

Palladium(II)-katalysierte Domino-Reaktionen zur
enantioselektiven Synthese von Confluentin,
Daurichromen- und Rhododaurichromansäure

Untersuchungen zur Synthese von Aglaroxin A

Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von
Henning Böckemeier
aus Herford

Göttingen 2011

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Lutz F. Tietze
Korreferent: Prof. Dr. Hartmut Laatsch
Tag der Prüfung: 11.4.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2007 bis Dezember 2010 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze angefertigt.

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

Diese Arbeit ist allen gewidmet, die einen Platz in meinem Herzen haben.

Quantum in me erit.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	6
A Allgemeiner Teil.....	1
1 Eine Theoretische Einführung ins Thema.....	4
1.1 Naturstoffe aus der Familie der Rocaglamide.....	4
1.2 Die Chromene und verwandte Naturstoffe.....	8
1.3 Die Biosynthese der Polyketide	14
1.4 Die Wacker-Oxidation	19
1.4.1 Anwendung der Wacker-Oxidation in der organischen Synthese	21
1.5 Die Heck-Reaktion.....	23
1.5.1 Die Heck-Reaktion in der organischen Synthese	25
1.6 Domino-Reaktionen in der organischen Chemie	27
2 Zielsetzung und Planung der Arbeit.....	29
2.1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit	29
2.2 Zielsetzung	30
2.3 Planung der Arbeit	33
2.3.1 Allgemeine retrosynthetische Analyse von Aglaroxin.....	33
2.3.2 Allgemeine retrosynthetische Analyse der Chromene	34
3 Darstellung der Ergebnisse.....	36
3.1 Darstellung der Ergebnisse zur Synthese von Aglaroxin.....	36
3.1.1 Synthese des aromatischen Aldehyds 4 nach Buchwald.....	36
3.1.2 Synthese des aromatischen Aldehyds 4 ausgehend von Vanillin (98).....	39
3.1.3 Diskussion spektroskopischer Daten von 2-Hydroxy-6-methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (103)	42
3.1.4 Synthese eines vereinfachten Substrats für die Domino-Reaktion zum Aufbau des Rocaglamid-Grundgerüsts	44
3.1.4.1 Synthese unter Verwendung einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion	44
3.1.4.2 Synthese des Substrats für die Domino-Reaktion unter Verwendung von Fe(III)-Katalyse.....	49
3.1.4.3 Synthese des Substrats für die Domino-Reaktion unter Verwendung metallorganischer Reagenzien	50
3.2 Darstellung der Ergebnisse zur Synthese von Confluentin, Daurichromen- und Rhododaurichromansäure.....	55

Inhaltsverzeichnis

3.2.1 Synthese des (<i>S,S</i>)-Benzyl-BOXAX-Liganden (152)	55
3.2.2 Synthese von Substraten für die Domino-Wacker-Carbonylierung.....	57
3.2.3 Diskussion spektroskopischer Daten von (<i>S</i>)-Methyl-2-(8-formyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (174).....	73
3.2.4 Diskussion spektroskopischer Daten von 2,4-Dimethoxy-6-methyl-3-(3-oxobutyl)benzoesäure- <i>tert</i> butylester (185)	76
3.2.5 Der Diels-Alder-Ansatz zur Darstellung des Domino-Substrats	78
4 Zusammenfassung	83
4.1 Untersuchungen zur Darstellung von Aglaroxin und den Rocalgalmiden.....	83
4.2 Untersuchungen zur Darstellung von Daurichromen- und Rhododaurichromansäure	86
B Experimenteller Teil	91
1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	91
2 Synthese von Aglaroxin	94
2.1 Synthese des Aldehyds 4 über Fe(III)-Kupplung.....	109
2.2 Synthese des Aldehyds 103	113
2.3 Untersuchungen zur Synthese von Aldehyd 4 nach Buchwald.....	120
3 Synthese von Confluentin, Daurichromen und Rhododaurichromansäure	124
3.1 Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (152).....	124
3.2 Synthese der Dominovorläufer.....	131
3.3 Diels-Alder-Ansatz.....	149
C Anhang.....	152
1 Literatur	152
2 Abkürzungsverzeichnis	162
D Danksagung	165

A ALLGEMEINER TEIL

Es ist nicht ganz genau bekannt, seit wann der Mensch Chemie betreibt, aber sicher ist die Herkunft des Begriffes Chemie: Er stammt ab vom arabischen Wort *al chimiya*, ist aber griechischen Ursprungs: der Begriff *chemeios* geht auf einen alten Namen *Khemia* für Ägypten zurück. ^[1] Natürlich klingt in diesem Begriff als erstes nicht die heutige Chemie, sondern die Alchemie an.

Im Jahr 1669 entdeckte Hennig Brand auf der Suche nach dem Stein der Weisen den weißen Phosphor. Er dampfte Urin bis zur Trockne ein und bemerkte im Dunkeln ein schwaches Leuchten. Auch Otto Tachenius aus dem beschaulichen Herford war ein Alchimist, der es sogar bis in die höchsten Kreise Venedigs schaffte. Er entdeckte die Kieselsäure, den Säurecharakter von Ölen und Fetten und erklärte dem erstaunten Publikum in Königsberg die Funktionsweise von Seife. Mehr auch ein Universalgenie, Arzt, Biologe und anderweitig interessiert, lehnte er die Vorherrschaft der Medizin über verwandte Disziplinen ab und wurde so ein Wegbereiter einer eigenständigen Chemie und Pharmazie. Doch in seinem Schaffen bleibt etwas alchimistisches; sein viperines Salz, die sublimierbaren Anteile von Kreuzotterfett, war gerade in Italien ein Verkaufsschlager. ^[2]

Selbst der große Isaac Newton konnte seine Finger nicht von dem Traum lassen, aus einem Element ein anderes herzustellen, natürlich vorzugsweise Gold aus irgendwelchen minderwertigen Metallen. Doch er war skeptisch und konnte sich nicht wirklich vorstellen, dass diese Verwandlung funktionierte. Als Direktor der Königlichen Münze in London wurden ihm immer wieder Tricks vorgeführt. Als einer der wenigen warf er aber die Leute lieber in Gefängnis, anstelle sich das Geld aus der Tasche ziehen zu lassen. ^[3] Nur manchmal lieferten alchemistischen Experimente wertvolle Ergebnisse, wie die (Neu-)Erfindung des Porzellans in Sachsen und die des Schwarzpulvers.

Ein anderer Gelehrter dieser Epoche, Theophrast von Hohenheim, genannt Paracelsus, nutzte die Alchemie vor allem für die Herstellung von Arzneimitteln. Unter ihm wurde die Chemie immer mehr zu einer exakten Wissenschaft. Auch die Entwicklung im Bergbau und Hüttenwesen brachte viele Erkenntnisse: das Experimentieren erfolgte systematisch und schon lange nicht mehr durch wahlloses Mischen und Erhitzen von Substanzen. Nicht nur die Lust am Experimentieren trieb hier die Forschung voran, sondern der monetäre Nutzen. Es galt eine Industrie zu begründen, die einträglicher nicht sein konnte. Die reichsten deutschen Fürsten wurden nicht durch Holz und Wolle wohlhabend, sondern durch die Erze in ihrem Boden und die geschickte Verhüttung. ^[4] Und wer denkt, dass Goethe nur zum Philosophieren

und Dichten im Harz war, der irrt gewaltig: Die damals modernste Montanregion der Welt sollte er für seinen Herzog ausspähen. Der Hobbygeologe war aber nicht besonders erfolgreich bei der Umsetzung, weil Sachsen-Weimar arm an wertvollen Erzen ist. Immerhin wurde nach ihm ein wasserhaltiges Eisenoxid benannt: der Goethit.

Es waren bewegte Zeiten: Priestley und Lavoisier machten mit Waage und wohlüberlegten Experimenten der letzten alten Idee, der Phlogistontheorie, den Garaus und überführten so die Chemie in die Neuzeit. Repräsentiert wurde sie nun von Dalton (chemische Atomtheorie und multiple Proportionen), Berzelius (Atommassen) sowie Medelejew und Meyer, die mit der Entdeckung des Germanium unsterblich wurden. Ihr Periodensystem der Elemente hatte die Existenz des noch unbekanntes Halbmetalls vorhergesagt.

Die heutige Chemie ist also ein Kind des späten 18. und frühen 19. Jahrhunderts. Es war eine sehr produktive Zeit, viele grundlegende Erkenntnisse stammen aus dieser Epoche. Die großen drei Disziplinen kristallisierten sich heraus: organische, anorganische und physikalische Chemie. England war das Mutterland der organischen Chemie. Die Entwicklung wurde vorangetrieben durch die Industriellen Revolution und einige kluge Köpfe. William Henry Perkin, gerade 18 Jahre alt, machte sich als einer der ersten Gedanken um eine Synthese mit dem Zweck, das teure natürliche Chinin unter anderem aus Anilin künstlich herzustellen. Tatsächlich misslang das Experiment (wie so viele) und doch hatte es sein Gutes: aus dem schwarzen Etwas in seinem Reaktionsgefäß ließ sich mit Ethanol ein violetter Farbstoff extrahieren, das Mauvein. Aus den Abfällen der Gas und Kohleverarbeitung entstand ein neuer Industriezweig.^[5] Die Leute waren verrückt nach den neuen Anilinfarben, denn Aldehydgrün^[6] war das erste künstliche Grün, dass auch unter der aufkommenden Gasbeleuchtung nicht schwarz wirkte.

Was schmückt und der Putzsucht dient, hat auch seine ernste Seiten. Das bekannteste Medikament der Welt, Aspirin[®], ist ein Produkt aus Steinkohleteer und nichts weiter als ein derivatisierter Naturstoff, Acetylsalicylsäure. Der Absud aus Weidenrinde enthält den Vorläufer, Salicylsäure (*salix*, griech. die Weide), die auch in Bibergeil, dem Analsekret des Bibers vorkommt. Die Säure ist jedoch schwer verträglich, sie schmeckt sehr bitter und führt auf Dauer zu Magenblutungen.^[7] Hier kommt der Chemiker ins Spiel. Die Veresterung mit Essigsäure liefert die gut verträgliche Acetylsalicylsäure: Aspirin[®]. Diese Geschichte findet sich in der Naturstoffforschung öfter wieder, im Guten wie im Tragischen. Die Shikimisäure aus der Japanischen Sternanis ist ein Beispiel dafür, wie aus einer natürlich vorkommenden

Substanz durch den Chemiker ein wirksames und beinahe unersetzliches Medikament, das Oseltamivir (Tamiflu), wird.^[8] In Hinblick auf drohende Grippeepidemien ein Hoffnungsträger. Das Diacetylmorphium war als Husten- und Schmerzstiller gedacht.^[9] Bei oraler Einnahme macht es nicht süchtig, jedoch wurde auch schnell die berauschende Wirkung erkannt, wenn man es intravenös spritzt. Sein Markenname Heroin ist heute bekannt und ist synonym für Prostitution, Abhängigkeit und sozialen Verfall.

Heute stellen Naturstoffe immer noch die wichtigste Inspirationsquelle für wirksame Medikamente, Herbizide und Pestizide dar. Die Strukturaufklärung durch Totalsynthese steht am Anfang, gefolgt von der Derivatisierung und schließlich auch der Darstellung von Analoga. Das Strobilurin aus dem Kiefernzapfenrübling ist ein gutes Beispiel dafür. Nach der Entdeckung kamen bald die ersten leicht veränderten Derivate auf den Markt.^[10] Die heutigen Strobilurine hingegen haben mit der ursprünglichen Substanz nur noch entfernt zu tun. Sie imitieren vielmehr den für die Wirkung des Moleküls verantwortlichen Teil,^[11] indem sie wie das Original den Elektronentransport der mitochondrialen Atmungskette unterbrechen.^[12]

Die Totalsynthese demonstriert also nicht nur besonderes handwerkliches Können und das Beschäftigen mit Naturstoffen ist nicht bloß ein akademisches Thema, sondern sie bereiten der weiteren Forschung den Weg für innovative Ideen.

1 Eine Theoretische Einführung ins Thema

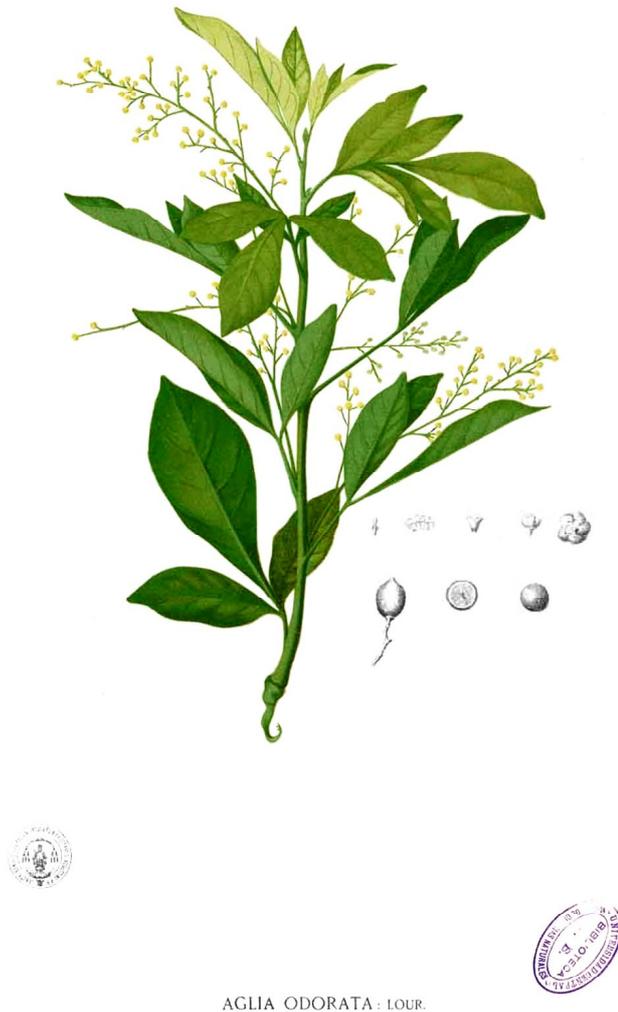
Auch heutzutage noch stellen Naturstoffe aus Pflanzen, Pilzen, Bakterien und anderen Lebewesen die wichtigste Quelle und Inspiration für arzneiwirksame Stoffe dar. Sie produzieren diese jedoch oft nur in sehr geringen Mengen, sodass für die Aufklärung und Untersuchung der Eigenschaften eine Totalsynthese der nächste Schritt in der Reihe bis hin zum Medikament ist. Auch für die Darstellung möglicher Derivate ist die Synthese im Labor wichtige Basis. Bei der Synthese sollte Wert auf die Enantioselektivität gelegt werden. Der chemische Laie kann sich nur schwerlich vorstellen, dass die verschiedenen Enantiomere oder Diastereomere einer Verbindung respektive eines Naturstoffs sich unterscheiden, aber in ihrer Wirkung wird dies besonders deutlich. Ein heutiges Pharmazieunternehmen kann es sich nicht erlauben, auf die korrekte Stereochemie seiner Wirkstoffe keine Rücksicht zu nehmen. Am Beispiel von Thalidomid (α -Phthalimidoglutarimid) und dem Contergan-Skandal ist auf erschreckende Weise deutlich geworden, was für schwerwiegende Folgen das eine Enantiomer im Vergleich zum anderen haben kann.^[13] Die enantioselektive Synthese ist daher ein unverzichtbarer Schritt zum richtigen Medikament.

Bei den sogenannten Naturstoffen handelt es sich fast durchweg um Sekundärmetabolite. Diese werden im Gegensatz zu den Primärmetaboliten wie Zuckern, Lipiden und Aminosäuren oft nur zu bestimmten Zeitpunkten oder unter bestimmten Umweltbedingungen synthetisiert. Ein Beispiel dafür: Einige afrikanische Akazien produzieren bei massiven Fraßschäden durch Antilopen oder Elefanten zuerst Ethen, das in Akazien der Umgebung wahrgenommen wird und zu einer vermehrten Produktion von Gerbsäuren und Fluoressigsäure führt, was die Blätter ungenießbar macht.^[14] Auch Pilze und Bakterien produzieren nicht fortlaufend antibiotische Stoffe, sondern oft nur unter Stressbedingungen wie starkem Konkurrenzdruck.

1.1 Naturstoffe aus der Familie der Rocaglamide

Im subtropischen und tropischen Ostasien wächst ein Baum aus der Familie der Mahagonigewächse, der das Interesse der westlichen Welt in den letzten Jahren geweckt hat: *Aglaiia edulis*. Die Traditionelle Chinesische Medizin kennt seit hunderten von Jahren eine Tinktur aus der Rinde dieses Baumes, die vor allen entzündungshemmende Eigenschaften hat. Gleichzeitig zeigt dieser Extrakt auch Wirkung gegen verschiedene nutzpfanzenschädliche

Schmetterlinge, vornehmlich *Spodoptera litura* und *Peridroma saucia*^[15] sowie den Reibrenner-Pilz *Pyricularia grisea*.^[16] Im Fall der Insekten ist der Wirkmechanismus zumindest in seinen Grundzügen bekannt: durch den wichtigsten Inhaltsstoff, das Aglaroxin A (**1**), wird die Proteinbiosynthese der Schadorganismen gehemmt.^[17] Was sind dies also für Substanzen und wie ist ihr Potential in der Medizin und bei anderen Anwendungen einzuschätzen?



AGLIA ODORATA : LOUR.

Abb. 1: *Aglaia odorata*, die bekannteste Vertreterin der Gattung *Aglaia*.

Die Aglaroxine sind aus der Rinde von *Aglaia edulis* gewonnene Naturstoffe, deren Eigenschaft als Zytostatika in Focus der Forschung steht.^[18] Medizinisch interessant sind vor allem drei Substanzen, Aglaroxin A (**1**), Aglaroxin A 1-*O*-acetat (**2**), und 3'-Methoxyaglaroxin A-1-*O*-acetat (**3**). Aus dieser Familie sind aber noch zwölf weitere strukturell eng verwandte Substanzen bekannt.^[19] Als gemeinsames Grundgerüst dieser Naturstoffe findet sich das Cyclopenta[*b*]benzofuran. Mit Aglaroxin strukturell verwandt und

ebenfalls in Pflanzen der Gattung *Aglaia* vorkommend sind die Naturstoffe Rocaglamid (**4**) (aus *A. elliptifolia*) und die Edulirine (19,20-Dehydroedulisin (**5**), 19,20-Dehydroedulison (**6**)). Das Grundgerüst hat hier aber als strukturell hervorstechendes Merkmal einen Pyran- oder Oxepinring. Die biozide Wirkung dieser Substanzen ist nachweislich deutlich geringer, was den Furanring als pharmakophores Zentrum besonders wichtig erscheinen lässt.^{[20],[21]}

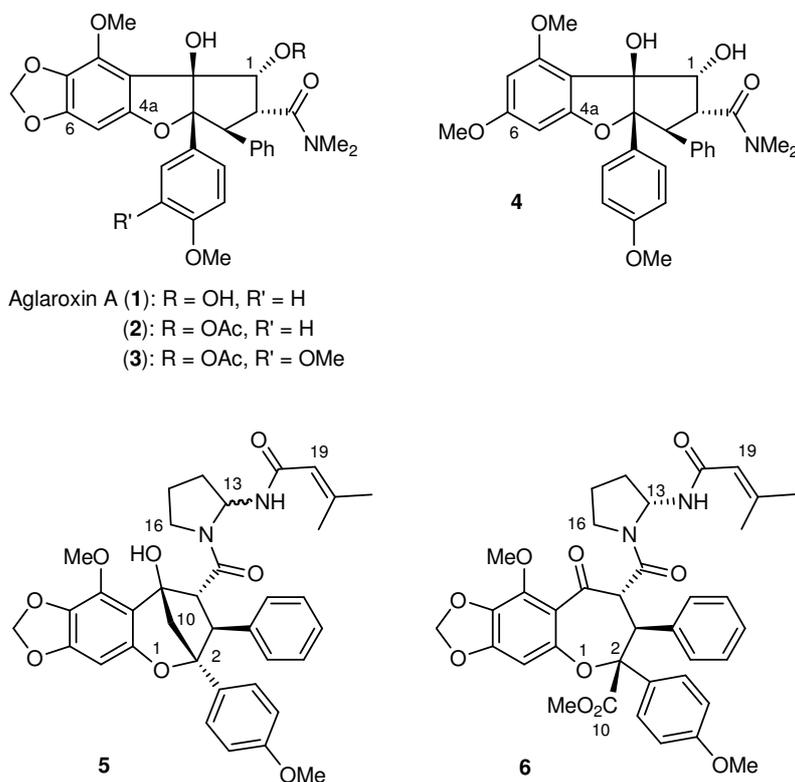


Abb. 2: Naturstoffe aus *Aglaia* sp..

Der mit dem Aglaroxin A (**1**) nahe verwandte Naturstoff Rocaglamid (**4**) ist schon mehrmals synthetisiert worden.^[22] Die vorliegenden Synthesen sind linear aufgebaut und der Weg zum Aufbau des Ringsystems ist lang und nicht besonders effizient. Die Schwierigkeit der Synthese liegt besonders in dem Aufbau des Cyclopentanrings, der sieben Substituenten besitzt, fünf Stereozentren aufweist und einen Aryl- und einen Phenylring trägt, die *cis*-ständig zueinander sind. Diese besondere Stellung macht die Synthese nochmals schwieriger, denn die ersten Synthesen gelangten stets zum *epi*-Analogon, das sich viel leichter realisieren lässt.^[23]

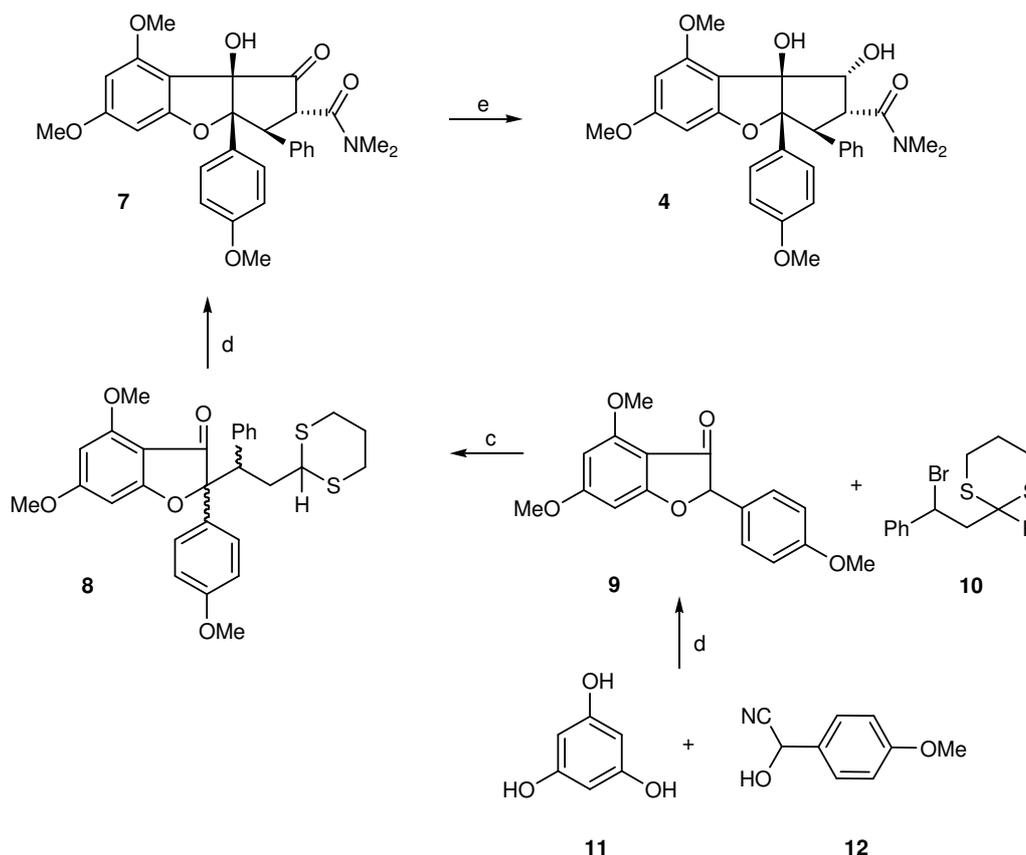


Abb. 3: Synthese von Rocaglamid (**4**) nach R. J. K. Taylor. a) $\text{HCl}_{(\text{g})}$, Et_2O ; b) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, dann $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, 50%, c) NaH , DMF/Benzol, 28-85%; d) HgCl_2 , MeCN, $\text{CaCO}_3_{(\text{aq})}$ oder PbO_2 , $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, $\text{THF}_{(\text{aq})}$, 37%; e) NaBH_4 , MeOH, 76%.

R. J. K. Taylor geht von dem bekannten Benzofuranon **9** aus, welches in einer Hoesch-Reaktion aus Phloroglucin (**11**) und Cyanhydrin **12** erhältlich ist. Das Thioacetal ist über eine Umpolung des entsprechenden Aldehyds zugänglich.^[24] Ein großes Manko dieses Bausteins: das Chlorid ist zu wenig reaktiv, das Bromid führt zu unerwünschtem Nebenprodukt und das tatsächlich einsatzfähige Iodid muß aufwändig und teuer mit Diphos-Iod-Addukt dargestellt werden. Es schließt sich daran eine Grotjahn-Andersen-Cyclisierung an, die zu **8** führt. Die Hydrolyse des Thioacetals erfolgt entweder mit Bleioxid oder Quecksilberchlorid, in beiden Fällen Methoden, die aufgrund der enormen Giftigkeit und der problematischen Entsorgung der Abfälle heutzutage nicht mehr angewandt werden sollten, zumal Alternativen dafür existieren.^[25] Nach der Cyclisierung zu **7** schließt sich Reduktion der Ketofunktionalität an, die zu Rocaglamid (**4**) führt.

In der letzten Synthese von Rocaglamid (**4**) aus 2006 von B. Gerard und J. A. Porco wird im Schlüsselschritt eine enantioselective Photocycloaddition eingesetzt; die Synthese selbst

kommt zwar mit weniger Reaktionsschritten als die bisherigen Darstellungen aus, weist aber eher unbefriedigende Ausbeuten und geringe Selektivitäten auf, zudem verläuft sie nicht enantioselektiv.^[26]

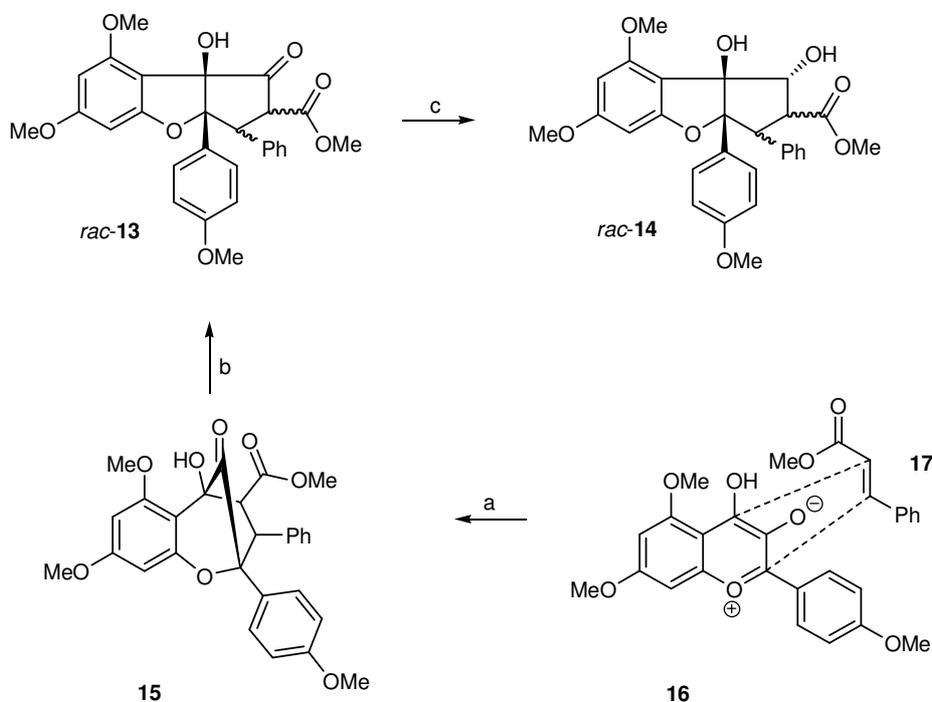


Abb. 4: Synthese von Rocaglamid (**4**) nach B. Gerard und J. A. Porco. a) TADDOL, DCM/Toluol, 58%, 25% *ee*; b) NaOMe, MeOH, 95%; c) Me₄NBH(OAc)₃, MeCN, 61%.

Das 3-Hydroxyflavonderivat **16** wird zusammen mit Zimtsäuremethylester (**17**) und TADDOL als chiraalem Liganden UV-Strahlung ausgesetzt und geht dabei eine [3+2]-Cycloaddition ein, die Aglaid **15** erzielt. Basische Umlagerung im Methanol führt zu Keton *rac*-**13**, von dem nach Reduktion Methyloccaglat (*rac*-**14**) erhalten wird. Auch in diesem Fall muss noch die Überführung des Esters in das Rocaglamid (**4**) erfolgen.

1.2 Die Chromene und verwandte Naturstoffe

Aus den nordostasiatischen Gegenden Russlands, der Mongolei, Japan und Nordchina kommt der kleine, halbimmergrüne Daurische Rhododendron. Er wächst an montanen, subalpinen Hängen und in den borealen Nadel- und Birkenwäldern. Aus seinen Blättern und der jungen Rinde lassen sich eine Vielzahl eng verwandter Naturstoffe aus der Klasse der Chromene und Chromane isolieren. Dabei bildet Chroman das Grundgerüst, an dem sich eine Seitenkette

befindet, die sich auf die Terpene Farnesal (Confluentin (**19**)) bzw. Citral (Canabichromen (**21**)) zurückführen lässt. Durch eine [2+2]-Cycloaddition wird die Seitenkette im Fall einiger Chromane Teil eines viergliedrigen Ringsystems.

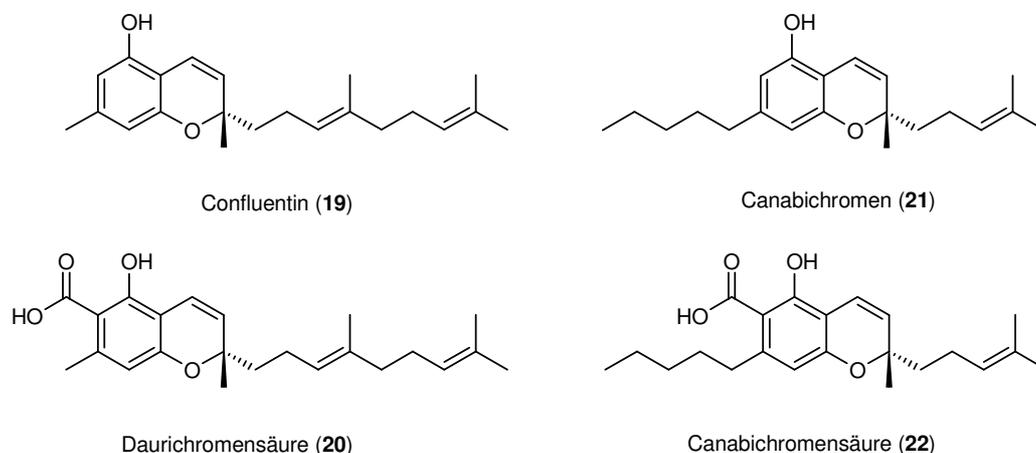


Abb.5: Chromene aus *Rhododendron dauricum*. (**19, 20**) und *Canabis sativa* (**21, 22**).

Das Confluentin (**19**) ist schon seit langem bekannt,^[27] es wurde zum ersten Mal aus Flechten isoliert und von W. Zopf beschrieben, wobei die Struktur von W. Brieger korrigiert wurde.^[28] Es ist der Inhaltsstoff, der wegen seiner Wirkung bei chronischer Bronchitis geschätzt wird und hat einen inhibitorischen Effekt auf die Histaminfreisetzung.

Ebenso interessant, aber wegen ihrer Wirkung gegen HIV bekannt, ist die Daurichromensäure (**20**), die mit einem EC_{50} 5.67 ng/mL und einem Therapeutischen Index (TI) von 3710 die im Moment potenteste Verbindung in diesem Bereich darstellt.^[29] Rhododaurichromensäure A (**23**) zeigt ebenfalls Wirkung gegen HI-Viren, jedoch ist sie bei weitem nicht so potent. Obwohl sich Rhododaurichromensäure B (**24**) nur in der Konfiguration des stereogenen Zentrums an C-12 von **20** unterscheidet, besitzt diese Verbindung keine vergleichbare biologische Aktivität.

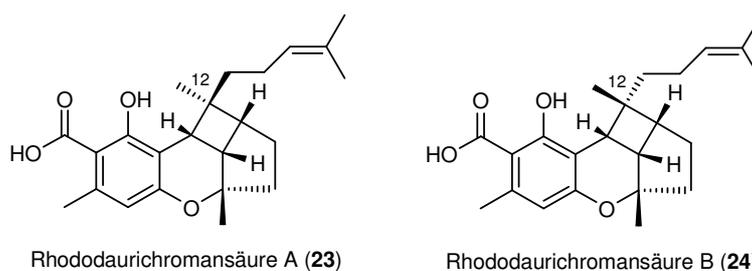


Abb. 6: Chromane aus *Rhododendron dauricum* (**19, 20**).

Eine kurze und interessante Totalsynthese der (\pm)-Daurichromensäure (**20**) und der beiden (\pm)-Rhododaurichromansäuren A und B (**23** und **24**) wurde von Z. Jin beschrieben (Abb. 8).^[30] Orcinol (**25**) wird in einer Vilsmeier-Haack-Formylierung mit POCl_3 und DMF zum Aldehyd **26** umgesetzt. In einer Pinnick-Reaktion wird die Aldehydfunktionalität oxidiert und man erhält das Benzoesäurederivat **27**. Beide Schritte verlaufen mit fast quantitativer Ausbeute. Die Carboxyfunktion wurde auf recht ungewöhnliche Weise mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol geschützt, da der Ethylester nur langsam hydrolysiert und sich das Molekül dabei leicht zersetzt. Die Schutzgruppe der Säure wurde mit TBAF in THF entfernt und Daurichromensäure (**20**) konnte als Gemisch der Enantiomere erhalten werden.

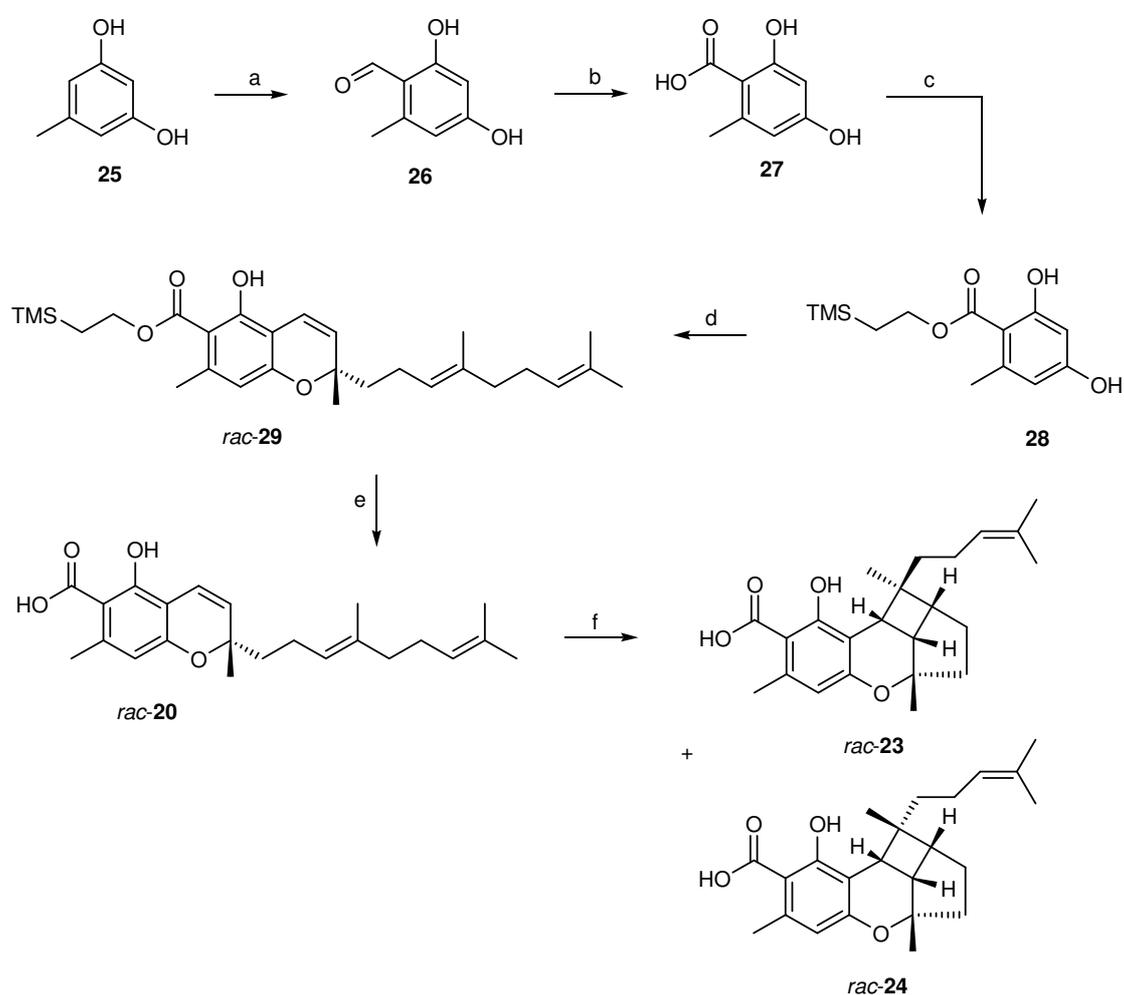


Abb. 7: Totalsynthese von (\pm)-Daurichromensäure (**20**) und (\pm)-Rhododaurichromansäure A und B (**23** und **24**) nach Z. Jin. a) POCl_3 , DMF, 98%; b) NaHPO_4 , NaClO_2 , 2-Methyl-2-buten, DMSO, 99%; c) TMS-ethanol, DEAD, PPH_3 , DCM, 90%; d) *trans,trans*-Farnesal, $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, EtOH, NEt_3 , Mikrowelle, TBAF, THF, 94%, hv, Hexan, 60%.

Es wurden verschiedene Methoden zur Cyclisierung untersucht; Calciumchlorid und Microwellenbestrahlung in basischer Lösung stellte sich dabei am effektivsten heraus. Einfaches Erhitzen im Druckkolben oder bei Umgebungsdruck reichte nur für einen Umsatz $\leq 15\%$ aus. Auf diese Weise konnte die Totalsynthese der (\pm)-Rhododaurichromansäuren A und B (**23** und **24**) abgeschlossen werden.

In Anlehnung an Arbeiten von L. F. Tietze zu Ethylendiamindiacetat-katalysierten Reaktionen zur Synthese von 2*H*-Pyranen stellte Y. R. Lee eine Totalsynthese von (\pm)-Confluentin (**19**) und (\pm)-Daurichromensäure (**20**) vor.^[31] Hier wird im Vergleich zu Z. Jin sogar ganz auf Schutzgruppenchemie verzichtet. (\pm)-Confluentin (**19**) ist in einem Syntheseschritt aus Orcinol (**25**) und *trans,trans*-Farnesal (**31**) in Gegenwart von 10 mol-% Ethylendiamindiacetat (EDDA) in Benzol mit guter Ausbeute zugänglich (Abb. 9). In der Synthese von (\pm)-Daurichromensäure (**20**) fällt der Schritt der Veresterung und der Verseifung des Esters weg.

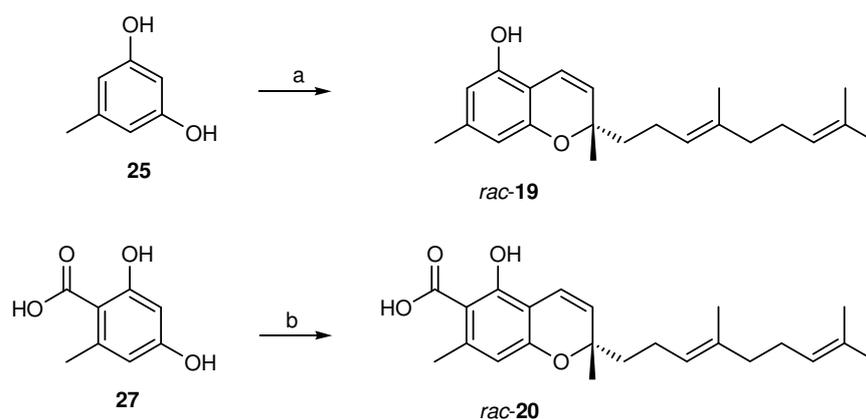


Abb. 8: Totalsynthese von (\pm)-Daurichromensäure (**20**) und (\pm)-Confluentin (**19**) nach Y. R. Lee. a) *trans,trans*-Farnesal, EDDA, Xylol, 65%; b) *trans,trans*-Farnesal, EDDA, Xylol, 59%.

In der neuesten Veröffentlichung zu diesem Thema stellen K. Liu und W. D. Woggon erstmals eine enantioselektive Totalsynthese vor.^[32] Entscheidender Schritt ist hier eine Domino-Aldol-oxa-Michael-Reaktion von *trans,trans*-Farnesal (**31**) und 2-Methoxy-4-methylsalicylaldehyd (**32**). Als chirales Auxilliar fungiert ein sterisch sehr anspruchsvolles Derivat von natürlichem (*S*)-Prolin (**30**). In dem Domino-Prozess reagieren diese Substrate zu Lactol **33**, das nach Oxidation mit PCC reaktiv geöffnet wird. Der sekundäre Alkohol wird allylgeschützt, der primäre als Silylether. Nach Entschützen des Primären wird dieser zum Aldehyd oxidiert und nach Decarbonylierung erhält man die Methylgruppe am stereogenen

Zentrum. Die Synthese ist nach Entschützen der Hydroxylfunktionen und Eliminierung der OH-Gruppe an 4-Position vollständig.

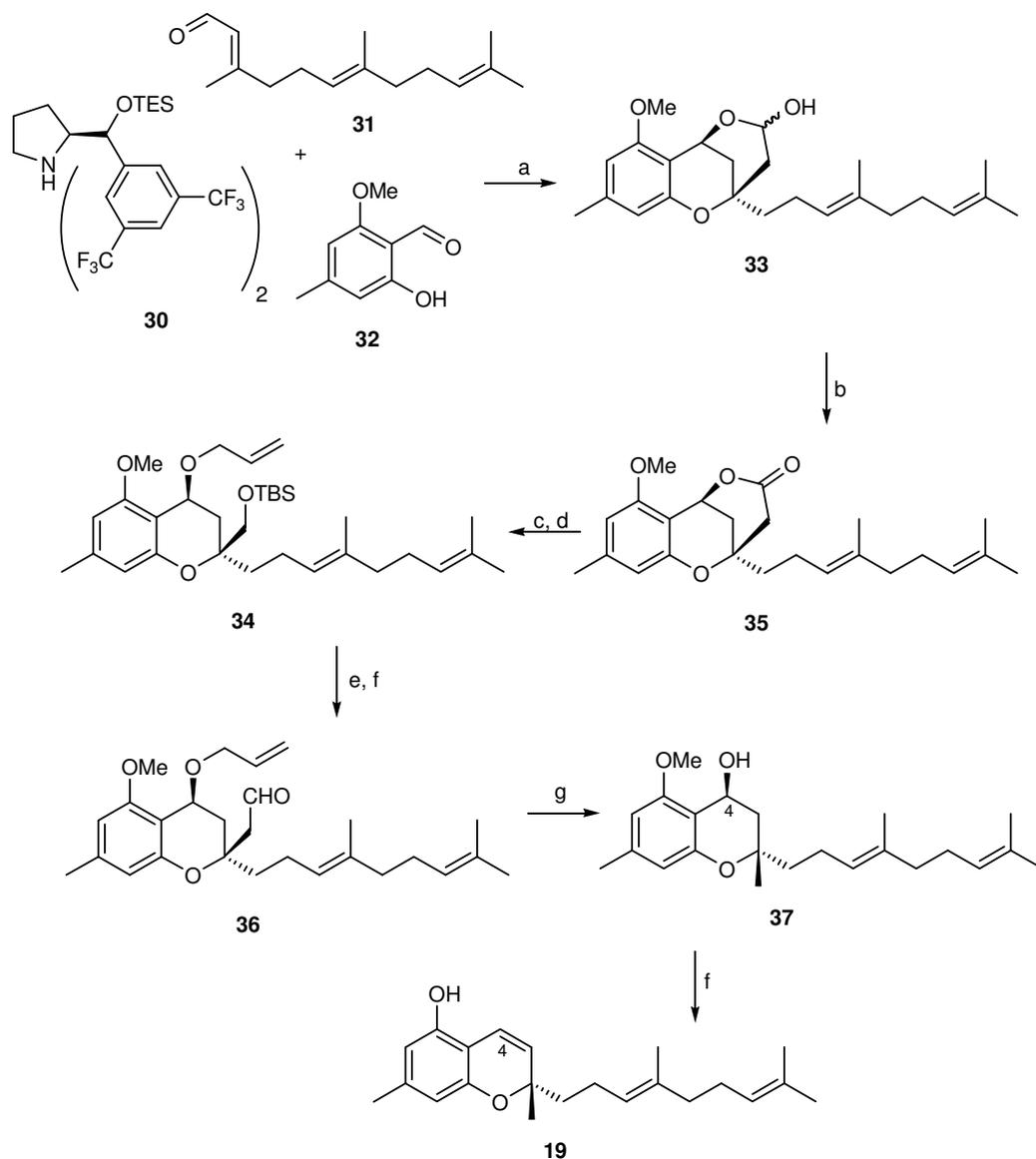


Abb. 9: Totalsynthese von Confluentin (**19**) nach K. Liu und W. D. Woggon. a) Benzoesäure, EDDA, Xylol, 63%; b) PCC, MS 4 Å DCM, 89%; c) LiAlH₄, THF, quant.; TBSCl, Imidazol, DMF, 85%; d) Allylbromid, NaH, THF, 97%, e) TBAF, THF, 97%; f) DMP, DCM, 87%; g) Rh(dppp)₂Cl, *p*-Cymol, 75%; dann Ni(dppp)Cl₂, DIBAL-H, Toluol 80%; h) PPh₂Li, THF, 80%; dann MsCl, NEt₃, KHMDS, THF, 50%.

