.6 (C-5), 76.1 (C-4, C-1'), 126.2 (C-Ph), 127.2 (C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 128.3 (2×C-Ph), 138.4 (C_i-Ph), 144.5 (C_i-Ph).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3061 cm⁻¹, 3028, 2947, 2842, 1731, 1718 (2×C=O), 1603, 1496, 1453, 1436, 1381, 1307, 1192, 1170, 1112, 1053, 985, 959, 915, 759, 699.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 253 nm (2.6991), 259 (2.7369).

MS (DCI): m/z (%) 372.3 (100) [M+NH₄]⁺, 726.4 (3) [2M+NH₄]⁺.

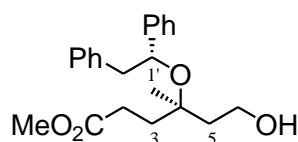
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 377.2 (32) [M+Na]⁺, 409.2 (100) [M+MeOH+Na]⁺, 795.4 (2) [2(M+MeOH)+Na]⁺.

C₂₂H₂₆O₄ (354.44)

ber.: 377.1723,

gef.: 377.1732 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

5.2 (+)-(R,R)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-6-hydroxy-4-methyl-hexansäure-methylester (**96**)



A: Zu einer Lösung des rohen Aldehyds **95** (870 mg, 2.45 mmol, *dr*: 95:5) in MeOH (20 mL) wurde bei 0 °C langsam portionsweise NaBH₄ (110 mg, 2.9 mmol) gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde die Kühlung entfernt und 30 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl (100 mg) beendet und die Lösung unter reduziertem Druck auf die Hälfte eingengt. Nach Zugabe von H₂O (5 mL) wurde mit MTBE (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 4:5) lieferte den Alkohol **96** (860 mg, 2.40 mmol, 98%, *dr*: 95:5) als farblosen Feststoff.

B: Zu einer Lösung des Dinitrobenzoesäureesters **97** (1.4 g, 2.5 mmol, *dr*: >99:1) in CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (100 mL) wurde Lithiumhydroxid-monohydrat (10 mg, 0.24 mmol, 10 mol%) gegeben. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂, 1% MeOH) lieferte den Alkohol **96** (0.9 g, 2.5 mmol, quant., *dr*: >99:1) als farbloser Feststoff.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +6.9^\circ$ (c 1, CHCl_3).

Schmelzpunkt: 62°C (dr : >99:1).

R_f-Wert: 0.22 (PE/MTBE 1:1), 0.12 (CH_2Cl_2 , 1% MeOH).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn-96*: δ 0.83 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.41 (dt, $J = 14.3$, 5.6 Hz, 1 H, 5- H_a), 1.58–1.72 (m, 3 H, 3- H_2 , 5- H_b), 1.96 (ddd, $J = 16.3$, 9.2, 6.4 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.10 (ddd, $J = 16.3$, 9.0, 7.6 Hz, 1 H, 2- H_b), 2.54 (m br., 1 H, OH), 2.83 (dd, $J = 13.3$, 5.5 Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.90 (dd, $J = 13.3$, 7.9 Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.51 (s, 3 H, CO_2Me), 3.46–3.67 (2×m, 2 H, 6- H_2), 4.60 (dd, $J = 7.9$, 5.5 Hz, 1 H, 1'-H), 7.05–7.28 (2×m, 10 H, 2×Ph); *anti-96* (unterscheidbare Signale): 0.80 (s, 4- CH_3), 3.62 (s, CO_2Me).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn-96*: δ 23.0 ppm (4- CH_3), 28.6 (C-2), 34.1 (C-3), 40.7 (C-5), 46.8 (C-2'), 51.4 (CO_2CH_3), 59.0 (C-6), 76.1 (C-1'), 78.8 (C-4), 126.3 (3×C-Ph), 127.1 (C-Ph), 128.0 (2×C-Ph), 128.2 (2×C-Ph), 129.8 (2×C-Ph), 138.3 (C_i -Ph), 144.5 (C_i -Ph), 173.9 (C=O); *anti-96* (unterscheidbare Signale): 24.0 (4- CH_3), 28.3 (C-2), 33.0 (C-3), 41.1 (C-5), 51.5 (CO_2CH_3), 59.2 (C-6), 76.1 (C-1'), 78.9 (C-4), 126.1 (3×C-Ph), 128.2 (2×C-Ph), 138.2 (C_i -Ph), 144.8 (C_i -Ph), 174.0 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3269 cm^{-1} , 2926, 1725 (C=O), 1450, 1432, 1305, 1284, 1246, 1143, 1102, 1047, 1024, 756, 745.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 253 nm (2.6899), 259 (2.7345).

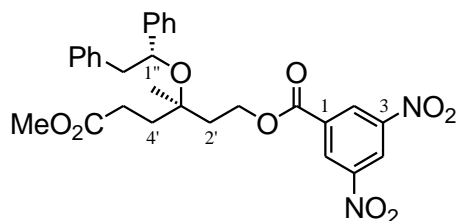
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 357.2 (6) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 735.4 (10) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

C₂₂H₂₈O₄ (356.46)

ber.: 379.1880,

gef.: 379.1879 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5.3 (+)-(R,R)-3,5-Dinitrobenzoesäure-[3-(1,2-diphenylethoxy)-6-methoxy-3-methyl-6-oxohexyl]ester (97)



Zu einer Lösung des (*R,R*)-Alkohols **96a** (1.2 g, 3.3 mmol, *dr*: 95:5), 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (1.0 g, 4.3 mmol) und DMAP (40 mg, 0.33 mmol, 10 mol%) in CH₂Cl₂ (60 mL) wurde bei 0 °C Et₃N (0.81 mL, 5.7 mmol) getropft. Nach 2 h Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und Kieselgel (7 g) zugegeben. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (CHCl₃, 1% EtOH) liefert den Dinitrobenzoesäureester **97** (1.7 g, 3.0 mmol, 91%, *dr*: 95:5) als farblosen Feststoff.

Umkristallisation aus EtOAc/*n*-Heptan lieferte die epimerenreine Verbindung **97** (1.4 g, 2.5 mmol, 82%, *dr*: >99:1) als farblose, quaderförmige Kristalle.

R_f-Wert: 0.50 (2×(CHCl₃, 1% EtOH)).