Zwar wird das Prolinderivat **30** als Katalysator bezeichnet, die Beladung der Reaktion mit 30% ist jedoch eher als substöchiometrisch zu bezeichnen. Die Oxidation mit PCC ist umweltbelastend und krebserregend, eine Alternative wäre wünschenswert. Die absolute Konfiguration von Confluentin (**19**) wird mit *S* angegeben, in der Veröffentlichung wird aber auch darauf hingewiesen, dass es durch die Isolierung des Confluentins (**19**) mit Methanol als

Lösungsmittel zu einer Ringöffnung und daher zu einer Racemisierung kommen kann. F. Stecker stellt in seiner Dissertationsschrift^[33] eine Synthese für Confluentin (**19**) vor, die auf einer Domino-Wacker-Heck-Reaktion beruht. Auch sie geht von Orcinol (**25**) aus, welches derivatisiert wird und das Substrat für die Dominoreaktion bildet.

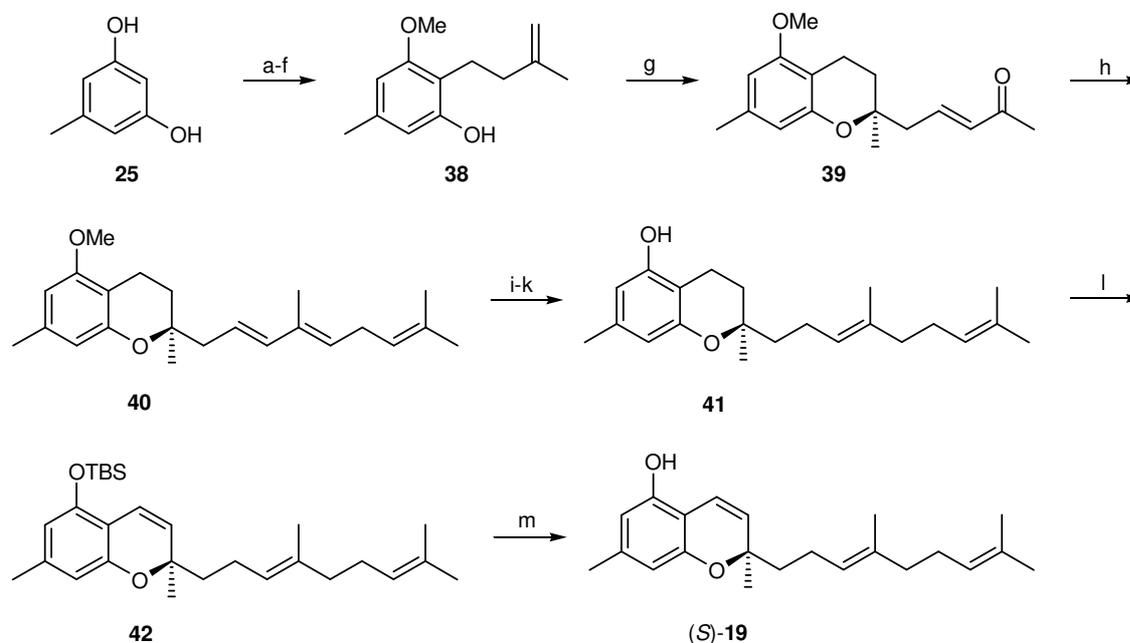


Abb. 10: Totalsynthese von Confluentin nach L. F. Tietze und F. Stecker. a) K_2CO_3 , Me_2SO_4 , Aceton, 94 %; b) $nBuLi$, THF, DMF, 82 %; c) Aceton, NaOH, 84 %; d) Pd/C, H_2 , EtOAc, 90 %; e) Zn, CH_2Br_2 , $TiCl_4$, THF, 79 %; f) NaSEt, DMF, 98%; g) 1-Buten-3-on, $Pd(TFA)_2$, *p*-Benzochinon, (*S,S*)-BOXAX, DCM, 48%; h) *t*-BuLi, 5-Brom-2-methyl-pent-2-en, Et_2O , 79 %; i) NEt_3 , MsCl, 68 %; j) Li, $NH_3(l)$, 92 %, k) NaSEt, DMF, 82 %, l) TBSCl, Imidazol, DMF, 92 %; m) DDQ, Toluol, 120°C, 68 %; n) TBAF, THF, 71 %.

Da die absolute Konfiguration von Confluentin (**19**), Daurichromen- (**20**) und Rhododaurichromansäure A (**23**) weiterhin noch nicht sicher bekannt ist, ergibt sich die Notwendigkeit einer enantioselektiven Totalsynthese basierend auf einfachen Mitteln und Molekülen, die möglichst den Zugang zu beiden Enantiomeren bietet. Daher findet ausgehend von der Arbeit von F. Stecker^[33] die Domino-Wacker-Carbonylierung Anwendung in der Synthese von Daurichromen- (**20**) und Rhododaurichromansäure A (**23**) im Zuge dieser Dissertation.

1.3 Die Biosynthese der Polyketide

Polyketide gehören zu einer sehr großen Familie von Naturstoffen, die sich in vier Klassen aufteilen lassen: Die Polyene, Polyether, Macrolide und Aromaten, wobei sich die aromatischen Polyketide und deren Synthese stark von denen der anderen Stoffgruppen unterscheiden. Die Polyketide sind Sekundärmetabolite und daher nicht essentiell für das Lebewesen, von dem sie produziert werden.

Um einen Biosyntheseweg aufzuklären, müssen Naturstoffe und Zwischenprodukte isoliert und identifiziert werden. Die Mikroorganismen oder Pflanzen werden dazu mechanisch aufgeschlossen und mit organischen Lösungsmitteln extrahiert. Durch chromatographische Trennung erhält man die Naturstoffe und Biosynthese-Zwischenprodukten in reiner Form. Eine Möglichkeit, um die Rolle der isolierten Verbindung in der Biosynthese aufzuklären, ist die Verfütterung markierter, kleiner Moleküle wie Essigsäure. Dazu wird in der Regel auf die ^{13}C -Isotopenmarkierung zurückgegriffen, da diese durch Intensitätszunahme und charakteristische Kopplungen des entsprechenden Signals in ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen leicht zu verfolgen ist.

Eine Andere Möglichkeit ist die Behandlung der Organismen mit Mutagenen. Dabei entstehen zufällig Mutationen an jeder Stelle im Genom. Findet eine Mutation auch in den Biosynthese-Genen statt, kann es so zur Inaktivierung eines entsprechenden biosynthetischen Enzyms kommen. Durch Screening können die nicht produzierenden Mutanten gefunden werden. Hierbei sind oftmals Mutanten erhältlich, bei denen der Einbau eines Stopcodons in die DNA-Sequenz zu einem Abbruch der Naturstoff-Biosynthese an vorgegebener Stelle führt. Dies hat häufig die gewünschte Akkumulation von frühen Intermediaten der Biosynthese zur Folge (Abb.11)

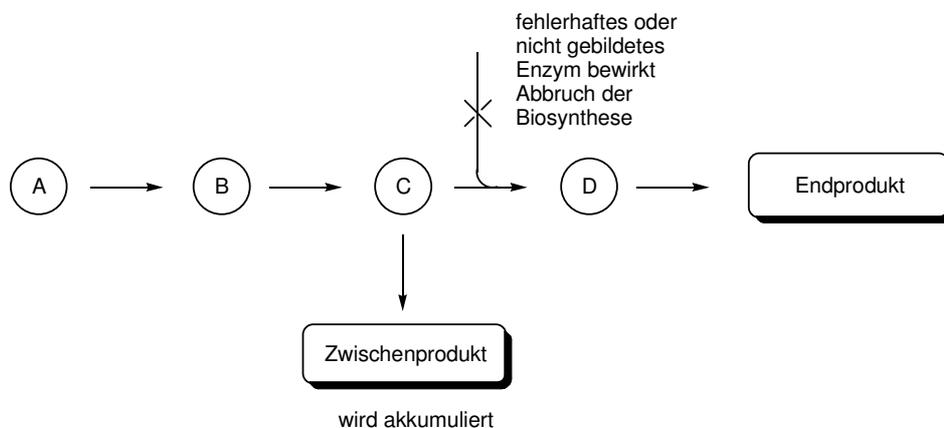


Abb. 11: Akkumulation eines Zwischenproduktes durch ein mutiertes Gen.

Mit den Methoden der molekularen Genetik ist es inzwischen möglich, die Funktion der Biosynthese-Gene durch Klonierung direkt zu bestimmen und die Gene anschließend in einen Wirt einzuschleusen. Zur Funktionsanalyse wird zunächst ein DNA-Segment eines produzierenden Stammes isoliert, von dem angenommen wird, dass es in einem Mutanten zur vollständigen Synthese führen könnte. Um nun zu untersuchen, ob die notwendigen Informationen zur Synthese einer bestimmten Substanz in diesem Segment enthalten sind, wird dieses mit Hilfe eines Plasmid-Vektors in einen nicht produzierenden Stamm eingeführt. Wenn dieser Stamm nun in der Lage ist, die gewünschte Substanz zu produzieren, ist die Funktion des DNA-Segmentes bewiesen. Durch anschließende DNA-Sequenzierung ist es möglich, alle Biosynthese-Gene offen zu legen und zu identifizieren.

Diese Methode kann man auch bei der Suche nach neuen, halbkünstlichen Naturstoffe einsetzen. Durch Kombination von Biosynthese-Genen zweier oder mehrerer Substanzen (z. B. eines Antibiotikums) ist es möglich, Hybrid-Verbindungen synthetisieren zu lassen, die gegebenenfalls eine verbesserte pharmakologische Wirkung besitzen.^[34]

Die Synthese von Polyketiden ist in den ersten Schritten allen Familien gemein und ähnelt der Biosynthese der Fettsäuren. Das Rückgrat des Polyketids wird durch die Kondensation kleiner Carbonsäurethioester mit 2-4 Kohlenstoffatomen aufgebaut, wobei dem Thioester der Essigsäure, Acetyl-CoA sicher die größte Bedeutung zukommt. Abweichend davon finden sich auch aromatische Säuren wie Zimtsäure oder langkettige Starter wie Capronsäure (Hexancarbonsäure). Während bei der Biosynthese der längeren Fettsäuren nach jedem Additionsschritt die verbleibende Funktionalität vollständig zu $-\text{CH}_2-$ reduziert wird, kann die β -Ketogruppe der wachsenden Kette nach jedem Additionsschritt so verbleiben und führt nach Zyklisierung zu aromatischen Polyketiden.

Macrolide, Polyene und Polyether entstehen bei der partiellen Reduktion der β -Ketogruppe. Die decarboxylative Kondensation wird prinzipiell von drei verschiedenen Enzymkomplexen, unterscheidbar durch Aufbau und Organisation, katalysiert. Die Typ I Polyketidsynthasen (Typ I PKS) sind multifunktionelle Enzyme mit verschiedenen Domänen individueller Aktivität, die sich sowohl in Bakterien, Pilzen und Pflanzen finden. Die Typ II PKS bestehen aus einem Enzymkomplex, dessen Untereinheiten in der Regel monofunktional sind. Sie kommen nur in Bakterien vor und sind hier für die Synthese aromatischer Polyketide zuständig.^[35] Die dritte Synthase, Typ III PKS, kommt in höheren Pflanzen vor.

Bei den PKSs handelt es sich um große multidomäne und multifunktionelle Enzymkomplexe. Sie brauchen nur ein einziges Startermolekül, denn die sich verlängernde Kette wird im Enzymkomplex weitergereicht. Dies bedeutet, dass von den energieaufwändig zu produzierenden Zwischenstufen keine große Konzentration vorliegen muss. Diese Arbeitsweise ist besonders ökonomisch und effizient. Der Multienzymkomplex einer Polyketidsynthase kann dabei die folgenden funktionellen Teilenzyme enthalten:

1. Transferasen (Acyltransferase AT, Malonyl-Acyltransferase MAT): mit der Funktion der Kettenverlängerung (PKS I, PKS II).
2. β -Ketoacylsynthasen (KS): zur Kondensation der Polyketid-Bausteine, z. B. Starter-Extender-Kondensation (PKS I, PKS II).
3. β -Ketoacylreduktasen (KR): NADPH-abhängiges Enzym, das die Ketogruppe im β -Keto-Thioester durch Reduktion in eine Alkoholfunktion umwandeln kann (PKS I). Je nach Spezifität des Enzyms kann die Alkoholfunktion eine *R*- oder *S*-Konfiguration aufweisen.
4. Dehydratase (DH): kann den β -Hydroxy-Thioester durch Eliminierung von Wasser in einen α,β -ungesättigten Thioester umwandeln (PKS I). Je nach Spezifität des Enzyms kann die Doppelbindung mit einer *E*- oder *Z*-Konfiguration entstehen.
5. Enoylreduktase (ER): NADPH-abhängiges Enzym, das in der Lage ist, die Doppelbindung zur einer vollständig gesättigten Gruppe zu reduzieren (PKS I und hauptsächlich Fettsäure-Biosynthese).
6. Thioesterase (TE): Ein Enzym, das die Hydrolyse von Thioestern katalysiert und somit zur Freisetzung des Polyketids führt (PKS I, PKS II).

Als Kettenstart dient der Typ II PKS, die für die Synthese aromatischer Polyketide zuständig ist, fast immer Acetyl-CoA, was zumindest bei *in vitro*-Kulturen auch durch die Decarboxylierung von Malonyl-CoA entstehen kann, wenn kein anderes Startmaterialvorhanden ist.^[36] Von *Streptomyces peucetius* ist bekannt, das für die Synthese auch Propionyl-CoA als Startsubstrat benutzt werden kann^[37], was im Gegensatz zur Elongation der Kette selten benutzt wird.

Nach der Synthese der Polyketidkette kann sie durch intramolekulare Aldolkondensation oder intramolekulare Claisen-artige Kondensation aromatisieren. Katalysiert wird die Reaktion durch Cyclasen und Aromatasen.

In der Abbildung 12 ist der Mechanismus schematisch dargestellt. Die Synthese eines Polyketids wird initiiert, indem eine Starter-Einheit, z. B. Acetat vom Coenzym-A-Komplex auf die Thiofunktionalität des Acetyl-Carrier-Protein (ACP) übertragen wird und im Anschluss daran von diesem auf die Thiolgruppe des Cysteins der β -Ketoacylsynthase. Danach wird eine Malonyl-Extendereinheit auf das Acyl-Carrier-Protein übertragen. Die Verknüpfung mit der Starter-Einheit erfolgt durch Kondensation und anschließende Decarboxylierung. Die Ketofunktion wird nun durch eine Domäne des Moduls gegebenenfalls reduziert bzw. anderweitig funktionalisiert. Anschließend erfolgt die Übertragung der Kette auf die β -Ketoacylsynthase des nächsten Moduls.

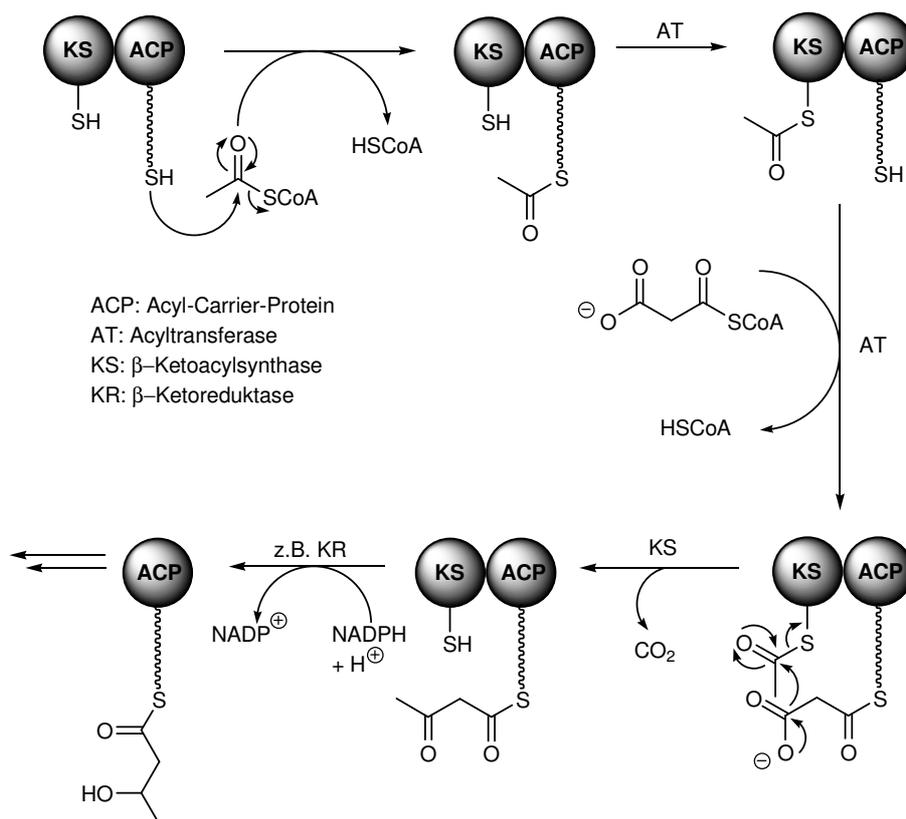


Abb. 12: Schematische Darstellung des Kettenaufbaus von Polyketiden.

Die Zyclisierung und Aromatisierung werden je nach Typ der Polyketidsynthese durch Domänen (Typ I) oder durch Teile des Multienzymkomplexes (Typ II) mit Cyclase- oder Aromataseaktivität und im Fall der PKS Typ III durch die β -Ketoacylsynthase selbst

gesteuert. Die zur Ketofunktionalität α -ständigen Protonen besitzen eine hohe CH-Acidität, daher kann der Ringschluss über eine intramolekulare Aldol-Kondensation als auch über eine Claisen-Kondensation erfolgen. In der Abbildung **13** ist zu sehen, wie die verschiedenen Wege der Kondensation zu unterschiedlichen Produkten führen. Die Produkte der Aldol-Kondensation ist Orsellin- (**43**) oder 6-Methylsalicylsäure (**46**), während die Claisen-Kondensation zu Acetylphloroglucin (**45**) führt. Hier schließen sich weitere Syntheseschritte zur Fertigstellung des Naturstoffs an.

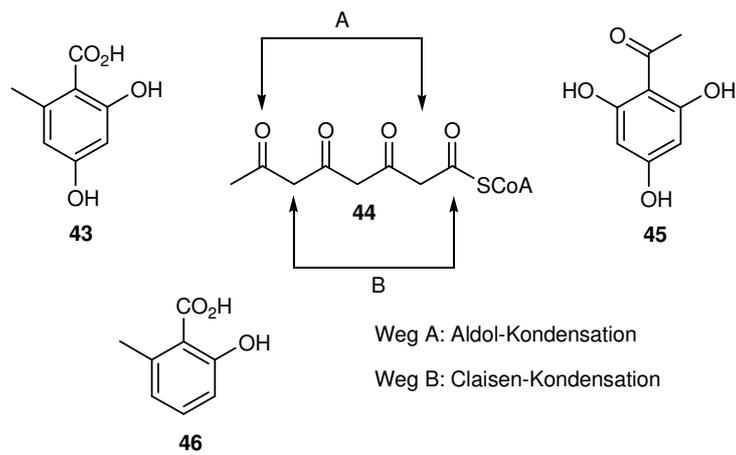


Abb. 13: Zyclisierung und Aromatisierung von kurzketigen Polyketiden.

1.4 Die Wacker-Oxidation

Anfang der 1960er Jahre wurde von der Wacker Chemie AG ein Verfahren entwickelt, das formal die Addition von Wasser an Doppelbindungen erlaubt. Bis vor kurzem war dies auch noch die gängigste Methode, Aldehyde, vornehmlich Acetaldehyd, herzustellen.^[38]

Es gibt ein einstufiges und ein zweistufiges Verfahren. Beim einstufigen Verfahren findet die Oxidation des Ethens und die Regeneration, also die Oxidation des Palladiumkatalysators, in einem Reaktionsgefäß statt. Die Oxidation erfolgt mit Sauerstoff, das Ethen muss für diese Variante sehr rein sein. Um die Gefahr der Explosion zu umgehen, wird mit einem Überschuss an Ethen gearbeitet. Ein Zyklus erzielt nur eine Ausbeute von 35% bezogen auf Ethen, das überschüssige Ethen kann aber der Reaktion erneut zugeführt werden.

Im zweistufigen Verfahren wird der Katalysator getrennt von der Reaktion aufgearbeitet, die Oxidation erfolgt in der Regel mit Luftsauerstoff. Der Energieverbrauch ist beim zweistufigen Verfahren deutlich höher, die Anforderungen an die Reinheit des Ethens sind geringer.^[39] In der Summe verliert aber dieses Verfahren und die Folgeprodukte davon (vor allem Essigsäure und Essigsäureanhydrid) an Bedeutung. Monsanto hat ein Verfahren entwickelt, in dem Methanol am Rhodium-Katalysator carbonyliert wird, der Anteil dieses Verfahrens an der Gesamtproduktionsmenge steigt, da es wesentlich günstiger ist.

Der Mechanismus der Wacker-Oxidation ist hinreichend gut theoretisch und experimentell untersucht worden, um heute als sicher zu gelten. Er ist jedoch abhängig von der Konzentration der Chloridionen und des Reoxidans CuCl_2 .^[40] In der Abbildung **14** ist ein Katalysezyklus dargestellt, der auf den Arbeiten von J. Oxgaard und W. A. Goddard beruht.^[41] In einer elektrophilen Aktivierung des Alkens durch Pd^{II} wird ein π -Komplex

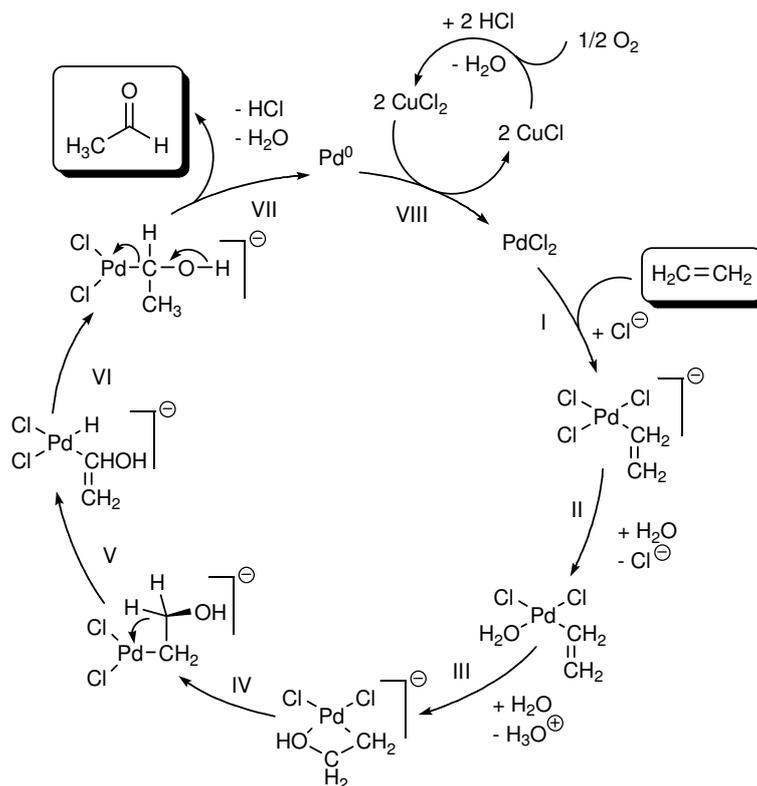


Abb. 14: Katalysezyklus der Wacker-Oxidation nach J. Oxgaard und W. A. Goddard

aus Ethen und der Palladium(II)spezies gebildet (I). Einer der Liganden, möglicherweise Chlorid, wird durch Wasser ausgetauscht, das in diesem Fall als Lösungsmittel dient (II). Der darauf folgende Schritt (III) ist eine intramolekulare Hydroxypalladierung des Ethens unter Ausbildung eines β -Hydroxyethylkomplexes. Das koordinierte Wasser wird dabei von einem Molekül Wasser der Umgebung deprotoniert. Nach Rotation um die C-C-Bindung (IV) und β -Hydrideliminierung (V) sowie einer Reinsertion des Vinylalkohols aus dem π -Komplex entsteht der α -Hydroxyethylkomplex. Im Fall einer niedrigen Chlorid- und CuCl₂-Konzentration ist die Reinsertion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Nach einer reduktiven Eliminierung (VII) liegt Pd⁰ und Acetaldehyd vor. Das Palladium wird mit CuCl₂ und Sauerstoff wieder zu aktivem Pd^{II} oxidiert (VIII). Als Nebenprodukt entstehen chlorierte Verbindungen, deren Konzentration aber dadurch deutlich verringert werden kann, indem als Oxidationsreagenz Molybdovanadophosphat-Heteropolyanionen verwendet werden, die ebenfalls durch Sauerstoff regeneriert werden können.

1.4.1 Anwendung der Wacker-Oxidation in der organischen Synthese

In der akademischen organischen Synthese findet die Wacker-Oxidation ebenfalls Anwendung. Terminale Alkene können mit dieser Methode in Methylketone überführt werden. Die Totalsynthese des Antibiotikums Platencin (**49**) von K. C. Nicolaou zeigt sehr schön, wie an der C-5-Position die Ketofunktionalität eingeführt wird. Der besseren Löslichkeit wegen wird in einem Gemisch aus DMF und etwas Wasser gearbeitet. Die Ausbeute von 50% ist akzeptabel, da es sich um einen der ersten Schritte einer konvergenten Synthese handelt.^[42]

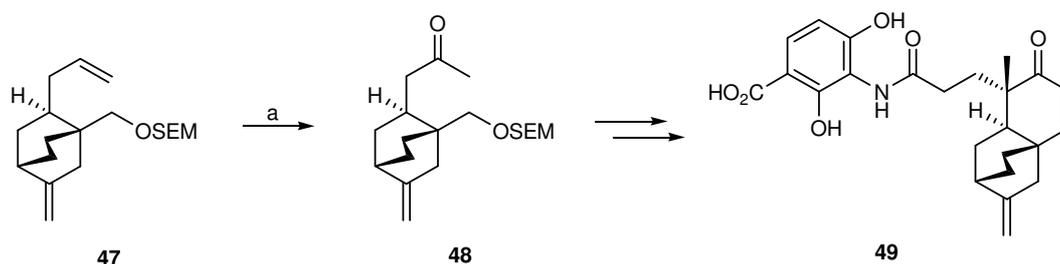


Abb. 16: Wacker-Oxidation zur Darstellung des Ketons **48** in der Totalsynthese von Platencin (**49**) nach K. C. Nicolaou. a) PdCl₂, CuCl, O₂, DMF/H₂O, 50%.

Desweiteren ist die Methode insbesondere für die Synthese von stickstoff- und sauerstoffhaltigen Heterocyclen interessant. Ein schönes Beispiel wurde von J. S. Yadav erst kürzlich publiziert. In der Synthese von (-)-Saliniketal (**52**) wird der Heterocyclus aus dem offenkettigen Alkohol **50** dargestellt.^[43]

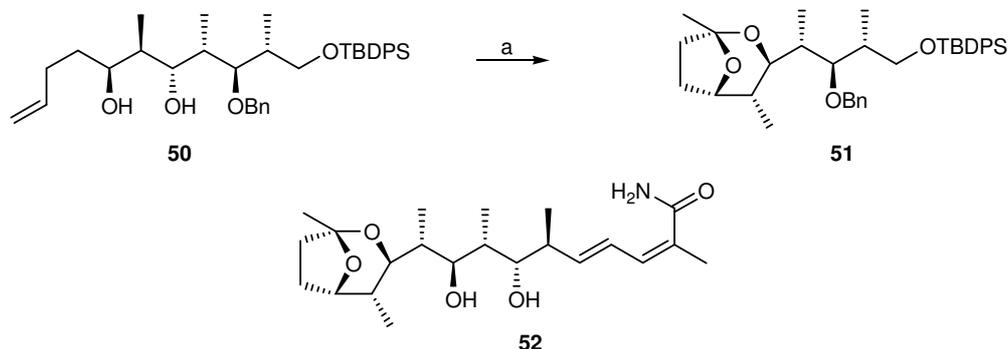


Abb. 17: Totalsynthese von (-)-Saliniketal (**52**) durch J. S. Yadav. a) PdCl₂, CuCl₂, O₂, THF, 90%.

Es wurden ganz klassische Wacker-Bedingungen eingesetzt, die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt und war nach 12 h beendet. Die Wacker-Oxidation wurde unter anderen deswegen gewählt, da sie wenige Probleme mit den Schutzgruppen bereitet.

Die Anwendung einer enantioselektiven intramolekularen Wacker-Oxidation zeigt H. Sasai^[44] in der Synthese von Furanen aus 2-Alkenyl-1,3-diketonen. Es wurden dabei verschiedene chirale Liganden auf ihre Verwendbarkeit hin untersucht, wobei der (*M,S,S*)-*i*Pr-SPRIX-Ligand (**53**) den besten Umsatz bei einem Enantiomerenüberschuss von 80% zeigte. Die zyklischen Furane wie **55** stellen interessante und wertvolle Synthone dar, die vielfältig verwendet werden können.

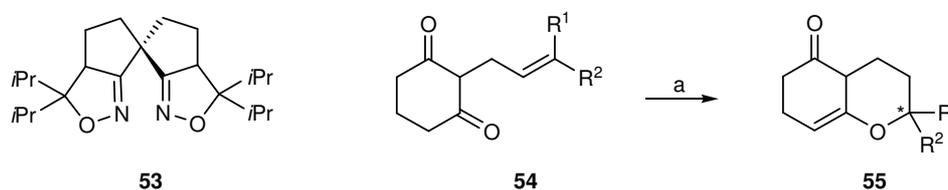


Abb. 18: Darstellung chiraler Furane mit Hilfe des (*M,S,S*)-*i*Pr-SPRIX-Ligand (**53**).

1.5 Die Heck-Reaktion

Während die Wacker-Oxidation unter der Verwendung von Pd(II) abläuft, wird die Heck-Reaktion durch eine Pd(0)-Spezies katalysiert. Bei ihr handelt es sich um eine Pd(0)-katalysierte Kreuzkupplung, die die direkte Olefinierung von Arylhalogeniden ermöglicht. Dabei wird ein Halogenid durch die entsprechende Alkenylgruppe ersetzt. Es können einfache Alkene, arylsubstituierte Alkene oder elektrophile Alkene wie Acrylester eingesetzt werden. Benannt ist die Reaktion nach dem amerikanischen Chemiker Richard F. Heck der für seine Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zusammen mit E. Negishi und A. Suzuki den Nobelpreis für Chemie 2010 erhielt.^[45]

Der Mechanismus der Heck-Reaktion ist durch intensive Forschungsarbeiten zur Substrat-, Regio- und Stereokontrolle heute sehr gut bekannt. Es ist aber noch nicht geklärt, welcher der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist.

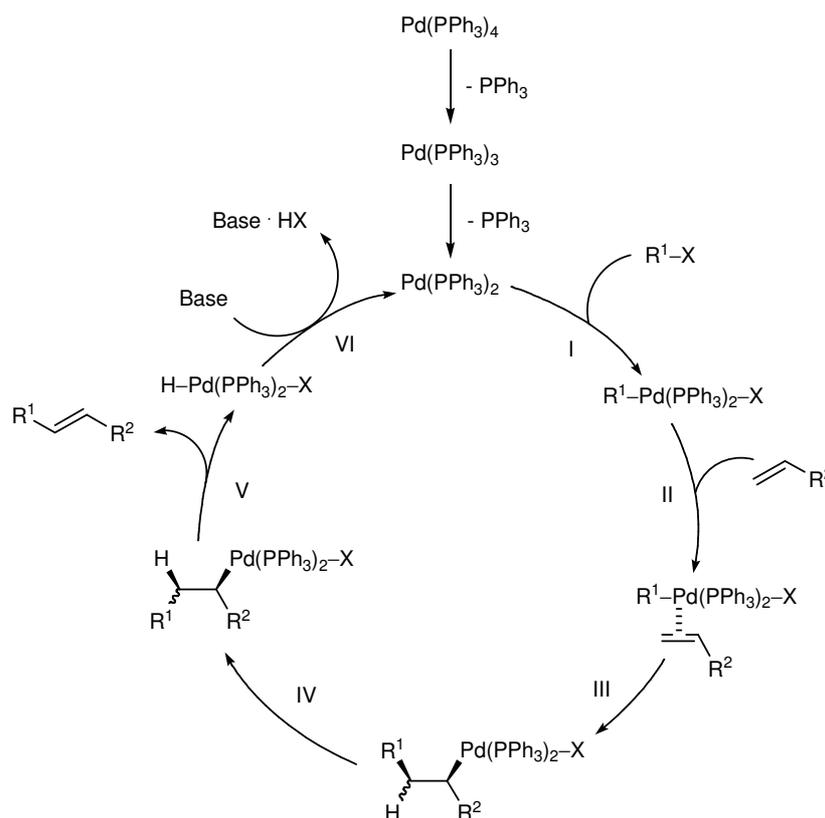


Abb. 19: Der Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

Als Katalysator wird z. B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ verwendet, aus dem durch Dissoziation von zwei PPh_3 ein ungesättigter 14-Valenzelektronen-Komplex, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, entsteht. Auch

Pd(II)-Verbindungen können eingesetzt werden, jedoch müssen sie *in situ* durch das Lösungsmittel, ein tertiäres Amin^[46], die Alkenylkomponente^[47] oder PR_3 ^[48] reduziert werden. Der Katalysezyklus beginnt mit dieser Pd(0)L₂-Spezies, an die ein Alkylhalogenid unter Ausbildung eines σ -Komplexes oxidativ addiert (I). An diesen Komplex koordiniert das Alken (II), und bildet einen Palladium- π -Komplex. Voraussetzung dafür ist eine freie Koordinationsstelle am Palladium, die durch die vorherige Dissoziation einer der Liganden entsteht. Nach Einnahme der *cis*-Anordnung von Alken und Alkylrests erfolgt die Insertion in die Pd-C-Bindung wiederum unter Bildung eines σ -Komplexes (III).

Das Kupplungsprodukt wird durch eine β -Hydrideliminierung freigesetzt, wofür eine *syn*-coplanare Anordnung von Palladium und β -ständigem Wasserstoffatom notwendig ist. Diese Anordnung wird durch eine Drehung um die C-C-Bindung erreicht und wird als innere Rotation bezeichnet (IV).

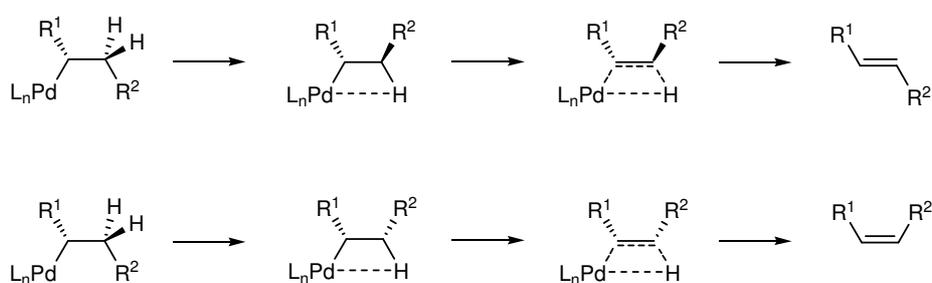


Abb. 20: Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung.

Aufgrund sterischer Wechselwirkungen entsteht dabei nach der β -Hydrid-Eliminierung bevorzugt das E-Isomer (V) (Abbildung x). Der abschließende Schritt des Katalysezyklus ist die reduktive Eliminierung (VI). Dabei wird die in der β -Hydrid-Eliminierung gebildete Hydrido-Palladium-Spezies durch eine Base deprotoniert und die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies regeneriert. Darüber hinaus verhindert die reduktive Eliminierung die Reinsertion des erhaltenen Alkens in die Pd-H-Bindung und unterdrückt somit die mögliche Bildung unerwünschter Doppelbindungs- und /oder Regioisomere.

1.5.1 Die Heck-Reaktion in der organischen Synthese

Gleich zwei Heck-Reaktionen wurden von L. F. Tietze und I. Krimmelbein^[49] in der enantioselektiven Synthese des Kontrazeptivums Desogestrel (**60**) eingesetzt. In einer ersten Heck-Reaktion wird Styrolerivat **56** mit dem Cyclohexen **57** umgesetzt, wobei hier die höhere Reaktivität der Vinyljodidgruppe ausgenutzt wird. In der darauf folgenden intramolekularen Heck-Reaktion von **58**, katalysiert durch den Hermann-Beller-Palladacyclus, reagiert das Bromid in einem Ringschluß zu dem Tetracyclus **59**.

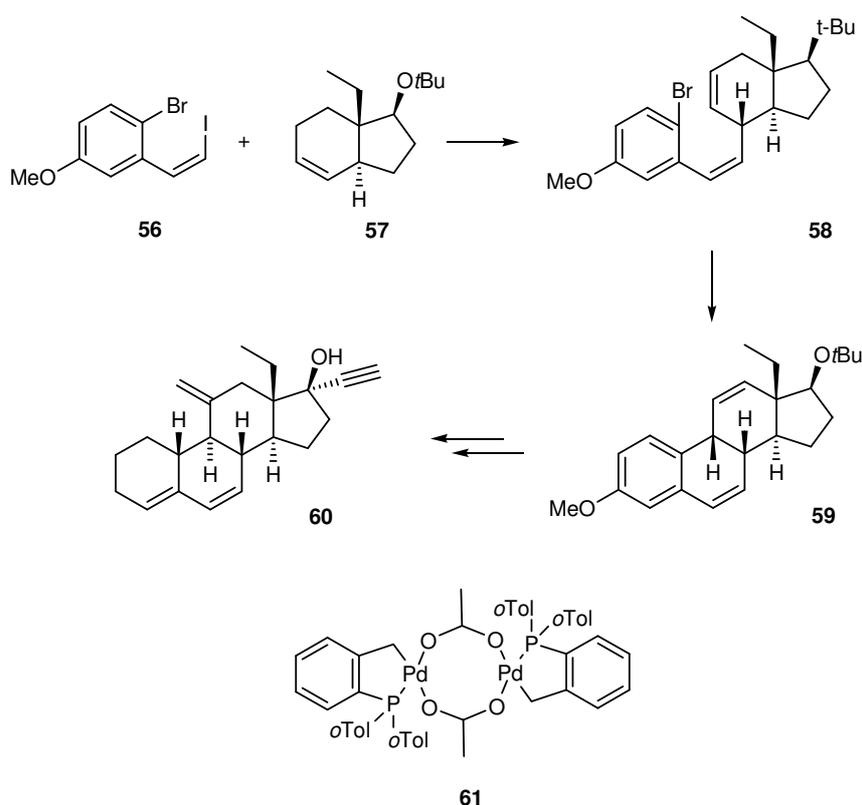


Abb. 21: Eine Doppelte Heck-Reaktion in der Synthese von Desogestrel (**60**) nach L. F. Tietze. a) Pd(OAc)₂, PPh₃, Ag₂CO₃, DMF, 56%; b) **61**, *n*-Bu₄NOAc, DMF/MeCN, H₂O, 94%.

Rhazinilam (**64**) ist ein aus *Rhazya stricta* gewonnener Naturstoff, der ähnliche anticancerogene Eigenschaften wie Tamoxifen aufweist. Z. Gu und A. Zakarian^[50] stellen dafür eine interessante enantioselektive Synthese vor, in der durch eine Heck-Reaktion im vorletzten Reaktionsschritt zwei der vier Ringe aufgebaut werden. Iodid **62** wird mit Pd(PPh₃)₄ in einer klassischen Heck-Reaktion zu Tetracyclus **63** umgesetzt. Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung erzielt exklusiv (–)-Rhazinilam (**64**).

1.6 Domino-Reaktionen in der organischen Chemie

Eine Domino-Reaktion ist nach L. F. Tietze ein Prozess, bei dem zwei oder mehr Bindungsknüpfungen unter ein und derselben Reaktionsbedingung, d. h. ohne zusätzliche Zugabe von Reagenzien oder Katalysatoren, geknüpft werden, wobei die jeweils nachfolgende Transformation an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt. Ziel ist es, komplexe Strukturen mit hoher Stereo- und Regioselektivität in möglichst wenigen Schritten aufzubauen. Zudem entfallen die Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte für die Intermediate. Es wird weniger Lösungsmittel gebraucht und die Menge des Abfalls wird deutlich reduziert.^[52]

Dabei ist nicht etwa der Mensch der Erfinder dieses Vorgangs, sondern wie schon so oft die Natur. In einem einzigen, von Enzymen katalysierten Schritt wird in der Biosynthese der Steroide aus (*S*)-2,3-Squalenoxid (**65**) durch die Knüpfung von vier Bindungen Lanosterol (**66**). Dabei entstehen selektiv sechs (!) stereogene Zentren auf einmal.^[53]

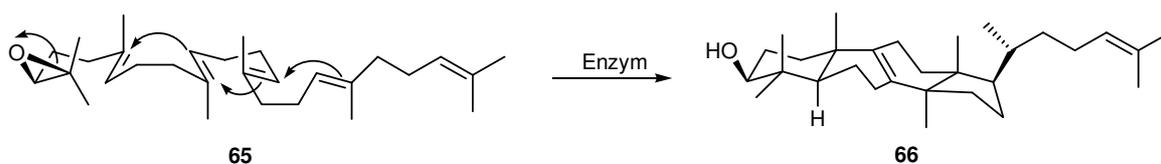


Abb. 23: Biosynthese von Lanosterol (**66**).

Ein seltenes Beispiel für drei Bindungsknüpfungen in einem Schritt zeigt die Synthese von Erythrina-Alkaloiden nach L. F. Tietze.^[54] Diese Naturstoffe haben ein breitgefächertes Wirkungsspektrum, das muskelrelaxierend, hypnotisierend oder ZNS-dämpfend sein kann.^[55]

Ein primäres Amin **68** wird mit Trimethylaluminium versetzt, wobei sich zuerst ein Komplex der beiden Substanzen bildet. Nach Zugabe des Enolacetats **67** bildet sich das Amid **69** als Zwischenstufe, das zum *N*-Acylammoniumion **70** zyklisiert. Daraufhin folgt der Angriff des Aromaten und der Spirozyklus des Erythrina-Grundgerüsts (**71**) schließt sich.

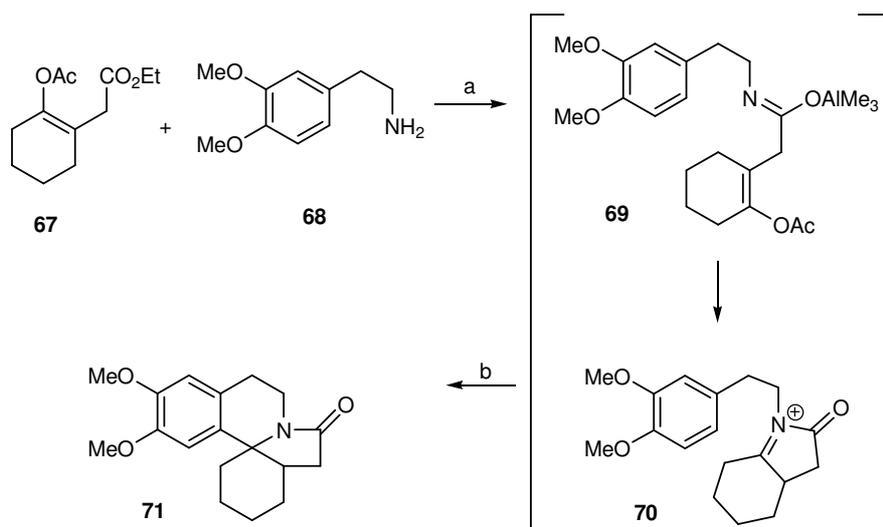


Abb. 24: Dreistufige Domino-Reaktion in der Synthese von Erythrina-Alkaloiden. a) AlMe_3 , Benzol; b) TfOH , 99%.

Ein ebenfalls sehr interessantes und aktuelles Beispiel für eine Dominoreaktion kommt von G. Lu, der in der Synthese von Oseltamivir (Tamiflu) (**76**) eine Domino-Nitro-Michael-Wittig-Horner-Reaktion zum Aufbau des sechsgliedrigen Rings einsetzt.^[56] Das Domino-Substrat **73** kann ausgehend von D-Diethyltartrat **72** dargestellt werden. Das Reaktionsprodukt **75** ist ein 3:2 Gemisch der beiden Diastereomere, wobei es sich bei (5*S*)-**75** um das gewünschte handelt. In drei weiteren Schritten erhält man Oseltamivir (**67**).

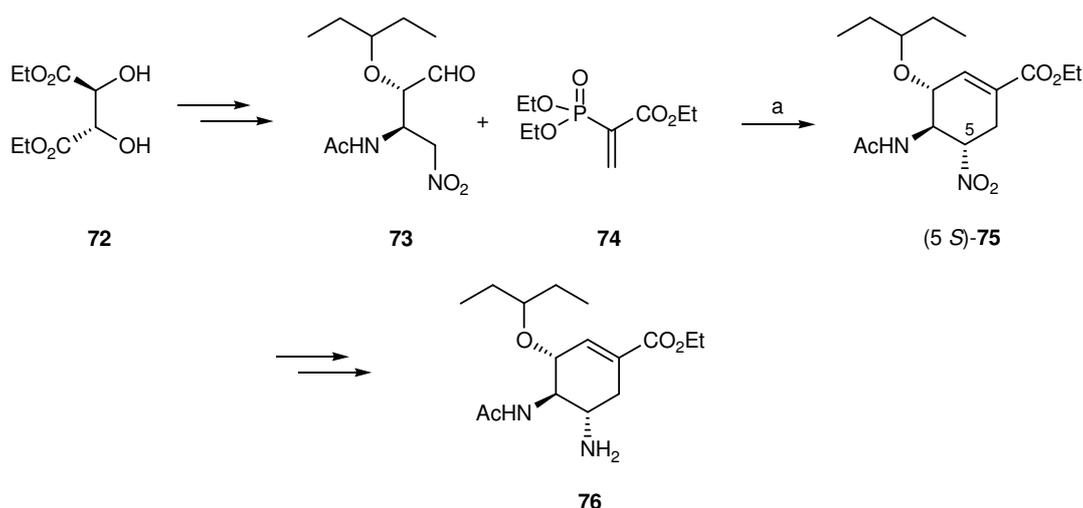


Abb. 25: Synthese von Oseltamivir (**76**) einschließlich einer Domino-Nitro-Michael-Wittig-Horner-Reaktion nach G. Lu. a) DBU, LiCl, MeCN, 61%.

2 Zielsetzung und Planung der Arbeit

2.1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit

Bisher ist die geförderte Menge Rohöl, mit Ausnahme der beiden großen Krisen, in jedem Jahr seit 1950 deutlich gestiegen^[57] und eine Knappheit ist noch nicht bemerkbar. Allein über den Preis ist zu spüren, das Erdöl eine endliche Ressource ist. Da aber die Chemische und pharmazeutische Industrie in hohem Maße abhängig von diesem Rohstoff ist, wird allein schon von dieser Seite vernünftig und nachhaltig reagiert werden müssen. Synthesen können effizienter gestaltet werden, wenn die einzelnen Reaktionsschritte nicht linear, sondern konvergent gestaltet werden und auf katalytische Prozesse zurückgegriffen wird. Die Domino-Reaktion bietet sich in diesem Fall besonders an. Ihre Stärke liegt darin, dass mehrere, auch verschiedene bindungsbildende Prozesse unter identischen Reaktionsbedingungen kombiniert werden können.

Im Arbeitskreis Tietze ist die Domino-Wacker-Heck-Reaktion entwickelt worden, diese Reaktion erfüllt die oben geforderten Bedingungen an die Nachhaltigkeit chemischer Synthesen und Zugang zur enantiomerenreinen Synthese von Aglaroxin A (**1**) bieten kann. Das große synthetische Potential ist bereits unter Beweis gestellt worden.^[58]

Aglaroxin A (**1**) und Rocaglamid (**4**) sind als anticancerogene Naturstoffe längst von Interesse für die pharmazeutische, chemische und biologische Forschung.^[59] Umso interessanter ist es, dass für die Rocaglamide bislang nur wenige Synthesen existieren^{[60],[61]} und nur eine einzige bekannt ist, bei der der Trizyklus diastereomerenrein aufgebaut wurde.^[24] Die Autoren R. J. K. Taylor *et al.* machen allerdings keine Aussage darüber, wie hoch der Überschuss des gewünschten Diastereomers gegenüber dem anderen ist.

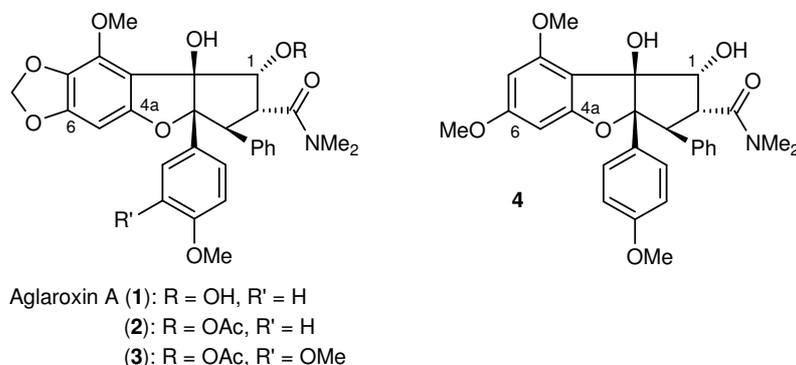


Abb. 26: Die Aglaroxine (**1-3**) und Rocaglamid (**4**) aus *Aglaiia sp.*.

Ebenso interessant ist die Daurichromensäure (**20**), die eine Wirkung gegen HIV zeigt und die mit einem EC_{50} 5.67 ng/mL und einem Therapeutischen Index (TI) von 3710 die im Moment potenteste Verbindung in diesem Bereich darstellt.^[62] Ausgehend von Arbeiten, die F. Stecker im Arbeitskreis Tietze durchführte^[63] findet die Domino-Wacker-Carbonylierung Anwendung in der Synthese von Daurichchromen- (**20**) und Rhododaurichromensäure A (**23**). Dabei ist die absolute Konfiguration des Confluentins (**19**), der Daurichromensäure (**20**) und der Rhododaurichromensäure A (**23**) weiterhin nicht gesichert und muss in Zukunft aufgeklärt werden.

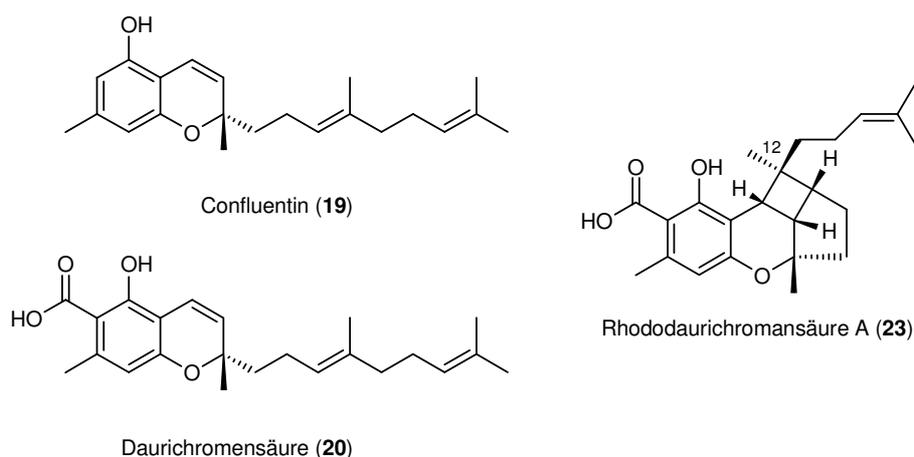


Abb. 27: Naturstoffe aus *Rhododendron dauricum*.

2.2 Zielsetzung

Im Arbeitskreis Tietze sind bereits durch die Dissertationen von J. Zinngrebe, F. Stecker, D. Spiegel und C. Raith die Domino-Wacker-Carbonylierung und die Domino-Wacker-Heck-Reaktion gut untersucht und ihr großes synthetisches Potential aufgezeigt worden.^[64]

Die Domino-Wacker-Heck-Reaktion ist besonders geeignet für den Aufbau des trizyklischen Grundgerüsts von Aglaroxin A (**1**). Hierfür sollte zunächst ein vereinfachtes Domino-Substrat synthetisiert werden, um nicht nur den Zugang zu Aglaroxin, sondern generell einen zu dem Grundgerüst aller Rocaglamide (**1a**) zu bekommen. Die korrekte Stereochemie an C-3a wird durch einen chiralen Liganden, das (*S,S*)-Benzyl-BOXAX (**152**) realisiert. Daher sollte dieser Ligand in Anlehnung an A. I. Meyers^[65] nach der im Arbeitskreis verbesserten Vorschrift dargestellt werden.

Daneben sollte das aromatische Kernstück des Aglaroxins A (**1**) synthetisiert werden, um eine Möglichkeit zu haben, dieses hochsubstituierte Phenolderivat zu erhalten. Die Synthese sollte dabei von dem einfach zugänglichen Startmaterial Vanillin (**98**) ausgehen.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Aufgaben:

Untersuchungen zur Synthese von Aglaroxin A (**1**):

1. Darstellung eines vereinfachten Substrat für die Domino-Reaktion für die Synthese von Rocaglamiden.
2. Synthese eines Substrats für die Domino-Reaktion für die Synthese von
3. Aglaroxin A (**1**).
4. Darstellung des fünffach substituierten aromatischen Kerns, Aldehyd **103**.

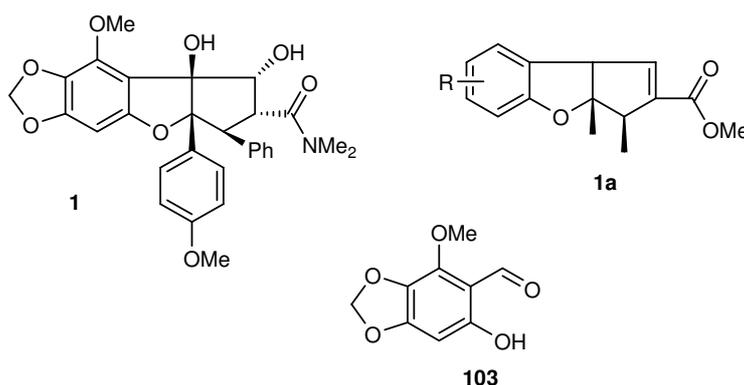


Abb. 28: Zielmoleküle des ersten Teils der Dissertation.

Die Domino-Wacker-Carbonylierung besticht durch den eleganten und schlichten Zugang den sie zu Chromanen wie z. B. Vitamin E eröffnet. In diesem Fall sollte sie zur verkürzten Synthese von Confluentin sowie zur Darstellung von Daurichromen und Rhododaurichromansäure eingesetzt werden. Der (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Ligand (**152**) sollte für diese asymmetrischen, Pd(II)-katalysierten Domino-Reaktion synthetisiert werden.

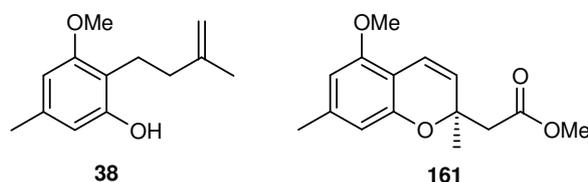


Abb. 29: Zwischenprodukte in der Synthese von Chromanen

Untersuchungen zur Synthese von Chromanen:

5. Entwicklung eines verkürzten Zugangs zu Confluentin (**19**).
6. Synthese von Substraten für die Domino-Reaktion für die Synthese von Daurichromen- (**20**) und Rhododaurichromansäure (**23**).
7. Durchführung geeigneter Funktionalisierungsreaktionen an dem offenkettigen Domino-Substrat (**38**) und dem Domino-Produkt (**161**).
8. Darstellung des Substrat für die Domino-Reaktion über eine Diels-Alder-Reaktion.

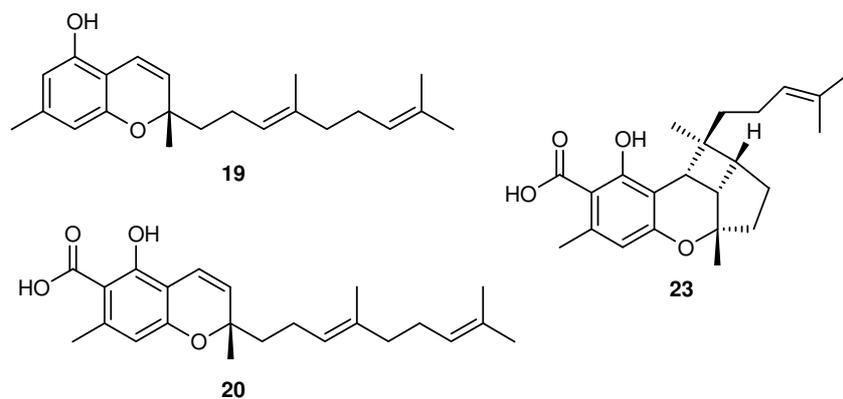


Abb. 30: Zielmoleküle des zweiten Teils der Dissertation.

2.3 Planung der Arbeit

2.3.1 Allgemeine retrosynthetische Analyse von Aglaroxin

Als Schlüsselschritt in der Synthese von Aglaroxin A (**1**) fungiert die Domino-Wacker-Heck-Reaktion. Die Diskonnektionen sind dahingehend gewählt, dass die Domino-Reaktion weitmöglichst effizient als Schlüsselschritt genutzt werden kann. In einer Reaktion wird der Furan- und der Cyclopentanring geschlossen und das Stereozentrum an C-3a aufgebaut. Die Retrosynthese-Schnitte werden in der Abbildung **31** gezeigt.

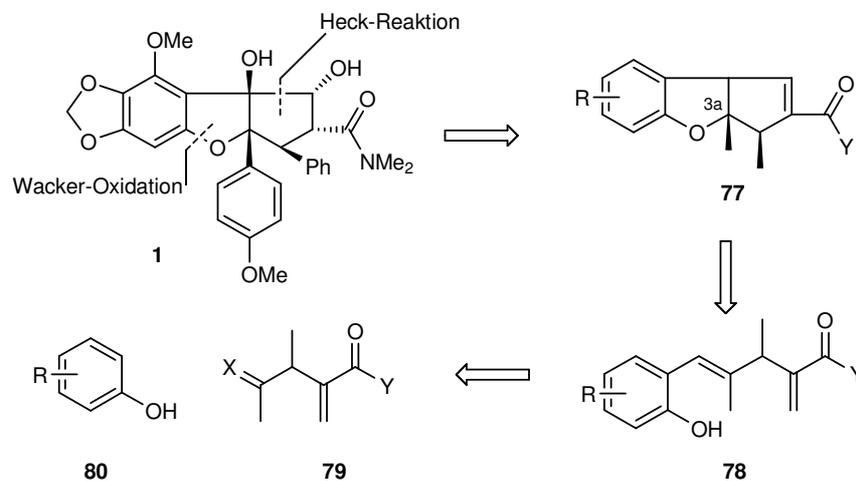


Abb. 31: Retrosyntheschema des Rocaglamid-Grundgerüsts und Aglaroxin A (**1**).

In der Synthese des Rocaglamid-Grundgerüsts (**77**) und Aglaroxin A (**1**) können ein substituiertes Phenol **80** und der Ester **79** verwendet werden. Die Verknüpfung der beiden Fragmente erfolgt in *ortho*-Position zur OH-Funktionalität des Phenols **80** und führt zum Vorläufer **78**, der in der Domino-Reaktion zu **77** reagiert. Die Einführung der verschiedenen funktionellen Gruppen, die hier nicht ausführlich beschrieben werden, muss speziell und im Detail erfolgen.

2.3.2 Allgemeine retrosynthetische Analyse der Chromene

In der Synthese der Chromene findet eine Domino-Wacker-Carbonylierung Anwendung. Die Chromene können in das Dominoprodukt **82** und den Seitenkettenteil **83** zerlegt werden. Das Substrat für die Domino-Reaktion **84** ergibt sich aus der Verknüpfung von Orcinolderivat (**86**) und dem Homoallylfragment **85**.

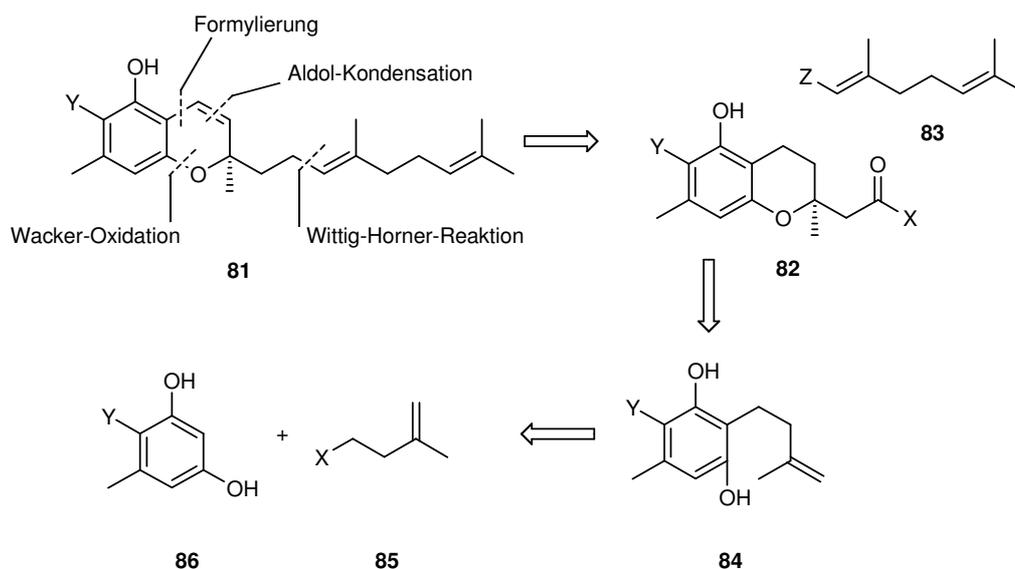


Abb. 32: Retrosyntheschema der Chromene.

Eine Alternative zum klassischen, im Arbeitskreis Tietze entwickelten Ansatz, ist die Darstellung des Substrats mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion. Das Dien **91** enthält mit Q eine maskierte Carboxylfunktion und eine Abgangsgruppe A, die für die Eliminierung und damit die Aromatisierung des Rings notwendig ist.

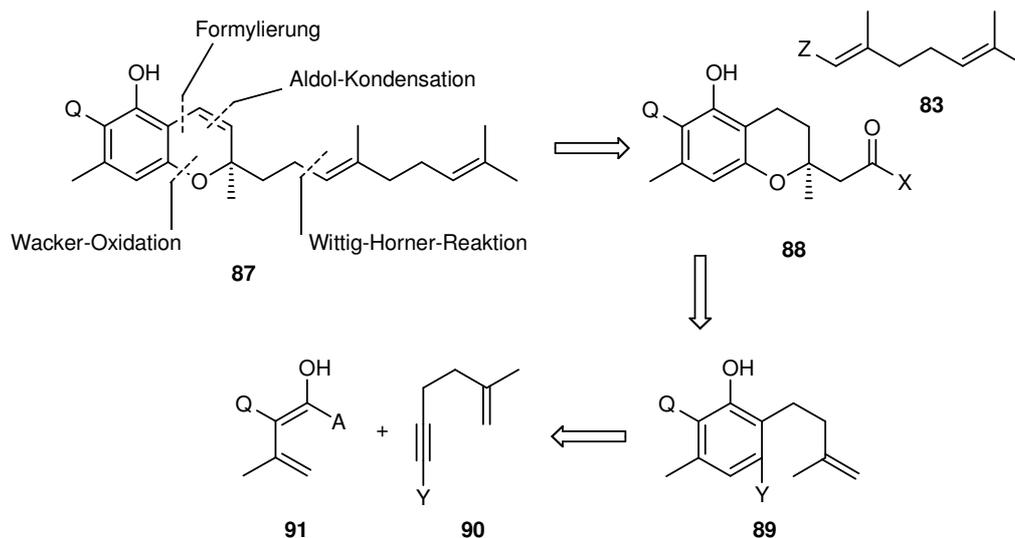


Abb. 33: Retrosyntheseschema unter Berücksichtigung deiner Diels-Alder Reaktion.

Das acetylenische Dienophil **90** ist für die Aromatisierung notwendig und führt die homoallylische Seitenkette ein. Y steht für eine maskierte Hydroxyfunktion, die zum Beispiel als Dimethylphenylsilyl in der weiteren Synthese in einer Tamao-Flemming-Oxidation umgewandelt werden sollte.

3 Darstellung der Ergebnisse

3.1 Darstellung der Ergebnisse zur Synthese von Aglaroxin

Der Totalsynthese von Aglaroxin A (**1**) wurde sich auf zwei Wegen genähert. Zunächst war es das Ziel, ein vereinfachtes, vor allem am aromatischen Kernstück weniger stark substituiertes Modell-Molekül als Startmaterial für die Domino-Reaktion darzustellen. Nachdem ein Vorgehen angelehnt an die Arbeiten Buchwalds^[66] nicht zu einem gewünschten Prekursor für die Domino-Wacker-Heck-Reaktion führte, sollte dieser ausgehend von Vanillin (**98**) erhalten werden.

3.1.1 Synthese des aromatischen Aldehyds **4** nach Buchwald

Während einige Funktionalitäten wie -Br oder -NO₂ an Aromaten verhältnismäßig leicht einzuführen sind, ist es schwierig, eine Syntheseäquivalent für -OH zu finden. Am erfolgreichsten wird in der Literatur die Phenolverkochung eines Diazoniumsalzes beschrieben^[67], für die als Ausgangsfunktionalität aber eine Amino- bzw. Nitrofunktion notwendig ist. Damit verändert sich die Fragestellung hin zur Einführung einer Nitrofunktion, was aber die Synthese erheblich verlängert.

Buchwald stellt in seinen Arbeiten eine neue Art der Synthese für Phenole oder methoxysubstituierte Aromaten vor. Dabei wird in einer Palladium(0)-katalysierten Reaktion Brom mit einer Hydroxylgruppe substituiert. Als Katalysator findet analog zu der Buchwald-Hartwig-Aminierung^[68] Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) Verwendung. Angelehnt an diese Arbeiten wurde 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**92**) selektiv an Position 5 bromiert^[69] und die phenolischen OH-Gruppen mit CH₂BrCl umgesetzt. Der Aldehyd **94** wurde mit Borsäure und H₂O₂ oxidiert. Bei dieser Bayer-Villiger-artigen Reaktion reagiert der Aldehyd zu dem entsprechenden Ameisensäureester, der bei der Aufarbeitung hydrolysiert wird und das Phenol ergibt. Nachfolgend wurde die Hydroxylgruppe mit Dimethylsulfat geschützt und der Aromat **96** in einer Buchwald-Hydroxylierung eingesetzt.

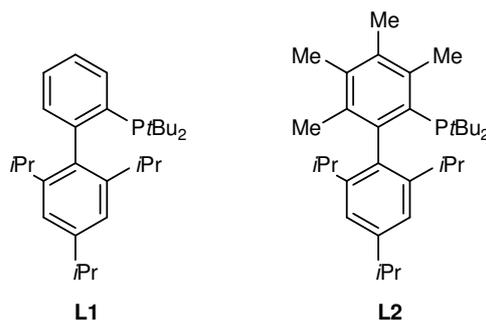


Abb. 34: Phosphanliganden für die Buchwald-Hydroxylierung.

Tabelle 1: Die Bedingungen der Buchwald-Hydroxylierung.

Aromat	Bedingungen	Ergebnis
1 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 1 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 6 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, Rückfluss, 16 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
2 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 2 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 6 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, Rückfluss, 13 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
3 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 1 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 6 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, Rückfluss, 13 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
4 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 2 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 4 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, Rückfluss, 17 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
5 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 2 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 4 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, im Druckkolben bei 105 °C, 12 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
5 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 2 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 6 Äq. KOH, Dioxan/H ₂ O 1:2, im Druckkolben bei 105 °C, 10 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch
6 96	5 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8 mol% L 2 , 10 mol% NEt ₃ BnBr, 6 Äq. KOH, MeOH, im Druckkolben bei 105 °C, 18 h, dann MeI	nicht identifizierbares Produktgemisch

Der Aromat **96** zeigte sich unter Literaturbedingungen und unter leicht abgewandelten Bedingungen als reaktiv, es wurde jedoch ein Produktgemisch erhalten, dass neben dem gewünschten Produkt **97** eine Vielzahl an Verbindungen mit sehr ähnlichen R_f -Werten enthielt, sodass **97** in der Mischung nicht zweifelsfrei identifiziert werden konnte. Eine weitere Reinigung war durch Chromatographie oder Kristallisation nicht möglich. Dioxan für die Einträge 3 und 4 zuvor vom Stabilisator befreit.^[70] Abweichende Reaktionsbedingungen, wie etwa die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel gemäß einer Arbeit von Sommer (Tabelle 1, Eintrag 6)^[71], brachten keine Verbesserung.

In der von Buchwald veröffentlichten Schrift^[72] auch wurden auch elektronenreiche methoxysubstituierte Aromaten verwendet, der größte Teil der darin untersuchten Substrate ist aber bromiert oder chloriert und daher elektronenarm im Vergleich zu dem hier verwendeten Aromaten **96**. Es kann daher gemutmaßt werden, dass **97** zu elektronenreich für eine glatte Transformation ist und daher Nebenreaktionen auftraten. Dies lässt jedoch außer acht, dass Systeme mit einer Dioxymethylenbrücke als weniger elektronenreich beschrieben worden sind, als man zunächst annehmen könnte. Schließlich gilt die Überlappung der Orbitale an den Sauerstoffatomen mit dem π -System des Aromaten durch eine Verdrillung, verursacht durch die Starrheit des Systems, als sehr gering.

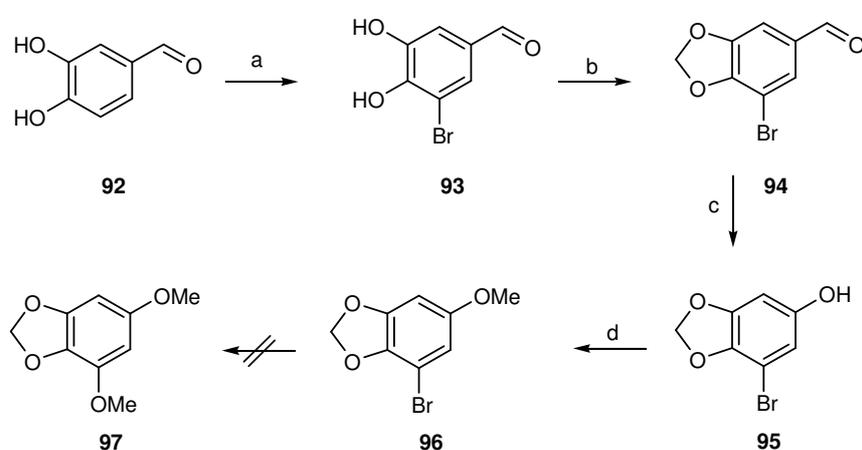


Abb. 35: Darstellung nach Buchwald. a) 1.00 Äq. Brom, 1.50 Äq. NaOAc, AcOH, 61%; b) 1.50 Äq. Cs_2CO_3 , 1.50 Äq. CH_2BrCl , MeCN, 73%; c) 5.00 Äq. H_3BO_3 , 2.20 Äq. H_2O_2 , MeOH/ H^+ , 88%; d) 5.00 Äq. K_2CO_3 , 2.50 Äq. Me_2SO_4 , Aceton, 91%.

3.1.2 Synthese des aromatischen Aldehyds **4** ausgehend von Vanillin (**98**)

Nach diesen ersten Ergebnissen wurde eine Synthesestrategie auf der Basis von Vanillin (**98**) entwickelt. Dazu wurde Vanillin (**98**) zunächst in Eisessig bromiert und das Bromatom dann in einer aromatischen *ipso*-Substitution durch OH ersetzt. Obwohl diese Reaktion in stark basischer, wässriger NaOH-Lösung unter dem katalytischen Einfluss von Kupferpulver verläuft^[73], konnten mögliche Cannizzaro-Produkte nicht nachgewiesen werden. Die Ausbeute der Reaktion lag bei hervorragenden 90%. Das Rohprodukt dieser Reaktion, Dihydroxyaldehyd **100** ist zwar schwärzlich gefärbt, zeigte aber im ¹H-NMR kaum Spuren von anderen Verbindungen. Da die säulenchromatographische Reinigung sowohl an aktivem als auch an deaktiviertem Kieselgel zu Zersetzung führte, wurde die anschließende Reaktion ohne Ausbeuteverluste mit dem Rohprodukt **100** durchgeführt. Als Base für die Einführung der Dioxymethylenbrücke eignete sich besonders Cäsiumcarbonat^[74], da bei Einsatz von preiswetterem Kaliumcarbonat der Umsatz nicht vollständig war.

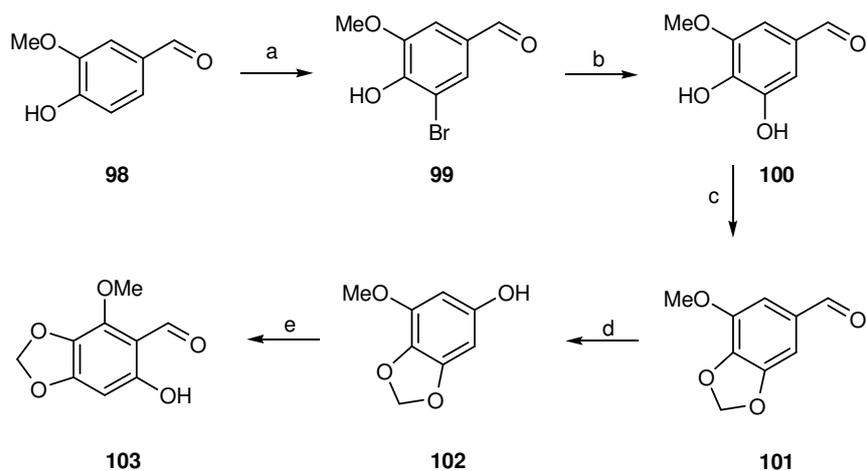


Abb. 36: Synthese von **103** ausgehend von Vanillin (**98**). a) 1.00 Äq. Brom, AcOH, 84%; b) 10.0 Äq. NaOH, 5mol% Cu, 0.10 Äq. Na₂HPO₄, H₂O, 90%; c) 1.50 Äq. Cs₂CO₃, 1.50 Äq. CH₂BrCl, DMF, 80%; d) 1.30 Äq. H₂O₂, MeOH/H⁺, 98%; e) 1.50 Äq. Zn(CN)₂, 0.75 Äq. ZnCl₂, cat. NaCl, HCl, Et₂O, 30%.

Auch in dieser Synthese wurde der Aldehyd **101** mit H₂O₂ zum Phenol oxidiert, in diesem Fall lieferte die Reaktion unter sauren methanolischen Bedingungen eine nahezu quantitative Ausbeute^[75]. Die anschließende Formylierung^[75] erwies sich als problematisch. Nur eine technisch sehr aufwändige Gatterman-Hoesch-Synthese mit Zn(CN)₂ und HCl führte schließlich mit Erfolg zum Aldehyd **103**^[76]. Die anderen Versuchsbedingungen sind in der Tabelle **2** unten verzeichnet. Für den Benzaldehyd **103** ist diese Strategie die erste bekannte Darstellung. Er kann zwar auch als Isolat aus der Rinde von *Milletia pinnata* (Kanaj, Indian

Beech Tree) und *Tephrosia maxima* (Geißbraute) gewonnen werden^[77], die so erhältliche Menge Substanz ist aber sehr gering.

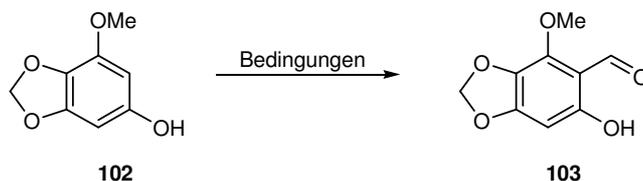


Tabelle 2: Untersuchungen zur Formylierung von Phenol **102**.

	Aromat	Bedingungen	Ergebnis
1	102	DMF, POCl ₃ , 80 °C, 15 min	Zersetzung
2	102	DMF, BnzCl, 40 °C, 30 min	Zersetzung
3	102	Methylformanilid, POCl ₃ , 0 °C, dann Rückfluss	keine Reaktion, dann Zersetzung
4	102	Chlorbenzol, 1.00 Äq. Methylformanilid, 1.00 Äq. POCl ₃ , 0 °C, dann Rückfluss	keine Reaktion, dann Zersetzung
4	102	2.00 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 20 °C, 2 h, dann DMF	Lithiierung erfolgreich, Beweis durch D ₂ O
5	102	1.50 Äq. KCN, Et ₂ O, HCl, 0 °C, 2 h, dann H ₂ O/H ⁺ , 100 °C, 30 min	Zersetzung
6	102	1.50 Äq. Zn(CN) ₂ , 0.75 Äq. ZnCl ₂ , cat. NaCl, Et ₂ O, 0 °C, HCl, 2 h, dann H ₂ O/H ⁺ , 100 °C, 30 min	30%
7	104	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, THF, – 78 °C, 2 h	keine Umsatz mit Elektrophil
8	105	Chlorbenzol, 1.00 Äq. Methylformanilid, 1.00 Äq. POCl ₃ , 0 °C, dann RT	Zersetzung
9	105	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, 2.20 Äq. DMF, –78 °C, dann RT	keine Umsatz mit Elektrophil
10	105	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, 2.20 Äq. Ameisensäuremethylester, –78 °C, dann RT	keine Umsatz mit Elektrophil
11	106	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, 2.20 Äq. DMF, –78 °C, dann RT	Zersetzung
12	106	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, 2.20 Äq. Ameisensäuremethylester, –78 °C, dann RT	Zersetzung

Da die freie OH-Gruppe von Phenol **102** möglicherweise mit den Formylierungsbedingungen nicht kompatibel ist, wurde sie geschützt. Bei den Schutzgruppen wurde nach folgenden Kriterium ausgewählt: sie sollten die recht harschen Bedingungen der Formylierung überstehen und möglichst unter sauren Bedingungen wieder zu entfernen sein. Daher wurden die THP und die MOM-Schutzgruppe ausgesucht^[78]. Als *ortho*-dirigierende Schutzgruppe wurde in der Lithiierung eine Carbamoylschutzgruppe gewählt.^[79] Die Formylierungsversuche waren mit den geschützten Phenolen nicht erfolgreich.

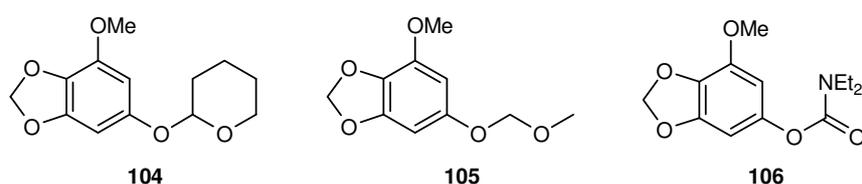
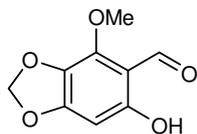


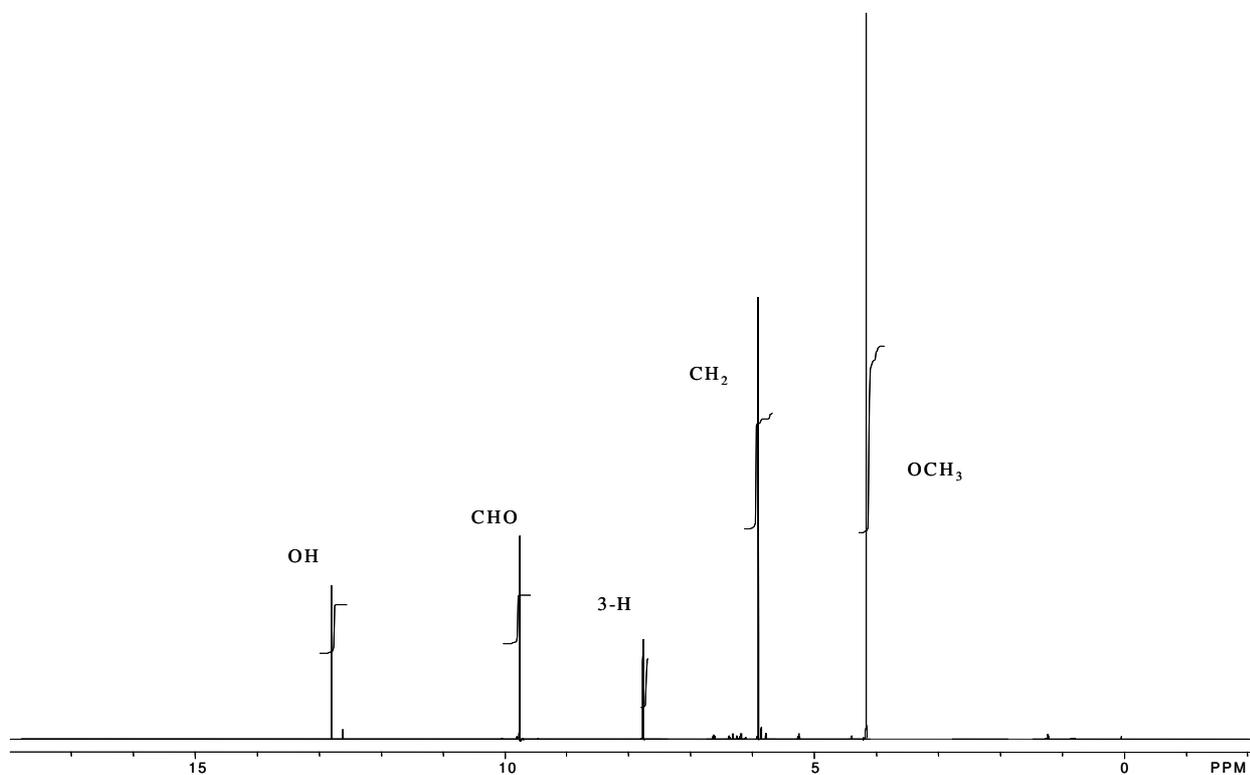
Abb. 37: Geschützte Phenole und Synthese. **104**) Phenol **102**, 2.50 Äq. DHP, 2 mol% PPTS, DCM, 63%, **105**) Phenol **102**, 3.00 Äq. MOMCl, 4.00 Äq. NEt₂Pr₂, 5 mol% DMAP, DCM, 37%; **106**) Phenol **102**, 1.00 Äq. Diethylcarbamoylchlorid, Pyridin, 10%.

Um festzustellen, ob die Lithiierung an sich das Problem darstellte, wurde das vermutliche Lithiumsalz von **102** nach erfolgter Zugabe von *n*-BuLi mit D₂O versetzt. Das ¹H-NMR zeigte Integrale für nur noch ein aromatisches Protonensignal, womit die Lithiierung erfolgreich gewesen ist und das Problem beim Elektrophil zu suchen ist.

3.1.3 Diskussion spektroskopischer Daten von 2-Hydroxy-6-methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (**103**)

**103**

Im $^1\text{H-NMR}$ beobachtet man im mittleren Feldbereich bei $\delta = 4.12$ ppm ein Singulett mit einer Intensität von 3 Protonen. Es handelt sich hierbei um die Methoxygruppe an C-6. Der Methylenfunktionalität kann das Singulett bei $\delta = 5.93$ ppm zugeordnet werden. Im Tieffeldbereich bei $\delta = 6.12$ ppm resoniert das einzige aromatische Proton, das Singulett bei $\delta = 10.0$ ppm entspricht dem Aldehyd-Proton, am weitesten zu tiefem Feld verschoben wird bei $\delta = 12.6$ ppm die OH-Gruppe beobachtet. Die tatsächlich eindeutige Zuordnung des aromatischen Protons zum entsprechenden Kohlenstoffatom war über HMBC- und NOESY-Experimente nicht sicher möglich. Daher wurden die Substanz kristallisiert und röntgendiffraktometrisch untersucht (Abbildung **40**). Die Auswertung zeigte, dass es sich bei **103** um das gewünschte Regioisomer handelt.

Abb. 38: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Phenol **103**.

Die Zuordnungen der Kohlenstoffsignale erfolgte durch ein eindimensionales ^{13}C -NMR-Spektrum und wurden durch C-H-Korrelationsexperimente bestätigt. Im Hochfeldbereich beobachtet man bei $\delta = 60.03$ ppm das Signal für die Methoxygruppe, bei $\delta = 92.14$ ppm das für das C-3 des aromatischen Rings. Das Methylen-Kohlenstoffatom resoniert bei $\delta = 101.6$ ppm, das für C-1 bei $\delta = 107.2$ ppm. Das Signal bei $\delta = 127.2$ ppm kann C-5 zugeordnet werden, das bei $\delta = 143.8$ ppm gehört zu C-6. Etwas weiter zu tiefem Feld verschoben resoniert C-4 bei $\delta = 157.3$ ppm und C-2 mit der phenolischen Hydroxyfunktion resoniert bei 162.5 ppm. Das Signal des Carbonylkohlenstoffatoms der Aldehydfunktion beobachtet man bei 192.0 ppm.

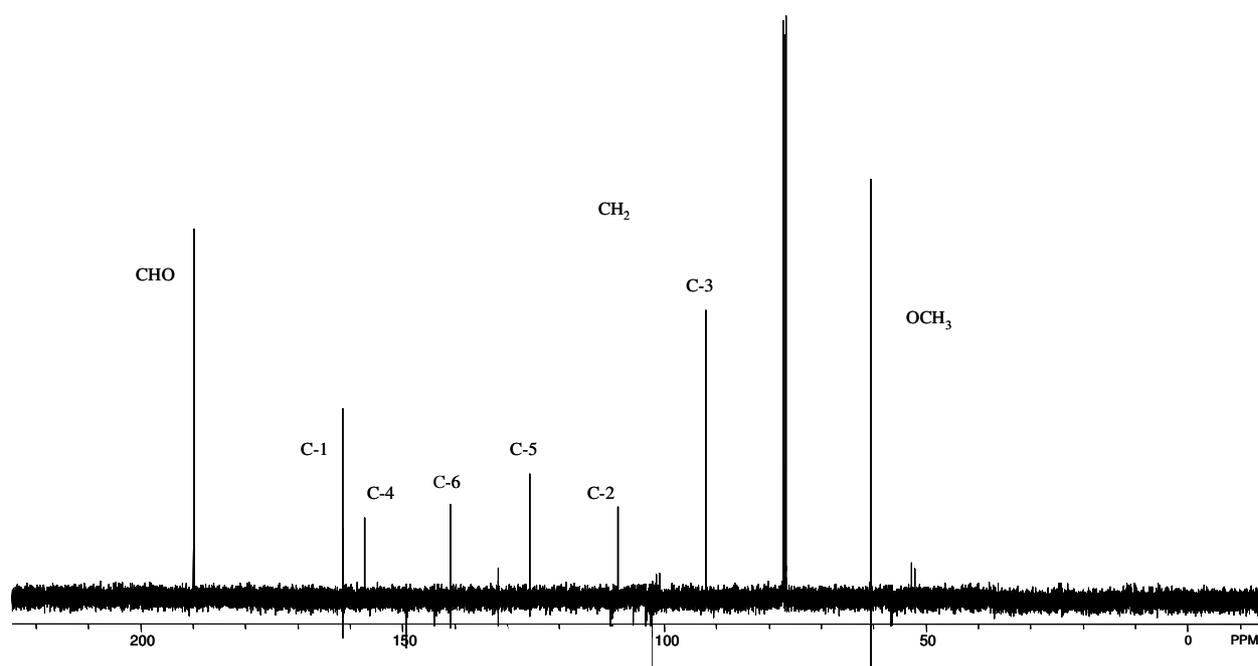


Abb. 39: ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) von Phenol **103**.

Im IR-Spektrum beobachtet man eine Bande der Hydroxylgruppe bei 3427 cm^{-1} . Die Absorptionen bei 2945 cm^{-1} und 2866 cm^{-1} können den C-H-Valenzschwingungen der Methylgruppen zugeordnet werden. Charakteristisch für die Carbonyl-Streckschwingung ist die Absorption bei 1653 cm^{-1} .

Im hochauflösenden Massenspektrum wurde bei 197.0442 das $[\text{M} + \text{H}]^+$ - Ion beobachtet, das dem der Berechnung entspricht.