Schmelzpunkt: 136.5 °C (*dr*: >99:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +35.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 ppm (s, 3 H, 3'-CH₃), 1.60–1.81 (m, 4 H, 2'-H₂, 4'-H₂), 2.15 (ddd, *J* = 16.2, 9.7, 6.0 Hz, 1 H, 5'-H_a), 2.25 (ddd, *J* = 16.2, 10.1, 6.3 Hz, 1 H, 5'-H_b), 2.84 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1 H, 2''-H_a), 2.91 (dd, *J* = 13.5, 8.4 Hz, 1 H, 2''-H_b), 3.58 (s, 3 H, CO₂Me), 4.13 (ddd, *J* = 10.8, 8.9, 6.2 Hz, 1 H, 1'-H_a), 4.26 (ddd, *J* = 10.8, 9.0, 6.0 Hz, 1 H, 1'-H_b), 4.60 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1 H, 1''-H), 7.09–7.34 (m, 10 H, 2×Ph), 9.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 9.20 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 23.6 ppm (3'- CH_3), 28.5 (C-5'), 34.5 (C-2'), 36.9 (C-4'), 46.8 (C-2''), 51.5 (CO_2CH_3), 63.3 (C-1'), 76.1, 76.2 (C-3', C-1''), 122.2 (C-4), 126.2 (3 \times C-Ph), 127.2 (C-Ph), 128.1 (2 \times C-Ph), 128.3 (2 \times C-Ph), 129.3 (C-2, C-6), 129.8 (2 \times C-Ph), 134.0 (C-1), 138.8 (C_i -Ph), 145.0 (C_i -Ph), 148.6 (C-3, C-5), 162.3 (ArCO_2CH_2), 173.8 (CO_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3102 cm^{-1} , 2923, 1734 (C=O), 1719 (C=O), 1630, 1546 (NO_2), 1454, 1341 (NO_2), 1301, 1281, 1170, 1148, 1127, 1072, 1057, 1017, 980, 965, 940, 918, 911, 857, 826, 768, 753, 740.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 209 nm (4.5529).

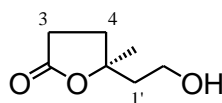
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 573.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1123.4 (31) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$ (550.56)

ber.: 573.1844,

gef.: 573.1845 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5.4 (–)-(R)-5-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on (98)



Analog zu **AAV2** wurde der Alkohol (*R,R*)-**96a** (400 mg, 1.1 mmol, *dr*:>99:1) mit Wasserstoff (1 atm) in Gegenwart von 10 w% Palladium auf Aktivkohle (120 mg, 0.11 mmol, 10 mol%) in THF/MeOH 2:1 (12 mL) über 3 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2 , 2% MeOH) wurde das γ -Lacton **98** (160 mg, 1.1 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -3.7^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.10 (CH_2Cl_2 , 2% MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.35 ppm (s, 3 H, 5- CH_3), 1.85 (dt, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 1 H, 1'- H_a), 1.90 (t, $J = 15.3, 6.5$ Hz, 1 H, 1'- H_b), 1.95 (ddd, $J = 12.9, 8.5, 7.5$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.16 (dt, $J = 12.9, 8.6$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.50–2.57 (m, 2 H, 3- H_2), 2.74 (s br., 1 H, OH), 3.66 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 3.73 (dd, $J = 11.0, 6.6$ Hz, 1 H, 2'- H_b).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 25.7 ppm (5- CH_3), 28.8 (C-3), 33.4 (C-4), 42.6 (C-1'), 58.0 (C-2'), 86.1 (C-5), 176.9 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3406 cm^{-1} (OH), 2972, 2935, 2891, 1749 (C=O), 1455, 1421, 1384, 1289, 1267, 1184, 1091, 1054, 1027, 933.

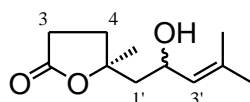
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 167.1 (11) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 311.2 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ (144.17)

ber.: 167.0679,

gef.: 167.0679 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5.5 (–)-(R)-5-(2-Hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)-5-methyl-dihydrofuran-2-on (71)



Zu einer Lösung des Lactons **98** (10 mg, 69 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde DMP (60 mg, 140 μmol) bei 0 °C gegeben. Nach 20 min Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung durch Kieselgel fraktioniert filtriert und mit Et_2O (30 mL) gewaschen. Die Fraktionen des gebildeten labilen Aldehyds wurden vereinigt und bei 600 mbar eingengt. Zu einer Lösung des Rückstandes wurde bei –60 °C in trockenem THF (2 mL) tropfenweise 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (0.17 mL einer 0.5 M Lsg. in THF, 85 μmol) gegeben. Nach 2 h Rühren bei –60 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Die Lösung wurde mit MTBE (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ($p > 200$ mbar) und anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (MTBE/Hexan 7:3) lieferte das Lacton **71** (5.5 mg, 28 μmol , 40%) mit einer Diastereoselektivität von 1:1.2 als farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -13.5^\circ$ (c 0.41, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.42 (MTBE), 0.18 (MTBE/Hexan 7:3), 0.16 (CH_2Cl_2 , 2% MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.42 ppm, 1.44 (2 \times s, 6 H, 2 \times 5- CH_3), 1.66, 1.68 (2 \times s, 12 H, 2 \times 5'a- H_3 , 2 \times 5'b- H_3), 1.74 (dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 2 H, 2 \times 1'- H_a), 1.88–2.04 (m, 4 H, 2 \times 1'- H_b , 2 \times 4- H_a), 2.27 (dt, $J = 12.9, 8.7$ Hz, 2 H, 2 \times 4- H_b), 2.53–2.62 (m, 4 H, 2 \times 3- H_2), 4.51–4.64 (m, 2 H, 2 \times 2'-H), 5.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, 2 \times 3'-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 18.1 ppm (2 \times C-5'a), 25.6, 26.0, 26.5, 26.9 (2 \times C-5'b, 2 \times 5- CH_3), 28.7, 29.0 (2 \times C-3), 33.6, 33.8 (2 \times C-4), 47.3, 47.7 (2 \times C-1'), 65.0, 65.4 (2 \times C-2'), 85.9, 86.3 (2 \times C-5), 127.7, 127.9 (2 \times C-3'), 134.9, 135.0 (2 \times C-4'), 176.6, 176.7 (2 \times C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3430 cm^{-1} (OH), 2972, 2931, 1753 (C=O), 1672, 1449, 1380, 1175, 1080, 933.

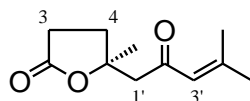
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 221.1 (35) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 419.3 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 197.1 (2) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 243.1 (100) $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.26)

ber.: 221.1148,

gef.: 221.1149 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

5.6 (+)-(*R*)-Pinnatolid (**25**)



A: Zu einer Lösung des Alkohols (*R*)-**71** (2.0 mg, 10 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde bei 0 °C DMP (8.5 mg, 20 μmol) gegeben und 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert, mit Et_2O (2 \times 10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck ($p \geq 500$ mbar) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (P / Et_2O 5:3) wurde das Enon (*R*)-**25** (1.8 mg, 10 μmol , 90%) als farbloses Öl erhalten.

B: Zu einer Lösung des γ -Lactons (*R*)-**82** (100 mg, 0.55 mmol) in EtOAc (2.0 mL) wurde bei Umgebungstemperatur *tert*-Butylhydroperoxid (0.50 mL einer 5.5 M Lsg. in *n*-Dekan, 2.75 mmol), 4 Å Molekularsieb (100 mg) und Mangan(III)-acetat-dihydrat (30.0 mg, 0.11 mmol, 20 mol%) gegeben und 36 h gerührt. Anschließend wurde die Suspension über Kieselgur filtriert, mit EtOAc (2 \times 5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des

Rückstands an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{Aceton } 25:1$) lieferte das Enon (*S*)-**25** (33 mg, 0.17 mmol, 31%) als farbloses Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +10.8^\circ$ (c 0.21, CHCl_3 , (*R*)-**25**).