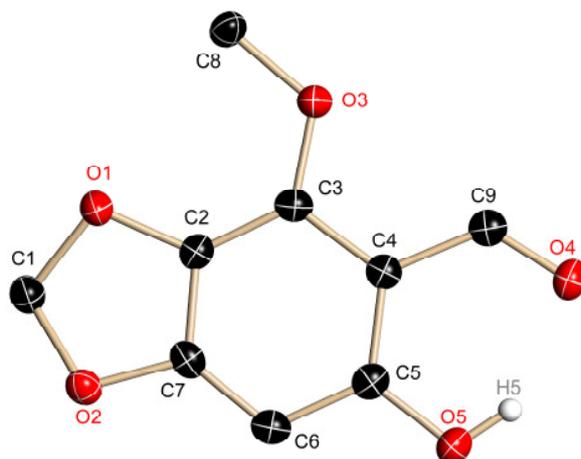


Abb. 40: Thermalellipsoide Darstellung röntgendiffraktometrischer Daten von Phenol **103**.

3.1.4 Synthese eines vereinfachten Substrats für die Domino-Reaktion zum Aufbau des Rocaglamid-Grundgerüsts

3.1.4.1 Synthese unter Verwendung einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Da jedes der Rocaglamide eine Substanz mit interessanten Eigenschaften darstellt, wurde neben der Totalsynthese von Aglaroxin A (**1**) auch ein allgemeiner Zugang zu dem Rocaglamid-Grundgerüst gesucht. Zunächst wurden zwei Aldehyde für den Einsatz in einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion synthetisiert^[80]. Um zwei Aldehyde mit unterschiedlichem sterischen Anspruch untersuchen zu können, fiel die Wahl auf die an der 2-Position Methyl- bzw. phenylsubstituierten Moleküle **107** und **111**.

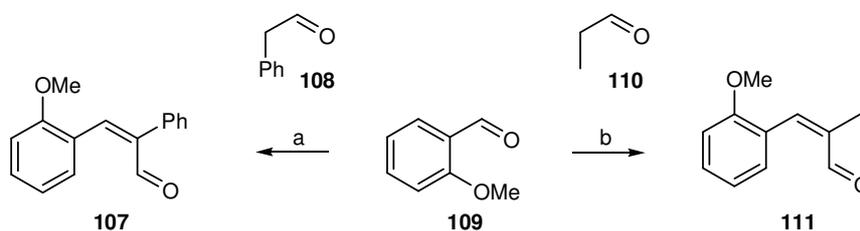


Abb. 41: Synthese der Aldehyde **107** und **111**. a) 1.00 Äq. *o*-Anisaldehyd, 1.00 Äq. Phenylethanal, cat. NaOH, MeOH, 48%; b) 1.00 Äq. *o*-Anisaldehyd, 1.00 Äq. Propanal, cat. NaOH, MeOH, 84%.

In der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion^{[81],[82]} addiert im ersten Schritt eine organische Aminbase an ein Vinylderivat, das mit einer elektronenziehenden Funktionalität substituiert ist. In der Regel handelt es sich dabei um einen Acrylsäureester oder Vinylketon. Das

gebildete Enolat greift nun den Aldehyd nukleophil unter Bildung eines Alkoholats an. abstrahiert und das Alkoholat durch Eliminierung in ein α,β -ungeättigtes Carbonyl umgesetzt. Die protonierte Base wiederum überträgt das Proton auf das entstandene Alkoholat und liefert so das gewünschte Produkt.^[83]

Als Base dienen vor allem DABCO, DBU oder DMAP, in seltenen Fällen auch NEt_3 .^[84] Bevorzugte Substrate sind einfache Acrylester, während Acrylamide in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit im Allgemeinen deutlich langsamer beschrieben werden.^[85]

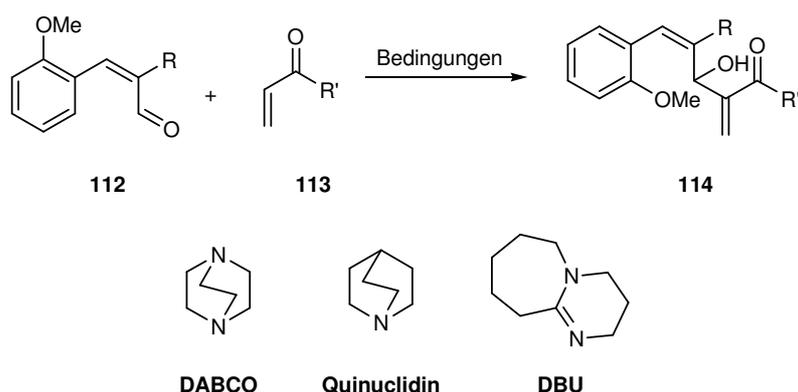
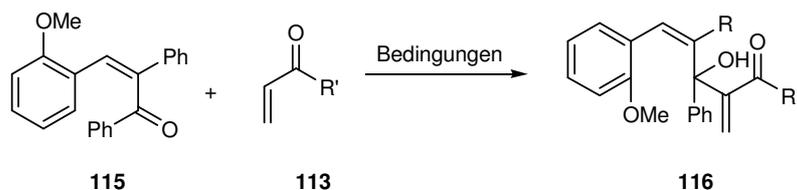


Tabelle 3: Untersuchungen zur Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, Teil 1: Aldehyde.

	Carbonyl- verbindung	Aldehyd	Bedingungen	Ergebnis
1	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 0.50 Äq. DABCO, 7 d, RT	kein Umsatz
2	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 1.00 Äq. DABCO, 5 d, RT	kein Umsatz
3	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DABCO, DMSO, 5 d, RT	kein Umsatz
4	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DABCO, MeOH, 8 d, RT	Kein Umsatz
5	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DBU, MeOH, 8 d, RT	Spuren von Produkt
6	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DBU, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	Spuren von Produkt
7	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. Quinuclidin, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	Spuren von Produkt

8	R = OMe	R = Me	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. NEt ₃ , 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	Spuren von Produkt
9	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 0.50 Äq. DABCO, 7 d, RT	kein Umsatz
10	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 1.00 Äq. DABCO, 5 d, RT	kein Umsatz
11	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 0.50 Äq. DABCO, DMSO, 5 d, RT	kein Umsatz
12	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 0.50 Äq. DABCO, MeOH, 8 d, RT	kein Umsatz
13	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 0.50 Äq. DBU, MeOH, 8 d, RT	kein Umsatz
14	R = OMe	R = Ph	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 107 , 0.50 Äq. Quinuclidin, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	Spuren von Produkt
15	R = NMe ₂	R = Me	1.00 Äq. Amid, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DABCO, 10 d, RT	kein Umsatz
16	R = NMe ₂	R = Me	1.00 Äq. Amid, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. DBU, MeOH, 16 d, RT	kein Umsatz
17	R = NMe ₂	R = Ph	1.00 Äq. Amid, 1.00 Äq. 111 , 0.50 Äq. Quinuclidin, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	kein Umsatz

Neben den beiden Aldehyden **107** und **111** wurde auch Keton **115** synthetisiert und in einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt. Dazu wurden Deoxybenzoin und Salicylaldehyd mit Piperidin als Base in Benzol umgesetzt und das Keton **115** in guter Ausbeute erhalten.^[86] Weder für die Aldehyde **107** und **111** noch für das Keton **115** konnten dagegen Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen sie zu den gewünschten Produkten in handhabbarer Menge reagierten. In den Tabellen **3** und **4** sind die untersuchten Bedingungen aufgelistet.

Tabelle 4: Untersuchungen zur Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, Teil 2: Keton **115**.

Carbonyl- verbindung	Keton	Bedingungen	Ergebnis
1 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. DABCO, 7 d, RT	kein Umsatz
2 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 1.00 Äq. DABCO, 5 d, RT	kein Umsatz
3 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. DABCO, DMSO, 5 d, RT	kein Umsatz
4 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. DABCO, MeOH, 8 d, RT	kein Umsatz
5 R = NMe ₂	115	1.00 Äq. Amid, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. DBU, MeOH, 8 d, RT	kein Umsatz
6 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. NEt ₃ , MeOH, 8 d, RT	kein Umsatz
7 R = OMe	115	1.00 Äq. Ester, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq. DBU, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT 1.00 Äq. Amid, 1.00 Äq. 115 , 0.50 Äq.	kein Umsatz
8 R = NMe ₂	115	Quinuclidin, 0.75 Äq. Phenol, H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 7:1, 12 d, RT	kein Umsatz

Als Katalysator erwies sich NEt₃ als in allen Fällen unwirksam. Die anderen Katalysatoren ergaben in einigen Fällen Spuren von Produkt, die durch Massenspektrometrie dedektiert werden konnte. Das Zielmolekül konnte aber in keinen Fall isoliert werden. Die Reaktionszeit betrug im Fall der Experimente, in denen sich Produkt gebildet hatte, mehr als eine Woche.

Der Vorteil der sogenannte „maskierte“ Morita-Baylis-Hillman-Reaktion nach S. G. Davies^[87] ist die deutlich geringere Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der klassischen Methode. Dabei wird der Acrylester oder das Acrylamid (**120** und **117**) zuerst mit der Base

umgesetzt und das Addukt davon isoliert.^[88] Dies wird mit starker Base deprotoniert und an den Aldehyd addiert. Von dem Produkt dieser Reaktion wird anschließend unter oxidativen Bedingungen die Base eliminiert und das Morita-Baylis-Hillman-Produkt erhalten. Diese Sequenz eignet sich vor allem für sterisch besonders anspruchsvolle Acrylsäureester wie auch Aldehyde.

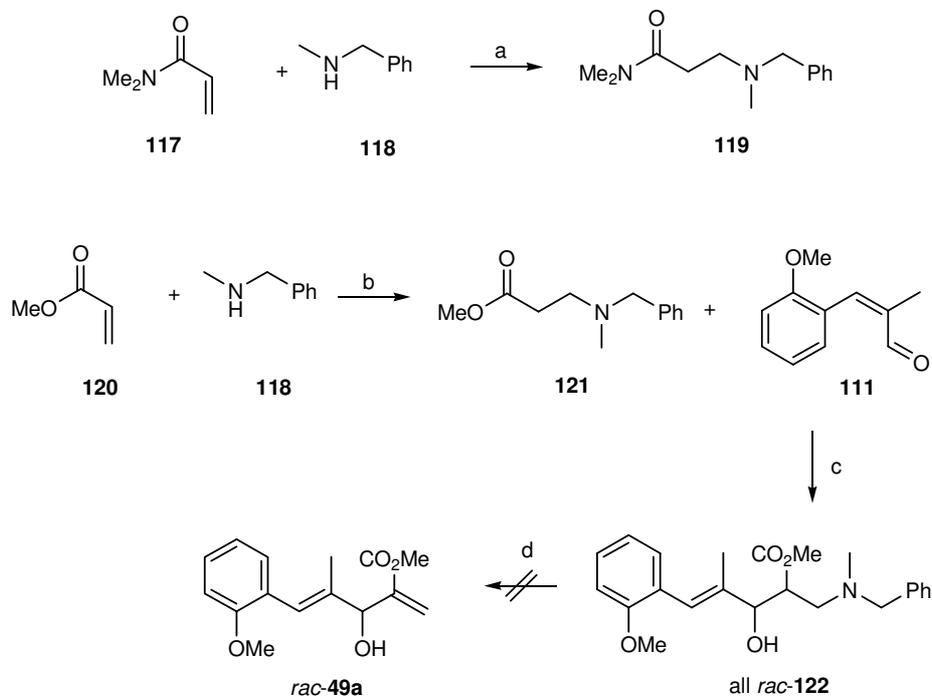


Abb. 42: Maskierte Morita-Baylis-Hillman-Reaktion. a) 1.10 Äq. *n*-BuLi, THF, 5%; b) 1.10 Äq. *n*-BuLi, THF, 5%; c) 1.2 Äq. Aldehyd **36**, 2.50 Äq. LDA, 4.00 Äq. B(OMe)₃, THF, 34%; d) *m*CPBA, CHCl₃.

Zur Darstellung des β -Aminosäureesters wurde das Amin **118** zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert und dann der Acrylester- bzw. das -amid (**120** bzw. **117**) hinzugegeben. Die Ausbeute bei Einsatz des Esters war mit 81% jedoch hervorragend. Wie jedoch schon bei der klassischen Morita-Baylis-Hillman-Reaktion reagierte das Amid **117** viel langsamer.

Der β -Aminosäureester **121** wurde in einem zweiten separaten Reaktionsschritt mit LDA in α -Stellung zur Esterfunktionalität deprotoniert und die Reaktionslösung anschließend mit dem Aldehyd **111** versetzt. Im Fall des sterisch weniger gehinderten Aldehyds **111** (im Vergleich zu **107**) konnte das Produkt der Addition isoliert werden. Die anschließende Oxidation von **122** mit *m*CPBA führte aber zu einer Zersetzung des Substrats und nicht zur Eliminierung des Amins.

3.1.4.2 Synthese des Substrats für die Domino-Reaktion unter Verwendung von Fe(III)-Katalyse

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Fe^{III}-katalysierte sp²-sp³-Verknüpfung die Synthese des Domino-Startmaterials ermöglichen kann. Eisen-Katalyse ist mild und in der organischen Synthese schon vielfältig angewandt worden.^[89] Für die Reaktion eignen sich am besten bromierte Olefine sowie sp³-hybridisierte Halogenide oder Triflate.^{[90],[91]} Die Synthese eines der benötigten Halogenide stellte sich als präparativ zu aufwendig dar, es wurde daher auf das einfach zugängliche Triflat zurückgegriffen.

In einer Glycidestersynthese wurde *rac*-**126** ausgehend von 3-Brompropansäure (**124**) und Benzaldehyd (**123**) das Oxiran **125** dargestellt^[92], der Ring anschließend T. T. Tidwell mit Tf₂O geöffnet und die *exo*-Doppelbindung durch Eliminierung von Triflat erhalten.^[93] Das Produkt **126** ist thermolabil.

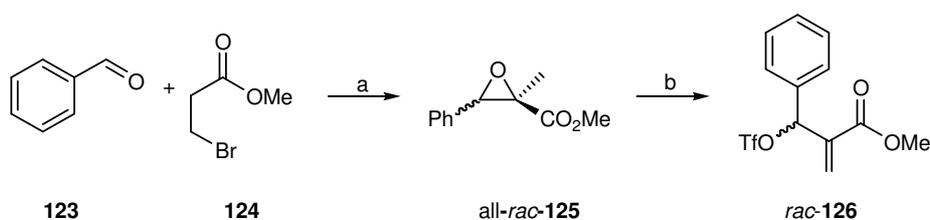


Abb. 43: Glycidestersynthese. a) 1.00 Äq KO*t*-Bu, *t*-BuOH, 34%; b) 1.10 Äq. Tf₂O, 1.15 Äq. Lutidin, Et₂O, 67%.

Das Bromolefin **129** wurde in einer Wittig-Reaktion aus **127** und **128** selektiv als *Z*-Isomer erhalten und anschließend mit Eisen(III)acetylacetonat als Katalysator und Ethylmagnesiumbromid mit dem Triflat *rac*-**126** umgesetzt. Es wurde dabei THF/*N*-Methylpiperidon und DMF als Lösungsmittel untersucht.^[94] Das gewünschte Produkt **130** konnte jedoch unter keiner der untersuchten Bedingungen erhalten werden.

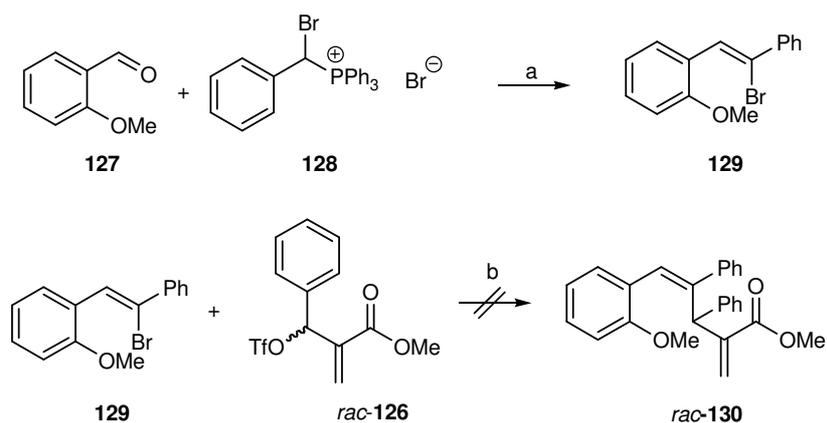


Abb. 44: Eisen(III)-katalysierte sp^2 - sp^3 -Kupplung. a) 1.00 Äq. KHMDs, DCM, 51%; b) 1.00 Äq. EtMgBr, 5 mol% Fe(acac)₃, *N*-Methylpiperidon, THF.

3.1.4.3 Synthese des Substrats für die Domino-Reaktion unter Verwendung Metallorganischer Reagenzien

Alternativ zu der maskierten Variante der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion und zu der Fe(III)-Katalyse wurde in Anlehnung an die Arbeiten von J. M. Concellon^[95] der Einsatz von Samarium(II)iodid untersucht. Samarium(II) als Reaktionszusatz soll das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschieben so wie es auch in der Hochdruckvariante der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion geschieht. Die Hochdruckvariante war aus technischen Gründen nicht möglich. Bei den hier untersuchten Fällen konnte keine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. Produktbildung beobachtet werden.

Analog zu den Samarium-vermittelten Reaktionen wurden Lithiumorganyle aus Estern, wie von Harrowven^[96] beschrieben, untersucht. Lithiierte Ester sind selten verwendete, aber im Fall von Acryl- und Malonsäureestern unter bestimmten Reaktionsbedingungen wertvolle synthetische Werkzeuge. Um die Lithiierung zu erleichtern, wurde sowohl Dimethylacrylamid (**117**) wie auch Acrylsäuremethylester (**120**) in α -Position zur Carbonylfunktion bromiert. Dazu wurde *in situ* das Dibromid durch Zugabe von elementarem Brom dargestellt und HBr anschließend mit NEt₃ eliminiert. Der bromierte Ester und das Amid konnten in guter Ausbeute (62 bzw. 55%) erhalten werden.^[97]

Die Kupplung des lithiierten Esters **133** mit dem Aldehyd **111** gelang jedoch nicht. Auch hier konnte durch Reprotonierung von **133** mit D₂O gezeigt werden, dass die Lithiierung vollständig verlief. Somit verlief die Addition an den Aldehyd unvollständig.

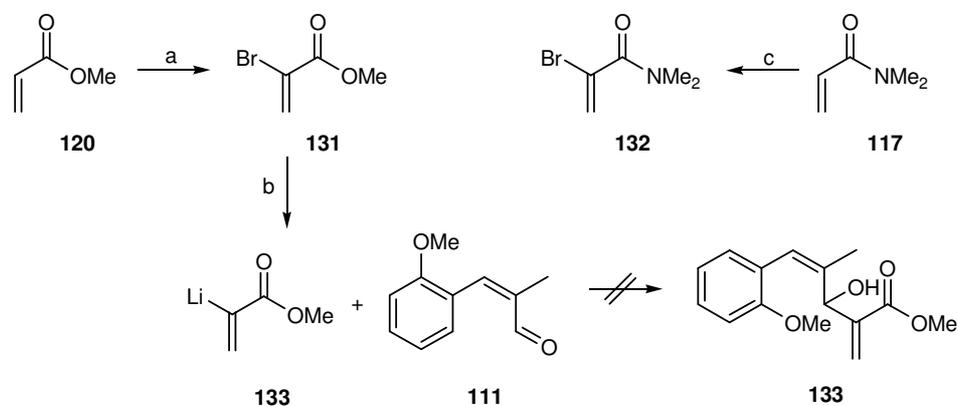


Abb. 45: Lithium-vermittelte Versuche zur Kupplung. a) 1.00 Äq. Brom, CHCl₃, NEt₃, 62%; b) 1.05 Äq. *n*-BuLi, THF, c) 1.00 Äq. Brom, CHCl₃, NEt₃, 55%.

In den vorangegangenen Synthesen wurde versucht, die *exo*-Doppelbindung stets direkt mit dem jeweiligen Synthesebaustein einzuführen, was nicht gelang. Als Teil der folgenden Strategie wird auf die direkte Einführung der olefinischen Doppelbindung verzichtet.

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die *exo*-Doppelbindung von z. B. **133** nicht in Konjugation mit den Aromaten und der zweiten Doppelbindung ist, wohl aber zusammen mit dem Ester ein Michael-System darstellt. Die Addition eines Nucleophils an diese *exo*-Doppelbindung sollte besonders bevorzugt sein. Daher wurde in diesem Fall auf die direkte Einführung der olefinischen Doppelbindung verzichtet und stattdessen in der nachfolgenden Synthesesequenz anstelle der Doppelbindung eine Hydroxylgruppe eingeführt, die zum Keton oxidiert und weiter zum Olefin umgesetzt werden sollte.

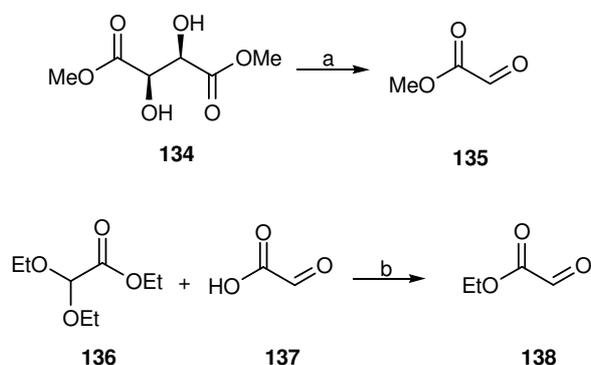


Abb. 46: Darstellung der Aldehyde. a) 1.00 Äq. H₅IO₆, Et₂O, 95%; b) cat. *p*-TsOH, 43%.

Als Syntheseäquivalente des Synthons mit der Carbonylfunktionalität wurden die Aldehyde **135** und **136** verwendet. Es sind zwei Methoden zur Darstellung in der Literatur beschrieben. Es sind zwei Methoden zur Darstellung in der Literatur beschrieben. Bei der ersteren handelt es sich um eine oxidative Diolsplaltung des Weinsäuremethylesters (**134**), der mit Periodsäure zum Glyoxylester **135** reagiert.^[98] In der anderen Synthese wird das Diethylacetal der Glyoxylsäure (**136**) mit Glyoxylsäure (**137**) und einer katalytischen Menge Säure gespalten.^[99] Der Ester aus zweiter Darstellung ist einfacher wasserfrei darstellbar, daher wurde er trotz der geringeren Ausbeute bevorzugt verwendet.

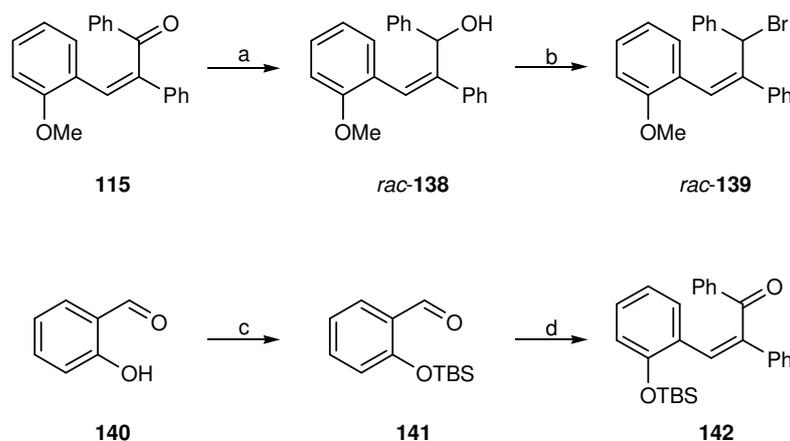


Abb. 47: Darstellung des aromatischen Teil für die Metallierung. a) 1.10 Äq. LiAlH_4 , THF, 66%; b) CBr_4 , 1.00 Äq. PPh_3 , DCM, 86%; c) 1.00 Äq. TBSCl, 3.00 Äq. Imidazol, DMF, DCM, 92%; d) 1.10 Äq. LDA, 1.00 Äq. Deoxibenzoin, THF, 41%.

Der zu lithierende Molekülteil wurde durch Reduktion des schon vorher synthetisierten Ketons **115** zum benzylicischen Alkohol *rac-138* und die anschließende Substitution der Hydroxyfunktion durch Bromid dargestellt. Appel-Bedingungen^[100] eignen sich im Allgemeinen sehr gut für die Bromierung, jedoch ist das Produkt sehr schwer von den gleichzeitig entstehenden Triphenylphosphanoxid zu trennen. Daher wurde die direkte Umsetzung mit Phosphortribromid^[101] bevorzugt, auch wenn die Ausbeute etwas geringer war. Da Methoxyfunktionen sehr schwer zu entschützen sind bzw. bei der Entschützung dieser sehr leicht andere funktionelle Gruppen zerstört werden, wurde TBS-geschützte Keton **142** synthetisiert.

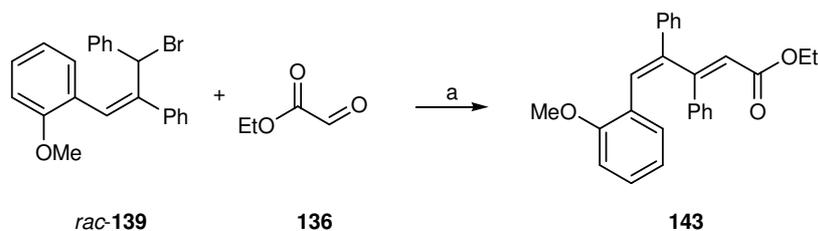


Abb. 48: Kupplung von *rac*-**139** und Glyoxylethylester (**136**) durch Lithiierung. a) 1.00 Äq. *n*-BuLi, 3.00 Äq. Ester **136**, THF, 56%.

Die Addition erfolgte glatt und sauber, aber schon unter den Reaktionsbedingungen eliminierte das gewünschte Produkt sofort zu **143**. Ursächlich scheint in diesem Fall die vollständige Konjugation des Moleküls nach der Eliminierung zu sein. Nachdem diese zunächst unerwünschte Reaktivität erkannt worden war, wurde nun versucht, sie zum Vorteil zu nutzen.

Auch in der folgenden Synthese wurde die terminale Doppelbindung erst im letzten Schritt eingeführt. Die Vorgehensweise ist ähnlich der in der „maskierten“ Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, nur daß in diesem Fall der Acrylester mit einem Phenylthioether ^[102] maskiert wurde.

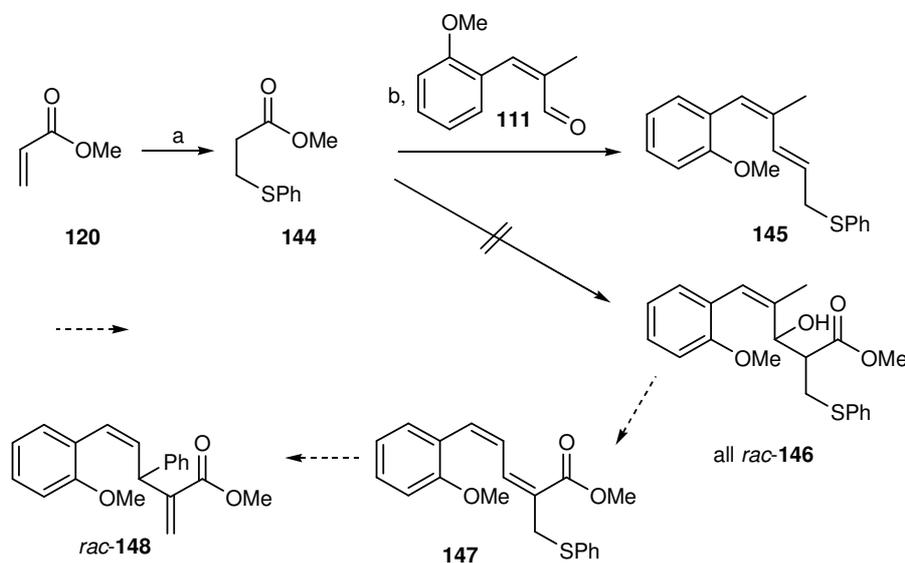


Abb. 49: Synthese des Substrats für die Dominoreaktion über den Weg der Maskierung mit einem Phenylthioether. a) 1.00 Äq PhSH, 10 mol% Borax, quant.; b) 1.00 Äq. LDA, **111**, THF.

Der Phenylthioether **144** wurde mit LDA in α -Position zur Esterfunktionalität deprotoniert und mit dem Aldehyd **111** versetzt. Die bei der Reaktion entstehende Hydroxyfunktionalität von **146** ist unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil und eliminiert. An das so

entstandene Michael-System **147** könnte z. B. Phenyllithium addiert werden, wobei Thiophenolat als Abgangsgruppe fungiert und die *exo*-Doppelbindung gebildet wird.^[103]

Das gewünschte Reaktionsprodukt konnte jedoch, trotz Variation der Reaktionsbedingungen bezüglich der Temperatur, nicht erhalten werden. Die Reaktion wurde sowohl bei – 20 °C, bei –78 °C und 0 °C durchgeführt, wobei die Reaktion bei der jeweiligen Temperatur durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung unterbrochen wurde und erst dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Das Produkt decarboxyliert noch während der Reaktion oder der Aufarbeitung und führte zu Sulfid **145**. Auch eine wasserfreie Aufarbeitung lieferte nicht das gewünschte Produkt.

3.2 Darstellung der Ergebnisse zur Synthese von Confluentin, Daurichromen- und Rhododaurichromansäure

3.2.1 Synthese des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**152**)

Für die enantioselektive Domino-Reaktion wurde der (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Ligand (**2**) synthetisiert, der von T. Hayashi^[104] und A. I. Meyers^[105] entwickelt wurde. Es wurde allerdings nach dem im Arbeitskreis von L. F. Tietze vorgeschlagenen modifiziertem Verfahren zur Herstellung vorgegangen^[106]. 1-Brom-2-methylnaphthalin (**146**) wurde in einer radikalischen Reaktion mit NBS an der Methylgruppe bromiert^[107] und in einer Sommelet-Reaktion mit Urotropin umgesetzt zu Aldehyd **148** in einer Ausbeute von 46% oxidiert.^[108] Daran schloss sich eine Pinnick-Oxidation mit Natriumchlorit und 2-Methyl-2-buten an.^[109] Die Säure **149** wurde in vier Stufen über das Amid **150** in das Oxazolin **151** überführt. Dafür wurde zunächst die Säure **149** mit Oxalylchlorid aktiviert und mit L-Phenylalaninol^[110] umgesetzt. Von dem Amid **150** wurde die Hydroxygruppe mesyliert und nach einer intramolekularen nucleophilen Substitution unter basischen Bedingungen konnte das Oxazolin **151** in 93% in vier Stufen erhalten werden.^[111]

Es folgte eine diastereoselektive, kupferkatalysierte Ullmannkupplung des Oxazolins nach Meyers in Pyridin, die den (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**2**) in 71% Ausbeute lieferte. Auf demselben Weg kann bei Verwendung von D-Phenylalaninol auch der (*R,R*)-Benzyl-BOXAX-Ligand (**152b**) erhalten werden.

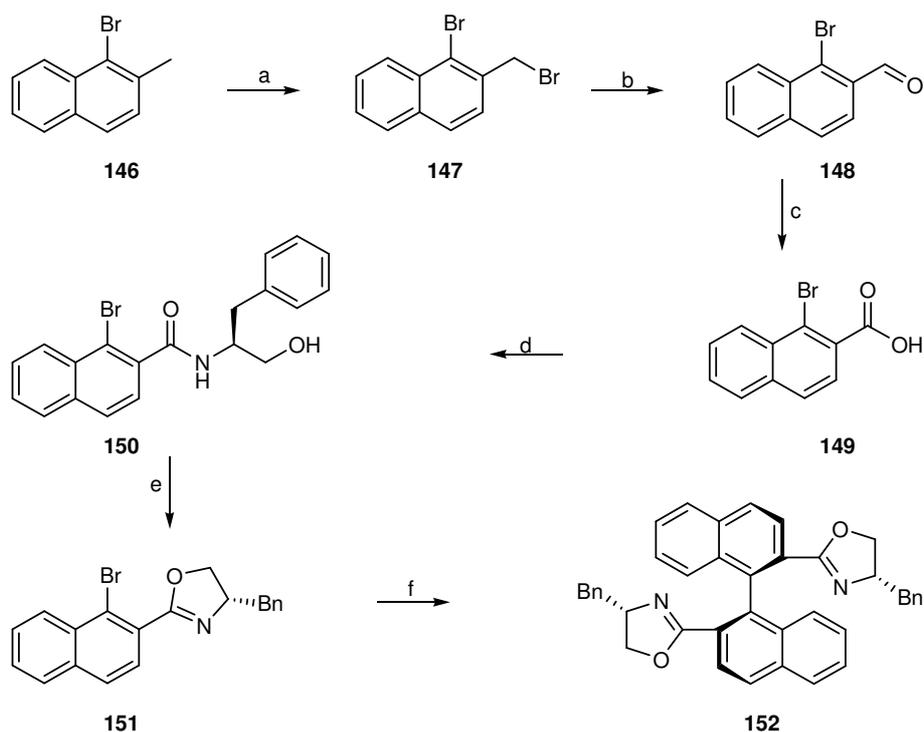


Abb. 50: Synthese des (*S,S*)-Benzyl-BOXAX-Liganden (**152**). a) 1.00 Äq. NBS, cat. Dibenzoylperoxid, CCl_4 , 80%; b) Urotropin, HCl, CHCl_3 , 53%; c) 6.00 Äq. NaClO_2 , 7.00 Äq. NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, Aceton/ H_2O , 84%; d) 2.00 Äq. $(\text{COCl})_2$, cat. DMF, 1.10 Äq. *S*-Phenylalaninol, DCM, NEt_3 ; e) 1.05 Äq. MsCl , NEt_3 , DCM, dann 5.00 Äq. KOH , MeOH, 86%; f) 25.0 Äq. Cu, Pyridin, 70%.

B. M. Andrus^[112] hat für die Ullmann-Kupplung einen achtgliedrigen Übergangszustand (**154**, Abb. 22) vorgeschlagen, der die Diastereoselektivität erklärt. Der Ring besteht dabei aus einer Einheit Kupfer(II)bromid und einer diaryl-*Cipso*-gebundenen Kupfer(I)-Spezies. Die Konfiguration der Chiralitätsachse wird dabei durch die Minimierung sterischer Interaktionen der Substituenten am Oxazolinring mit den verbrückenden Bromliganden im Übergangszustand kontrolliert. Der sterische Anspruch einer *t*-Butylgruppe ist im Vergleich zu einer Phenylgruppe etwas größer, das Ergebnis des Experiments spricht aber dafür, dass das Modell in diesem Fall übertragen werden kann.

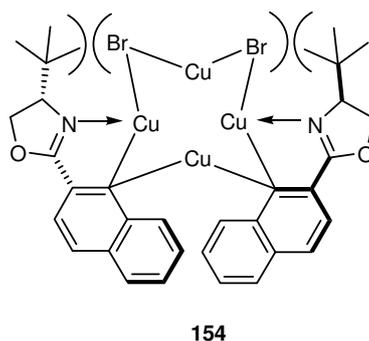


Abb. 51: Achtgliedriger Übergangszustand zur selektiven Bildung der Chiralitätsachse.

3.2.2 Synthese von Substraten für die Domino-Wacker-Carbonylierung

Zunächst wurde in der Synthese von Daurichromensäure (**20**), untersucht, ob eine Einführung des Carboxysubstituenten in den Ring nach der Domino-Wacker-Carbonylierungs-Reaktion möglich ist.. Zur Darstellung des Substrates wurde von Orcinol (**25**) ausgegangen, welches mit Methylsulfat in den Orcinoldimethylether (**155**) überführt wurde.^[113] Die anschließende Metallierung mit *n*-BuLi in THF verlief im Gegensatz zu bisherigen Vermutungen sowohl mit als auch ohne TMEDA zum Aufbrechen der Lithium-Cluster etwa gleich gut. Das Lithiumsalz wurde mit DMF umgesetzt und der Aldehyd **156** in sehr guter Ausbeute von 79% erhalten (Abbildung **52**).^[114]

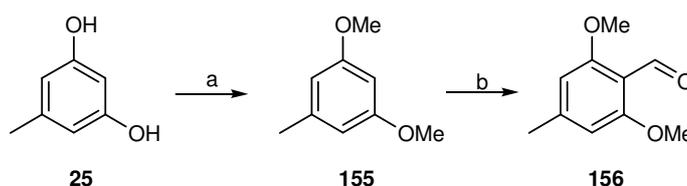


Abb. 52: Synthese des Aldehyds **156**. a) 2.30 Äq. K₂CO₃, 2.50 Äq. Me₂SO₄, Aceton, 95% ; b) 1.20 Äq. *n*-BuLi, THF, 3.00 Äq. DMF, 79%.

Das α,β -ungesättigte Keton **157** kann im Prinzip auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden. Im Gegensatz zu der teuren und atomökonomisch ungünstigen Wittig-Reaktion liefert die Aldolkondensation mit Aceton in Gegenwart von NaOH das Produkt in leicht geringeren Ausbeute (80% im Vergleich zu 93%). Die Aldkondensation wurde aber auch wegen der kürzeren Reaktionszeit und einfacheren Handhabung bevorzugt.^[115]

Bei der anschließenden Hydrierung der olefinischen Doppelbindung mit Wasserstoff bei Normaldruck mit Pd/C wurde neben dem aliphatischen Keton **158** auch der Alkohol *rac*-**159** mit ca. 10% der Gesamtausbeute erhalten. Auch durch die Verwendung von besonders trockenem und von Ethanolresten befreiten Ethylacetat konnte die Bildung des Alkohols nicht verhindert werden.

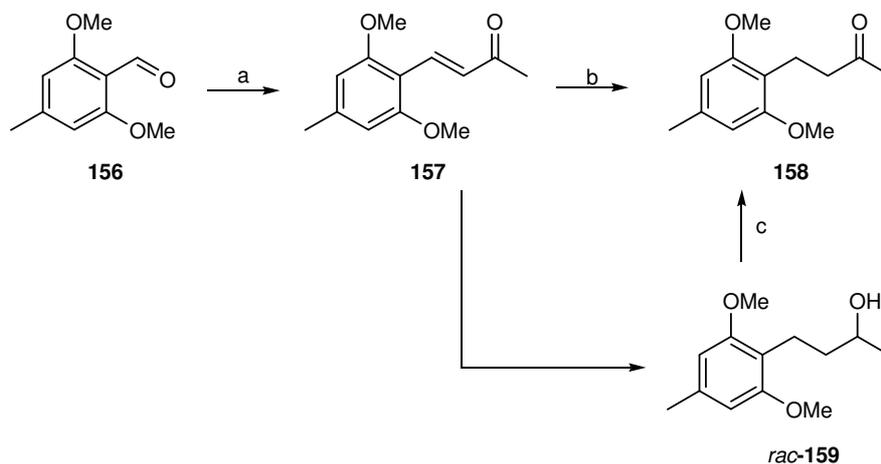


Abb. 53: Verlängerung der Seitenkette des Aromaten. a) NaOH, Aceton, 80%; b) 3 mol% Pd/C, H₂, EE, 90%; c) 1.20 (COCl)₂, 2.40 Äq. DMSO, DCM, NEt₃ 85%.

Der Alkohol *rac*-**159** konnte mit sehr guter Ausbeute unter Swern-Bedingungen zu dem Keton **158** oxidiert werden.^[116] Für die Überführung in das Olefin **160** sind prinzipiell zwei Methoden denkbar. Auf eine Wittig-Reaktion wurde aus den schon oben genannten Gründen zu Gunsten einer Lombardo-Olefinierung verzichtet, zumal diese schnell, sehr glatt und mit guter Ausbeute verlief.^[117] Eine Zemplén-Entschützung der einen Methoxyfunktion führte zu Phenol **25**. Bei dieser Methode bedient man sich eines Thiolates, hier Ethanthiolat, dass in einer nucleophilen Substitution den Ether entschützt.^[118] Zu einer doppelten Entschützung kommt es nicht, da das Phenolatanion als elektronenreiche Spezies hinreichend unreaktiv gegen einen zweiten Angriff ist..

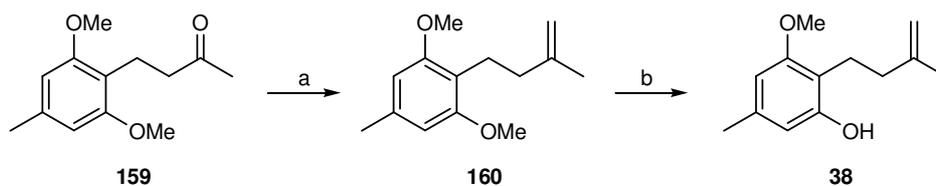


Abb. 54: Finale Schritte in der Synthese des Substrats (**38**). a) 4.50 Äq. Zn, 1.50 Äq. CH₂Br₂, 1.10 Äq. TiCl₄, THF, 75%; b) 3.00 Äq. NaSEt, DMF, 83%.

Das Phenol **38** wurde in der von J. Zinngrebe entwickelten und der von D. Spiegel optimierten Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion eingesetzt.^[119] Die Reaktion verlief mit sehr guter Ausbeute (68%) und mit einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 94%. Dabei wird der Ligand und Pd^{II} zunächst in Methanol gelöst und die Lösung mit CO gesättigt. Anschließend wird das Substrat und *p*-Benzochinon zugegeben. C. Raith konnte durch HPLC-Analysen die Vermutung entkräften, dass der BOXAX-Ligand (**152**) sich unter den Reaktionsbedingungen zersetzt und die reaktion dadurch zum Stillstand kommt. Wahrscheinlicher ist daher, dass sich im Reaktionsverlauf unlösliches Palladium⁰ bildet..

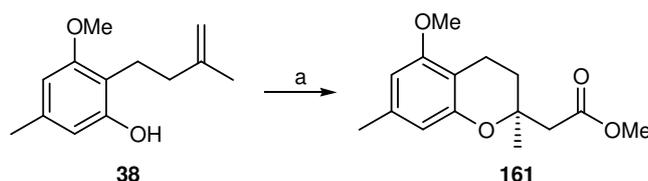


Abb. 55: Vom Substat **38** zum Domino-Produkt **161**. 4.00 Äq. *p*-Benzochinon, 3 mol% Pd(OTf)₂, 12 mol% BOXAX, CO, MeOH, 68%, 94% *ee*.

Es wird angenommen, dass es in der Domino-Wacker-Carbonylierungsreaktion zuerst zu einer enantiofacialen Koordination kommt, auf die eine intramolekulare Oxypalladierung unter selektiver Bildung des stereogenen Zentrums unter Einwirkung des Palladiums und seiner Liganden folgt. Zu einer β -Hydrideliminierung kommt es in diesem Fall nicht, da sich in β -Stellung zum Palladium das quartäre Zentrum befindet. Dafür wird CO in die Pd-C-Bindung inseriert.

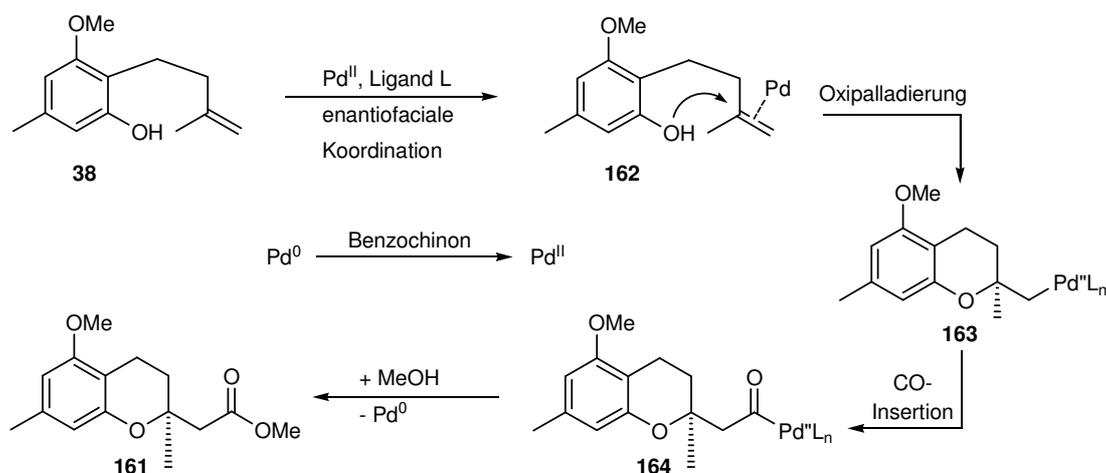


Abb. 56: Der Mechanismus der Domino-Reaktion.

Das Palladium wird durch den nucleophilen Angriff von einem Molekül Methanol verdrängt und es bildet sich der Ester **161**. Das *p*-Benzochinon oxidiert das Pd⁰ wieder zu Pd^{II}, welches die katalytisch wirksame Spezies der beiden darstellt.^[119] Auf klassische Art wurde zunächst versucht, an dem aromatischen Kern von **161** einen H-Lithiumaustausch vorzunehmen, um dann das Salz mit trockenem Formaldehydgas, DMF oder Ameisensäuremethylester abzufangen. Der Lithiumaustausch verlief gut, erneut stellte das Elektrophil das Problem dar. Bei den Versuchen mit Formaldehydgas bestand die Gefahr, dass das Gas zuviel Wasser enthält. Der Paraformaldehyd wurde vorher nach Vorschrift getrocknet.^[120]

Tabelle 5: Untersuchungen zur Formylierung des Dominoprodukts **161**.