R_f-Wert: 0.46 (MTBE).

HPLC (Chiralpak[®] IB, *n*-Hexan/*i*-PrOH 85:15, 0.6 mL/min, 237 nm, 1 mg/mL, 3 μL):
 $t_R = 14.2$ min (*S*), 14.7 (*R*).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.45 ppm (s, 3 H, 5- CH_3), 1.87 (m_c, 3 H, 5'a- H_3), 2.12 (m_c, 3 H, 5'b- H_3), 2.11 (ddd, $J = 13.1, 8.4, 7.4$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.32 (ddd, $J = 13.1, 9.4, 8.3$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.59 (m_c, 2 H, 3- H_2), 2.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, 1'- H_a), 2.83 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, 1'- H_b), 6.06 (sep, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 3'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 21.0 ppm (C-5'b), 26.7 (5- CH_3), 27.9 (C-5'a), 28.9 (C-3), 32.6 (C-4), 53.5 (C-1'), 84.8 (C-5), 124.0 (C-3'), 157.2 (C-4'), 176.4 (C-2), 196.5 (C-2').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 2931 cm^{-1} , 1767 (C=O), 1686, 1617, 1444, 1378, 1278, 1174, 1102, 1077, 1044, 942.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 237 nm (3.2705).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) 219.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 415.2 (90) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

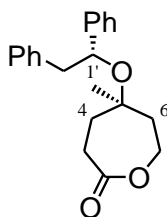
C₁₁H₁₆O₃ (196.24)

ber.: 219.0992,

gef.: 219.0992 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

6 Synthese von Furopinnatin

6.1 *rac*-(*R,R*)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyloxepan-2-on (102)



Zu einer Lösung des Alkohols *rac*-**96a** (200 mg, 560 μmol) in CHCl_3 (20 mL) wurde bei Umgebungstemperatur *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (5.6 mg, 29 μmol , 5 mol%) gegeben und 3 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 \times 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 6:4) wurde das ϵ -Lacton (178 mg, 0.55 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f-Wert: 0.42 (PE/MTBE 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): *syn*-102: δ 0.80 ppm (s, 3 H, 5- CH_3), 1.44 (t, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4- H_a), 1.51 (ddd, $J = 15.8, 10.7, 1.9$ Hz, 1 H, 6- H_a), 1.77–1.89 (m, 2 H, 4- $\text{H}_b, 6$ - H_b), 2.01 (ddd, $J = 14.2, 7.3, 1.2$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.70 (t, $J = 13.4$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.88 (dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 2.93 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 3.61 (ddd, $J = 13.1, 5.2, 1.8$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.83 (dd, $J = 13.1, 10.7$ Hz, 7- H_b), 4.57 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1'-H), 7.14–7.36 (m, 10 H, 2 \times Ph); *anti*-102 (unterscheidbare Signale): 2.37 (t, $J = 13.4$ Hz, 3- H_b), 3.69 (ddd, $J = 13.1, 5.2, 1.8$ Hz, 7- H_a), 4.18 (dd, $J = 13.0, 10.8$ Hz, 7- H_b).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): *syn*-102: δ 26.9 ppm (5- CH_3), 28.2 (C-3), 34.5 (C-4), 39.2 (C-6), 46.7 (C-2'), 62.9 (C-7), 74.5 (C-5), 76.1 (C-1'), 126.0 (2 \times C-Ph), 126.4 (C-Ph), 127.3 (C-Ph), 128.2 (2 \times C-Ph), 128.3 (2 \times C-Ph), 129.6 (2 \times C-Ph), 138.8 (C_i-Ph), 145.0 (C_i-Ph), 176.3 (C=O); *anti*-102 (unterscheidbare Signale): 27.1 (5- CH_3), 27.4 (C-3), 32.8 (C-4), 40.9 (C-6), 46.8 (C-2'), 63.4 (C-7), 72.7 (C-5), 76.1 (C-1'), 126.1 (2 \times C-Ph), 126.5 (C-Ph), 129.6 (2 \times C-Ph), 138.8 (C_i-Ph), 145.1 (C_i-Ph).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3061 cm^{-1} , 3027, 2975, 2928, 1737, 1602, 1495, 1453, 1386, 1332, 1291, 1255, 1173, 1131, 1102, 1074, 1057, 1020, 945, 760, 698.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 254 nm (2.5414), 259 (2.6154).

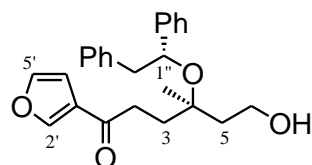
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 347.2 (45) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 671.4 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 359.1 (17) $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 369.2 (100) $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (324.41)

ber.: 347.1618,

gef.: 347.1618 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

6.2 *rac*-(*R,R*)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-1-(3-furyl)-6-hydroxy-4-methyl-1-hexanon (104)



Zu einer Lösung von 3-Bromfuran (19 μL , 210 μmol) in THF (1 mL) wurde bei -78°C langsam *n*-BuLi (80 μL einer 2.5 M Lsg. in Hexan, 200 μmol) gegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf -100°C ($\text{EtOH}/\text{N}_{2(1)}$) wurde langsam eine 0.2 M Lösung des ϵ -Lacton **102** (64 mg, 200 μmol) in THF zugetropft. Nun wurde die Lösung über 2 h langsam auf -60°C erwärmt und dann die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2×3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 1:1) lieferte das 3-Acylfuran **104** (36 mg, 92 μmol , 46%) als farblosen Feststoff.

R_f -Wert: 0.16 (PE/MTBE 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.45 (dt, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1 H, 5- H_a), 1.71–1.86 (m, 3 H, 3- H_2 , 5- H_b), 2.31 (ddd, $J = 17.0, 8.9, 6.2$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.48 (ddd, $J = 17.0, 8.7, 6.9$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.75 (s br., 1 H, OH), 2.88 (dd, $J = 13.5, 5.6$ Hz, 1 H, 2''- H_a), 2.97 (dd, $J = 13.5, 7.9$ Hz, 1 H, 2''- H_b), 3.59 (m_c, 1 H,

6-H_a), 3.74 (m_c, 1 H, 6-H_b), 4.65 (dd, $J = 7.9, 5.6$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.58 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 2×Ph-H), 7.14–7.30 (m, 8 H, 8×Ph-H), 7.33 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.58 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 23.2 ppm (4-CH₃), 32.6 (C-3), 34.6 (C-2), 40.9 (C-5), 46.7 (C-2''), 59.2 (C-6), 76.0 (C-1''), 79.2 (C-4), 108.4 (C-4'), 126.3 (C-Ph), 126.4 (2×C-Ph), 127.3 (C-Ph, C-3'), 128.1 (2×C-Ph), 128.3 (2×C-Ph), 129.8 (2×C-Ph), 138.2 (C_i-Ph), 143.8 (C-5'), 144.4 (C_i-Ph), 146.9 (C-2'), 194.5 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3559 cm⁻¹, 3124, 2948, 2915, 1671 (C=O), 1561, 1509, 1452, 1153, 1056, 1012, 990, 871, 831, 759, 700.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 252 nm (4.5117).