	Formylierungs- reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1	DMF	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 78 °C, 1 h, 2.00 Äq. DMF, RT	Zersetzung
2	DMF	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 78 °C, 1 h, 2.00 Äq. DMF, RT	Zersetzung
3	Methylformiat	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 78 °C, 1 h, 2.00 Äq. Methylformiat, RT	kein Umsatz
4	Methylformiat	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 78 °C, 1 h, 2.00 Äq. Methylformiat, RT	kein Umsatz
5	CH ₂ O	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, – 78 °C, 1 h, CH ₂ O, RT	kein Umsatz
6	CH ₂ O	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.10 Äq. TMEDA, THF, – 78 °C, 1 h, CH ₂ O, RT	kein Umsatz
7	α,α -Dichlor dimethylether	3.00 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 3.00 Äq. TiCl ₄ , DCM, 1.5 h, 0 °C	Formylierung in 8'-Position

Im Folgenden wurde schließlich die Formylierung mit α,α -Dichlordimethylether (**165**) realisiert. Aus dem Ether und Titan-tetrachlorid entsteht unter Abspaltung eines Chlorids intermediär ein stabilisiertes Ameisensäurechlorid (**166**). Dieses dient als Acylierungsreagenz für den Aromaten. Nach Eliminierung des nun benzyllischen Chlorids und Demethylierung durch ein Nucleophil (möglicherweise auch Chlorid) entsteht der Aldehyd **172**.^[121]

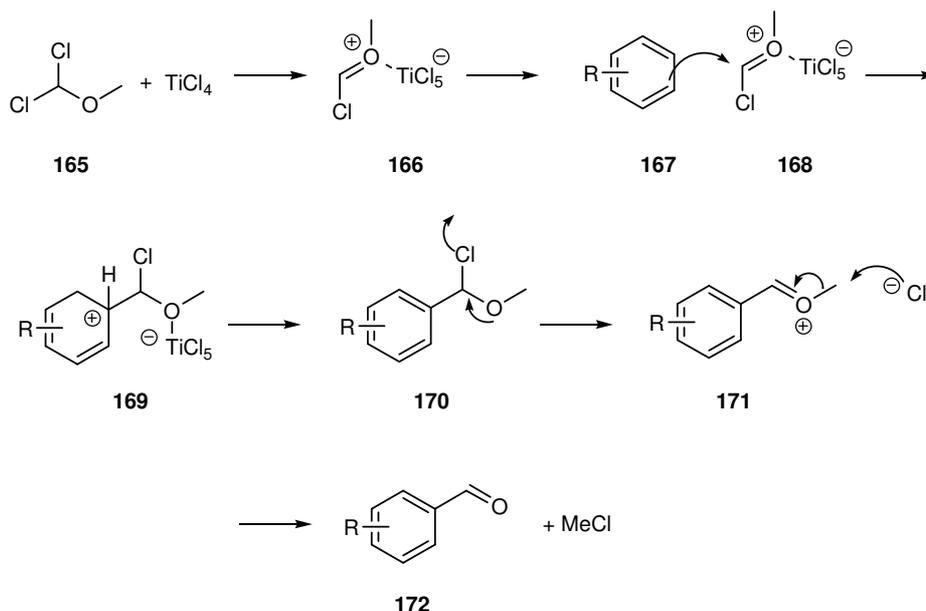


Abb. 57: Postulierter Mechanismus der Formylierung mit α,α -Dichlordimethylether (**165**).

Die Formylierung von **161** verlief in guter Ausbeute von 66%, allerdings bildete sich ein Gemisch der beiden Regioisomere **173** und **174**, von denen das Hauptisomer zwar sauber erhalten werden konnte, jedoch handelte es sich dabei um **174** und daher um das nicht gewünschte Produkt. Das Verhältnis von **174** zu **173** betrug je nach Reaktionsführung ca. 10:1 – 7:1.

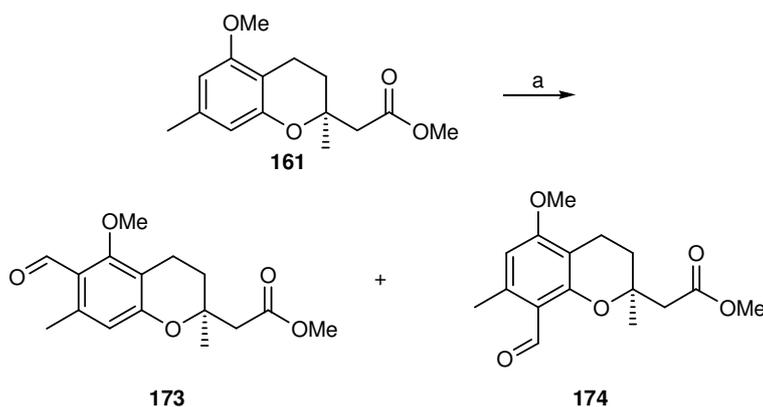


Abb. 58: Formylierung des Domino-Produkts **161**. a) 3.00 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 3.00 Äq. TiCl_4 , DCM, 66%.

Um die Lithiierung an der gewünschte Stelle zu erleichtern, wurde die aromatische Methoxyfunktion an **161** entschützt, um sie gegen eine Carbamatschutzgruppe auszutauschen. Die *ortho*-dirigierende Carbamatschutzgruppe sollte die Lithiierung an der 6'-Position

erleichtern und ist gleichzeitig auch das Elektrophil (Abbildung 58). Dieser Typ Reaktion ist als basische Fries-Umlagerung bekannt.^[122] Das Amid sollte am Ende der Synthese zur Säure verseift werden. Die Herausforderung dabei war, den Ester unter diesen Reaktionsbedingungen nicht mit zu entschützen. Es wurden einige Methoden auf ihre Brauchbarkeit hin untersucht.

Tabelle 6: Untersuchungen zur Entschützung des Produkts der Domino-Reaktion 161.

	Entschützungsgreagenz	Bedingungen	Ergebnis
1	TMSCl ^[123]	3.00 Äq. TMSCl, THF, -78 °C, dann -20 °C	Ester entschützt
2	TMSCl/NaI ^[124]	3.00 Äq. TMSCl, 3.00 Äq. NaI, THF, -20 °C	Ester entschützt
3	BBr ₃ ^[125]	0.33 Äq. BBr ₃ , DCM, -20 °C, dann RT	Zersetzung
4	BCl ₃ ^[125]	0.33 Äq. BCl ₃ , DCM, -20 °C, dann RT	Zersetzung
5	SiCl ₄ /NaI ^[126]	2.00 Äq. SiCl ₄ , 2.00 Äq. NaI, DCM/MeCN, -20 °C	Ester u. Ether entschützt
6	AlCl ₃ ^[127]	1.00 Äq. AlCl ₃ , DCM, -20 °C, dann RT	Zersetzung
7	TiCl ₄	1.00 Äq. TiCl ₄ , DCM, -20 °C, dann RT	Zersetzung
8	NaSEt	1.20 Äq. NaSEt, DMF, Rückfluss	Zersetzung
9	AcCl/NaI ^[128]	1.00 Äq. AcCl, 1.00 Äq. NaI, MeCN, Rückfluss	kein Umsatz
10	Ac ₂ O/FeCl ₃ ^[129]	Ac ₂ O, 1.00 Äq. FeCl ₃ , RT, dann Rückfluss	kein Umsatz schleppender
11	Iodcyclohexan ^[130]	4.00 Äq. Iodcyclohexan, NMP, Rückfluss	Umsatz, Zersetzung
12	BBr ₃ /NaI 15-Krone-5 ^[131]	0.33 Äq. BBr ₃ , 4.50 Äq. 15-Krone-5, 4.50 Äq. NaI, DCM, -40 °C, dann RT	9%

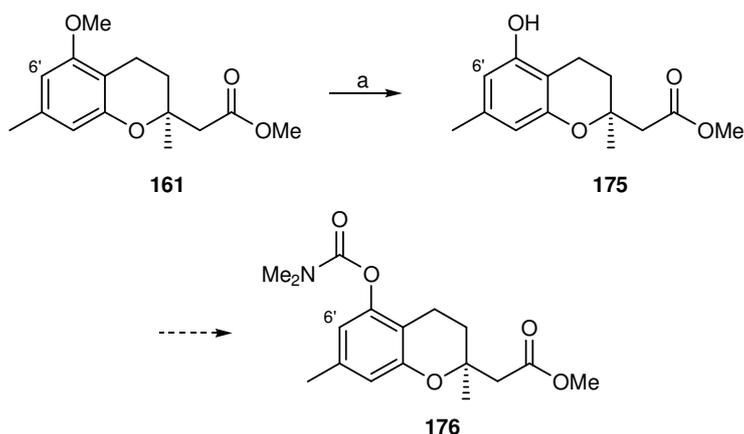


Abb. 59: Entschützung von **161** und Installation einer *ortho*-dirigierenden Schutzgruppe für eine basische Fries-Umlagerung. a) 4.50 Äq. 15-Krone-5, 4.50 Äq. NaI, 0.33 Äq. BBr₃, DCM, 9%.

Die einzige Entschützungsvariante, die zum gewünschten Produkt führte, ist die Demethylierung mit 15-Krone-5, Natriumiodid und BBr₃.^[131] Um zu vermeiden, dass das aggressive BBr₃ auch den Ester zerstört, wurde zuerst das Natriumiodid mit Hilfe des Kronenethers in DCM gelöst. Nach Zugabe des Borans entsteht *in situ* BI₃ oder eine vergleichbare Spezies, die wesentlich milder ist. Bei tiefer Temperatur (– 40 °C) war die Reaktionsgeschwindigkeit zu gering, bei 0 °C und 20 °C setzte parallel zur Entschützung auch Zersetzung und Entschützung des Esters ein, sodass der entschützte Aromat mit intakter Esterfunktionalität nur in 9% Ausbeute erhalten werden konnte.

Alternativ zu diesen Entschützungsversuchen wurde auch eine Umschützung untersucht. Hierbei war das Ziel, die Schutzgruppe gegen eine andere auszutauschen, die dann leichter entschützt werden kann oder schon unter den Bedingungen der Aufarbeitung instabil ist. Die Bedingungen der Umschützung können auch aus der Tabelle 6 entnommen werden (Einträge 1, 2, 9 und 10).

Sowohl die Umschützung mit TMSI, die allgemein als zuverlässigste Methode angesehen wird, als auch die ebenfalls vielfach verwendete Veresterung mit Acetylchlorid führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

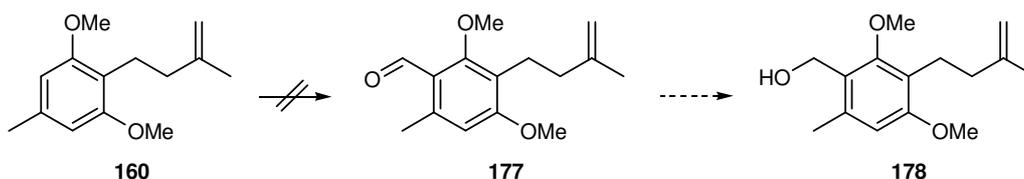


Abb. 59: Substitution des aromatischen Rings auf Stufe des Olefins **160**.

Die Substitution des Aromaten ist auch auf der Stufe des Olefins **160** denkbar. Hier wurde erneute eine Metallierung mit lithiumorganischen Reagenzien und auch die Formylierung mit α,α -Dichlordimethylether (**165**) und Titan-tetrachlorid untersucht. Ähnlich wie bei der Lithiierung von **161** erwies sich der Weg über die Metallierung als ungeeignet, es konnte vor allem die Zehrsetzung des Substrats beobachtet werden. Die oben bereits beschriebene Formylierungsmethode führte in diesem Fall ausschließlich zur Addition von HCl an die Doppelbindung.

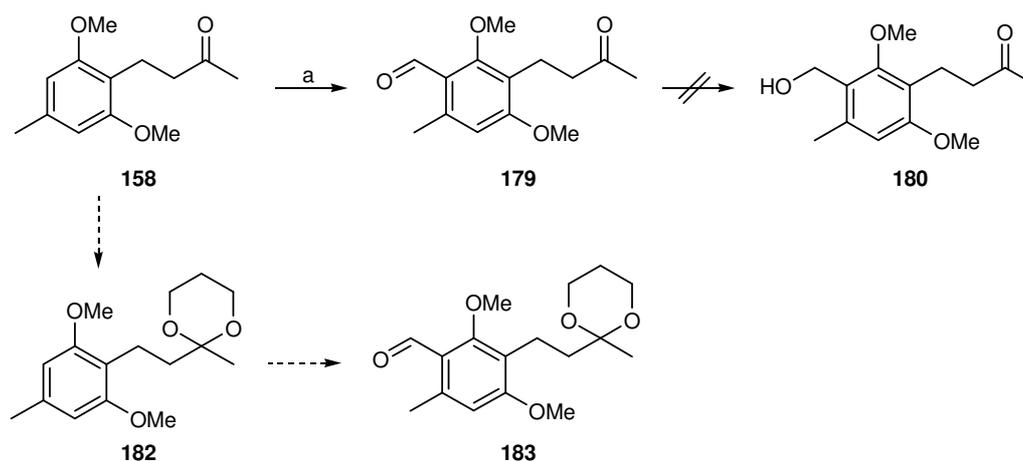


Abb. 60: Substitution des aromatischen Rings auf Stufe des Ketons **158**. a) 2.50 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 2.50 Äq. TiCl_4 , DCM, 95%.

Das Keton **158** reagierte unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch in hervorragender Ausbeute von 95%. Zunächst wurde untersucht, ob sich die Aldehydfunktion in Gegenwart der Ketofunktion selektiv reduzieren lässt. der Reaktivitätsunterschied erwies sich jedoch als zu gering. Die in diesem Fall untersuchten Methoden sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Untersuchungen zur selektiven Reduktion von **179**.

	Reduktionsmittel	Bedingungen	Ergebnis
1	NaBH_4	1.00 Äq. NaBH_4 , MeOH, $-20\text{ }^\circ\text{C}$	Reduktion beider Funktionalitäten
2	NaBH_4	1.00 Äq. NaBH_4 , 3.00 Äq. MeOH, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, dann RT	Reduktion beider Funktionalitäten
3	$\text{NaBH}_3 \times \text{THF}^{[132]}$	1.00 Äq. $\text{NaBH}_3 \times \text{THF}$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, dann RT	Reduktion beider Funktionalitäten
4	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{[133]}$	1.00 Äq. NaBH_3CN , THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$	Reduktion beider

Funktionalitäten

Um die Ketofunktion gegen sowohl die reduktiven Bedingungen als auch gegen die Reagenzien der Formylierungsreaktion zu schützen, wurde seine Maskierung als Acetal untersucht. Ein Acetal des Ketons konnte aber nicht erhalten werden, weder durch Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan noch durch die üblichen Methoden, bei der Alkohole und ein wasserentziehendes Mittel wie *ortho*-Formiate eingesetzt wurden (Tabelle 8, Einträge 1-11).^[134]

Tabelle 8: Untersuchungen zur Bildung des Acetals von Keton **111**.

Keton	Bedingungen	Ergebnis
1 179	1.00 Äq. 1,3-Propandiol, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, 0.30 Äq. NBS, Toluol, Rückfluss, 3 d	kein Umsatz
2 179	1.00 Äq. 1,3-Propandiol, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, cat. <i>p</i> -TsOH, Toluol, Rückfluss, 4 d	kein Umsatz
3 179	2.00 Äq. 2,2-Dimethoxypropan, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, cat. <i>p</i> -TsOH, Rückfluss, 2 d	kein Umsatz
5 179	2.00 Äq. 2,2-Dimethoxypropan, cat. <i>p</i> -TsOH, Rückfluss, 2 d	kein Umsatz
6 184	1.00 Äq. 1,3-Propandiol, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, 0.30 Äq. NBS, Toluol, Rückfluss, 3 d	kein Umsatz
7 184	1.00 Äq. NaBH ₃ CN, THF, -20 °C	kein Umsatz
8 184	2.00 Äq. 2,2-Dimethoxypropan, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, cat. <i>p</i> -TsOH, Rückfluss, 2 d	kein Umsatz
9 185	1.00 Äq. 1,3-Propandiol, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, 0.30 Äq. NBS, Toluol, Rückfluss, 3 d	kein Umsatz
10 185	1.00 Äq. NaBH ₃ CN, THF, -20 °C	kein Umsatz
11 185	2.00 Äq. 2,2-Dimethoxypropan, 1.30 Äq. (MeO) ₃ CH, cat. <i>p</i> -TsOH, Rückfluss, 2 d	kein Umsatz

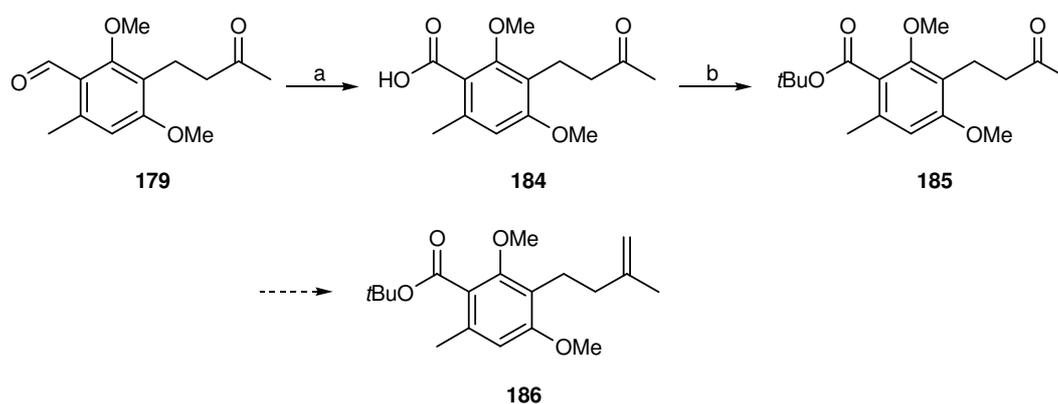


Abb. 61: Darstellung der Säure **184** und des Esters **185**. a) 6.00 Äq. NaOCl₂, 7.00 Äq. NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, Aceton/H₂O, 98%; b) 3.00 Äq. *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal, 13.0 Äq. *t*-BuOH, Toluol, 72%.

Obwohl in der Literatur beschrieben wird, dass Moleküle mit solchen Ketofunktionen wie **179**, **184** und **185** nicht oder nur mit sehr geringer Ausbeute in die entsprechenden Acetale überführt werden können, wurden Experimente zur Acetalisierung untersucht um auszuschließen, dass diese Methode hier doch anwendbar ist.^[135] Die Experimente führten nicht zu dem gewünschten Acetal. Dieser Weg wurde daher nicht weiter verfolgt.

Wiederum ausgehend von dem Keton **179** wurde in einer Pinnick-Reaktion der Aldehyd zur Säure **184** oxidiert und diese anschließend als *t*-Butylester **185** geschützt, um nach der Domino-Reaktion zwei Esterfunktionen unterschiedlicher Reaktivität zu erhalten. Die Oxidation verlief mit hervorragenden 98%, die Veresterung mit *t*-Butanol in Toluol unter Zuhilfenahme von *N,N*-Dimethylformamiddineopentylacetal^[136] ist für einen solchen sterisch gehinderten Alkohol mit 72% Ausbeute sehr gut. Auch diese Moleküle wurden, wie oben schon erwähnt, in einer Acetalisierungsreaktion untersucht. Von der Säure **184** und dem Ester **185** konnte das entsprechende Acetal nicht erhalten werden.

Die Ketofunktion ließ sich mit den allgemein bekannten Olefinierungsmethoden nicht installieren (Tabelle 9). Die Lombardo-Reaktion (Tab. 9, Eintrag 9) versagte hier genauso wie Wittig- (Tab. 9, Eintrag 1-4) oder Wittig-Horner-Reaktionen (Tab. 9, Eintrag 5-8), es war kein Umsatz feststellbar.^[137] Der Einfluss verschiedener Gegenionen wurde ebenso untersucht, es konnte keine Produktbildung erzielt werden.

Tabelle 9: Untersuchungen zur Olefinierung von **116**.

Base	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1 NaH	185	1.10 Äq. NaH, 1.00 Äq. CH ₃ BrP(Ph) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
2 <i>n</i> -BuLi	185	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. CH ₃ BrP(Ph) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
3 KHMDS	185	1.10 Äq. KHMDS, 1.00 Äq. CH ₃ BrP(Ph) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
4 NaH	185	1.10 Äq. NaH, 1.00 Äq. CH ₃ BrP(Ph) ₃ , THF, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
5 NaH	185	1.10 Äq. NaH, 1.00 Äq. CH ₃ PO(OCH ₃) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
6 <i>n</i> -BuLi	185	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. CH ₃ PO(OCH ₃) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
7 KHMDS	185	1.10 Äq. KHMDS, 1.00 Äq. CH ₃ PO(OCH ₃) ₃ , Toluol, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
8 <i>n</i> -BuLi	185	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. CH ₃ PO(OCH ₃) ₃ , THF, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
9 -	185	1.00 Äq. TiCl ₄ , 1.30 Äq. CH ₂ Br ₂ , 3.30 Äq. Zn, THF, 0 °C, dann RT, dann Rückfluss	kein Umsatz

Auch Ester, vor allem Methylester, können in der Wittig- und den damit verwandten Reaktionen mitreagieren, als unreaktiv sind aber die Anion von Carbonsäuren bekannt. Die Reaktionen wurden daher auch mit zwei äquivalenten Base, eines zur Deprotonierung der Carboxyfunktion, untersucht. Auch hier wurde kein Umsatz festgestellt.

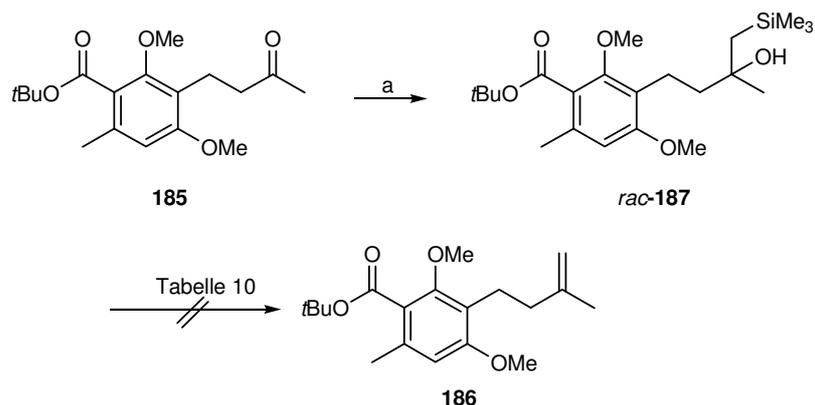


Abb. 62: Peterson-Olefinierung des Esters **116**. a) 1.20 Äq. TMSMeLi, THF, 21%.

Es wurde versucht, das Olefin **186** schließlich in einer Peterson-Olefinierung darzustellen..^[138]
 In dieser Reaktion wurde das Keton bei 0 °C mit einer 0.80 M Lösung von TMSMeLi in Hexan versetzt. Das Produkt der Reaktion erwies sich jedoch als sehr stabil gegenüber den angewendeten Eliminierungsmethoden (Tab. 10, Einträge 1–2) und war sogar gegenüber Fluorid unempfindlich (Tab. 10, Einträge 3–4).^[139]

Tabelle 10: Untersuchungen zur Peterson-Olefinierung.

Reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1 NaH	1.00 Äq. NaH, THF, 0 °C, dann Rückfluss	kein Umsatz
2 HCl	ca.10.0 Äq. THF/Aceton 2:1, –20 °C, dann RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
3 HF × Pyridin	1.00 Äq. HF × Pyridin, THF, 0 °C, dann Rückfluss	kein Umsatz
4 TBAF	3.00 Äq. TBAF, THF, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz

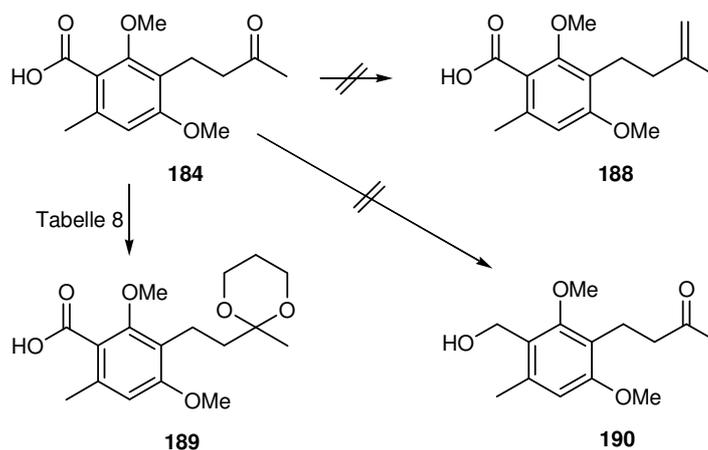


Abb. 63: Untersuchungen zur Olefinierung der Säure **115** und zur selektiven Reduktion.

Zuletzt wurde auch versucht, die Säure **184** mit den bereits erwähnten Methoden (siehe auch Tab. 8), zum Acetal umzusetzen, was nicht gelang. Auch eine Reduktion der Säurefunktion mit BH_3 , welche selektiv an der elektronenreicheren Carbonylfunktion verlaufen sollte,^[140] führte nicht zum gewünschten Produkt (Abbildung **63**).

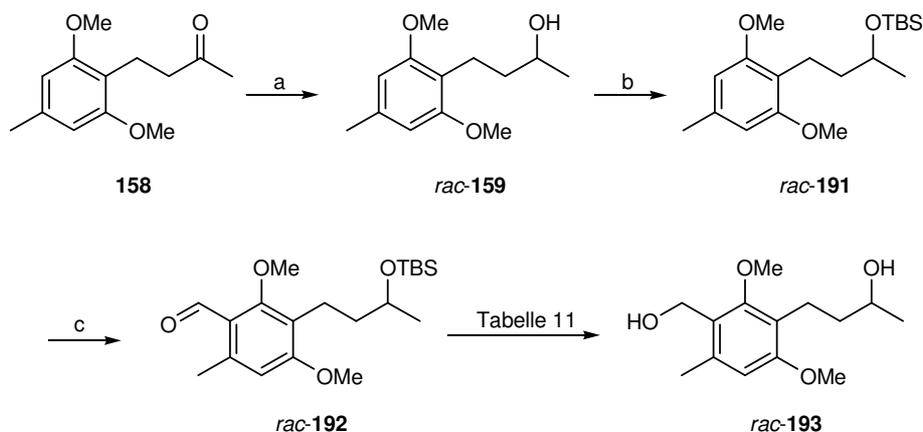


Abb. 64: Schützung des Alkohols *rac*-**90** und Substitution des aromatischen Rings. a) 0.25 Äq. LiAlH_4 , THF, 88%; b) 1.10 Äq. TBSCl, 3.00 Äq. Imidazol, DCM, 30%; c) 2.50 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 2.50 äq. TiCl_4 , DCM, 39%.

Wegen dieser Ergebnisse ganz neuer Weg zur Darstellung des Substrats für die Domino-Reaktion gewählt. Keton **158** wurde reduziert und das racemische Gemisch der beiden Alkohole als Silylether (*rac*-**191**) geschützt.^[141]

In der auf die Formylierungsreaktion folgenden Versuchen zur Reduktion erwies sich aber die TBS-Schutzgruppe als nicht stabil genug, es konnte nur der entschützte Alkohol *rac*-**159** erhalten werden. Es wurden verschiedene Reduktionsmittel untersucht, jedoch war das

Ergebnis der Experimente (Tabelle 11, Einträge 1-6) immer dasselbe, die Reduktion der Aldehydfunktionalität von **192** ging einher mit einer gleichzeitigen Entschützung.

Tabelle 11: Reduktionsversuche von *rac*-**192**.

	Reduktions- mittel	Bedingungen	Ergebnis
1	LiAlH ₄	0.25 Äq LiAlH ₄ , THF, -78 °C	Reduktion und Entschützung
2	NaBH ₄	1.00 Äq NaBH ₄ , THF, 3.00 Äq. MeOH, 0 °C, dann RT	Reduktion und Entschützung
3	NaBH ₄	1.00 Äq NaBH ₄ , THF, -78 °C, dann RT	Reduktion und Entschützung
4	NaBH ₃ CN	1.00 Äq NaBH ₃ CN, THF, RT	Reduktion und Entschützung
5	LiBH ₄	1.00 Äq LiBH ₄ , THF, RT	Reduktion und Entschützung
6	Ca(BH ₄) ₂	0.50 Äq Ca(BH ₄) ₂ , THF, -20 °C, dann RT	Reduktion und Entschützung

Auch unter der Verwendung von TIPS-Triflat anstelle von TIPSCl war es nicht möglich, den Silylether des Alkohols *rac*-**159** zu erhalten. Die Auswahl anderer Schutzgruppen war durch die Reaktionsbedingungen in den folgenden Experimenten deutlich limitiert. Daher wurde zunächst nur die Cbz- und die Benzylschutzgruppe untersucht. Es gelang trotz verschiedener Bedingungen nicht, die Schutzgruppen einzuführen. Die Tabelle 12 und die Abbildung **65** geben einen Überblick darüber, welche Reagenzien und Bedingungen angewendet wurden, um die entsprechenden Schutzgruppen zu installieren. Die Experimente zu diesem Syntheseweg wurden daher nicht weiter verfolgt.

Tabelle 12: Versuche zur Installation von Schutzgruppen für *rac*-**159**.

	Schutzgruppe	Bedingungen	Ergebnis
1	TIPSCl ^[142]	1.10 Äq. TIPSCl, 2.00 Äq. Imidazol, DCM/DMF 10:1, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
2	TIPSOTf ^[142]	1.10 Äq. TIPSOTf, 4.00 Äq. Lutidin, DCM/DMF 10:1, RT	kein Umsatz

3	CbzCl ^[143]	1.1 Äq. CbzCl, cat. DMAP, DCM, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
4	Ac ₂ O ^[144]	2.00 Äq. Ac ₂ O, cat. DMAP, Pyridin, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
5	Ac ₂ O	AcOH, cat. HBr in Eisessig, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
6	AcCl	2.00 Äq. AcCl, cat. DMAP, Pyridin, 0 °C, dann Rückfluss	kein Umsatz
7	BzCl	2.00 Äq. BzCl, cat. DMAP, Pyridin, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
8	BnBr ^[145]	1.00 Äq. NaH, 1.1 Äq. BnBr, THF, 0 °C, dann Rückfluss	kein Umsatz

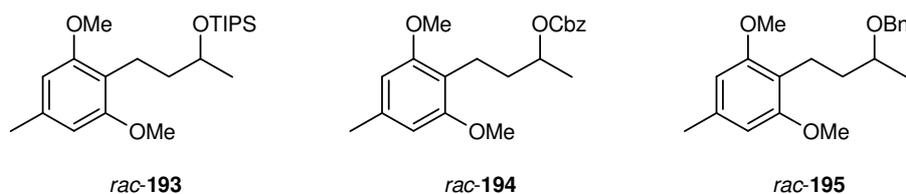


Abb. 65: Schutzgruppen, die nicht installiert werden konnten.

Nachdem Acetale schon zum Schützen des Ketons **179** untersucht wurden, wurde die Idee noch mal aufgegriffen. In diesem Fall wurde allerdings die Aldehydfunktion mit Thiolen umgesetzt. Die Reaktion von Keton **179** mit 1,3-Propandithiol bzw. Ethanthiol^[146] verlief unkompliziert mit sehr guten Ausbeuten von 82 % bzw. 92 %.

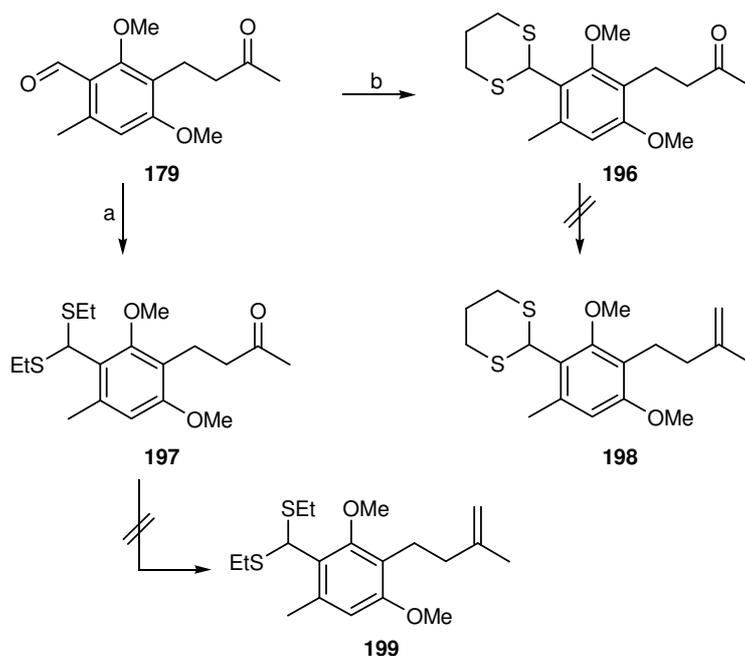


Abb. 66: Thioacetale für die Olefinierung der Ketonfunktion. a) 2.00 Äq. EtSH, 0.50 Äq. $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 82%; b) 1.25 Äq. 1,3-Propanedithiol, $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 92%.

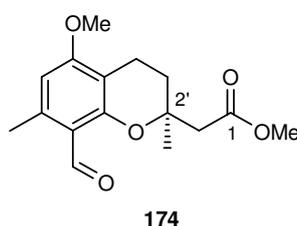
Tabelle 13: Untersuchungen zur Olefinierung der Thioacetale **196** und **197**.

	Base	Acetal	Bedingungen	Ergebnis
1	-	196	1.00 Äq. TiCl_4 , 1.30 Äq. CH_2Br_2 , 3.30 Äq. Zn, THF, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
2	NaH	196	1.10 Äq. NaH, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{BrP}(\text{Ph})_3$, Toluol, Rückfluss	kein Umsatz
3	<i>n</i> -BuLi	196	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{BrP}(\text{Ph})_3$, Toluol, Rückfluss	kein Umsatz
4	<i>n</i> -BuLi	196	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_3$, Toluol, Rückfluss	kein Umsatz
5	-	197	1.00 Äq. TiCl_4 , 1.30 Äq. CH_2Br_2 , 3.30 Äq. Zn, THF, RT, dann Rückfluss	kein Umsatz
6	NaH	197	1.10 Äq. NaH, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{BrP}(\text{Ph})_3$, Toluol, Rückfluss	kein Umsatz
7	<i>n</i> -BuLi	197	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{BrP}(\text{Ph})_3$, Toluol, refluxieren	kein Umsatz
8	<i>n</i> -BuLi	197	1.10 Äq. <i>n</i> -BuLi, 1.00 Äq. $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_3$, Toluol, Rückfluss	kein Umsatz

Die Thioacetale **196** und **197** erwiesen sich unter den Bedingungen der untersuchten Olefinierungsreaktionen ebenso unreaktiv wie der *t*-Butylester **185** (siehe Tabelle **13**).^[147]

Die bis jetzt beschriebenden Synthesekonzepte gingen jeweils davon aus, dass der aromatische Ring nur noch substituiert, aber nicht in einer Reaktion selbst aufgebaut werden sollte. Dieser Weg hat sich als nicht geeignet erwiesen. In dem Kapitel nach der Spektrendiskussion wird ein Syntheseweg aufgezeigt, in dem der aromatische Ring mit allen Substituenten in einer Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden soll und so die Aufgabenstellung von einer andern Seite angeht.

3.2.3 Diskussion spektroskopischer Daten von (*S*)-Methyl-2-(8-formyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (**174**)



Im ¹H-NMR kann im Tieffeldbereich des Spektrums bei $\delta = 1.44$ ppm das Singulett der aromatischen Methylgruppe und bei $\delta = 1.85$ – 1.90 ppm ein zentriertes Multipllett beobachtet werden, das einem der beiden enantiotopen Protonen an C-3' zugeordnet werden kann. Das Signal des anderen Protons dieser Methylengruppe befindet sich bei $\delta = 1.96$ – 2.00 ppm. Bei $\delta = 2.45$ ppm resonieren die drei Protonen der Methylgruppe an C-2'. Das Multipllett ($\delta = 2.59$ – 2.68 ppm) entspricht den Protonen an C-4' und C-2. Im mittleren Feldbereich befinden sich zwei Singulett. Das erstere bei $\delta = 3.65$ ppm kann der Esterfunktionalität, das zweite ($\delta = 3.83$ ppm) der Methoxygruppe des Aromaten zugeordnet werden. Das aromatische Proton resoniert bei $\delta = 6.22$ ppm, das Proton des Aldehyds bei $\delta = 10.41$ ppm.

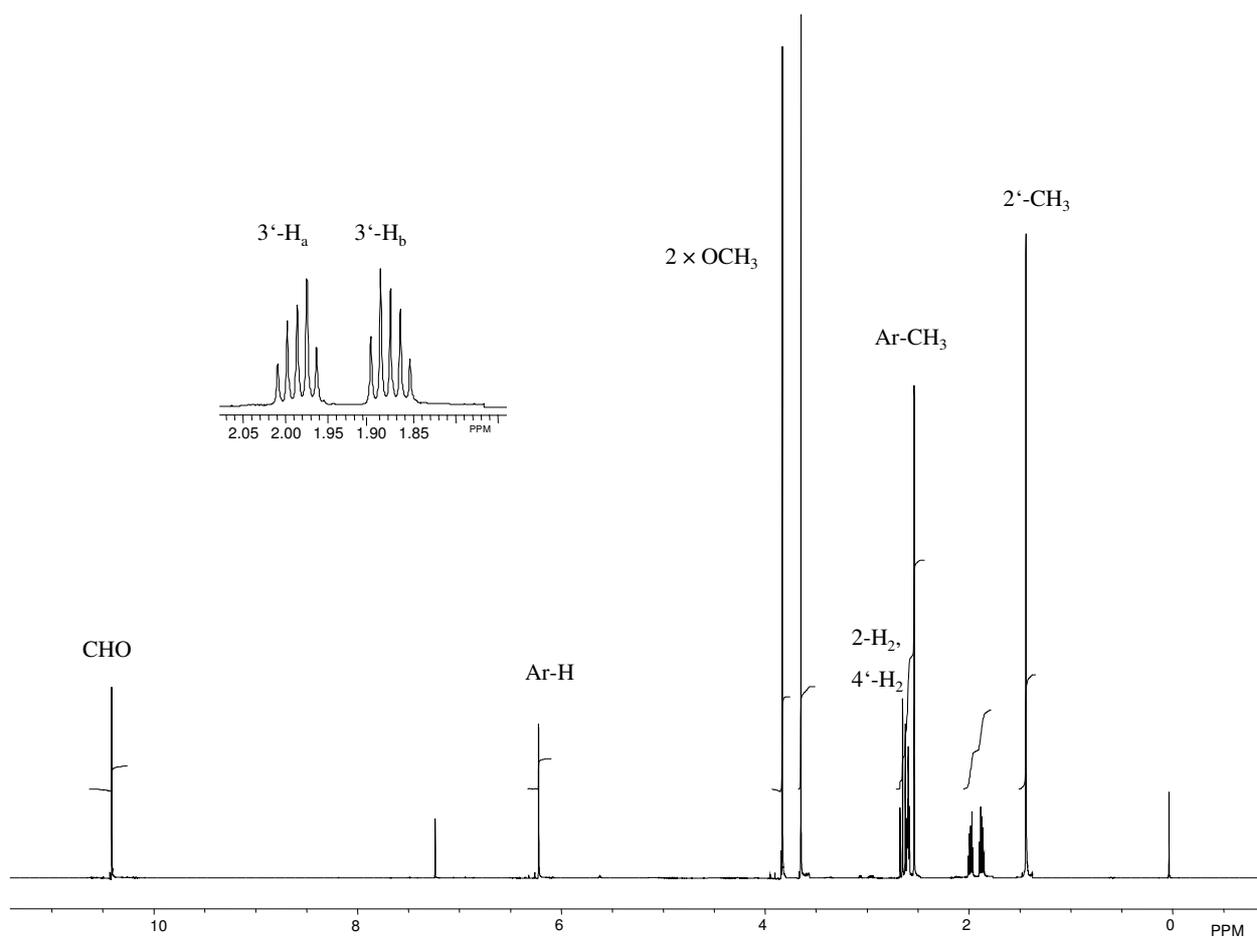


Abb. 67: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) des Chromans **174**.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ resoniert bei $\delta = 16.24$ ppm Kohlenstoffatom C-4', bei $\delta = 22.30$ ppm die aromatische Methylgruppe. Dem Signal bei $\delta = 24.42$ ppm kann die CH_3 -Funktionalität an C-2' zugeordnet werden. Dem Kohlenstoffatom C-3' wird das Signal bei $\delta = 29.65$ ppm, von C-2 das bei 43.67 ppm zugeordnet. Das Signal der Methylgruppe des Esters befindet sich bei $\delta = 51.67$ ppm, das der Methoxyfunktionalität bei $\delta = 55.51$ ppm. Bei $\delta = 75.31$ ppm resoniert C-2'. Die aromatischen Kohlenstoffatome werden wie folgt zugeordnet: Das Signal bei $\delta = 105.5$ ppm entspricht C-8', das bei $\delta = 107.3$ ppm C-4', das bei $\delta = 117.1$ ppm C-6' und das Signal bei $\delta = 141.9$ ppm entspricht C-7'. Weiter in Richtung Tieffeld verschoben sind die Kohlenstoffatome, die zu einem Sauerstoffatom benachbart sind. C-5' trägt die Methoxyfunktionalität ($\delta = 158.0$ ppm) und C-8'a den Sauerstoff des Pyrans ($\delta = 161.2$ ppm). Der Carbonylkohlenstoff des Esters resoniert bei $\delta = 170.5$ ppm, der des Aldehydes bei $\delta = 191.1$ ppm.

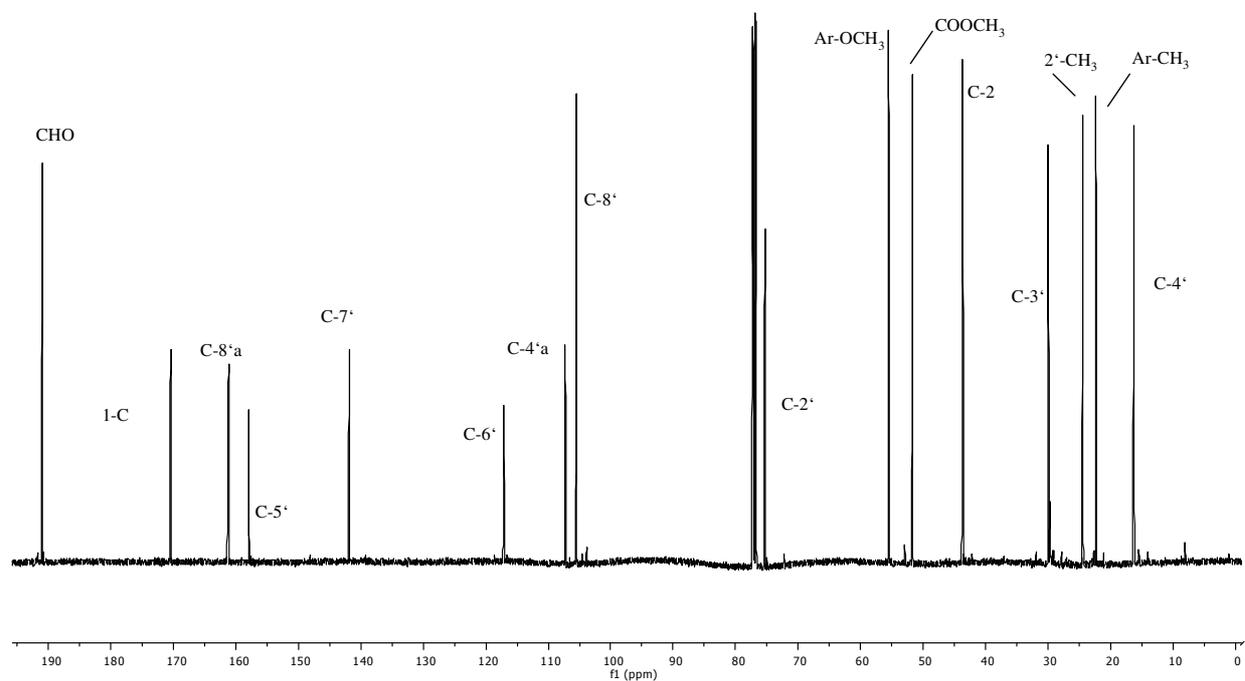
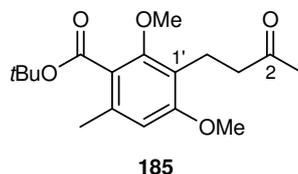


Abb. 68: ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz) des Chromans **174**.

Die Absorptionen bei 2758 cm^{-1} und 2420 cm^{-1} können den C-H-Valenzschwingungen der Methylgruppen zugeordnet werden. Für Carbonyl-Streckschwingung sind die Absorption bei 1674 cm^{-1} und 1602 cm^{-1} charakteristisch.