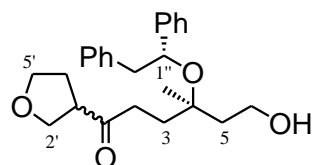
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 415.2 (100) [M+Na]⁺, 807.4 (89) [2M+Na]⁺; 427.2 (11) [M+Cl]⁻, 437.2 (100) [M+HCO₂]⁻.

C₂₅H₂₈O₄ (392.49)

ber.: 415.1880,

gef.: 415.1879 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

6.3 *rac*-(4*R*,1''*R*)-4-(1,2-Diphenylethoxy)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-hydroxy-4-methyl-1-hexanon (105)



Analog zu **AAV2** wurde das Acylfurans **104** (19 mg, 48 μ mol) mit Wasserstoff (1 atm) in Gegenwart von 10 w% Palladium auf Aktivkohle (5.2 mg, 4.8 μ mol, 10 mol%) in THF/MeOH 2:1 (3 mL) über 2 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (MTBE/PE 9:1) wurde das Tetrahydrofuran **105** (13.5 mg, 34 μ mol, 71%) als ein Diastereomerenmischung (1:1) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

R_f-Wert: 0.19 (MTBE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89 ppm (s, 6 H, 2×4-CH₃), 1.36–1.41 (m, 2 H, 2×5-H_a), 1.42–1.52 (m, 2 H, 2×3-H_a), 1.65–1.72 (m, 2 H, 2×3-H_b), 1.72–1.82 (m, 4 H, 4'-H₂(I), 2×5-H_b), 1.82–1.91 (m, 2 H, 4'-H₂(II)), 1.99 (ddd, *J* = 17.9, 10.7, 4.4 Hz, 1 H, 2-H_a(I)), 2.04 (ddd, *J* = 17.8, 10.6, 4.4 Hz, 1 H, 2-H_a(II)), 2.17 (ddd, *J* = 17.8, 10.7, 5.5 Hz, 1 H, 2-H_b(II)), 2.21 (ddd, *J* = 17.9, 10.8, 5.5 Hz, 1 H, 2-H_b(I)), 2.76 (m_c, 2 H, 2×3'-H), 2.86 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 2 H, 2×2''-H_a), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 8.1 Hz, 2 H, 2×2''-H_b), 3.47 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1 H, 2'-H_a (I)), 3.57 (dt, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 2 H, 2×6-H_a), 3.60–3.67 (m, 2 H, 2'-H_b (I), 2'-H_a (II)), 3.66–3.76 (m, 7 H, 2×5'-H₂, 2×6-H_b, 2'-H_b(II)), 4.58–4.61 (m, 2 H, 2×1''-H), 7.07–7.09, 7.17–7.29 (2×m, 20 H, 2×(2×Ph)).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 23.3 (2×4-CH₃), 28.8, 29.0 (2×C-4'), 32.4 (2×C-3), 36.5, 36.6 (2×C-2), 41.0 (2×C-5), 46.8 (2×C-2''), 50.7 (2×C-3'), 59.2 (2×C-6), 68.2 (2×C-5'), 69.3 (2×C-2'), 76.0 (2×C-1''), 79.1 (2×C-4), 126.3 (2×(C-Ph)), 126.4 (2×(2×C-Ph)), 127.2, 127.3 (2×(C-Ph)), 128.0 (2×(2×C-Ph)), 128.2 (2×(2×C-Ph)), 129.7 (2×(2×C-Ph)), 138.1 (2×(C_i-Ph)), 144.3 (2×(C_i-Ph)), 209.1, 209.2 (2×C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3537 cm⁻¹ (OH), 3061, 3029, 2932, 2874, 1707 (C=O), 1603, 1495, 1452, 1411, 1383, 1116, 1044, 1013, 908, 763, 732, 700.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 254 nm (2.5103), 259 (2.5826).

MS (ESI, MeOH): *m/z* (%) 419.2 (55) [M+Na]⁺, 815.4 (100) [2M+Na]⁺; 395.2 (22) [M-H]⁻, 431.2 (7) [M+Cl]⁻, 441.2 (100) [M+HCO₂]⁻.

C₂₅H₃₂O₄ (396.52)

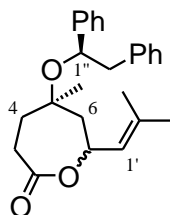
ber.: 419.2193,

gef.: 419.2192 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS);

ber.: 395.2228,

gef.: 395.2215 [M-H]⁻ (ESI-HRMS).

6.4 (+)-(5*R*,1''*R*)-5-(1,2-Diphenylethoxy)-5-methyl-7-(2-methylprop-1-enyl)oxepan-2-on (**111a+b**)



A: Zu einer auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Aldehyds **95a** (80 mg, 0.23 mmol) in THF (4.5 mL) wurde über die vorgekühlte Gefäßwand langsam 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (0.55 mL einer 0.5 M Lsg. in THF, 0.27 mmol) zugetropft (ca. 20 min). Der an der Gefäßwand ausgefallene Grignard wurde durch Nachspülen mit THF (0.1 mL) abgelöst und die gebildete Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CHCl_3 , 0.5% EtOH; PE/MTBE 5:1, 0.3% *i*-PrOH) lieferte die ϵ -Lactone **111a+b** (65 mg, 0.17 mmol, 76%, *dr*: 1:1.3) jeweils als farblose Öle.

B: Zu einer auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Aldehyds **95b** (78 mg, 0.20 mmol) in THF (2 mL) wurde eine auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühlte verdünnte Lösung von 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (0.40 mL einer 0.5 M Lsg. in THF, 0.20 mmol) in THF (1.6 mL) per Transferkanüle „in einem Schuss“ gegeben und die Reaktion nach 20 min durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Anschließend wurde die wässrige Phase mit MTBE ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/MTBE 5:1, 0.3% *i*-PrOH) lieferte die ϵ -Lactone **111a+b** (48 mg, 0.13 mmol, 62%, *dr*: 1:1.3) jeweils als farblose Öle.

Analytische Daten von (+)-(5R,7R,1''R)-111(a):

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +23.5^\circ$ (*c* 0.53, CHCl₃).

R_f-Wert: 0.29 (PE/EtOAc 4:1), 0.20 (PE/MTBE 4:1, 0.4% *i*-PrOH).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.76 ppm (s, 3 H, 5-CH₃), 1.32–1.38 (m, 1 H, 4-H_a), 1.66 (dd, *J* = 15.3, 9.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 1.70–1.76 (m, 2 H, 3-H_a, 4-H_b), 1.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 3'a-H₃), 1.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 3'b-H₃), 1.82 (dd, *J* = 15.3, 1.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.38–2.43 (m, 1 H, 3-H_b), 2.85 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1 H, 2''-H_a), 2.96 (dd, *J* = 13.4, 7.7 Hz, 1 H, 2''-H_b), 4.50 (dd, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1 H, 1''-H), 5.27 (dsep, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1 H, 1'-H), 5.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 2×Ph-H), 7.10–7.27 (m, 8 H, 8×Ph-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 18.5 ppm (C-3'b), 25.5 (C-3'a), 26.3 (5-CH₃), 28.9 (C-3), 32.6 (C-4), 46.4 (C-2''), 48.0 (C-6), 71.8 (C-7), 75.2 (C-5), 75.9 (C-1''), 124.0 (C-1'), 126.2 (C-Ph), 126.4 (2×C-Ph), 127.5 (C-Ph), 127.9 (2×C-Ph), 128.3 (2×C-Ph), 129.7 (2×C-Ph), 135.4 (C-2'), 138.1 (C_i-Ph), 144.0 (C_i-Ph), 175.4 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3027 cm⁻¹, 2967, 2934, 2916, 2853, 1724 (C=O), 1683 (C=C), 1602, 1453, 1439, 1378, 1334, 1295, 1253, 1174, 1102, 1058, 1009, 908, 760, 733, 699.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) 253 nm (2.7868), 259 (2.8061).

Analytische Daten von (+)-(5R,7S,1''R)-111(b):

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +14.2^\circ$ (*c* 0.52, CHCl₃).

R_f-Wert: 0.26 (PE/EtOAc 4:1), 0.17 (PE/MTBE 4:1, 0.4% *i*-PrOH).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.97 ppm (s, 3 H, 5-CH₃), 1.46 (ddt, *J* = 14.3, 7.4, 2.3 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.49–1.54 (m, 1 H, 6-H_a), 1.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 3'a-H₃), 1.63–1.66 (m, 2 H, 4-H_b, 6-H_b), 1.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 3'b-H₃), 2.28 (ddd, *J* = 14.6, 13.0, 2.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.38 (dd, *J* = 14.8, 2.2 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.76 (dd, *J* = 13.4, 4.8 Hz, 1 H, 2''-H_a), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 1 H, 2''-H_b), 4.55 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1 H, 1''-H), 4.70 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 7-H), 5.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 1'-H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 2×Ph-H), 7.13–7.27 (m, 8 H, 8×Ph-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 18.4 ppm (C-3'a), 23.1 (5- CH_3), 25.5 (C-3'b), 30.0 (C-3), 34.0 (C-4), 46.7 (C-2''), 47.0 (C-6), 72.8 (C-7), 75.8 (C-1''), 76.1 (C-5), 123.7 (C-1'), 125.8 (2 \times C-Ph), 126.2 (C-Ph), 127.0 (C-Ph), 127.9 (2 \times C-Ph), 128.2 (2 \times C-Ph), 129.8 (2 \times C-Ph), 135.7 (C-2'), 138.8 (C_i-Ph), 145.2 (C_i-Ph), 174.5 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3061 cm^{-1} , 3028, 2920, 2856, 1726 (C=O), 1681, 1603, 1495, 1452, 1379, 1335, 1285, 1253, 1203, 1168, 1135, 1115, 1097, 1043, 978, 819, 758, 698.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 253 nm (2.9107), 259 (2.9163).

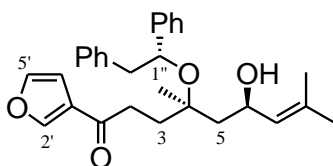
MS (ESI, MeOH): m/z (%) 401.2 (29) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 779.5 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (378.50)

ber.: 401.2087,

gef.: 401.2086 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

6.5 (–)-(4*R*,6*R*,1''*R*)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)-1-(3-furyl)-non-7-en-1-on (112a)



Zu einer Lösung von 3-Bromfuran (**103**) (6.0 μL , 66 μmol) in trockenem THF (1 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-BuLi (0.24 mL einer 0.25 M Lsg. in THF/Hexan 9:1, 60 μmol) getropft und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung der Lösung auf $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOH/ $\text{N}_{2(l)}$) wurde das ϵ -Lacton **111a** (12 mg, 32 μmol) in THF (0.4 mL) über 30 min mit einer Spritzenpumpe zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung über 1 h auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (0.5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 6:1) lieferte das Acylfuran **112a** (5.8 mg, 13 μmol , 42%) sowie das ϵ -Lacton **111a** (5.8 mg, 15 μmol , 48%) jeweils als farblose Öle.

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -2.8^\circ$ (c 1, CHCl_3).

R_f-Wert: 0.23 (PE/EtOAc 4:1).

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.01 ppm (s, 3 H, 4- CH_3), 1.19 (dd, $J = 14.5, 1.6$ Hz, 1 H, 5- H_a), 1.61 (ddd, $J = 14.9, 10.1, 5.8$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, 9a- H_3), 1.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, 9b- H_3), 1.75–1.82 (m, 2 H, 3- $\text{H}_b, 5\text{-H}_b$), 2.13 (ddd, $J = 17.4, 10.0, 4.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.35 (ddd, $J = 17.4, 10.0, 5.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.90 (dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz, 1 H, 2''- H_a), 2.98 (dd, $J = 13.5, 8.0$ Hz, 1 H, 2''- H_b), 4.04 (s br., 1 H, OH), 4.61–4.66 (m, 2 H, 1''-H, 6-H), 5.16 (dsep, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.49 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.07–7.13, 7.16–7.25 (2×m, 10 H, 2×Ph), 7.30 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.44 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 18.2 ppm (C-9a), 23.1 (4- CH_3), 25.7 (C-9b), 32.7 (C-3), 34.3 (C-2), 46.2 (C-5), 46.8 (C-2''), 65.4 (C-6), 76.3 (C-1''), 80.0 (C-4), 108.3 (C-4'), 126.4 (C-Ph), 126.5 (2×C-Ph), 127.1 (C-3'), 127.3 (C-Ph), 127.8 (C-7), 128.1 (2×C-Ph), 128.3 (2×C-Ph), 129.7 (2×C-Ph), 133.5 (C-8), 137.8 (C_i-Ph), 143.6 (C-5'), 143.7 (C_i-Ph), 146.7 (C-2'), 194.0 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3474 cm^{-1} (OH), 2921, 1676 (C=O), 1562, 1509, 1496, 1453, 1377, 1154, 1030, 935, 873, 811, 758, 699.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 249 (3.4469).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) 469.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 915.4 (94) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 445.3 (27) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 481.2 (17) $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 491.3 (100) $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$.