Im hochauflösenden Massenspektrum wurde bei 292.1312 das Signal des $[\text{M} + \text{H}]^+$ -Ion gefunden, das dem berechneten von **174** entspricht.

3.2.4 Diskussion spektroskopischer Daten von 2,4-Dimethoxy-6-methyl-3-(3-oxobutyl)benzoesäure-*tert*butylester (185)



Im $^1\text{H-NMR}$ des Esters 116 kann bei $\delta = 1.58$ ppm das Signal der *t*-Butylgruppe in Form eines Singulett mit der Intensität 9 H beobachtet werden. Zwei weitere Singulett bei $\delta = 2.19$ ppm und $\delta = 2.30$ ppm entsprechen den Protonen der aromatischen Methylgruppe an C-4 und der aliphatischen an C-1. Die Methylenprotonen der Seitenkette resonieren als Multipletts bei $\delta = 2.35\text{--}2.41$ ppm (3- H_2) und $2.92\text{--}2.97$ ppm (4- H_2). Bei $\delta = 3.80$ ppm kann das Singulett der Methoxyfunktion an C-2' beobachtet werden, das Singulett bei 3.82 ppm entspricht dem der an C-6'. Als einziges aromatisches Proton zeigt dasjenige an C-5' ein Singulett.

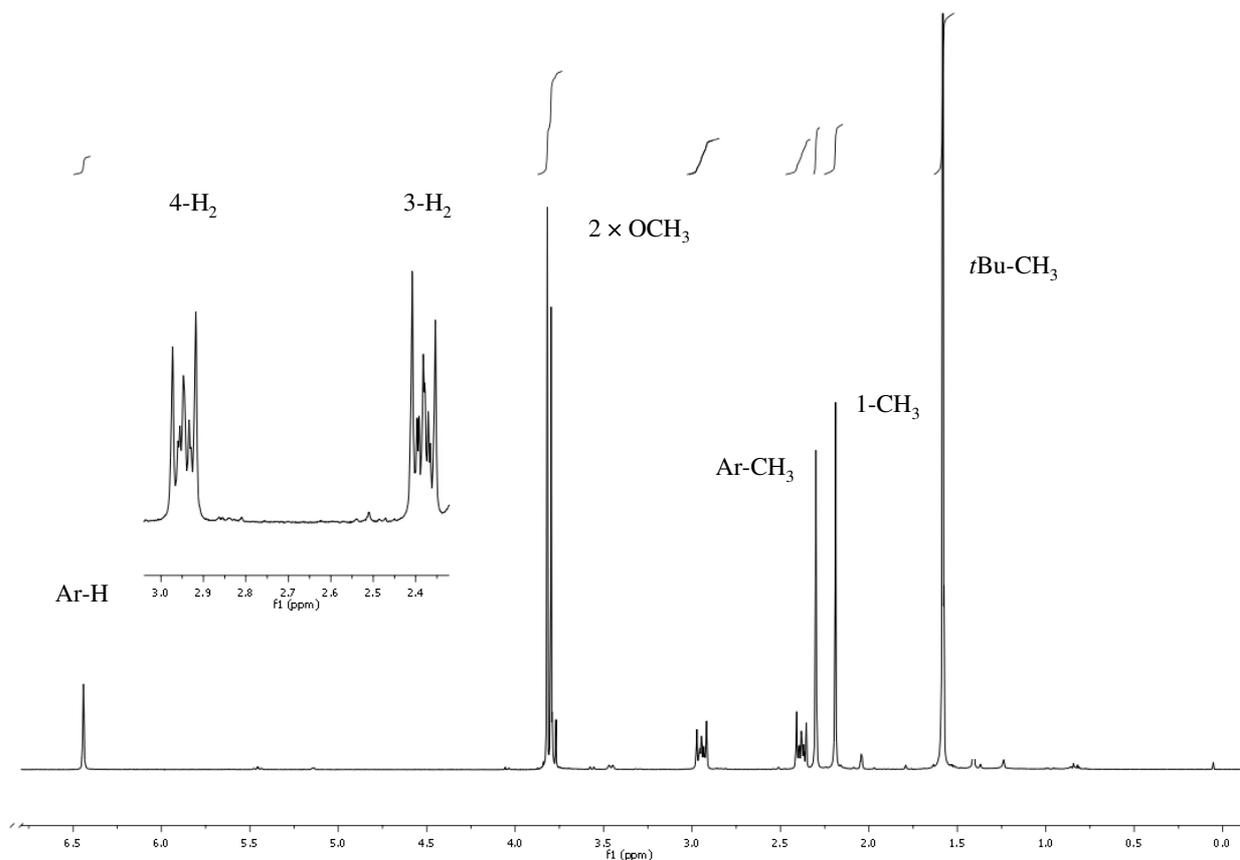


Abb. 69: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) des Esters **185**.

Im ^{13}C -NMR kann das Signal des Kohlenstoffatoms bei $\delta = 19.64$ ppm C-4 zugeordnet werden, die Signale von C-1 ($\delta = 37.25$ ppm) und C-3 ($\delta = 48.66$ ppm) befinden sich ebenfalls im tiefen Feld. Das aromatische Methylsignal resoniert bei $\delta = 20.28$ ppm, das der *t*-Butylgruppe bei $\delta = 28.26$ ppm. Im mittleren Feld befinden sich die beiden Signale der Methoxyfunktionalitäten, die an C-6' bei $\delta = 55.69$ ppm, die an C-2' bei $\delta = 62.73$ ppm. Das quartäre Kohlenstoffatom der *t*-Butylgruppe resoniert bei $\delta = 81.58$ ppm. Den aromatischen Kohlenstoffatome können die Signale bei $\delta = 108.0$ ppm (C-5'), $\delta = 119.3$ ppm (C-1') und $\delta = 123.1$ ppm (C-3') sowie $\delta = 134.8$ ppm (C-4') zugeordnet werden. Den Kohlenstoffatomen mit den Methoxyfunktionalitäten in Nachbarschaft können die Signale bei $\delta = 156.1$ ppm das C-2' und bei $\delta = 158.6$ ppm das C-6' zugeordnet werden. Das Kohlenstoffatom der Esterfunktion resoniert bei $\delta = 167.5$ ppm, das Signal des Ketons findet man bei $\delta = 205.8$ ppm.

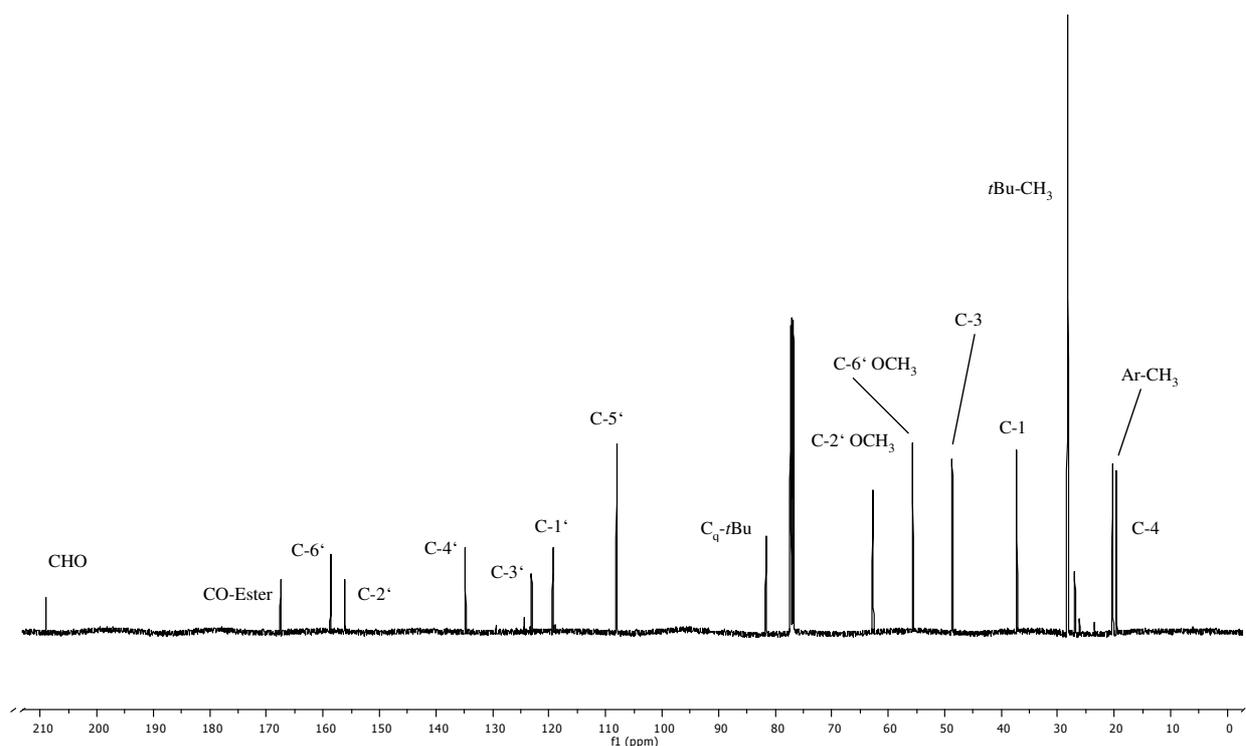


Abb. 70: ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) des Esters **185**.

Die Absorptionen bei 1604 cm^{-1} und 1576 cm^{-1} können den Carbonylschwingungen zugeordnet werden.

Das hochaufgelöste Massenspektrum zeigt bei das Signal für das $[\text{M} + \text{H}]^+$ -Ion. Der im HRMS-Spektrum gefundene Wert entspricht der berechneten Masse von **185**.

3.2.5 Der Diels-Alder-Ansatz zur Darstellung des Domino-Substrats

Die Gründe für die Schwierigkeiten, die zuvor beschriebene Olefinierung der Ketonen durchzuführen, sind auch nach den umfangreichen Experimenten dazu nicht ganz klar. Trotz sorgfältiger Bearbeitung konnte nach dem oben vorgestellten Konzept das Substrat für die Dominoreaktion nicht erhalten werden. Daher wurde mit dem im Folgenden vorgestellten Diels-Alder-Ansatz ein ganz neuer Reaktionsweg eingeschlagen. Dieser Reaktionstyp ist in vielen Fällen gut einsetzbar, in denen ein sechsgliedriger Ring aufgebaut werden soll.^[148] Eine nachfolgende Aromatisierung kann am unkompliziertesten durch eine sauerstoffhaltige Abgangsgruppe wie –OTMS oder dergleichen realisiert werden (Abbildung 71).^[149]

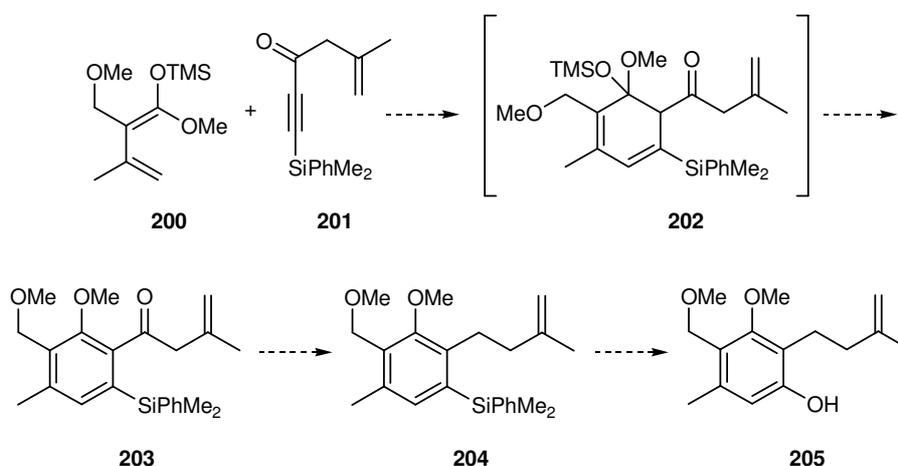


Abb. 71: Die Diels-Alder-Reaktion und die Fleming-Tamao-Reaktion.

Obwohl der Diels-Alder-Ansatz nicht bis zum Ende verfolgt wurde, ist in der Abbildung 71 die vollständige Synthesestrategie für das Substrat der Domino-Reaktion **205** dargestellt, um das Konzept besser verdeutlichen zu können.

Abbildung 72 zeigt zwei verschiedene Wege, das Dienophil **201** darzustellen. In beiden Fällen bildet Propargylalkohol (**206**) das Ausgangsmaterial. Der Versuch, daraus den Propargylaldehyd (**211**) herzustellen, gelang nicht. In der Literatur wird immer wieder die Methode der Oxidation mit Mangan(IV)oxid beschrieben.^[150] Zu diesem Zweck wurden einige Chargen MnO_2 verschiedener Hersteller (Fluka, Acros, Merck) auf ihre Verwendbarkeit hin überprüft.

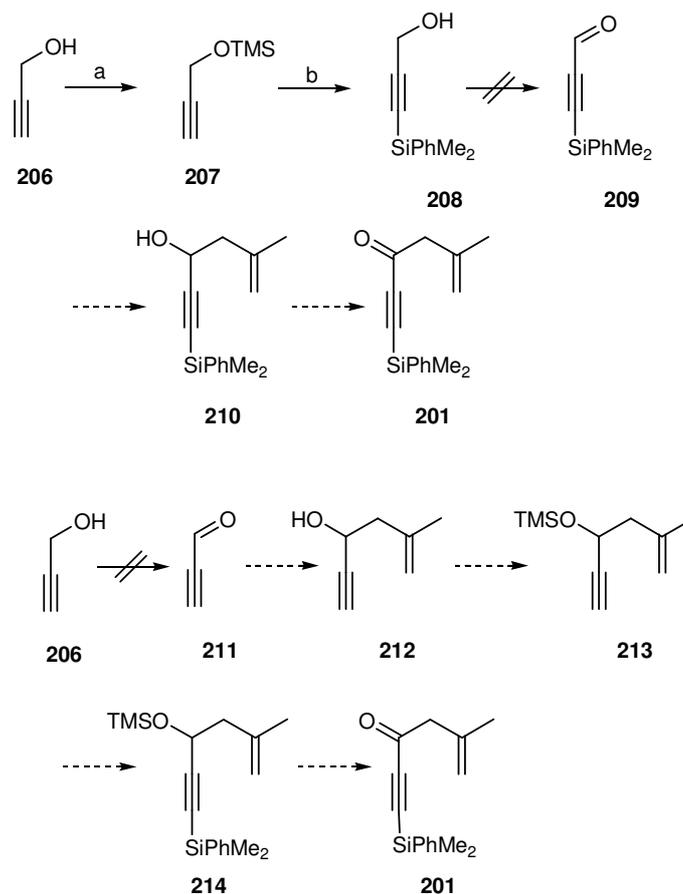


Abb. 72: Untersuchungen zur Darstellung des Dienophils **201**. a) 1.00 Äq. NaH, 1.00 Äq. TMSCl, Et₂O, 75%; b) 1.00 Äq. *n*-BuLi, 1.00 Äq. Me₂PhSiCl, THF, 19%.

Auch nachdem das Mangandioxid unter Vakuum in der Hitze getrocknet oder mit Wasser dotierte worden war, zeigte sich keine Reaktion. Frisch aus Mangan(II)sulfatlösung gefälltes MnO₂ zeigte sich ebenfalls nicht reaktiv. Auf die Oxidation mit Schwefelsäure und CrO₃ wurde aus Umweltaspekten verzichtet.

Der Propargylalkohol (**206**) wurde daher zunächst als TMS-Ether (**207**) geschützt und mit *n*-BuLi am terminalen Kohlenstoffatom des Alkins deprotoniert. Diese Lithium-Spezies wurde mit Me₂PhSiCl abgefangen und die TMS-Schutzgruppe bei der leicht sauren Aufarbeitung mit entfernt. Die Oxidation des Alkohols **208** zum Aldehyd **209** verlief unter Zersetzung des Substrats. Als Oxidationsmittel wurden MnO₂, Dess-Martin-Periodinan, H₂O₂, und IBX verwendet (Tabelle 14).

Tabelle 14: Untersuchungen zur Oxidation des Propargylalkohols **208**.

Reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1 MnO ₂	1.00 Äq. 208 , 5.00 Äq. MnO ₂ , 4 d, RT	kein Umsatz
2 MnO ₂	1.00 Äq. 208 , 5.00 Äq. MnO ₂ , 4 d, RT	kein Umsatz
3 MnO ₂	1.00 Äq. 208 , 5.00 Äq. MnO ₂ , 4 d, RT, dann Rückfluss	Zersetzung
4 DMP	1.00 Äq. 208 , 1.00 Äq. DMP, DCM, – 78 °C, dann 0 °C	Zersetzung
5 IBX	1.00 Äq. 208 , 1.00 Äq. DBU, DCM, – 78 °C, dann 0 °C	Zersetzung
6 H ₂ O ₂	1.00 Äq. 208 , 1.00 Äq. H ₂ O ₂ , MeOH	Zersetzung

Die Darstellung des Diens **200** sollte unter Verwendung einer Mortita-Baylis-Hillman-Reaktion geschehen. Unter besonderen Bedingungen ist auch Formaldehyd als Substrat^[151] geeignet, daher wurde hier die Reaktion davon mit 3,3-Dimethylacrylsäure (**215**) untersucht. Die Hydroxylfunktion des Produkts sollte dann geschützt und das Dien, das formal das Enolat des Esters ist, als TBS-Ether abgefangen werden.

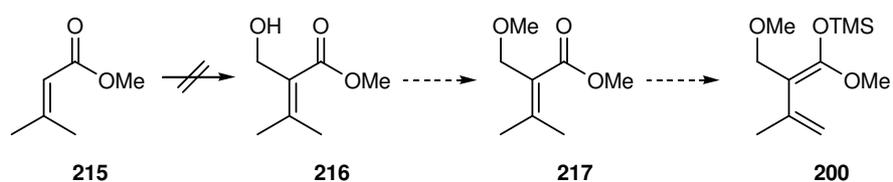
Abb. 73: Untersuchungen zur Darstellung des Diens **146**.

Tabelle 15: Untersuchungen zur Darstellung des Diens **200**.

	Reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1	CH ₂ O _(g)	1.00 Äq. 215 , 2.00 Äq. Imidazol, CH ₂ O, 16 d, RT	kein Umsatz
2	CH ₂ O _(g)	1.00 Äq. 215 , 2.00 Äq. DBU, CH ₂ O, 16 d, RT	kein Umsatz
3	CH ₂ O 37%ig in Wasser	1.00 Äq. 215 , 1.00 Äq. DBU, 10 mol% Natriumdodecylsulfat, 5 d, RT	kein Umsatz
4	CH ₂ O 37%ig in Wasser	1.00 Äq. 215 , 1.00 Äq. DMAP, 10 mol% Natriumdodecylsulfat, 5 d, RT	kein Umsatz
5	CH ₂ O 37%ig in Wasser	1.00 Äq. 215 , 1.00 Äq. DBU, MeOH, 5 d, RT	kein Umsatz
6	CH ₂ O _(g)	1.00 Äq. 215 , 1.00 Äq. LDA, THF, -78°C, dann RT	kein Umsatz

Mortita-Baylis-Hillman-Reaktion mit Formaldehyd verlangen eine spezielle Reaktionsführung. Entweder wird der Formaldehyd gasförmig in die Reaktionslösung eingeleitet (Tabelle 15, z. B. Eintrag 1), oder es wird ein Emulgator verwendet, wie in Eintrag 2 und 3. Die üblichen Aminkatalysatoren kommen in diesem Fall nicht in Frage mit Ausnahme von DBU.

Trotz gezielter Variation der Reaktionsbedingungen konnte der Ester mit Formaldehyd nicht zu Reaktion gebracht werden. Die Arbeit an dem Diels-Alder-Ansatz wurde nicht weiter verfolgt.

4 Zusammenfassung

Auch heutzutage noch stellen Naturstoffe aus Pflanzen, Pilzen, Bakterien und anderen Lebewesen die wichtigste Quelle und Inspiration für arzneilich wirksame Stoffe dar. Sie produzieren diese jedoch oft nur in sehr geringen Mengen, sodass für die Aufklärung und Untersuchung der Eigenschaften eine Totalsynthese oder partielle Totalsynthese der nächste Schritt in der Reihe bis hin zum Medikament ist. Auch für die Darstellung möglicher Derivate ist die Synthese im Labor wichtige Basis.

Die Endlichkeit der uns zur Verfügung stehenden Rohstoffen ist inzwischen allen bewusst, gerade die chemische Industrie ist einer der größten Abnehmer von Erdöl und Erdölprodukten. Um hier weniger Lösungsmittel und Ausgangsmaterial zu verwenden und die Menge der Nebenprodukte und damit auch die des Abfalls aus diesen Reaktionen zu minimieren, sind effiziente und atomökonomische Syntheserouten gefragt. Die Domino-Reaktion kann einen erheblichen Anteil dazu beitragen.^[152] Sie ermöglicht den Aufbau komplexer Strukturen ohne Isolierung und Aufreinigung von Zwischenprodukten, spart Lösungsmittel sowie andere Additive und schont so die Umwelt und unsere begrenzten Ressourcen.

4.1 Untersuchungen zur Darstellung von Aglaroxin und den Rocalgalmiden

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob ein die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu Aglaroxin A (**1**) und dem Grundgerüst der Rocaglamide über eine Domino-Reaktion möglich ist. Die Rocaglamide werden vor allem in Pflanzen der tropischen Gattung der Mahagonigewächse (*Meliacea*) gefunden und sind in Form von Tinkturen in der Traditionellen Chinesischen Medizin bekannt. Die Wirkung der Rocaglamide ist sehr breit und reicht von antientzündlich, über antiviral bis hin zu cytotoxisch.

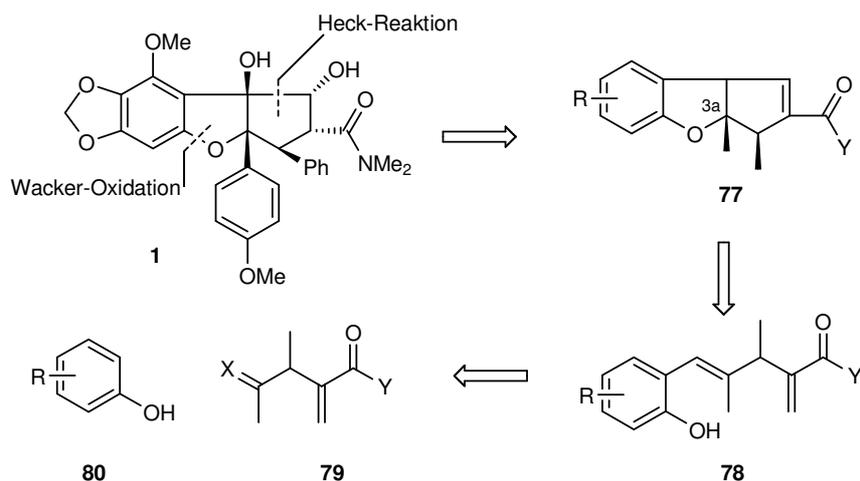


Abb. 74: Retrosynthetische Analyse von Aglaroxin A (**1**) und den Rocaglamiden.

In der Synthese des Grundgerüsts der Rocaglamide sollte das Substrat **78** für die Domino-Reaktion dargestellt werden. Zugleich sollte für die spätere Totalsynthese von Aglaroxin A das aromatische Herzstück synthetisiert werden.

Für das Substrat wurden einige Reaktionspfade untersucht, so zum Beispiel klassische oder maskierte Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen^[87,81,82] und die Eisen-katalysierte sp^2 - sp^3 -Kupplung.^[89] Die klassische Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen an sich hat ein großes synthetisches Potential, jedoch liegt es sehr oft an dem großen sterischen Anspruch der eingesetzten Moleküle, dass diese Reaktion nur sehr langsam, respektive im Bereich von Wochen, abläuft. Zumal sind Amide als eher weniger gute Substrate für diesen Reaktionstyp bekannt.

Um diese Probleme zu umgehen, wurden die folgenden Variationen eingesetzt, allerdings ohne Erfolg. Die eine maskiert die *exo*-Doppelbindung des Substrats **78** mit Schwefel in Form eines Phenylthioethers (**144**). Im letzten Reaktionsschritt wird die Doppelbindung nach Michael-Addition eines Metallorganyls an **147** erhalten.

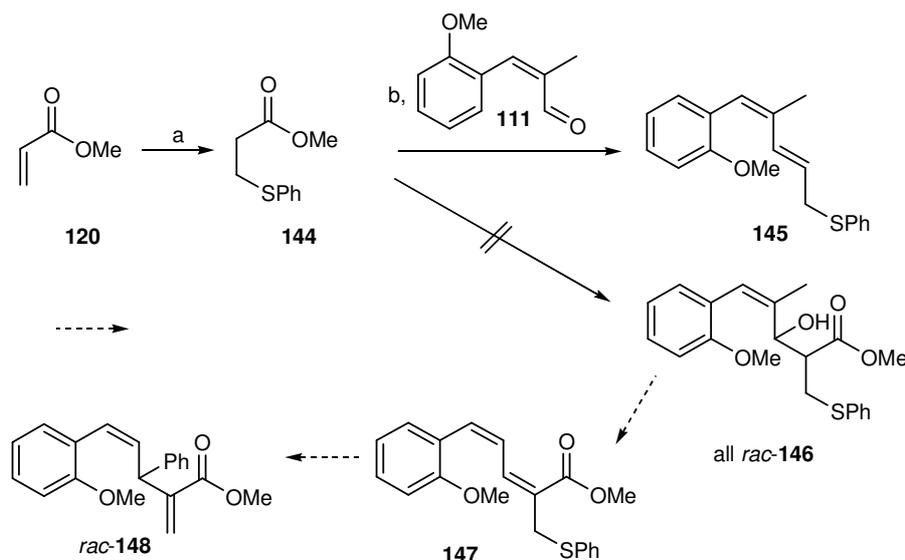


Abb. 75: Versuch der Darstellung über den Weg der Maskierung durch einen Phenylthioether. a) 1.00 Äq PhSH, 10 mol% Borax, quant.; b) 1.00 Äq. LDA, THF.

Das gewünschte Produkt **146** des ersten Syntheseschritts konnte aber nicht erhalten werden, es wurde aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte das decarboxylierte Thiol **145** als Hauptprodukt isoliert.

Die Kupplung von **136** mit dem Metallorganyl von **rac-139** gelang mit zufriedenstellender Ausbeute. Der zu erwartende Alkohol eliminierte jedoch schon unter den Reaktionsbedingungen, sodass nur das aromatische Dien **143** erhalten werden konnte.

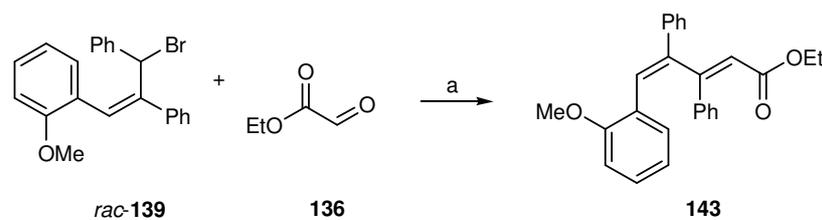


Abb. 76: Versuch der Darstellung aus Bromid **rac-139** und Glyoxylethylester. a) 1.00 Äq. *n*-BuLi, 3.00 Äq. Ester **136**, THF, 56%.

Für die Synthese des aromatischen Herzstücks von Algaroxin A (**1**) konnte ein schneller und kostengünstiger Weg, basierend auf Vanillin (**98**) gefunden werden.^[76]

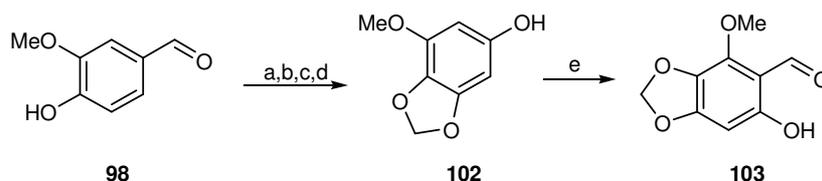


Abb. 77: Darstellung von **103** ausgehend von Vanillin (**98**). a) 1.00 Äq. Brom, AcOH, 84%; b) 10.0 Äq. NaOH, 5mol% Cu, 0.10 Äq. Na₂HPO₄, H₂O, 90%; c) 1.50 Äq. Cs₂CO₃, 1.50 Äq. CH₂BrCl, DMF, 80%; d) 1.30 Äq. H₂O₂, MeOH/H⁺, 98%; e) 1.50 Äq. Zn(CN)₂, 0.75 Äq. ZnCl₂, cat. NaCl, HCl, Et₂O, 30%.

Bisherige Synthesewege für **103** basieren auf nur in geringen Mengen erhältlichen Naturstoffen, daher stellt die im Rahmen dieser Dissertation aufgezeigte Syntheseroute den günstigsten und effizientesten Weg bis jetzt dar.

4.2 Untersuchungen zur Darstellung von Daurichromen- und Rhododaurichromansäure

Aus *Rhododendron dauricum* wurden diese beiden interessanten Naturstoffe Daurichromen- (**20**) und Rhododaurichromansäure (**23**) isoliert, von denen erstere die im Moment die wirkungsvollste Substanz gegen das HI-Virus ist.^[62] In der Planung der Synthese von Daurichromensäure (**20**) wurde das Molekül wie die Abbildung **78** gezeigt retrosynthetisch zerlegt.

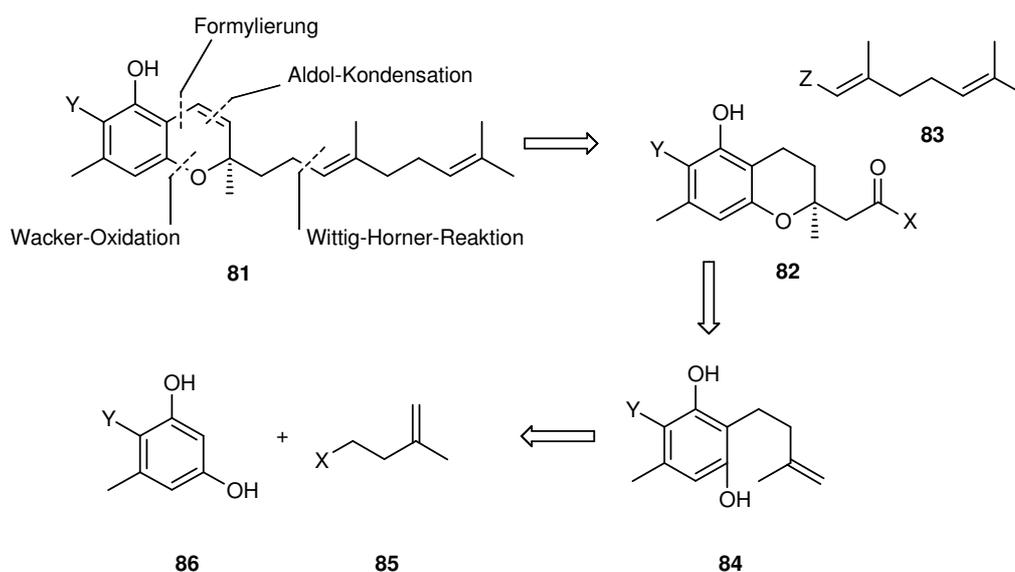


Abb. 78: Retrosynthetische Analyse von Daurichromensäure (**7**) und anderen Chromenen.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Orcinol (**25**) wurde das Phenol **38** als Substrat für die Domino-Reaktion dargestellt, indem die dafür im Arbeitskreis von L. F. Tietze entwickelte Synthesestrategie angewendet wurde.^[119]

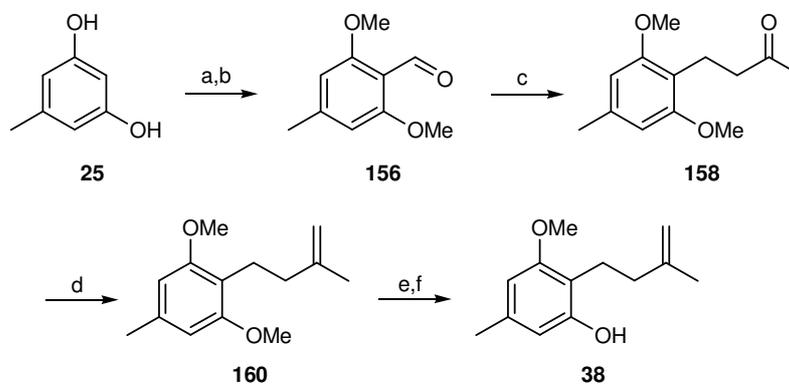


Abb. 79: Synthese des Domino-Substrats **38**. a) 2.30 Äq. K_2CO_3 , 2.50 Äq. Me_2SO_4 , Aceton, 95% ; b) 1.20 Äq. *n*-BuLi, THF, 3.00 Äq. DMF, 79%; c) NaOH, Aceton, 80%; d) 3 mol% Pd/C, H_2 , EE, 90%; e) 4.50 Äq. Zn, 1.50 Äq. CH_2Br_2 , 1.10 Äq. $TiCl_4$, THF, 75%; f) 3.00 Äq. NaSEt, DMF, 83%.

Die Formylierung des Domino-Produktes **161** war möglich, jedoch reagierte hauptsächlich die nicht gewünschte Position. Entschützungsversuche an Position 5' waren erfolgreich, jedoch nur mit einer sehr geringen Ausbeute, sodass die Einführung einer *ortho*-dirigierenden Schutzgruppe nicht weiter verfolgt wurde.

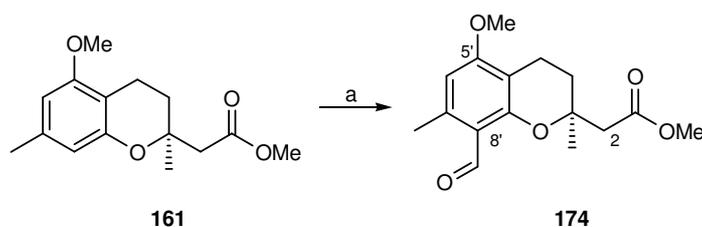


Abb. 80: Formylierung des Domino-Produkts **161**. a) 3.00 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 3.00 Äq. $TiCl_4$, DCM, 66%.

Ausserdem wurde versucht, das Substrat der Dominoreaktion **38** zu formylieren. Allerdings erwies sich die Doppelbindung des Substrats unter den verwendeten Reaktionsbedingungen als nicht kompatibel.

Die Formylierung seines des Ketons **158** verlief dagegen mit exzellenter Ausbeute. Für die Aldehydfunktion in **179** gab es zwei denkbare Wege, diese über die verschiedenen

Reaktionsschritte hinweg zu erhalten. Die Reduktion zur Hydroxymethylgruppe konnte nicht realisiert werden, daher wurde er zur Säure **184** oxidiert und diese als *t*-Butylester **185** geschützt. Die Olefinierung des Esters **185** konnte schließlich nicht realisiert werden.

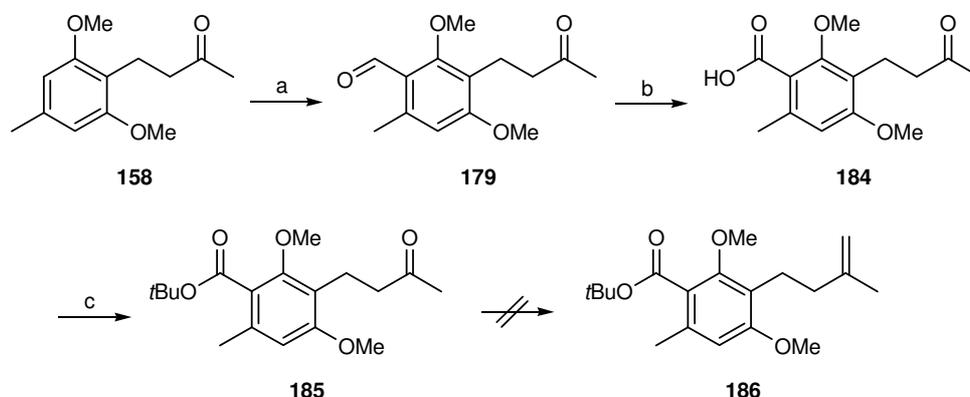


Abb. 81: Synthese des Esters **185** und Untersuchungen zur Olefinierung. a) 2.50 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 2.50 Äq. TiCl_4 , DCM, 95% ; b) 6.00 Äq. NaOCl_2 , 7.00 Äq. NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, Aceton/ H_2O , 98%; c) 3.00 Äq. *N,N*-Dimethylformamidineopentylacetal, 13.0 Äq. *t*-BuOH, Toluol, 72%.

Der bei der Hydrierung von **157** anfallende Alkohol *rac*-**159**, der auch sehr leicht durch die Reduktion des Ketons **158** erhalten werden konnte, wurde in einem anderen Syntheseplan zunächst geschützt, um drauf hin den Aromaten zu Formylieren. Die TBS-Schutzgruppe des Aldehyds *rac*-**192** war unter den Reaktionsbedingungen nicht beständig. Andere Schutzgruppen TIPS, Bn oder Cbz ließen sich nicht installieren.

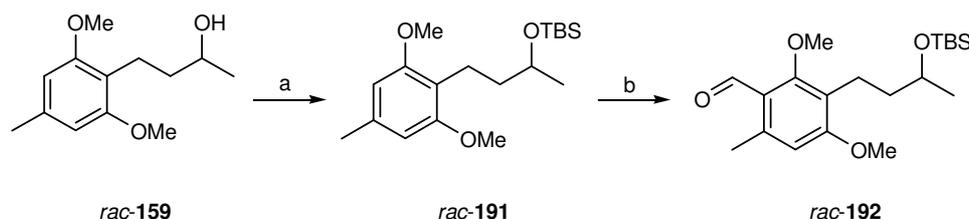


Abb. 82: Geschütztes Aldehyd *rac*-**192**. a) 1.10 Äq. TBSCl, 3.00 Äq. Imidazol, DCM, 30%; b) 2.50 Äq. α,α -Dichlordimethylether, 2.50 Äq. TiCl_4 , DCM, 39%.

Von Keton **158** wurden zwei Thioacetale hergestellt, die von 1,3-Propandithiol und Ethanthiol (Abbildung **83**). An den Acetalen wurden die üblichen Olefinierungsmethoden nach Wittig, Wittig-Horner und Lombardo untersucht. Keiner der Versuche führten zu einem zufriedenstellenden Ergebnis.

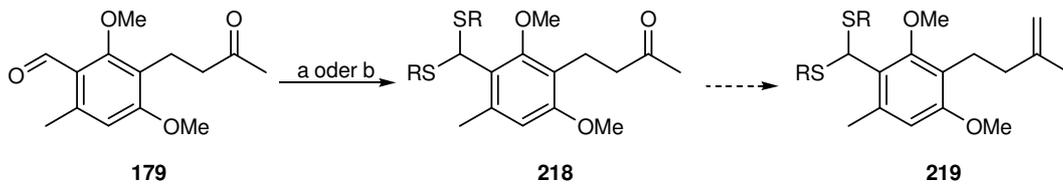


Abb. 83: Thioacetale in der Synthese des Dominosubstrats. a) 2.00 Äq. EtSH, 0.50 Äq. $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 82%; b) 1.25 Äq. 1,3-Propandithiol, $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 92%.

Trotz sorgfältiger Bearbeitung konnte nach dem oben vorgestellten Konzept das Substrat für die Dominoreaktion nicht erhalten werden. Mit dem Diels-Alder-Ansatz wurde ein ganz neuer Reaktionsweg eingeschlagen. Das Retrosyntheschema verdeutlicht, wie die Planungen zu dieser Syntheseroute aussehen.

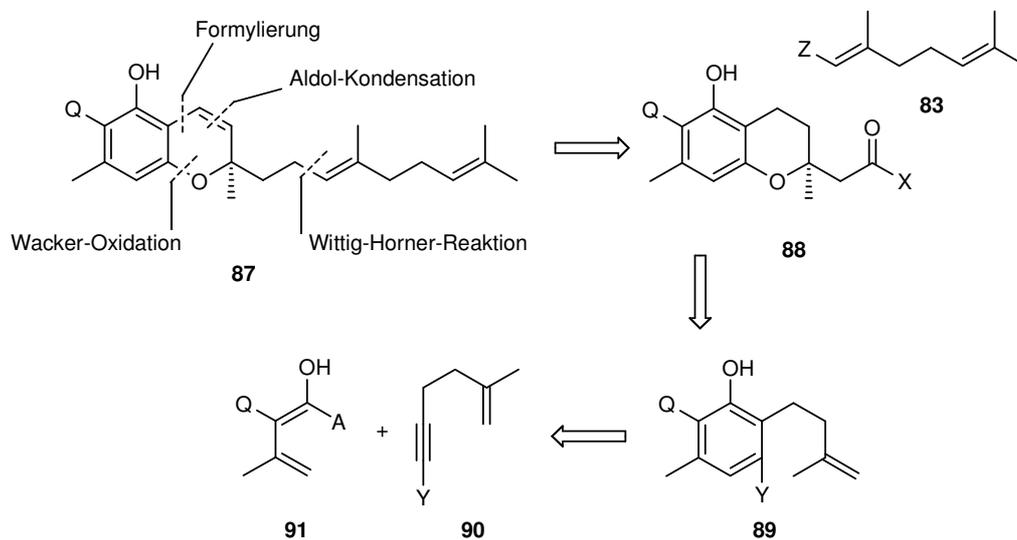


Abb. 84: Retrosyntheschema unter Berücksichtigung deiner Diels-Alder Reaktion.

Mit Hilfe einer Morita-Baylis-Hillman-Reaktion^[151] sollte das Acrylesterderivat **144** dargestellt werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit war aber so gering, dass kein Produkt isoliert werden konnte. Auch die Zugabe literaturbekannter Katalysatoren wurde untersucht,^[82,151] wobei keine Veränderung in der Geschwindigkeit der Produktbildung beobachtet werden konnte.

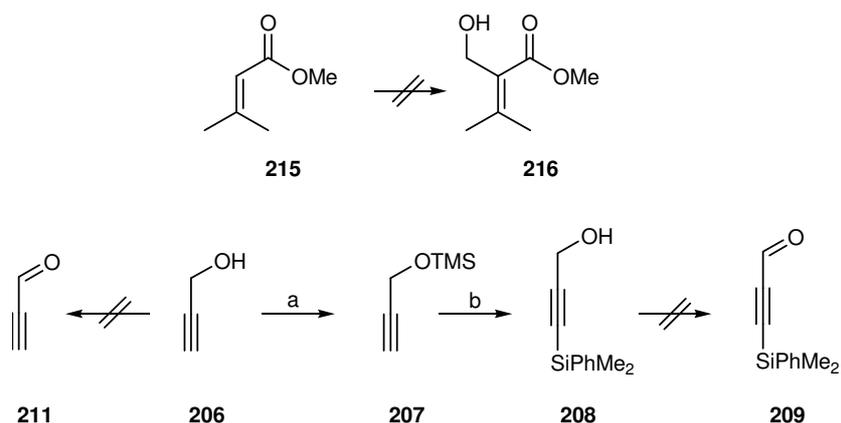


Abb. 85: Untersuchungen zur Darstellung des Diens **216** und Dienophils **209**. a) 1.00 Äq. NaH, 1.00 Äq. TMSCl, Et₂O, 75%; b) 1.00 Äq. *n*-BuLi, 1.00 Äq. Me₂PhSiCl, THF, 19%.

Aus Propargylalkohol (**206**) konnte zwar das Silan **208** hergestellt werden, die Überführung in den Aldehyd **209** gelang jedoch nur unter Verlust der Silylfunktion. Der Syntheseweg wurde auch revers untersucht, die Oxidation von **206** zu Propargylaldehyd (**207**) gelang jedoch nicht.

In der Synthese von Alglaroxin A (**1**) konnte ein effizienter und günstiger Zugang zu dem Aromatischen Herzstück des Moleküls gefunden werden. Eine Synthese des Grundgerüsts gelang nicht, jedoch konnten in der Synthese des Substrats für die Domino-Reaktion für die generelle Darstellung der Rocaglamide einige Erfolge erzielt werden, die einen vielversprechenden Ausgangspunkt für diesen neuen Zugang liefern.

Die enantioselektive Darstellung von Daurichromensäure (**20**) und Rhododaurichromensäure (**23**) konnte nicht vervollständigt werden. Im Zuge der Untersuchungen konnten aber einige leistungsfähige Syntheseschritte wie z. B. die Formylierung des Aromaten mit α,α -Dichlordimethylether (**165**) aufgezeigt werden.

B EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Verwendete Geräte

Infrarotspektren

Die Infrarotspektren wurden mittels Modell Vector 22 der Firma *Bruker* aufgenommen. Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, Flüssigkeiten als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} .

Ebenfalls wurde das Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* mit einer Diamant-ATR-Einheit benutzt.

UV/VIS-Spektren

UV/VIS-Spektren wurden mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* und Modell V-630 der Firma *Jasco* aufgenommen. Der Messbereich umfasste eine Wellenlänge von 190-600 nm.