C₂₉H₃₄O₄ (446.58)

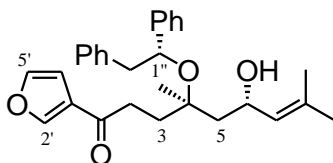
ber.: 445.2384,

gef.: 445.2379 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ESI-HRMS).

ber.: 469.2349,

gef.: 469.2350 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

6.6 (+)-(4*R*,6*S*,1''*R*)-4,8-Dimethyl-4-(1,2-diphenylethoxy)-1-(3-furyl)-non-7-en-1-on (112b)



Zu einer Lösung von 3-Bromfuran (**103**) (14 μ L, 140 μ mol) in trockenem THF (1.5 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-BuLi (0.24 mL einer 0.25 M Lsg. in THF/Hexan 9:1, 60 μ mol) getropft und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung der Lösung auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH/N_{2(l)}) wurde das ϵ -Lacton **111b** (25 mg, 66 μ mol) in THF (0.6 mL) über 30 min mit einer Spritzenpumpe zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung über 1 h auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (0.5 mL) beendet. Nach Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1) lieferte das Acylfuran **112b** (13 mg, 29 μ mol, 44%) sowie das ϵ -Lacton **111b** (9.1 mg, 24 μ mol, 36%) jeweils als farblose Öle.

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +0.5^{\circ}$ (*c* 1, CHCl₃).

R_f-Wert: 0.17 (PE/EtOAc 4:1).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.88 ppm (s, 3 H, 4-CH₃), 1.46 (dd, *J* = 14.7, 2.9 Hz, 1 H, 5-H_a), 1.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H, 9a-H₃), 1.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H, 9b-H₃), 1.70 (dd, *J* = 14.7, 9.4 Hz, 1 H, 5-H_b), 1.78 (ddd, *J* = 14.3, 10.2, 5.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.92 (ddd, *J* = 14.3, 10.1, 5.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.46 (ddd, *J* = 16.5, 10.1, 5.4 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.56 (ddd, *J* = 16.5, 10.2, 5.5 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1 H, 2''-H_a), 2.99 (dd, *J* = 13.4, 7.6 Hz, 1 H, 2''-H_b), 4.59 (dt, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.70 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 1 H, 1''-H), 5.17 (dsep, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, 4'-H), 7.04–7.07, 7.15–7.30 (2 \times m, 10 H, 2 \times Ph), 7.37 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 5'-H), 7.72 (s, 1 H, 2'-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 18.3 ppm (C-9a), 24.4 (4- CH_3), 25.7 (C-9b), 32.8 (C-2), 35.5 (C-3), 46.0 (C-5), 46.7 (C-2''), 65.5 (C-6), 76.1 (C-1''), 79.3 (C-4), 108.4 (C-4'), 126.2 (C-Ph), 126.3 (2 \times C-Ph), 127.1 (C-Ph), 127.3 (C-3'), 127.9 (2 \times C-Ph), 128.2 (2 \times C-Ph), 128.3 (C-Ph), 129.8 (2 \times C-Ph), 133.7 (C-8), 138.1 (C_i -Ph), 143.9 (C-5'), 144.4 (C_i -Ph), 146.8 (C-2'), 194.3 (C=O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ 3459 cm^{-1} (OH), 2922, 1674 (C=O), 1561, 1509, 1496, 1453, 1376, 1154, 1029, 932, 873, 803, 758, 699.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) 248 nm (3.3597).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) 469.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 915.4 (70) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 445.3 (3) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 481.2 (17) $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 491.3 (100) $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (446.58)

ber.: 469.2349,

gef.: 469.2347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

C. ANHANG

Röntgenstrukturdaten*Kristalldaten*

Formel	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₉
Molekulargewicht	550.55
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁
a, b, c [Å]	6.8209(2), 27.0063(8), 7.7986(2)
α, β, γ [°]	90, 111.561(1), 90
Volumen V [Å ³], Formeleinheiten Z	1336.04(7), 2
Kristallmaße [mm]	0.18 × 0.09 × 0.07
Dichte (ber.) ρ [g/cm ³]	1.369
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.855
F(000)	580

Messdaten

Temperatur (K)	100
Strahlung, λ [Å]	Cu-K _α , 1.54178
θ _{min} , θ _{max} [°]	3.3, 73.7
Dataset	−8:8; −33:33; −9:7
Tot., Uniq. Data, R(int)	42964, 5177, 0.034
Observed data [I > 2.0 σ(I)]	5109

Strukturverfeinerung

N _{ref} , N _{par}	5177, 360
R, wR2, S	0.0396, 0.1173, 1.13
w = 1/[σ ² (F _o ²)+(0.0493P) ² +0.7950P] mit P = (F _o ² +2F _c ²)/3	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x (konventionell)	0.11(18)
Parsons' Q-Werte Flack x	−0.02(3)
Min./Max. Restelektronendichte [e/Å ³]	−0.30, 0.35

Abkürzungen und Akronyme

Ac	Acetyl
Äq	Äquivalent
aq.	wässrig
atm	Atmosphäre
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
brsm	<i>based on recoverd starting material</i>
BINOL	2,2'-Binaphthol
Bn	Benzyl
BuLi	Butyllithium
<i>c</i>	<i>cyclo</i>
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CDP	Cytidindiphosphat
CMP	Cytidinmonophosphat
CoA	Coenzym A
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CTP	Cytidintriphosphat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DuPHOS	vom Chemieunternehmen <i>DuPont</i> entwickeltes <u>Phospholan</u>
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
EtOAc	Essigsäureethylester
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	<i>heteronuclear multiple-bond correlation</i>

HPLC	<i>high performance (pressure) liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum correlation</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso</i>
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>m</i>	<i>meta</i>
kat.	katalytische Mengen
konz.	konzentriert
MCAR	<i>multi-component allylation reaction</i>
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MS	Molekularsieb / Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MVA	<i>mevalunic acid</i>
NaCl	Natriumchlorid
NaClO ₂	Natriumchlorit
NADP ⁺	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaH ₂ PO ₄	Natriumdihydrogenphosphat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OMe	Methoxy
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p. a.</i>	für die Analyse geeigneter Reinheitsgrad (<i>lat.:pro analysi</i>)
Pent	<i>n</i> -Pentyl
Ph	Phenyl
P _{<i>i</i>}	<i>inorganic phosphate</i>
PP _{<i>i</i>}	<i>inorganic pyrophosphate</i>
PS-DBU	<i>polymer-supported DBU</i>

R_f	Retentionswert für DC
t_R	Retentionszeit für HPLC
RP	<i>reversed-phase</i> (Umkehrphase)
RT	Umgebungstemperatur
Std.	Standard
Ti(Oi-Pr) ₄	Titan(IV)- <i>iso</i> -propoxid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert</i>	tertiär
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Tolyl
Tr	Trityl bzw. Triphenylmethyl
Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toluolsulfonyl)
UV	Ultraviolett-Spektroskopie

Literatur

- [1] a) L. Ruzicka *Experientia* **1953**, *9*, 357–396. b) O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *129*, 1–54.
- [2] *Reviews zur Terpenbiosynthese*: a) E. Oldfield, F.-Y. Lin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1124–1137. b) T. Gräwert, M. Groll, F. Rohdich, A. Bacher, W. Eisenreich *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, *68*, 3797–3814. c) M. El-Sayed, R. Verpoorte *Phytochem. Rev.* **2007**, *6*, 277–305. d) V. M. Loyola-Vargas, R. M. Galaz-Ávalos, R. Kú-Cauich *Phytochem. Rev.* **2007**, *6*, 307–339.
- [3] *MEP-Biosyntheseweg*: a) G. Flesch, M. Rohmer *Eur. J. Biochem.* **1988**, *175*, 405–411. b) M. Rohmer, M. Seemann, S. Horbach, S. Bringer-Meyer, H. Sahn *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2564–2566. c) W.-C. Chang, Y. Xiao, H.-W. Liu, P. Liu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12304–12307.
- [4] a) J. W. Cornforth, K. Clifford, R. Mallaby, G. T. Phillips *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1971**, 1599–1600. b) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, C. Donniger, G. Popják *Proc. Roy. Soc., Lond. B* **1966**, *163*, 452–514.
- [5] C. Zdero, L. Lehmann, F. Bohlmann *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1161–1163.
- [6] *Reviews zur asymmetrischen Allylierung*: a) S. E. Denmark, J. Fu *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2793. b) Y. Yamamoto, N. Asao *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293.
- [7] a) *AllylB(Ipc)₂*: i) H. C. Brown, P. K. Jadhav *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093. ii) H. C. Brown, K. S. Bhat *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294. b) *AllylB(2-Icr)₂*: H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389–2392. c) *AllylB(4-Icr)₂*: H. C. Brown, P. K. Jadhav *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4089–4091.
- [8] *Beispiele für Totalsynthesen mit Verwendung von Brown's AllylB(Ipc)₂*: a) G. Sabitha, S. S. S. Reddy, A. Raju, J. S. Yadav *Synthesis* **2011**, 1279–1282. b) B. Das, B. Veeranjanyulu, P. Balasubramanyam, M. Srilatha *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2762–2767. c) T. Shigeyama, K. Katakawa, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4069–4072. d) J. Zhang, Y. Li, W. Wang, X. She, X. Pan *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2918–2921.

- [9] *AllylB(DIPT)*: a) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190. b) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339–6348.
- [10] *Beispiele für Totalsynthesen mit Verwendung von Roush's AllylB(DIPT)*: a) S. Liu, Y. Fan, X. Peng, W. Wang, W. Hua, H. Akber, L. Liao *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7681–7684. b) N. Kohyama, Y. Yamamoto *Synlett* **2001**, *5*, 694–696.
- [11] a) R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910–8911. b) M. Kanai, R. Wada, T. Shibuguchi, M. Shibasaki *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1055–1062.
- [12] S. Casolari, D. D'Addario, E. Tagliavini *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061–1063.
- [13] a) K. M. Waltz, J. Gavenonis, P. J. Walsh *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697–3699. b) J. G. Kim, K. M. Waltz, I. F. Garcia, D. Kwiatkowski, P. J. Walsh *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580–12585. c) A. J. Wooten, J. G. Kim, P. J. Walsh *Org. Lett.* **2007**, *9*, 381–384.
- [14] a) S. Kii, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1935–1939. b) S. Kii, K. Maruoka *Chirality* **2003**, *15*, 68–70.
- [15] *Totalsynthesen mit Maruoka's asymmetrischer Allylierung von Aldehyden*: a) J. S. Yadav, A. Raju, K. Ravindar, B. V. S. Reddy *Synthesis* **2010**, 797–802. b) G. Sabitha, S. Nayak, M. Bhikshapathie, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5428–5429.
- [16] a) M. Wadamoto, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556–14557. b) H. Yamamoto, M. Wadamoto *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 692–698.
- [17] a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181. b) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561–568. c) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284. d) T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037–1040. e) K. Takai, T. Kuroda, S. Nakatsukasa, K. Oshima, H. Nozaki *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585–5588.
- [18] a) *katalytische NHK-Reaktion*: A. Fürstner, N. Shi *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357. b) *Review*: A. Fürstner *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991–1045.

- [19] a) J.-Y. Lee, J. J. Miller, S. S. Hamilton, M. S. Sigman *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837–1839. b) J. J. Miller, M. S. Sigman *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2752–2753. c) K. C. Harper, M. S. Sigman *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 2179–2183.
- [20] a) S. Lou, P. N. Moquist, S. E. Schaus *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12660–12661. b) D. S. Barnett, P. N. Moquist, S. E. Schaus *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679–8682. c) *Anwendung auf cyclische Enone*: D. F. Taber, D. A. Gerstenhaber, J. F. Berry *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7614–7617.
- [21] M. Nakamura, A. Hirai, M. Sogi, E. Nakamura *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5846–5847.
- [22] *Beispiele für asymmetrische Allylierung von Aldehyden in der Totalsynthese*:
i) *Brown*: a) J. S. Yadav, S. S. Mandal *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5747–5749.
b) R. K. Prasad, K. Penchalaiah *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2853–2858.
c) T. K. Chakraborty, A. K. Chattopadhyay *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3578–3581. ii) *Roush*: a) R. A. Fernandes, P. Kattanguru *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1788–1790. b) S. Liu, Y. Fan, X. Peng, W. Wang, W. Hua, H. Akber, L. Liao *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7681–7684. c) N. Kohyama, Y. Yamamoto *Synlett* **2001**, 694–696.
- [23] *Beispiel für asymmetrische Allylierung von Enonen mit Nakamura-Reagenz*:
a) F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6674–6675.
b) D. K. Nielson, L. L. Nielson, S. B. Jones, L. Toll, M. C. Asplund, S. L. Castle *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1187–1199.
- [24] a) A. Hosomi, H. Sakurai *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298.
b) H. Sakurai *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1–22. c) H. Sakurai, K. Sasaki, J. Hayashi, A. Hosomi *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2808–2809.
- [25] a) T. Mukaiyama, M. Ohshima, N. Miyoshi *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1121–1124.
b) A. Mekhafia, I. E. Markó *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4779–4782.
- [26] J. R. Huckins, S. D. Rychnovsky *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10135–10145.
- [27] a) L. F. Tietze, L. Völkel, C. Wulff, B. Weigand, C. Bittner, P. McGrath, K. Johnson, M. Schäfer *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1304–1308. b) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, C. Wulff *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1164–1172.