Drehwerte

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell P-2000 der Firma *Jasco* bestimmt.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe der Schmelzpunktbestimmungsapparatur FP61 der Firma *Mettler* ermittelt. Die Werte sind nicht korrigiert.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$

NMR-Messungen wurden auf den Geräten Mercury-200, VXR-200 (200 MHz), Unity 300 (300 MHz) und Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma Varian sowie Modell AMX-300 (300 MHz) der Firma Bruker durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Tetramethylsilan ($\delta\text{ TMS} = 0.00\text{ ppm}$) oder das angegebene Lösungsmittel dienten als interner Standard. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), m (Multipllett), m_c (zentriertes Multipllett), br (breites Signal). Die Spektren wurden in der Regel erster Ordnung entsprechend interpretiert. Die

Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

¹³C-NMR-Spektren

NMR-Messungen wurden auf den Geräten Mercury-200, VXR-200 (50 MHz), Unity 300 (75 MHz), Inova 500 (125 MHz) und Unity Inova-600 (150 MHz) der Firma Varian sowie Modell AMX-300 (75 MHz) der Firma Bruker durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind den ¹H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden in multipllett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

Massenspektren

Es wurden die Modelle MAT 311A (niederaufgelöste Spektren) und MAT 731 (hochaufgelöste Spektren) der Firma Varian für die Messungen verwendet

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden DC-Folien SIL G/UV254 der Firma *Merck* (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel werden benutzt: EE (Essigester), Petrolether (PE), P (*n*-Pentan), DCM (Dichlormethan), Et₂O (Diethylether), MTBE (Methyl-*tert*butylether), MeOH (Methanol). Neben der UV-Detektion dienten eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure), eine Molybdätosphorsäure-Lösung (5 % in Methanol) und eine Ninhydrin-Lösung (0.2 % in Ethanol) für stickstoffhaltige Substanzen als Anfärbereagenzien.

Säulenchromatographie

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

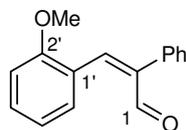
Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, Mischkammer LG-1590-04, Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und Steuerung LC-Net II/ADC, vorgenommen. Es wurde ein automatischer

Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma angeschlossen. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurde die Fertigsäule Chiralcel OD (250 × 4.6 mm, Partikelgröße: 10 µm) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* verwendet. Als Lösungsmittel dienen *n*-Hexan und *i*Propanol in HPLC-Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert und die Lösungsmittel entgast.

2 Synthese von Aglaroxin

(Z)-3-(2-methoxyphenyl)-2-phenylacrylaldehyd (107)



107

o-Anisaldehyd (5.00 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.) und Phenylethanal (4.41 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.) wurden in MeOH (35 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von NaOH (70.0 mg, 1.84 mmol, 0.05 Äq.) in H₂O (2 mL) wurde so zugetropft, dass die Innentemperatur 25 °C nicht überstieg. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde mit 50%iger HOAc bis pH 7.0 angesäuert, H₂O (100 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) in Form eines wachsartigen, farblosen Feststoffs erhalten.

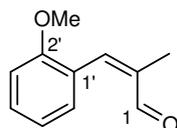
Ausbeute: 4.20 g, 17.6 mmol, 48%.

R_f: 0.76 (P / EE = 10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (s, 3 H, OMe), 7.00 (s, 1 H, 3-H), 7.18–7.38 (m, 7 H, H-Ar), 7.50 (ddd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.82 (ddd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1 H, 6''-H), 10.44 (s, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.10 (OMe), 112.9 (C-3'), 119.7 (C-5'), 120.5 (C-1'), 125.3, 127.8, 128.9, 130.0, 132.7 (5 × C-Ar), 137.1 (C-3), 137.8 (C-2), 138.2 (C-Ar), 160.3 (C-2'), 196.0 (C-1) ppm.

C₁₅H₁₄O₂ (238.26).

(E)-3-(2-methoxyphenyl)-2-methylacrylaldehyd (111)

111

o-Anisaldehyd (5.00 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.) und Propanal (2.13 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.) wurden in MeOH (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von NaOH (70.0 mg, 1.84 mmol, 0.05 Äq.) in H₂O (2 mL) wurde so zugetropft, dass die Innentemperatur 25 °C nicht überstieg. Nach 4 h bei Raumtemperatur wurde mit 50%iger HOAc bis pH 6.5 angesäuert, H₂O (100 mL) zugegeben und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 5.45 g, 30.9 mmol, 84%.

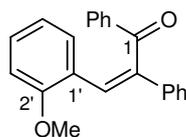
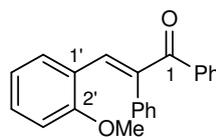
R_f: 0.76 (P / EE = 10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.00 (s, 3 H, CH₃), 3.87 (s, 3 H, OMe), 7.00 (m_c, 1 H, 5'-H), 7.33–7.39 (m, 3 H, 3-H, H-Ar), 7.34–7.64 (m, 2 H, H-Ar), 7.59 (m_c, 1 H, H-Ar), 9.60 (s, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.90 (CH₃), 55.46 (OMe), 110.7 (C-3'), 120.2 (C-2), 124.0 (C-5'), 130.0 (C-6'), 131.0 (C-1'), 138.2 (C-4'), 144.9 (C-2), 157.5 (C-2'), 195.7 (C-1) ppm.

MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 176 (10) [M]⁺.

C₁₁H₁₂O₂ (176.21).

(Z)-3-(2-methoxyphenyl)-1,2-diphenylprop-2-en-1-on (115)**Z-115****E-115**

o-Anisaldehyd (5.00 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.), Deoxibenzoin (7.28 g, 36.7 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (1 mL) wurden in Benzol (40 mL) vorgelegt und am Wasserabscheider für 16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Das *E*-Diastereomer ist ein Nebenprodukt, es konnte aber nicht ohne Verunreinigung durch das *Z*-Diastereomer erhalten werden.

Ausbeute: 9.17 g, 29.2 mmol, 79%.

R_f: *E*: 0.80 (DCM), *Z*: 0.75 (DCM) 1:9.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 194 nm (4.700), 254 (4.256), 313 (3.979).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1653, 1592, 1576, 1484, 1462, 1445, 1370, 1249, 1247, 1219, 1170, 1110, 1068, 1040, 1022, 939, 914, 901, 880, 837, 792, 765, 754, 720, 690, 664, 634.

NMR-Daten für (Z)-3-(2-methoxyphenyl)-1,2-diphenylprop-2-en-1-on:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (s, 3 H, OMe), 6.69 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H,), 6.74, (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H,) 7.11 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H,), 7.18 (dd, *J* = 3.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H,) 7.26–7.33 (m, 4 H, Ar-H), 7.42 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.44–7.46 (m, 4 H, Ar-H), 7.94 (dd, *J* = 3.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H,) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.14 (OMe), 120.7 (C-1'), 110.3, 120.3, 124.0, 124.9, 126.6, 127.9 (C-Ar), 128.3 (C-3), 128.5, 129.5, 129.6, 129.8, 130.6, 132.1, 133.2, 135.6 (C-Ar), 136.8 (C-2), 138.6 (C-1'''), 140.4 (C-1''), 157.0 (C-2'), 199.2 (C-1) ppm.

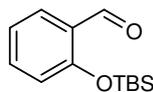
MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 314.4 (21) [M]⁺.

C₂₂H₁₈O₂ (314.38).

HRMS (ESI):

ber.: 314.1307

gef.: 314.1302

Salicylaldehyd-*tert*-butyldimethylsilylether (141)

141

Salizylaldehyd (3.00 g, 2.58 mL, 24.6 mmol, 1 Äq.), Imidazol (5.07 g, 73.8 mmol, 3.00 Äq.) und DMF (7.50 mL) wurden in DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBSCl (3.72 g, 24.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde dazugegeben und erst 1 h bei 0 °C, dann 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt und mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Titelverbindung nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 20:1) als farbloses Öl erhalten.

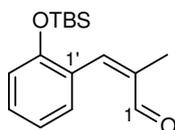
Ausbeute: 5.33 g, 22.5 mmol, 92%.

R_f: 0.61 (P / EE = 20:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 3 H, SiMe₂), 0.31 (s, 3 H, SiMe₂), 1.01 (s, 9 H, *t*Bu), 6.86 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (m_c, 1 H, 5-H), 7.44 (m_c, 1 H, 4-H), 7.79 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.33 (SiMe₂), 18.33 (C *t*Bu), 25.56 (Me *t*Bu), 120.2 (C-5), 121.4 (C-3), 127.2 (C-1), 128.3 (C-6), 135.7 (C-4), 158.9 (C-2), 190.1 (CHO) ppm.

C₁₃H₂₀O₂Si (236.40).

(*Z*)-3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-methylacrylaldehyd (220)

220

Diisopropylamin (1.54 g, 2.15 mL, 15.2 mmol, 1.20 Äq) wurde in THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (6.09 mL, 15.2 mmol, 1.20 Äq. 2.5 M in Hexan) dazugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, dann auf -78 °C heruntergekühlt. Draufhin wurde der geschützte Anisaldehyd (3.00 g, 12.7 mmol, 1.00 Äq.) und Propanal (798 mg, 0.923 mL, 12.7

mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft. Nach 6 h wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung dazugegeben und mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 657 mg, 2.37 mmol, 19%.

R_f: E: 0.46 (P / EE = 20:1), Z: 0.39 (P / EE = 20:1) 1:7.

NMR-Daten für (Z)-3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-methylacrylaldehyd

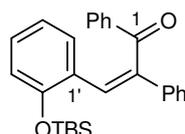
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 3 H, SiMe₂), 0.31 (s, 3 H, SiMe₂), 1.01 (s, 9 H, *t*Bu), 6.86 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (m_c, 1 H, 5-H), 7.44 (m_c, 1 H, 4-H), 7.79 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = - 5.72 (SiMe₂), 11.00 (CH₃), 17.00 (C *t*Bu), 24.50 (Me *t*Bu), 118.0 (C-3'), 120.5 (C-5'), 122.0 (C-1), 126.7 (C-6'), 131.3 (C-4'), 134.4 (C-3'), 148.4 (C-2'), 155.9 (C-2'), 195.4 (CHO) ppm.

MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 276.5 (80) [M]⁺, 219.1 (64) [M- *t*Bu]⁺.

C₁₆H₂₄O₂Si (276.45).

(Z)-3-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1,2-diphenylprop-2-en-1-on (**141**)



141

Diisopropylamin (1.54 g, 2.15 mL, 15.2 mmol, 1.20 Äq) wurde in THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (6.09 mL, 15.2 mmol, 1.20 Äq. 2.5 M in Hexan) dazugegeben. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, dann auf - 78 °C heruntergekühlt und zuerst Deoxybenzoin (2.49 g, 12.7 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6.00 mL), dann der Anisaldehyd **141** (3.00 g, 12.7 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft. Nach 2 h wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung dazugegeben und mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (P / Et₂O = 50:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 2.16 g, 5.21 mmol, 41%.

R_f: *E*: 0.72 (P / EE = 10:1), *Z*: 0.68 (P / EE = 10:1), 1:5.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 195 nm (4.971), 228 (4.425).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1717, 1678, 1595, 1579, 1492, 1448, 1411, 1368, 1315, 1246, 1210, 1173, 1155, 1109, 1069, 1024, 999, 935, 873, 843, 756, 710, 685, 642, 593.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (2, 6 H, SiMe₂), 1.03 (s, 9 H, *t*Bu), 7.21–7.34 (m, 7.42–7.47 (m, 4 H, Ar-H), 7.52–7.57 (m, 6 H, Ar-H), 7.99–8.02 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = - 5.72 (SiMe₂), 15.31 (C *t*Bu), 24.15 (Me *t*Bu), 117.01, 118.44 (C-3'), 126.85, 128.58, 128.60, 128.64, 129.43, 133.11, 134.50 (8 × C-Ar), 161.91 (C-2'), 197.57 (C-1) ppm.

MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 414.6 (21) [M]⁺.

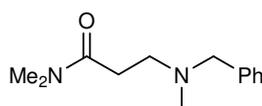
C₂₇H₃₀O₂Si (414.61).

HRMS (ED):

ber.: 414.2015

gef.: 414.2015

3-(Benzyl(methyl)amino)-*N,N*-dimethylpropansäureamid (119)



119

Benzylmethylamin (605 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (7.00 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (2.00 mL, 5.00 mmol, 1.00 Äq. 2.5 M in Hexan) bei dieser Temperatur zugetropft. Nach 15 min wurde auf - 78 °C gekühlt und *N,N*-Dimethylacrylamid (248 mg, 2.50 mmol, 0.50 Äq.) in THF (1.00 mL) zugegeben. Nach 15 min wurde gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (6.00 mL) zugegeben und auftauen gelassen. Das Gemisch wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (50.0 mL) versetzt und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM / MeOH = 95:5) wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 53.7 mg, 243 μmol , 5%.

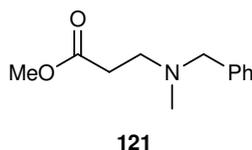
R_f: 0.12 (P / EE = 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3 H, NMe), 2.59–2.69 (m, 2 H, 3-H), 2.76–2.83 (m, 2 H, 2-H), 3.64 u. 3.87 (m, 2 H, benz. CH₂), 5.04 (s, 3 H, NMe₂), 5.28 (s, 3 H, NMe₂), 7.24–7.40 (m, 4 H, Ar-H), 8.18 (m, 1 H, 4'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.97 (C-2), 35.27 (NMe₂), 36.42 (NMe₂), 41.55 (NMe), 55.12 (C-3), 60.98 (C-5), 128.4 (C-4'), 129.5 (C-3',5'), 130.3 (C-2',6'), 139.3 (C-1'), 170.3 (C-1) ppm.

C₁₃H₂₀N₂O₂ (220.31).

3-(Benzyl(methyl)amino)-propansäuremethylester (121)



Benzylmethylamin (605 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (2.00 mL, 5.00 mmol, 1.00 Äq., 2.5 M in Hexan) bei dieser Temperatur zugetropft. Nach 15 min wurde auf –78 °C gekühlt und Methylacrylat (215 mg, 2.50 mmol, 0.50 Äq.) in THF (1.00 mL) zugegeben. Nach 15 min wurde gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (6.00 mL) zugegeben und auftauen gelassen. Das Gemisch wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (50.0 mL) versetzt und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM) wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 418 mg, 2.02 mmol, 81%

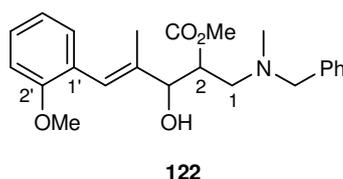
R_f: 0.08 (P / EE = 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.19 (s, 3 H, NMe), 2.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, 3-H), 2.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, 2-H), 2.93 (m, 2 H, benz. CH₂), 3.49 (s, 3 H, NMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 7.23–7.29 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.16$ (C-2), 43.15 (NMe), 51.45 (OMe), 54.24 (C-3), 62.36 (C-5), 128.4 (C-4'), 130.1 (C-3',5'), 130.4 (C-2',6'), 139.5 (C-1'), 174.1 (C-1) ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.27).

all *rac*-(*Z*)-methyl-2-((benzyl(methyl)amino)methyl)-3-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-4-methylpent-4-enoat (122)



n-BuLi (2.5.0 mmol, 1.00 mL, 2.50 Äq., 2.5 M in Hexan) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (354 mg, 2.50 mmol, 0.50 mL, 2.5 Äq.) in THF (5 mL) getropft und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Kühlen auf – 78 °C wurde der Ester **121** (207 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) zugegeben und erst 15 min bei – 78 °C, dann 2 h bei 0 °C gerührt. Nach erneutem Kühlen auf – 78 °C wurde Borsäuretrimethylether (416 mg, 4.00 mmol, 447 μL , 4.00 Äq.) dazugegeben, 30 min gerührt und dann der Aldehyd **111** (212 mg, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) in THF (2.00 mL) dazugegeben. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) unterbrochen, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Extrakt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM / MeOH = 100:5) gereinigt. Das Produkt wurde in Form eines gelblichen Öls als Gemisch der Diastereomere erhalten.

Ausbeute: 157 mg, 410 μmol , 34%.

R_f: 0.22 (DCM), 0.19 (DCM), 1:7.

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 215 nm (4.563).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2948, 1731, 1601, 1490, 1454, 1437, 1363, 1285, 1239, 1191, 1160, 1114, 1047, 1023, 857, 816, 787, 752, 699.

NMR-Daten für das Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.76$ (s, 3 H, CH_3), 2.68 (s, 3 H, NMe), 2.48 (m, 2 H, 1-H), 2.63 (m, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H, COOMe), 3.77 (m_c, 2 H, benz. CH_2), 3.84 (s, 3 H, Ar-OMe), 5.71 (m, 1 H, 3-H), 6.29 (m_c, 1 H, 5-H), 6.92 (dd, $J = 6.70, 2.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.23–7.35 (m, 8 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.48$ (CH_3), 41.81 (C-2), 45.41 (NMe), 51.45 (COOMe), 55.20 (Ar-OMe), 58.37 (C-1), 62.87 (benz. CH_2), 72.82 (C-3), 111.3 (C-3'), 117.5 (C-5'), 123.8 (C-1'), 127.9, 128.42, 129.0, 129.5, 130.0, 131.5 ($6 \times \text{C-Ar}$), 136.9 (C-4), 139.6 (C-1''), 157.5 (C-2'), 170.5 (COOMe) ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 383.5 (7) $[\text{M}]^+$, 293.2 (100) $[\text{M-Bn}]^+$.

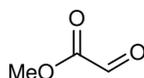
$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (383.48).

HRMS (EI):

ber.: 383.2097

gef.: 383.2095

2-Oxoessigsäuremethylester (135)



135

Dimethyltatrat (5.00 g, 28.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. Et_2O (25 mL) emulgiert und H_5IO_6 (6.31 g, 28.0 mmol, 1.00 Äq.) in kleinen Portionen über 1 h hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase 16 h über CaCl_2 getrocknet. Die Lösung wurde über desakt. Kieselgel gefiltert und der Ether unter Vakuum bei Raumtemperatur entfernt. Das Produkt wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt.

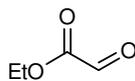
Ausbeute: 5.17 g, 58.8 mmol, 95%.

Siedepunkt: $53\text{ }^\circ\text{C}$, 40 mbar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.94$ (s, 3 H, OMe), 9.41 (s, 1 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.2$ (OMe), 159.8 (C-1), 183.4 (C-2) ppm.

$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$ (88.06).

2-Oxoessigsäureethylester (136)

136

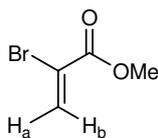
Ein Gemisch von Ethyldiethoxyacetat (13.2 g, 75.0 mmol, 1.00 Äq.), Glyoxalsäure Monohydrat (6.90 g, 74.5 mmol, 0.99 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.50 g) wurde 14 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und sehr vorsichtig (!) mit P₄O₁₀ (7.80 g, 54.9 mmol, 0.73 Äq.) versetzt. Das Produkt wurde von dem Reaktionsgemisch bei vermindertem Druck abdestilliert und bei – 20 °C aufbewahrt.

Ausbeute: 3.33 g, 32.6 mmol, 43%.

Siedepunkt: 140 °C, 2 mbar.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, *J* = 4.80 Hz, 3 H, CH₃), 4.24 (q, *J* = 4.8 Hz, 2 H, CH₂), 9.38 (s, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.94 (CH₃), 60.66 (OMe), 167.1 (C-1), 187.5 (C-2) ppm.
C₄H₆O₃ (102.09).

2-Bromacrylsäuremethylester (131)

131

Zu einer Lösung von Methylacrylat (82.5 g, 0.50 mol 44.8 mL, 1.00 Äq.) in CHCl₃ (200 mL) wurde bei 0 °C Brom (79.9 g, 0.50 mol, 25.7 mL, 1.00 Äq.) zugegeben und 3 h gerührt. Daraufhin wurden Pentan (300 mL), Et₂O (300 mL) und NEt₃ (70.0 mL) zugegeben. Der entstandene Feststoff wurde nach vollständiger Fällung (3 h) abfiltriert, gründlich mit Pentan nachgewaschen (insgesamt 250 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation des Rückstandes (80 °C, 60 mbar) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 51.5 g, 312 mmol, 62%.

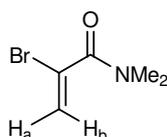
Siedepunkt: 80 °C, 60 mbar.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3 H, CH₃), 6.30 (d, *J* = 4.0 Hz, H_a), 7.00 (d, *J* = 4.0 Hz, H_b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.76 (OMe), 121.4 (C-2), 130.9 (C-3), 162.1 (C-4) ppm.

C₄H₅BrO₂ (164.98).

2-Brom-*N,N*-dimethylacrylamid (132)



132

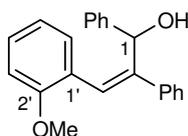
Zu einer Lösung von *N,N*-Dimethylacrylamid (5.00 g, 50.4 mmol, 1.00 Äq.) in HOAc (75.0 mL) wurde bei 0 °C Brom (2.63 mL, 50.4 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und 45 min gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis (500 g) gegeben, mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Et₂O (4 × 100 mL) extrahiert. Nach entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der Rückstand in THF (50 mL) und 5%iger NaOH-Lösung (50 mL) aufgenommen und für 30 min gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und mit Et₂O (4 × 100 mL) extrahiert. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.89 g, 27.5 mmol, 55%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (s, 3 H, NMe), 3.03 (s, 3 H, 1 H, NMe), 6.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H_a), 6.57 (d, *J* = 3.9 Hz, H_b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 36.45 (NMe), 36.65 (NMe), 126.4 (C-2), 127.5 (C-3), 160.8 (C-1) ppm.

C₅H₈BrNO (178.03).

***rac*-(Z)-3-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1-phenylprop-2-en-1-ol (138)***rac*-138

LiAlH₄ (83.5 mg, 2.20 mmol, 1.10 Äq.) wurde in THF (25 mL) bei 0 °C aufgeschlämmt und eine Lösung des Ketons **115** (629 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 13 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt (200 mL) und mit DCM extrahiert (4 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM) wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 418 mg, 1.32 mmol, 66%.

R_f: 0.68 (DCM).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 259 nm (4.000).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3439, 1704, 1597, 1492, 1452, 1438, 1391, 1362, 1228, 1241, 1175, 1111, 1047, 1026, 937, 919, 878, 848, 750, 697, 618, 582, 554, 520.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 2.07 (s_{br}, 1 H, OH), 4.26 (s, 3 H, OMe), 4.80 (m_c, 1 H, 1-H), 6.19 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.47 (dd, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 1 H, 3'-H), 6.76 (m_c, 1 H, Ar-H), 6.92–7.20 (m, 8 H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.54 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.60 (dd, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 1 H, 6''-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 33.78 (OMe), 54.90 (C-1), 110.57, 111.0, 120.8, 126.5, 127.2, 127.4, 127.5, 128.04, 128.1, 129.0 (9 × C-Ar, C-2), 131.3 (C-3), 141.3 (C-1'), 143.1 (C-1''), 143.8 (C-1'''), 157.8 (C-2') ppm.

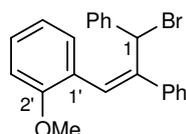
MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 316.1 (11) [M]⁺.

C₂₂H₂₀O₂ (316.40).

HRMS (EI):

ber.: 316.1463.

gef.: 316.1463

***rac*-(Z)-1-(3-bromo-2-methoxy-3-phenylprop-1-enyl)-2-methoxybenzol (139)***rac*-139

Zu einer Lösung von CBr_4 (525 mg, 1.58 mmol, 1.20 Äq.) in DCM (15.0 mL) wurde bei 0 °C PPh_3 (415 mg, 1.58 mmol, 1.20 Äq.) gegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde eine Lösung des Alkohols **67** (418 mg, 1.32 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (7.00 mL) zuge tropft und über Nacht auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Pentan verdünnt, das ausgefallene Triphenylphosphanoxid über Celite[®] abfiltriert, und die Lösung unter Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM) ergab **68** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 432 mg, 1.14 mmol, 86%.

R_f: 0.85 (DCM).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 197 nm (4.801), 305 (4.387).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1601, 1488, 1463, 1441, 1233, 1099, 1057, 1025, 756, 719, 687.

¹H-NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.43 (s, 3 H, OMe), 5.55 (s_{br} , 1 H, 1-H), 6.62 (m_c , 1 H, Ar-H), 7.05–7.30 (m, 7 H, Ar-H), 7.43–7.55 (m, 5 H, Ar-H), ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 33.78 (OMe), 54.90 (C-1), 110.6, 111.0, 120.8, 126.5, 127.2, 127.4, 127.5, 128.0, 128.1, 129.0 (9 × C-Ar, C-2), 131.3 (C-3), 141.3 (C-1'), 143.1 (C-1''), 143.8 (C-1'''), 157.8 (C-2') ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 378.1 [M]⁺.

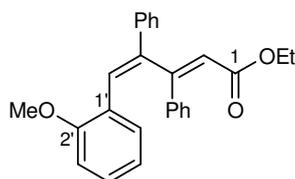
C₂₂H₁₉BrO (379.29).

HRMS (EI):

ber.: 378.0619

gef.: 378.0620

**4(Z)-2(E)-5-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-phenylpent-2,4-dienencarbonsäureethylester
(148)**



143

Das Bromid *rac*-**139** (330 mg, 874 μmol , 1.00 Äq.) wurde in THF (25 mL) gelöst, mit *n*-BuLi (488 μL , 1.22 mmol, 1.40 Äq., 2.5 M in Hexan) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde 2-Oxoessigsäureethylester (**136**) (268 mg, 2.26 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Der Ansatz wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt und mit DCM (4×10 mL) extrahiert und die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (P / DCM = 1:1) wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 197 mg, 492 μmol , 56%.

R_f: 0.81 (DCM).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 201 nm (4.011)

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3460, 2936, 1731, 1664, 1597, 1579, 1487, 1462, 1369, 1245, 1181, 1158, 1114, 1094, 1047, 1022, 931, 860, 755, 697, 637.

¹H-NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 0.91 (t, J = 5.9 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3.07 (s, 3 H, OMe), 4.00 (q, J = 5.9 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 6.50 (s, 1 H, 2-H), 6.71 (dd, J = 4.70, 1.60 Hz, 1 H, Ar-H), 6.94–7.06 (m, 3 H, Ar-H, 5-H), 7.15–7.19 (m, 3 H, Ar-H), 7.20 (m, 3 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, C_6D_6): δ = 14.35 (CH_2CH_3), 55.09 (OMe), 60.70 (CH_2CH_3), 111.0 (C-2), 119.7 (C-3'), 120.5 (C-5'), 123.0 (C-6'), 127.0 (C-5), 127.1, 127.8, 129.3, 129.7, 129.8, 130.3, 130.8, 132.9, 134.4 ($8 \times \text{C-Ar}$, C-2), 140.2, 142.7 ($2 \times \text{C}_i\text{-Ph}$), 144.7 (C-4), 151.9 (C-1'), 157.1 (C-3), 166.4 (COOEt) ppm.

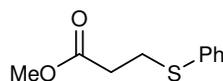
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 423.2 (100) [$\text{M}+\text{Na}+\text{NH}_3^+$], 301.1(30) [$\text{M}-\text{EtOAc}$]⁺.

C₂₆H₂₄O₃ (384.47).

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}+\text{NH}_3$]⁺.

ber.: 424.1883

gef.: 424.1883

3-(Phenylthio)propansäuremethylester (144)**144**

Borax (3.81 g, 10 mmol, 10 mol%), wurde in Wasser gelöst, dann Methylacrylat (9.47 g, 9.97 mL, 0.10 mol, 1.00 Äq.) unter kräftigem Rühren dazugegeben und emulgiert. Zu der Emulsion wurde Thiophenol (11.0 g, 10.2 mL, 0.10 mol, 1.00 Äq.) gegeben, sodass der Ansatz milchig weiß wurde und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Nach ca. 1 h trennten sich die Phasen. Die farblose organische Phase wurde über CaCl_2 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das analysenreine Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 19.6 g, 99.0 mmol, 99%.

R_f: 0.50 (PE / EE = 10:1).

Siedepunkt: 153 °C, 204 mbar.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 3.17 (t J = 7.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 7.17–7.39 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

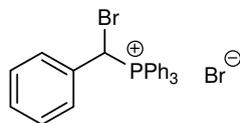
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.01 (C-3), 34.22 (C-2), 51.79 (OMe), 126.6 (C-4'), 129.0 (C-3', 5'), 130.1 (C-2', 6'), 135.1 (C-1'), 172.2 (C-1) ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 196.1 (100) $[\text{M}]^+$.

C₁₀H₁₂O₂S (196.27).

2.1 Synthese des Aldehyds 4 über Fe(III)-Kupplung

(Brom(phenyl)methyl)triphenylphosphoniumbromid (128)



128

Benzaldehydbromid (2.50 g, 1.46 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Benzol (2.00 mL) gelöst, mit PPh_3 (2.62 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 8 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurde Cyclohexan (ca. 30 mL) bis zur Trübung dazugegeben und die Lösung erkalten gelassen. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Die Titelverbindung wurde in Form eines sehr stark oxidationsempfindlichen farblosen Feststoffs erhalten.

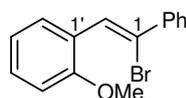
Ausbeute: 2.20 g, 4.29 mmol, 43%.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.14$ (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, CH), 6.97–6.99 (m, 2 H, Ar-H), 7.20–7.30 (m, 3 H Ar-H), 7.59–7.78 (m, 5 H, Ar-H), 7.89–7.93 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.90$ (CH), 55.11 (CH), 116.0, 117.2, 126.9, 127.1, 127.6, 129.3, 131.6, 131.6, 134.1, 134.3, 135.5, 135.6 ($24 \times \text{Ph-C}$) ppm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{P}$ (512.22).

(Z)-1-(2-bromo-2-phenylvinyl)-2-methoxybenzol (129)



129

Das Wittigsalz **128** (133 mg, 260 μmol , 1.00 Äq.) wurde in THF (1.50 mL) suspendiert, bei Raumtemperatur mit KHMDS (260 μmol , 1.00 Äq., 0.52 mL, 0.50 M in Hexan) versetzt und 20 min gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurde eine Lösung Salicylaldehyd (35.4 mg, 260 μmol , 1.00 Äq.) in THF (0.50 mL) dazugegeben und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung (5.00 mL)

unterbrochen, mit Wasser (50.0 mL) verdünnt, mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 4:1) wurde das Produkt in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Ausbeute: 38.7 mg, 134 μmol, 51%

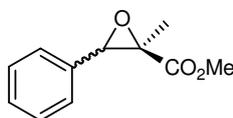
R_f: 0.88 (P / EE = 20:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (s, 3 H, OMe), 6.10 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.02 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.14 (dt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1 H, 3'-H), 7.24 (m_c, 1 H, 2-H), 7.45 (m_c, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1 H, 6'-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.56 (OMe), 112.8 (C-1), 122.0, 122.4, 122.8 (3 × Ar-H), 124.2 (C-2), 127.8, 128.6, 128.9, 130.0, 132.0 (5 × Ar-H), 142.2 (C-1''), 159.8 (C-2') ppm.

C₁₅H₁₃BrO₂ (289.17).

all *rac*-(*R*)-2-2-Methyl-3-phenyloxiran-2-carbonsäuremethylester (125)



125

Benzaldehyd (15.0 g, 10.4 mL, 0.14 mol, 1.00 Äq.) und Bromessigsäuremethylester (21.4 g, 12.9 mL, 0.14 mol, 1.00 Äq.) wurden vorgelegt und über 1.5 h eine Lösung von KO^tBu (15.7 g, 0.14 mol, 1.00 Äq.) in *t*-Butanol (150 mL) zugetropft. Der Ansatz wurde 3 h gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in DCM (100 mL) und Wasser (200 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 5:1) wurde das Produkt in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 9.15 g, 47.6 mmol, 34%.

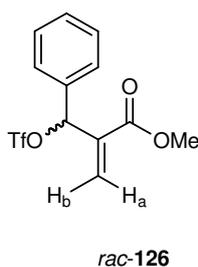
R_f: 0.57 (P / EE = 10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (q, *J* = 1.50 Hz, 1 H, CH₃), 3.56 (s, 3 H, COOMe), 3.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H, CH), 7.24-7.54 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.31$ (CH_3), 51.36 (COOMe), 60.98 (C-2), 61.20 (C-3), 125.7 (C-4'), 128.0 (C-2',6'), 128.4 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 132.7 (C-3',5'), 134.8 (C-1'), 171.2 (COOMe) ppm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192.21).

***rac*-2-(Phenyl(trifluormethylsulfonyloxy)methyl)acrylsäuremethylester (126)**



Der Glycidester **125** (1.00 g, 5.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. Et_2O (25.0 mL) aufgenommen und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Tf_2O (0.97 mL, 5.72 mmol, 1.10 Äq.) wurde über 1 h zugetropft und nach 15 min Lutidin (641 mg, 0.70 mL, 5.98 mmol, 1.15 Äq.) über 20 min zugegeben. Nach 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 11 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) gereinigt und das Produkt in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 1.063 g, 3.28 mmol, 63%.

R_f: 0.46 (P / EE = 20:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 216 nm (4.162).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1752, 1733, 1607, 1497, 1455, 1440, 1410, 1369, 1293, 1205, 1184, 1112, 1056, 1027, 1003, 985, 938, 910, 893, 860, 801, 744, 697, 671, 597, 531.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.77$ (s, 3 H, OMe), 5.30 (m_c , 1 H, CH), 5.63 (dd, $J = 4.5$, 4.5 Hz, 1 H, H_b), 6.64 (dd, $J = 1.5$, 1.5 Hz, 1 H, H_a), 7.14–7.43 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.04$ (COOMe), 85.52 (C-2), 107.3 (CF_3), 114.6 (CF_3), 125.2 (C-4''), 125.7 (CF_3), 126.5 (C-1'), 130.4 (C-3), 130.9 (CF_3), 132.7 (C-2'', 6''), 134.8 (C-3'', 5''), 145.9 (C-1''), 166.0 (COOMe) ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 324.0 (100) $[\text{M}]^+$, 175.1 (15) $[\text{M}-\text{OTf}]^+$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ (324.37).

HRMS (EI):

ber.: 324.0279

gef.: 324.0281

2.2 Synthese des Aldehyds 103

4-Bromvanillin (99)

**99**

Zu einer Lösung von Vanillin (15.2 g, 0.10 mol, 1.00 Äq.) in Eisessig (200 mL) wurde bei 0 °C Brom (15.9 g, 5.06 mL, 0.10 mol, 1.00 Äq.) gegeben und 30 min bei 0 °C, dann 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis/Wasser (600 g) gegeben und 1.5 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Rohprodukt in CHCl_3 (60 mL) suspendiert. In der Siedehitze wurde portionsweise MeOH (ca. 60 mL) zugegeben und langsam abkühlen gelassen. 5-Bromvanillin (**99**) wurde in Form farbloser Nadeln erhalten.

Ausbeute: 19.3 g, 84.0 mmol, 84%.

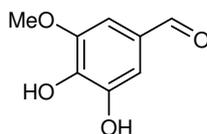
R_f: 0.58 (P / EE = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.94 (s, 3 H, OMe), 7.41 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 9.72 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.85 (OMe), 110.1 (C-2), 115.3 (C-5), 130.2 (C-6), 130.5 (C-3), 149.9 (C-3), 151.6 (C-4), 191.5 (CHO) ppm.

C₈H₇BrO₃ (231.04).

3,4-Dihydroxy-2-methoxybenzaldehyd (100)

**100**

5-Bromvanillin (**99**) (2.31 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq) wurde zusammen mit NaOH (4.00 g, 0.10 mol, 10.0 Äq.) und Kupferpulver (30.0 mg, 0.50 mmol, 5 mol%) in Wasser suspendiert und 20 h refluxiert. Es wurde eine Lösung von Dinatriumhydrogenphosphat (0.14 g, 1.00 mmol,

0.10 Äq.) in Wasser (5 mL) zugegeben und weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde mit 1 N HCl angesäuert und mit EE extrahiert (4 × 25 mL). Die organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie am Kieselgel (DCM / MeOH = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten. Für das folgende Experiment kann auch das Rohprodukt eingesetzt werden (1.52 g, 9.03 mmol, 90%).

Ausbeute: 0.78 g, 4.63 mmol, 46%.

R_f: 0.20 (DCM / MeOH = 20:1).

Schmelzpunkt: 130 °C.

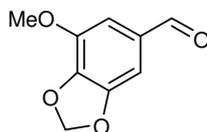
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3305, 1674, 1587, 1434, 1289, 1156, 1045, 678.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 3.96 (s, 3 H, OMe), 5.49 (s, 1 H, OH), 5.99 (s, 1 H, OH), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 9.78 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): δ = 56.61 (OMe), 108.0 (C-2), 108.2 (C-6), 130.0 (C-1), 130.1 (C-5), 147.7 (C-3), 148.9 (C-4), 189.7 (CHO) ppm.

C₈H₈O₄ (168.15).

3-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (101)



101

Aldehyd **100** (9.85 g, 58.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Cs₂CO₃ (28.6 g, 87.9 mmol, 1.50 Äq.) und CH₂BrCl (1.40 g, 5.71 mL, 87.9 mmol, 1.50 Äq.) im abs. DMF (150 mL) gelöst und 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert und mit EE (insges. 100 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck zu 2/3 entfernt und der Rückstand in wässriger, halbgesättigter NaCl-Lösung aufgenommen (200 mL). Das Gemisch wurde mit EE extrahiert (4 × 25 mL) und die organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie am Kieselgel (DCM / P = 1:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.45 g, 46.9 mmol, 80%.

R_f: 0.56 (DCM / P = 1:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 214 nm (4.286) 234 (4.173), 305 (4.008).

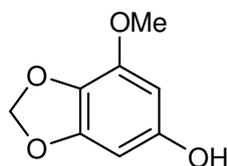
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1689, 1676, 1622, 1594, 1504, 1473, 1449, 1435, 1410, 1397, 1360, 1324, 1230, 1203, 1130, 1089, 1041, 974, 917, 841, 812, 734, 717, 652, 574, 520.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3 H, OMe), 6.08 (s, 2 H, CH₂), 7.03 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 9.76 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.66 (OMe), 102.6 (CH₂), 103.6 (C-6), 110.4 (C-2), 131.7 (C-1), 140.9 (C-4), 144.0 (C-3), 149.3 (C-5), 189.9 (CHO) ppm.

C₉H₈O₄ (180.16).

3-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenol (102)



102

Es wurde eine Lösung von H₂SO₄ (0.50 mL) in MeOH (80.0 mL) hergestellt und darin der Aldehyd **101** (2.37 g, 13.2 mmol, 1.00 Äq.) gelöst. Dazu wurde H₂O₂ (582 mg, 17.1 mmol, 1.3 Äq., 1.75 mL, 30%ige Lösung in H₂O) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (500 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung auf pH = 7 gebracht. Nach Extraktion mit DCM (3 × 50 mL), Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde die Titelverbindung in Form eines violetten Feststoffs erhalten. Dieser ist für weitere Experimente und Analyse rein genug. Eine säulenchromatische Aufreinigung ist nicht empfehlenswert.

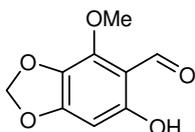
Ausbeute: 2.20 g, 13.1 mmol, 98%.

R_f: 0.58 (DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 3 H, OMe), 4.22-5.28 (s_{br}, 1 H, OH), 5.87 (s, 2 H, CH₂), 6.01 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.08 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.52 (OMe), 91.33 (C-2), 94.69 (C-6), 101.3 (CH₂), 129.3 (C-4), 143.6 (C-5), 149.0 (C-3), 151.2 (C-1) ppm.

C₈H₈O₄ (168.20).

2-Hydroxy-6-methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (103)**103**

Das Phenol **102** (1.68 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.76 g, 15.0 mmol, 1.50 Äq.), ZnCl_2 (1.02 g, 7.50 mmol, 0.75 Äq.) und NaCl (50 mg) wurde in abs. Et_2O (200 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Durch dieses Gemisch wurde ca. 45 min HCl -Gas geleitet, bis eine dunkle Trübung auftrat. Das Einleiten wurde ab diesem Zeitpunkt noch weitere 30 min fortgesetzt. Das Gemisch wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, das Lösungsmittel dekantiert und der Rückstand im Kolben mit Et_2O (5 × 20 mL) gewaschen. Das schwarze Öl wurde in Wasser (75 mL) und H_2SO_4 (10 Tr.) aufgenommen und in einem vorgeheizten Ölbad 30 min am Rückfluß erhitzt. Der organische Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 10:1) wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 143 mg, 727 μmol , 30%.

R_f: 0.33 (P / EE = 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 223 nm (4.592), 276 (3.821), 302 (2.815).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3427, 3074, 2540, 2227, 1653, 1577, 1498, 1441, 1410, 1340, 1309, 1255, 1184, 1138, 1005, 947, 858.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.12 (s, 3 H, OMe), 5.93 (s, 2 H, CH_2), 6.12 (s, 1 H, 3-H), 10.0 (s, 1 H, CHO), 12.6 (s, 1 H, OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 60.03 (OMe), 92.14 (C-3), 101.6 (CH_2), 107.2 (C-1), 127.2 (C-5), 143.8 (C-6), 157.3 (C-4), 162.5 (C-2), 192.0 (CHO) ppm.

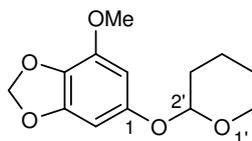
MS (70 eV, ES): m/z (%) = 197.0 (31) $[\text{M}]^+$.

C₉H₅O₅ (196.16).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$

ber.: 197.0444

gef.: 197.0442

rac-3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)phenol (104)**104**

Eine Lösung des Phenols **102** (168 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in abs. DCM (4.00 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und DHP (210 mg, 196 µL, 2.50 mmol, 2.50 Äq.) und PPTS (4.63 mg, 20.0 µmol, 2 mol%) dazugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 4 h mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) versetzt. Nach Extraktion (DCM, 4 × 10 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / Et₂O = 10:1 → 5:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 159 mg, 0.63 mmol, 63%.

R_f: 0.46 (DCM).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 207 nm (4.525), 284 (3.571).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2942, 2873, 1715, 1636, 1504, 1451, 1433, 1367, 1326, 1248, 1177, 1136, 112, 1104, 1085, 1035, 1021, 992, 965, 930, 903, 882, 869, 807, 766, 737, 713, 684, 624, 556, 533, 505.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55–1.65 (m, 2 H, 5'-H), 1.65–1.81 (m, 1 H, 4'-H), 1.91–1.95 (m, 2 H, 3'-H), 3.55–3.58 (m, 1 H, 4'-H), 3.86–3.90 (m, 2 H, 6'-H), 3.84 (s, 3 H, CH₃), 5.23 (m_c, 2 H, 2'-H), 5.89 (s, 2 H, CH₂), 6.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.85 (C-4'), 25.46 (C-5'), 30.41 (C-3'), 56.46 (OMe), 62.06 (C-6'), 92.54 (C-2), 96.56 (C-6), 97.43 (C-2'), 101.2 (CH₂), 123.0 (C-4), 143.4 (C-3), 148.7 (C-5), 152.8 (C-1) ppm.

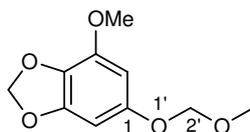
MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 209.1 (100) [C₈H₈O₄+Na+NH₃]⁺, 275.1 (60) [M+Na]⁺.

C₁₃H₁₆O₅ (252.26).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺

ber.: 275.0895

gef.: 275.0890

3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-1-(methylenmethoxymethyl)phenol (105)**105**

Eine Lösung des Phenols **102** (1.68 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in abs. DCM (100 mL) wurde bei Raumtemperatur mit NEt₂Pr₂ (5.17g, 6.85 mL, 40.0 mmol, 4.00 Äq.), DMAP (61.5 mg, 0.50 mmol, 5 mol%) und MOMCl (2.24 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde 11 h gerührt und mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 × 15 mL) extrahiert, die Extrakte vereint und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 688 mg, 3.22 mmol, 37%.

R_f: 0.59 (DCM).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 207 nm (4.512), 284 (3.464).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2950, 2896, 1715, 1637, 1505, 1494, 1451, 1433, 1408, 1367, 1326, 1246, 1212, 1183, 1149, 1130, 1093, 1067, 1039, 1009, 967, 920, 803, 766, 756, 735, 713, 619, 556, 537, 510.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.44 (s, 3 H, 4'-CH₃), 3.85 (s, 3 H, 3-OMe), 5.05 (s, 3 H, 2'-H), 5.88 (s, 2 H, CH₂), 6.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 52.12 (C-4'), 55.90 (OMe), 92.40 (C-6), 95.35 (C-2), 96.36 (C-2'), 101.2 (CH₂), 130.2 (C-4), 143.4 (C-5), 148.8 (C-3), 153.0 (C-1) ppm.

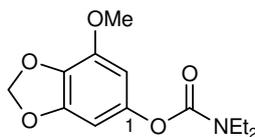
MS (70 eV, EsI): *m/z* (%) = 228.4 (100) [M+NH₄]⁺, 245.5 (26) [M+NH₄+NH₃]⁺.