- c) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff *Synlett* **1996**, 471–472. d) L. F. Tietze, A. Dölle, K. Schiemann *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1372–1373.
- [28] a) L. F. Tietze, B. Weigand, L. Völkel, C. Bittner *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 161–168. b) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, C. Wulff *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1862–1869. c) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1639–1644. d) L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5851–5852.
- [29] a) A. J. Birch *J. Chem. Soc.* **1944**, 430–436. b) P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Org. React.* **1992**, *42*, 1–334. c) A. J. Birch *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553–556.
- [30] *Ammoniak-frei (LiDBBP)*: a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924–1930. b) T. J. Donohoe, D. House *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5015–5018.
- [31] L. F. Tietze, S. Hölsken, J. Adrio, T. Kinzel, C. Wegner *Synthesis* **2004**, *13*, 2236–2239.
- [32] C. C. Brazel *Dissertation*, Georg-August-Universität, Göttingen **2008**.
- [33] a) L. F. Tietze, T. Kinzel, T. Wolfram *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6199–6210; b) L. F. Tietze, T. Kinzel, S. Schmatz *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4386–4395. c) L. F. Tietze, T. Kinzel, S. Schmatz *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11483–11495.
- [34] a) J. Robertson, A. Mallinger, B. Wu *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2818–2821. b) L. F. Tietze, S. Biller, T. Wolfram *Synlett* **2010**, *14*, 2130–2132.
- [35] K. Manju, S. Trehan *Chem. Comm.* **1999**, 1929–1930.
- [36] *Review zu Silicium in der organischen Chemie*: I. Fleming, A. Barbero, D. Walter *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192.
- [37] a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 469–470. b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. J. Shibata *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. c) Y. H. Kim, D. H. Park, I. S. Byun, I. K. Yoon, C. S. Park *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4511–4512. d) D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2880–2888.

- [38] *Reviews zur Corey-Itsuno-Reduktion*: a) E. J. Corey *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209–1216. b) S. Wallbaum, J. Martens *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1475–1504. c) G. B. Stone *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 465–472.
- [39] J. V. B. Kanth, M. Periasamy *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127–5132.
- [40] a) D. B. Dess, J. C. Martin *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156. b) D. B. Dess, J. C. Martin *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287. c) R. E. Ireland, L. Liu *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899. d) R. K. Boeckman, Jr., P. Shao *Org. Synth.* **2000**, 77, 141–146.
- [41] a) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091–2096. b) E. Dalcanale, F. Montanari *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567–569. c) A. Raach, O. Reiser *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 605–608.
- [42] a) T. Kitaura, H. Endo, H. Nakamoto, M. Ishihara, T. Kawai, J. Nokami *Flavour Fragr. J.* **2004**, 19, 221–224. b) *Reaktionen mit Sulfoxoniumyliden*: E. J. Corey, M. Chaykovsky *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353–1364.
- [43] *Allylische Oxidation*: a) SeO_2 : M. A. Umbreit, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526–5528. b) *PDC*: N. Chidambaram, S. Chandrasekaran *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5048–5051. c) $Mn(OAc)_3$: T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su *Org. Lett.* **2006**, 8, 3149–3151. d) *Review*: M. B. Andrus, J. C. Lashley *Tetrahedron* **2002**, 58, 845–866.
- [44] *Online-Tabellewerke von pK_a -Werten organischer Verbindungen*: a) F. G. Bordwell: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>, Stand 1997. b) D. A. Evans: http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf, Stand 2005.
- [45] L. Schröder, C. Schmitz, P. Bachert *J. Mag. Res.* **2005**, 174, 68–77.
- [46] a) S. Parsons, H. Flack *In Acta Cryst.*, Band 60, **2004**. b) S. Parsons, T. Wagner, O. Presly, P. A. Wood, R. I. Cooper *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 417–429.
- [47] H. D. Flack *Acta Cryst. A* **1983**, 39, 876–881.
- [48] a) R. Lenz, S. V. Ley *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3291–3292. b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [49] <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/handouts/nmr-c13/cdata.htm>, Stand 10.02.2012.

- [50] a) K. Mori, N. Suzuki *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 3, 287–292. b) I. Margaros, G. Vassilikogiannakis *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4826–4831.
- [51] D. D. Perrin, W. L. F. Amarego *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988.

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie bedanken, ohne deren professionelle Arbeit die Anfertigung meiner Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Frau Györgyi Sommer-Udvarnoki, Frau Gabriele Krökel und besonders Herrn Dr. Holm Frauendorf. Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren möchte ich mich bei der NMR-Abteilung unseres Instituts bedanken, deren Mitarbeiter mir auch unter Einsatz geringster Substanzmengen immer traumhafte Spektren aufnahmen und jeden Extrawunsch erfüllten. Vielen Dank gilt daher Herrn Ulrich Leonhardt, Herrn Reinhard Machinek, Frau Christiane Siebert, Herrn Martin Weitemeyer und Frau Carola Zolke.

Des Weiteren danke ich Herrn Olaf Senge für die Unterstützung im Zusammenhang mit der HPLC sowie Herrn Frank Hambloch für die Überwachung unserer Sicherheit. Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Evelyn Pfeil für das Messen zahlreicher UV- und IR-Spektren sowie der Drehwerte.

Großer Dank gilt Martina Pretor, die immer ein offenes Ohr und Ratschläge bei Computerproblemen jeglicher Art hatte, sowie „unserer“ Sekretärin Sabine Schacht für die effiziente Koordination unserer Anliegen. Ein Dank gebührt auch unseren Hausmeistern Frank Peters und Wolfram Matthies für ihre stete Hilfsbereitschaft. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe, Herrn Holger Tucholla und Herrn Rupert Schrommek, danke ich für die vorbildliche Versorgung mit den benötigten Chemikalien und den Mitarbeitern der Werkstätten für die schnelle Reparatur jeglicher Laborgeräte.

Für das schnelle und sorgfältige Korrekturlesen und die konstruktiven Kritiken möchte ich mich ganz herzlich bei Stefan Jackenkroll, Galina Pestel und Simon Biller bedanken.

Der größte Dank gebührt jedoch meiner lieben Frau, und meiner Familie, die mir stets den nötigen Rückhalt gegeben haben. Danke für Eure Unterstützung und Liebe. Ohne Euch wäre ich heute bestimmt nicht der, der ich bin!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Thomas Wolfram
Geburtsdatum:	06.02.1984
Geburtsort:	Sangerhausen
Eltern:	Helmut Wolfram und Cordula Wolfram, geb. Thon
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung und Wehrdienst

1990–1994	Grundschule Heinrich Heine, Sangerhausen
1995–2003	Gymnasium Geschwister Scholl, Sangerhausen
28.06.2003	Allgemeine Hochschulreife
07/2003–03/2004	Wehrdienst

Hochschulausbildung

04/2004–09/2007	Chemiestudium an der Georg-August Universität Göttingen
11/2007–05/2008	Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze über das Thema: „ <i>Enantioselektive Synthese von tertiären Homoallylalkoholen</i> “.
25.07.2008	Diplomprüfung
10/2008–03/2012	Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze über das Thema „ <i>Asymmetrische Allylierung von prochiralen Ketonen und deren Anwendung in der Synthese von Pinnatolid und Furopinnatin</i> “.