C₁₀H₁₂O₅ (212.20).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺

ber.: 233.0421

gef.: 233.0420

3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-1-yl-diethylcarbammat (106)**106**

Das Phenol **102** (2.30 g, 13.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit *N,N*-Diethylcarbamoylchlorid (1.85 g, 1.73 mL, 13.7 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Pyridin (5.00 mL) gelöst und 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis/Wasser (50.0 mL) gegeben und mit DCM (4 × 10 mL) extrahiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (DCM) wurde das Produkt der Reaktion in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 185 mg, 1.37 mmol, 10%.

R_f: 0.57 (DCM).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 276 nm (4.248).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2968, 1704, 1645, 1508, 1475, 1463, 1451, 1420, 1411, 1380, 1365, 1352, 1314, 1271, 1216, 1188, 1159, 1129, 1100, 1089, 1043, 1031, 985, 968, 921, 853, 815, 796, 780, 753, 734, 715, 683, 661, 614, 589, 506.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (m, 6 H, 2 × CH₂-CH₃), 3.36 (m_c, 4 H, 2 × CH₂-CH₃), 3.85 (s, 3 H, OMe), 6.02 (s, 2 H, CH₂), 6.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.39 (CH₂-CH₃), 14.25 (CH₂-CH₃), 41.81 (CH₂-CH₃), 42.24 (CH₂-CH₃), 56.54 (OMe), 97.6 (CH₂), 101.4 (C-6), 101.6 (C-2), 132.6 (C-4), 143.0 (C-3), 146.2 (C-5), 148.4 (C-1), 154.2 (CO) ppm.

MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 290.1 [M+Na]⁺.

C₁₃H₁₇NO₅ (267.28).

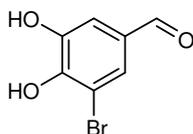
HRMS (ED): [M+Na]⁺

ber.: 290.1004

gef.: 290.1004

2.3 Untersuchungen zur Synthese von Aldehyd 4 nach Buchwald

3-Bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyd (93)



93

Zu einer Lösung von 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (**92**) (3.00 g, 21.7 mmol, 1.00 Äq.) und NaOAc (2.67 g, 32.6 mmol, 1.50 Äq.) in Eisessig (50.0 mL) wurde bei 0 °C Brom (3.74 g, 1.11 mL, 21.7 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 15 min bei 0 °C, dann 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis/Wasser (400 g) gegeben und 1.5 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Rohprodukt in CHCl₃ (30 mL) suspendiert. In der Siedehitze wurde portionsweise MeOH (ca. 35 mL) zugegeben und langsam abkühlen gelassen. Die Titelverbindung wurde in Form farbloser Nadeln erhalten.

Ausbeute: 2.86 g, 13.2 mmol, 61%.

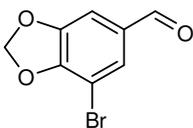
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3427, 3074, 2540, 2227, 1653, 1577, 1498, 1441, 1410, 1340, 1309, 1255, 1184, 1138, 1005, 947, 858.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 9.77 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.4 (C-3), 113.2 (C-2), 127.8 (C-6), 129.9 (C-1), 146.3 (C-5), 149.6 (C-4), 189.7 (CHO) ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 217.0 (36) [M]⁺, 187.9 (100) [M-CHO]⁺.

C₇H₆BrO₃ (217.02).

3-Brom-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (94)**94**

Aldehyd **93** (1.00 g, 4.61 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Cs_2CO_3 (2.25 g, 6.91 mmol, 1.50 Äq.) und CH_2BrCl (894 mg, 449 μL , 6.91 mmol, 1.50 Äq.) im abs. MeCN (18.0 mL) gelöst und 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert und mit EE (insges. 50.0 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie am Kieselgel (DCM / P = 3:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 772 mg, 3.37 mmol, 73%.

R_f: 0.66 (DCM).

Schmelzpunkt: 213 °C.

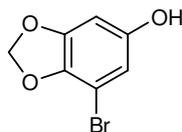
IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3427, 3074, 2540, 2227, 1653, 1577, 1498, 1441, 1410, 1340, 1309, 1255, 1184, 1138, 1005, 947, 858.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 9.77 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 109.4 (C-3), 113.2 (C-2), 127.8 (C-6), 130.1 (C-1), 146.3 (C-5), 149.6 (C-5), 189.7 (CHO) ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 227.9 (100) $[\text{M}]^+$, 199.9 (30) $[\text{M}-\text{CHO}]^+$.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3$ (229.03).

3-Brom-4,5-methylenedioxyphenol (95)**95**

Eine Lösung von H_2SO_4 (3 Tr.) und H_3BO_3 (85.0 mg, 1.38 mmol, 5.00 Äq.) in abs. MeOH (5.00 mL) wurde vorgelegt und darin der Aldehyd **94** (63.0 mg, 275 μmol , 1.00 Äq.) gelöst. Es wurde H_2O_2 (20.6 mg, 605 μmol , 2.20 Äq., 61.7 μL , 30%ige Lösung in H_2O) gegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (50.0 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung auf $\text{pH} = 7$ gebracht. Nach Extraktion mit DCM (4×5 mL) und Trocknung über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Phenol wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 52.5 mg, 242 μmol , 88%.

R_f: 0.12 (DCM / MeOH = 20:1).

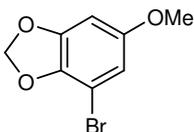
Schmelzpunkt: 96 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.84$ (s, 1 H, OH), 5.59 (s, 2 H, CH_2), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 97.52$ (C-6), 97.89 (C-3), 101.3 (CH_2), 110.1 (C-2), 140.0 (C-4), 148.3 (C-5), 150.8 (C-1) ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 218.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 217.0 (72) $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_3$ (217.02).

3-Brom-1-methoxy-4,5-methylenedioxybenzol (96)**96**

Zu einer Lösung des Phenols **25** (484 mg, 2.23 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Aceton (10.0 mL) wurde K_2CO_3 (1.54 g, 11.2 mmol, 5.00 Äq.) und Me_2SO_4 (704 mg, 531 μ L, 5.58 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch filtriert, mit Aceton nachgewaschen (10.0 mL) und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurde das Produkt in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 469 mg, 2.03 mmol, 91%.

R_f: 0.76 (P / DCM = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.80 (s, 3 H, OMe), 5.92 (s, 2 H, CH_2), 6.54 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.97 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

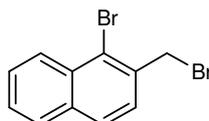
¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 57.23 (OMe), 95.90 (C-6), 101.4 (C-3), 101.7 (CH_2), 112.6 (C-2), 141.8 (C-4), 147.6 (C-5), 151.1 (C-1) ppm.

$C_8H_7BrO_3$ (231.04).

3 Synthese von Confluentin, Daurichromen und Rhododaurichromansäure

3.1 Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (152)

1-Brom-2-brommethylnaphthalin (147)



147

Zu einer Lösung von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**146**) (50.0 g, 226 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrachlormethan (300 mL) wurden *N*-Bromsuccinimid (40.2 g, 226 mmol, 1.0 Äq.) und Dibenzoylperoxid (100 mg) gegeben. Die Suspension wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt, bis Succinimid als farbloser Feststoff auf der Reaktionslösung aufschwamm. Der Feststoff wurde von der noch heißen Lösung abfiltriert und mit heißem Tetrachlormethan (3 × 100 mL) nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus Hexan wurde die Titelverbindung als kristalliner farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 46.9 g, 156 mmol, 80%.

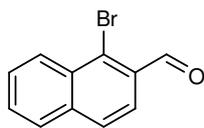
R_f: 0.58 (P / Et₂O = 20:1).

Schmp.: 106 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (s, 2 H, 1'-H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.54 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 4-H, 5-H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 34.75 (C-1'), 124.9 (C-1), 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.5 (C-8a), 134.1 (C-4a), 134.9 (C-2) ppm.

C₁₁H₈Br₂ (299.99).

1-Bromnaphthalin-2-carbaldehyd (148)**148**

Zu einer siedenden Lösung von 1-Brom-2-brommethylnaphthalin (**147**) (46.9 g, 156 mmol, 1.00 Äq.) in Chloroform (400 mL) wurde Hexamethylentetramin (23.8 g, 171 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in einer 50 %igen wässrigen Lösung von Essigsäure (320 mL) aufgenommen und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde konzentrierte HCl-Lösung (80 mL) zugegeben und für weitere 15 Minuten erhitzt. Die Titelverbindung kristallisierte beim Abkühlen in Form farbloser Kristalle aus.

Ausbeute: 18.0 g, 76.5 mmol, 53%.

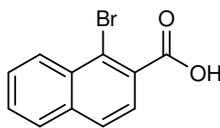
R_f: 0.58 (P / Et₂O = 9:2).

Schmp.: 119 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.65–7.75 (m, 2 H, Ar-H) 7.80–8.00 (m, 3 H, Ar-H), 8.40–8.55 (m, 1 H, 8-H), 10.67 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 124.0 (C-3), 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.7 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 131.1 (C-1), 131.2 (C-4a), 132.0 (C-8a), 137.6 (C-2), 192.8 (CHO) ppm.

C₁₁H₇BrO (235.08).

1-Bromnaphthalin-2-carbonsäure (149)**149**

Zu einer Lösung des Aldehydes **148** (18.00g, 76.5 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (750 mL) wurde bei 0 °C 2-Methyl-2-buten (57.5 mL) gegeben. Eine wässrige Lösung von NaClO₂ (52.0 g, 459 mmol, 6.0 Äq.) und NaH₂PO₄ × 2 H₂O (73.8 g, 534 mmol, 7.0 Äq.) in H₂O (500 mL) tropfenweise über 30 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 2 N HCl-Lösung (300 mL) aufgenommen, mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus EE erhielt man die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

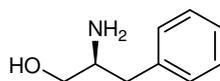
Ausbeute: 16.2 g, 64.4 mmol, 84%.

Schmp.: 185 °C.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 7.62–7.82 (m, 3 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.96–8.08 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 121.7 (C-1), 126.6 (C-3), 128.7, 129.0, 129.0, 129.3, 129.3 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.9, 133.5 (C-4a, C-8a), 136.0 (C-2), 168.5 (COOH) ppm.

C₁₁H₇BrO₂ (251.08).

(2S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (L-Phenylalaninol) (S-153)**S-153**

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (25.0 g, 660 mmol, 2.00 Äq.) in THF (400 mL) wurde bei 0 °C portionsweise L-Phenylalanin (54.5 g, 330 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und die resultierende Mischung 14 h unter Rückfluß gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Aceton (20 mL) und dann gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (150 mL) beendet. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit THF (500 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und verbleibendes Wasser mit Toluol (3 × 200 mL) codestilliert. Das Reprodukt wurde in 400 mL *n*Hexan aufgenommen und in der Siedehitze 190 mL EE portionsweise bis zur vollständigen Lösung zugegeben. Nach Abkühlen kristallisierte das Produkt bei Raumtemperatur in Form farbloser Nadeln aus.

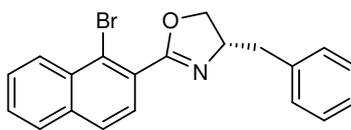
Ausbeute: 43.0 g, 284 mmol, 86 %.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s_{br}, 3 H, NH_2 , OH), 2.49 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.77 (dd, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.09 (m_c, 1 H, 2-H), 3.37 (dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1 H, 1- H_a), 3.61 (dd, $J = 10.6, 3.7$ Hz, 1 H, 1- H_b), 7.11–7.34 (m, 5 H, Ph-H)) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.7$ (C-3), 54.1 (C-2), 66.1 (C-1), 126.4 (C-4'), 128.5 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 138.6 (C-1') ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151.21).

(S)-4-Benzyl-2-(1-bromnaphthalin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (151)

151

Bromnaphthalinsäure **149** (8.00 g, 31.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Toluol (70 mL) bei 0 °C suspendiert und Oxalylchlorid (5.48 mL, 8.08 g, 63.8 mmol, 2.00 Äq.) und DMF (kat. Menge, 0.5 mL) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff 2 h unter Vakuum getrocknet.

Das Säurechlorid wurde anschließend in abs. DCM (30 mL) aufgenommen, bei 0°C zu einer Lösung von (*S*)-Phenylalaninol (**x**) (5.36 g, 35.0 mmol, 1.10 Äq.) und NEt₃ (9.00 mL) in DCM (60 mL) getropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit wäßriger 1 N HCl-Lösung (200 mL) und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen mit EE (4 × 100 mL) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das das resultierende Amid wurde in DCM (500 mL) suspendiert, bei 0 °C NEt₃ (13.6 mL, 98.4 mmol, 3.00 Äq.) und Mesylchlorid (3.7 mL, 48 mmol, 1.50 Äq.) hinzuge tropft und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, das entstandene Mesylat in MeOH (400 mL) suspendiert, KOH (8.94 g, 159 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser (400 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit EE (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / MTBE = 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung **83** wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 10.0 g, 29.1 mmol, 89%.

R_f: 0.31 (P / EtOAc = 8:2).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 226.5 nm (4.760), 285.5 (3.824), 321.5 (2.899).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2959, 1664, 1098, 976, 819.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.89, 3.31 (2 × dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 2 H, benz. H), 4.27 (dd, J = 8.4, 7.4, Hz, 1 H, 5-H_a), 4.46 (t, J = 8.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.63–4.82 (m, 1 H, 4-H),

7.20–7.45 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.52–7.70 (m, 3 H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.79–7.88 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 8'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.53$ (CH_2Ph), 68.17 (C-4), 72.02 (C-5), 123.2 (C-1'), 126.5, 126.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 129.3 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-8_a', 5 × Ph-CH), 132.2 (C-4_a'), 134.8 (C-2'), 137.7 (C_i-Ph), 164.2 (C-2) ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 364 (5) $[\text{M}]^+$, 273 (100) $[\text{M}-\text{Bn}]^+$.

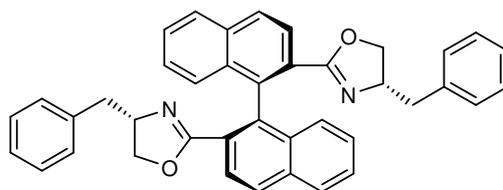
C₂₀H₁₆BrNO (366.25) .

HRMS (EI):

ber. 365.0415

gef. 365.0415

(S)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyloxazol-2-yl)-1,1'-binaphthalin, BOXAX (152)



152

Zu dem Bromid **151** (1.00 g, 2.74 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (25 mL) wurde Kupferpulver (4.35 g, 68.5 mmol, 25 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in abs. DCM (150 mL) aufgenommen, über Celite[®] filtriert und mit 20%iger Ammoniak-Lösung (100 mL) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 mL) gewaschen, bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 20:1) wurde die Titelverbindung **152** als gelbliches Öl erhalten, welches *in vacuo* zu einem Schaum erstarrte.

Ausbeute: 561 mg, 0.98 mmol, 70%.

R_f: 0.15 (P / EE = 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -86.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 229.0 nm (7.280), 287.5 (1.363).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3059, 3024, 2922, 1948, 1641, 1096.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.86, 2.58 (2 \times dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 4 H, 2 \times benz. H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2 \times 5'-H), 4.14 (m_c, 2 H, 2 \times 4'-H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2 \times 6-H, 2 \times 7-H), 7.10–7.25 (m, 6 H, 6 \times Ph-H), 7.25–7.35 (m, 4 H, 4 \times Ph-H), 7.48 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 2 H, 2 \times 5-H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 2 \times 3-H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2 \times 4-H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2 \times 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 40.92 (2 \times benz. H), 67.73 (2 \times C-4'), 71.51 (2 \times C-5'), 125.9 (2 \times C-8a), 126.0, 126.0, 126.2, 126.4, 126.9, 127.7, 127.9, 128.3, 129.0 (2 \times C-3, 2 \times C-4, 2 \times C-5, 2 \times C-6, 2 \times C-7, 2 \times C-8, 10 \times Ph-CH), 132.7 (2 \times C-2), 134.3 (2 \times C-4a), 137.8 (2 \times C-1), 138.2 (2 \times Ph-C), 164.4 (2 \times C-2') ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 572 (100) $[\text{M}]^+$, 481 (60) $[\text{M-Bn}]^+$.

$\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (572.69)

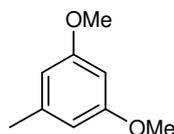
HRMS (EI):

ber.: 572.2464

gef.: 572.2464

3.2 Synthese der Dominovorläufer

1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (Orcinoldimethylether) (135)



135

Zu Orcinol Monohydrat (**25**) (35.5 g, 250 mmol, 1.00 Äq.) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (70.0 g, 507 mmol, 2.30 Äq.) in Aceton (500 mL) wurde Dimethylsulfat (54.7 mL, 72.5 g, 575 mmol, 2.50 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde 24 h unter Rückfluß gerührt, dann konz. Ammoniak-Lösung (100 mL) zum Vernichten überschüssigen Dimethylsulfates zugegeben und weitere 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde nach Erkalten der Reaktionslösung abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (500 mL) und MTBE (100 mL) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 M NaOH-Lösung (3 × 50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstands im Vakuum wurde der Ether als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 36.2 g, 237 mmol, 95%.

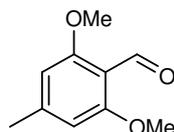
R_f: 0.59 (PE / EE) = 10:1).

Siedepunkt.: 110–112°C, 20 mbar.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.77 (s, 6 H, 2 × OMe), 6.28 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 2.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H, 4-H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (3-CH₃), 55.2 (1-OMe, 5-OMe), 97.5 (C-2), 107.1 (C-4, 6), 140.2 (C-5), 160.7 (C-1, C-3) ppm.

C₉H₁₂O₂ (152.19).

2,6-Dimethoxy-4-methylbenzaldehyd (156)**156**

Zu einer Lösung des Dimethylethers **135** (20.4 g, 134 mmol, 1.00 Äq.) in THF (200 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C innerhalb von 30 Minuten *n*Butyllithium (64.8 mL, 161 mmol, 1.20 Äq., 2.5 M Lösung in Hexan) getropft. Die Lösung wurde anschließend 3 h am Rückfluss erhitzt, wobei eine orangefarbene Lösung entstand. Es wurde erneut auf 0 °C gekühlt, *N,N*-Dimethylformamid (31.2 mL, 406 mmol, 3.00 Äq.) zugetropft, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von H₂O (200 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EE (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

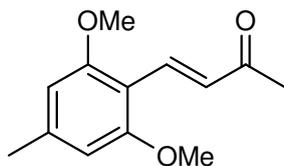
Ausbeute: 19.1 g, 106 mmol, 79%.

R_f: 0.41 (PE / EE = 10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.89 (s, 6 H, 2 × OMe), 6.39 (s, 2 H, 2-H, 6-H), 10.5 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.84 (4-CH₃), 55.92 (2 × OMe), 104.7 (C-3, 5), 112.0 (C-1), 147.5 (C-4), 162.2 (C-2, 6), 188.9 (CHO) ppm.

C₁₀H₁₂O₃ (180.20).

4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-but-3-en-2-on (157)**157**

Zu einer Lösung des Benzaldehyds **156** (6.12 g, 34.0 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (45 mL) wurde bei 0 °C innerhalb von 15 min eine 1 M NaOH-Lösung (25 mL) getropft und anschließend die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf 0 °C gekühlt und 1 M HCl-Lösung (30 mL) hinzugetropft. Danach wurde H₂O (50 mL) zugegeben und mit EE (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (PE / EE = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

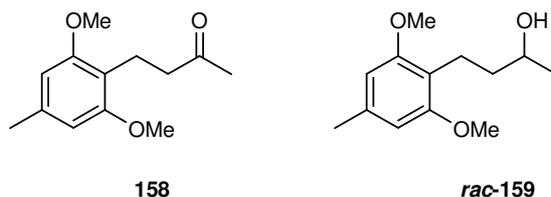
Ausbeute: 5.99 g, 27.2 mmol, 80%.

R_f: 0.56 (PE / EE = 10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 6 H, 1-H, 4'-CH₃), 3.85 (s, 6 H, 2 × OMe), 6.36 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.10 (d, *J* = 16 Hz, 1 H, 3-H), 7.94 (d, *J* = 16 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (4'-CH₃), 26.9 (C-1), 55.7 (2'-OMe, 3'-OMe), 104.6 (C-1'), 109.4 (C-3', 5'), 129.2 (C-3), 135.0 (C-4), 143.6 (C-4'), 159.9 (C-2', 6'), 200.6 (C-2) ppm.

C₁₃H₁₆O₃ (220.26).

4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-on (158)

Eine Lösung des Enons **157** (10.0 g, 45.0 mmol, 1.00 Äq.) in abs. EE (250 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (1.44 g, 1.35 mmol, 3 mol-% Pd) versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 15 min mit Wasserstoff gesättigt und 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und der Rückstand mit DCM (150 mL) und EE (50 mL) nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EtOAc = 8:2) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 9.00 g, 40.5 mmol, 90% (**158**), 0.99 g, 4.40 mmol, 9% (*rac-159*).

R_f: 0.60 (PE / EE = 10:1) (**158**) und 0.24 (PE / EE = 10:1) (*rac-159*).

NMR-Daten für das Keton (**158**):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3 H, 1-H), 2.33 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3-H), 2.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (s, 6 H, 2 × OMe), 6.35 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.62 (C-4), 21.98 (4'-CH₃), 29.53 (C-1), 43.42 (C-3), 55.53 (2 × OMe), 104.5 (C-3', 5'), 114.1 (C-1'), 137.2 (C-4'), 158.0 (C-2', 6'), 209.6 (C-2) ppm.

C₁₃H₁₈O₃ (222.28).

NMR-Daten für den Alkohol (*rac-159*):

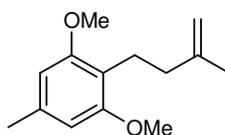
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-CH₃), 1.49–1.74 (m, 2 H, 3-CH₂), 2.34 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.67–2.78 (m, 2 H, 4-CH₂), 2.93 (m_c, 1 H, OH), 3.48–3.63 (m, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 6 H, 2 × OMe), 6.39 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.52 (C-4), 22.04 (4'-CH₃), 22.58 (C-1), 38.31 (C-3), 55.69 (2 × OMe), 66.2 (C-2), 104.6 (C-3', C-5'), 114.6 (C-1'), 136.9 (C-4'), 157.9 (C-2', C-6') ppm.

C₁₃H₂₀O₃ (224.30).

Reoxidation des Alkohol zum Keton:

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (3.90 g, 2.64 mL, 30.9 mmol, 1.20 Äq.) in abs. DCM (60 mL) wurde langsam bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von DMSO (4.80 g, 4.36 mL, 60.9 mmol, 2.40 Äq.) in abs. DCM (30 mL) getropft und für 15 min gerührt. Die Lösung des Alkohols **90** (5.47 g, 25.6 mmol, 1.00 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde über 20 min zugetropft. Es wurde anschließend 2 h bei dieser Temperatur gerührt, dann NEt_3 (12.9 g, 17.4 mL, 129 mmol, 5.00 Äq.) zugetropft, sodass die Innentemperatur nicht über $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ stieg. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann im Wasserbad ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Der Ansatz wurde nach 15 min auf Wasser (250 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige mit DCM ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N wäßriger HCl-Lösung (250 mL), und über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt PE / EE = 10:1).
Ausbeute: 4.76 g, 21.4 mmol, 83%

1,3-Dimethoxy-5-methyl-2-(3-methyl-but-3-enyl)-benzol (160)**160**

Zinkpulver (2.64 g, 40.4 mmol, 4.50 Äq.) in THF (44 mL) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Dibrommethan (1.07 mL, 2.34 g, 13.5 mmol, 1.50 Äq.) sehr vorsichtig mit TiCl_4 (1.09 mL, 1.87 g, 9.90 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und die resultierende Suspension 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Ketons **158** (2.00 g, 9.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (10 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die festen Bestandteile wurden über Celite abfiltriert und mit MTBE ($4 \times 25\text{ mL}$) gewaschen. Das Filtrat wurde mit 1 N HCl-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergab **160** als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.49 g, 6.75 mmol, 75%.

R_f: 0.75 (PE / EE = 20:1).

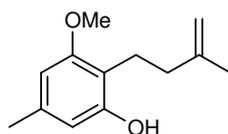
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (t, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 3'-CH₃), 2.13 (m_c, 2 H, 2'-H), 2.33 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.74 (m_c, 2 H, 1'-H), 3.79 (s, 6 H, 2 × OMe), 4.70 (m_c, 2 H, 4'-H), 6.36 (s, 2 H, 4, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.35 (3'-CH₃), 21.96 (5-CH₃), 22.54 (C-1'), 37.31 (C-2'), 55.61 (2 × OMe), 104.6 (C-4, 6), 109.1 (C-2), 115.8 (C-4'), 136.6 (C-5), 146.9 (C-3'), 158.1 (C-1, 3) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 219.3 (22) [M]⁺, 165.2 (100) [M-C₄H₇]⁺, 105.1 (18) [C₇H₅O]⁺.

C₁₄H₂₀O₂ (220.31).

3-Methoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)phenol (**38**)



38

Zu einer Lösung von Natriumthioethanolat (1.50 g, 23.7 mmol, 3.00 Äq.) in abs. DMF (30 mL) wurde eine Lösung des Dimethylethers **160** (1.74 g, 7.90 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 120°C gerührt, anschließend bei Raumtemperatur mit H₂O (100 mL) und MTBE (25 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE / EE = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten, das bei - 8 °C zu einem farblosem Feststoff erstarrte.

Ausbeute: 1.35 g, 6.56 mmol, 83%.

R_f: 0.76 (PE / EE = 20:1).

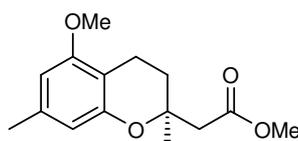
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (t, *J* = 1.1 Hz, 3'-H), 2.18 (m_c, 2 H, 2'-H), 2.26 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.73 (m_c, 2 H, 1'-H), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.74 (m_c, 2 H, 4'-H), 4.76 (s, 1 H, OH), 6.26 (s, 1 H, 6-H), 6.30 (s, 1 H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.49$ (C-2'), 21.70 (C-1'), 22.67 (C-3'), 37.06 (5- CH_3), 55.58 (OMe), 104.3 (C-4), 108.9 (C-6), 109.7 (C-4'), 113.6 (C-2), 136.9 (C-5), 146.8 (C-3'), 154.0 (C-1), 158.4 (C-3) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206.2 (22) $[\text{M}]^+$, 151.2 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (206.28).

(S)-Methyl-2-(5-methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (161)



161

Zu einer Lösung von Phenol **38** (347 mg, 1.68 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (5.00 mL) wurde *p*-Benzochinon (736 mg, 6.84 mmol, 4.00 Äq.) und Palladiumtrifluoracetat (17.0 mg, 51.4 μmol , 3 mol-%) sowie (*S,S*)-Bn-BOXAX (**152**) (117 mg, 205 μmol , 12 mol-%) gegeben und für 5 min bei Raumtemperatur CO-Gas eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde 36 h unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) gerührt, daraufhin mit 1 N HCl-Lösung (25 mL) versetzt und die wässrige Phase mit MTBE (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaHCO_3 -Lösung (3 \times 15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE / MTBE = 20:1) ergab den Methylester **161** als farbloses Öl.

Ausbeute: 302 mg, 1.14 mmol, 68%, $ee = 94\%$.

R_f: 0.38 (PE / MTBE = 20:1)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2939, 1738, 1618, 1586, 1462, 1353, 1227, 1107, 1022, 814.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207.0 nm (4.716), 271.5 (2.962).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 1.80–2.04 (m, 2 H, 3'-H), 2.26 (s, 3 H, 7'- CH_3), 2.58–2.64 (m, 4 H, 2-H, 4'-H), 3.68 (s, 3 H, COOMe), 3.79 (s, 3 H, OMe), 6.24, 6.29 (2 \times s, 2 H, 6', 8'-H) ppm.

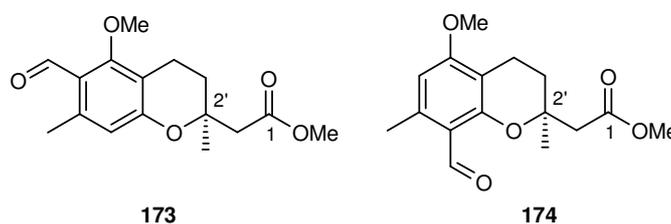
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.47$ (Ar- CH_3), 21.59 (C-4'), 24.70 (2'- CH_3), 30.36 (C-3'), 43.57 (C-2), 51.55 (1-OMe), 55.33 (5'-OMe), 74.22 (C-2'), 102.9 (C-6'), 106.8 (C-4'a), 110.4 (C-8'), 137.2 (C-7'), 153.5 (C-8'a), 157.6 (C-5'), 170.9 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264.2 (55) $[\text{M}]^+$, 191.2 (40) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264.32).

(S)-Methyl-2-(6-formyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (173) und

(S)-Methyl-2-(8-formyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (174)



Zu einer Lösung von α,α -Dichlordimethylether (34.5 mg, 35.8 μL , 300 μmol , 3.00 Äq.) und TiCl_4 (56.9 mg, 33.0 μL , 300 μmol , 3.00 Äq.) in abs. DCM (1.50 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung des Chromans **161** (26.4 mg, 100 μmol , 1.00 Äq.) in abs. DCM (0.50 mL) gegeben und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 3×3 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 10 : 1) wurden die beiden Regioisomere im Verhältnis **173** : **174** (7 : 1) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 19.4 mg, 66.0 μmol , 66%.

R_f: 0.15 (PE / EE = 20:1) .

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -4.30^\circ$ ($c = 0.82$, CHCl_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3333, 3092, 2758, 2420, 2253, 2196, 1864, 1674, 1602, 1422, 1025, 984, 930, 913, 888, 699.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\text{lg } \epsilon$) = 228 nm (4.217), 281 (4.142).

NMR-Daten für **174**:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3 H, Ar-CH₃), 1.85–1.90 (m_c, 1 H, 4'-H_b), 1.96–2.00 (m, 1 H, 4'-H_a), 2.54 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.59–2.68 (m, 4 H, 2-H, 2-C, 3'-H), 3.65 (s, 3 H, COOCH₃), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.22 (s, 1 H, 6-H), 10.41 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.24 (C-4'), 22.30 (Ar-CH₃), 24.42 (2'-CH₃), 29.65 (C-3'), 43.67 (C-2), 51.67 (COOMe), 55.51 (Ar-OMe), 75.31 (C-2'), 105.5 (C-8'), 107.3 (C-4'a), 117.1 (C-6'), 141.9 (C-7'), 158.0 (C-5'), 161.2 (C-8'a), 170.5 (COOMe), 191.1 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292.1 (45) [M]⁺

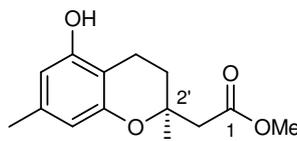
C₁₆H₂₀O₅ (292.32).

HRMS (EI):

ber.: 292.1310

gef.: 292.1312

(S)-Methyl-2-(5-hydroxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (**175**)



175

Das Chroman **161** (131 mg, 496 μmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit 15-Krone-5 (492 mg, 441 μL, 2.23 mmol, 4.50 Äq.) und NaI (334 mg, 2.23 mmol, 4.50 Äq.) in abs. DCM (2.00 mL) gelöst und auf – 40 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Bortribromid (165 μmol, 165 μL, 1/3 Äq., 1 M in DCM) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h wurde der Ansatz mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (10 mL) versetzt und mit DCM (3 × 5 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 10:1) in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Ausbeute: 12.1 mg, 48.0 μmol, 9%.

R_f: 0.15 (PE / EE = 10:1).

Drehwert: [α]_D²³ = – 12.1 ° (c = 0.87, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 228 nm (4.217), 281 (4.142).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3333, 3092, 2758, 2420, 2253, 2196, 1864, 1674, 1602, 1422, 1025, 984, 930, 913, 888, 699.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.87–2.01 (m, 2 H, 3'-H), 2.17 (s, 3 H, 7'-CH₃), 2.62 (m, 4 H, 2-H, 4'-H), 3.68 (s, 3 H, COOMe), 5.27 (s, 3 H, OH), 6.17, (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 6'-H), 6.23 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 8'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.47 (Ar-CH₃), 21.59 (C-4'), 24.70 (2'-CH₃), 30.36 (C-3'), 43.57 (C-2), 51.55 (1-OMe), 55.33 (5'-OMe), 74.22 (C-2'), 102.9 (C-6'), 106.8 (C-4'a), 110.4 (C-8'), 137.2 (C-7'), 153.5 (C-8'a), 157.6 (C-5'), 170.9 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250.1 (57) [M]⁺, 177.1 (35) [M-C₃H₅O₂]⁺.

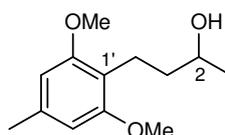
C₁₄H₁₈O₄ (250.29).

HRMS (EI):

ber.: 250.1205

gef.: 250.1205

***rac*-4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)butan-2-ol (159)**



***rac*-159**

Eine Lösung des Ketons **158** (2.40 g, 10.8 mmol, 1.00 Äq.) in einem Gemisch aus MeOH und DCM (60 mL, 2:1) wurde bei 0 °C mit NaBH₄ (407 mg, 10.8 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen konz. HCl auf pH = 6 gebracht und mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (200 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.13 g, 9.50 mmol, 88%.

R_f: 0.24 (PE / EE = 10:1).

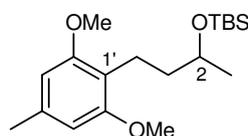
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 1.49–1.74 (m, 2 H, 3-H), 2.34 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.67–2.78 (m, 2 H, 4-H), 2.93 (m_c, 1 H, OH), 3.48–3.63 (m, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 6 H, 2 \times OMe), 6.39 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.52$ (C-4), 22.04 (4'- CH_3), 22.58 (C-1), 38.31 (C-3), 55.69 (2 \times OMe), 66.2 (C-2), 104.6 (C-3', C-5'), 114.6 (C-1'), 136.9 (C-4'), 157.9 (C-2', C-6') ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 224.2 (45) $[\text{M}]^+$, 206.2 (32) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 165.1 (100) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}]^+$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (224.30).

***rac-tert*Butyl(4-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)butan-2-yloxy)dimethylsilan (191)**



rac-191

Der Alkohol ***rac-159*** (2.42 g, 10.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Imidazol (2.20 g, 32.4 mmol, 3.00 Äq.) und abs. DMF (5.00 mL) in abs. DCM (35.0 mL) gelöst und TBSCl (1.79 g, 11.9 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Der Ansatz wurde für 10 h gerührt, dann mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (250 mL) versetzt und mit DCM (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (PE / EE = 10:1) wurde das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1.11 g, 3.27 mmol, 30%.

R_f : 0.71 (PE / EE = 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (d, $J = 3.0$ Hz, 6 H, SiMe_2), 0.90 (CH_3 -*t*Bu), 1.00, (d, $J = 3.0$ Hz, 3 H, 1-H), 1.57 (m, 2 H, 3-H), 2.31 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.52–2.67 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (s, 6 H, 2 \times OMe), 3.83 (m, 1 H, 2-H), 6.34 (s, 2 H, 3',5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.35$ (SiMe_2), -4.65 (SiMe_2), 18.32 (CH_3 -*t*Bu), 19.37 (4'- CH_3), 22.03 (C-4), 23.60 (C-1), 26.00 (C-*t*Bu), 39.24 (3-C), 55.61 (2 \times OMe), 69.17 (C-2), 104.6 (C-3', 5'), 116.2 (C-1'), 136.3 (C-4'), 157.9 (C-2',6') ppm.

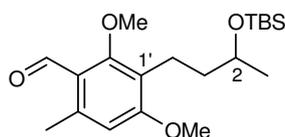
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 338.2 (100) $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ (338.56).

HRMS (EI):

ber.: 338.2277

gef.: 338.2273

rac*-3-(3-(*tert*Butyldimethylsiloxy)butyl)-2,4-dimethoxy-6-methylbenzaldehyd (192)**rac*-129**

Zu einer Lösung von α,α -Dichlordimethylether (623 mg, 504 μL , 5.68 mmol, 2.50 Äq.) und TiCl_4 (1.08 g, 624 μL , 5.68 mmol, 2.50 Äq.) in abs. DCM (20.0 mL) wurde bei 0 °C der geschützte Alkohol *rac*-**191** (769 mg, 2.27 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 3 h gerührt. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (100 ml) und Extraktion mit DCM (3 \times 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 20:1) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg, 818 μmol , 39%.

R_f: 0.25 (PE / EE = 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 208 nm (4.364), 228 (4.367), 279 (4.292).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3342, 3159, 3093, 2775, 2679, 2622, 2521, 2459, 2335, 2214, 2102, 1995, 1928, 1418, 1169, 1043, 956, 915, 840, 816, 789, 648, 606.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (d, J = 2.6 Hz, 6 H, SiMe_2), 0.90 (CH_3 -*t*Bu), 1.55, (d, J = 4.00 Hz, 3 H, 1-H), 1.92 (m_c, 2 H, 3-H), 2.57 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.78 (m, 2 H, 4-H), 3.81 (s, 3 H, 6'-OMe), 3.92 (s, 3 H, 2'-OMe), 4.07 (dd, J = 2.6, 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.48 (s Hz, 1 H, 5'-H), 10.35 (s, 1 H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.65 (SiMe_2), 18.86 (CH_3 -*t*Bu), 20.55 (4'- CH_3), 21.92 (C-4), 25.25 (C-1), 25.62 (C-*t*Bu), 39.87 (3-C), 55.71 (2'-OMe), 64.26 (6'-OMe), 72.53 (C-2), 105.3 (C-3'), 109.9 (C-1'), 120.9 (C-5'), 142.2 (C-4'), 162.4 (C-5'), 164.2 (C-2'), 191.1 (CHO) ppm.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 366.2 (100) [M]⁺.

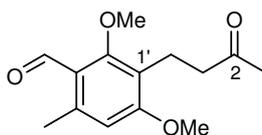
C₂₀H₃₄O₄Si (366.57).

HRMS (EI):

ber.: 366.2226

gef.: 366.2222

2,4-Dimethoxy-6-methyl-3-(3-oxobutyl)benzaldehyd (179)



179

Zu einer Lösung von α,α -Dichlordimethylether (**165**) (2.87 g, 2.22 mL, 25.0 mmol, 2.50 Äq.) und TiCl₄ (4.74 g, 2.75 mL, 25.0 mmol, 2.50 Äq.) in abs. DCM (70.0 mL) wurde bei 0 °C das Keton **158** (2.22 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 4 h gerührt. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (200 ml) und Extraktion mit DCM (4 × 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (PE / EE = 10:1) in Form eines farbloser Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 2.37 g, 9.47 mmol, 95%.

R_f: 0.35 (PE / EE = 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ): 210 nm (4.186), 228 (4.220), 231 (4.221), 279 (4.146).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3425, 3330, 3153, 3088, 3007, 1914, 1769, 1676, 1596, 1560, 1486, 1463, 1434, 1417, 1381, 1151, 1021, 1003, 915, 846, 790, 700, 656, 621, 539, 442.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3 H, 1-H), 2.38 (m_c, 2 H, 4-H), 2.58 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.96 (m_c, 2 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 2'-OMe), 3.88 (s, 3 H, 6'-OMe), 6.50 (s, 1 H, 5'-H), 10.36 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.77 (Ar-CH₃), 21.94 (C-4), 37.24 (C-1), 48.55 (C-3), 55.77 (6'-OMe), 64.32 (2'-OMe), 90.39 (C-5'), 109.93 (C-1'), 119.81 (C-3'), 121.12 (C-4'), 142.50 (C-2'), 162.31 (C-6'), 164.21 (CHO), 190.99 (C-1) ppm.

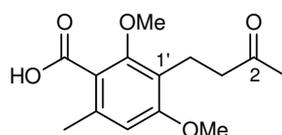
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 273.1 (80) [M+Na]⁺.

C₁₆H₂₄O₂Si (276.45).

HRMS (EI):

ber.: 250.1205

gef.: 250.1205

2,4-Dimethoxy-6-methyl-3-(3-oxobutyl)benzoesäure (184)**184**

Das Keton **179** (965 mg, 3.86 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Methyl-2-buten (2.90 mL) wurden in *tert*-Butanol (35 mL) gelöst und eine Lösung von NaOCl₂ (2.09 g, 23.2 mmol, 6.00 Äq.) und NaH₂PO₄ (3.73 g, 27.0 mmol, 7.00 eq.) in Wasser (20 mL) versetzt. Nach 6 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2 N HCl (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (4 × 10 mL), die organischen Phasen vereint und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 3:1) wurde das Produkt in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 993 mg, 3.78 mmol, 98%.

R_f: 0.11 (PE / EE = 3:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 206 nm (4.403).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3055, 2940, 2851, 2651, 2558, 1694, 1601, 1575, 1454, 1381, 1293, 1211, 1193, 1174, 1120, 1069, 738, 643.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3 H, 1-H), 2.39 (m_c, 2 H, 4-H), 2.50 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.98 (m, 2 H, 3-H), 3.87 (s, 3 H, 2'-OMe), 3.85 (s, 3 H, 6'-OMe), 6.54 (s, 1 H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.29 (C-4), 21.76 (Ar-CH₃), 37.35 (C-1), 48.53 (C-3), 55.80 (6'-OMe), 63.37 (2'-OMe), 90.35 (C-5'), 109.4 (C-3'), 157.9 (C-6'), 160.1 (C-2'), 172.2 (COOH), 208.8 (C-2) ppm.

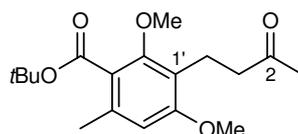
MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 289.1 (20) [M+Na]⁺.

C₁₄H₁₈O₅ (266.29).

HRMS (ES):

ber.: 266.1154

gef.: 266.1154

2,4-Dimethoxy-6-methyl-3-(3-oxobutyl)benzoesäure-*tert*butylester (185)**185**

Eine Lösung der Säure **184** (762 mg, 2.88 mmol, 1.00 Äq.), *t*Butanol (2.78 g, 3.56 mL, 37.4 mmol, 13.0 Äq.) und *N,N*-Dimethylformamidineopentylacetal (2.00 g, 2.41 mL, 8.65 mmol, 3.00 Äq.) in abs. Toluol wurde 51 h unter Rückfluß erhitzt, daraufhin das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 10:1) die Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 666 mg, 2.07 mmol, 72%.

R_f: 0.81 (PE / EE = 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 205 nm (4.522).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2979, 2936, 1718, 1604, 1576, 1457, 1368, 1288, 1210, 1449, 1065, 800.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (s, 9 H, *t*Bu), 2.19 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.30 (s, 3 H, 1-H), 2.35–2.41 (m, 2 H, 3-H), 2.92–2.97 (m, 2 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, 2'-OMe), 3.82 (s, 3 H, 6'-OMe), 6.44 (s, 1 H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.64 (C-4), 20.28 (Ar-CH₃), 28.26 (CH₃-*t*Bu), 37.25 (C-1), 48.66 (C-3), 55.69 (6'-OMe), 62.73 (2'-OMe), 81.58 (C-*t*Bu), 108.0 (C-5'), 119.3 (C-1'), 123.1 (C-3'), 134.8 (C-4'), 156.1 (C-2'), 158.6 (C-6'), 167.5 (COO*t*Bu), 205.8 (C-2) ppm.

MS (70 eV, ED): *m/z* (%) = 322.2 (65) [M]⁺.

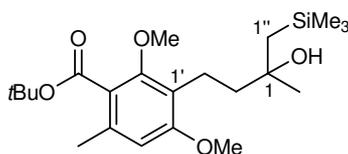
C₁₈H₂₆O₅ (322.40).

HRMS (ES):

ber.: 322.1780

gef.: 322.1789

3-(3-hydroxy-3-methyl-4-(trimethylsilyl)butyl)-2,4-dimethoxy-6-methylbenzoesäure-*tert*butylester (187)



187

Zu einer Lösung des Esters **185** (141 mg, 737 μmol , 1.00 \AA q.) in abs. THF (2.00 mL) wurde bei 0 °C TMS-MeLi (523 μmol , 656 μL , 1.20 \AA q., 0.80 M in Hexan) gegeben und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde fein pulverisiertes Katzenstreu (500 mg) dazugegeben und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 20:1) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 37.9 mg, 92.2 μmol , 21%.

R_f: 0.32 (PE / EE = 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ): 207 nm (4.457), 227, (4.356), 279 (4.241), 426 (2.475).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3340, 2972, 2940, 2846, 1725, 1681, 1598, 1562, 1463, 1381, 1327, 1222, 1162, 1126, 1101, 839, 788.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9 H, SiMe₃), 0.82–0.93 (m, 2 H, 1''-H), 1.58 (s, 9 H, CH₃-*t*Bu), 2.20 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.37–2.56 (m, 5 H, 1-H, 3-H), 2.93 (m, 2 H, 4-H), 3.82 (s, 6 H, 2',6'-OMe), 6.48 (5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.67 (SiMe₃), 18.91 (C-2), 20.36 (C-4), 20.42 (Ar-CH₃), 30.02 (C-1''), 32.38 (C-1), 48.60 (C-3), 55.63 (6'-OMe), 62.80 (2'-OMe), 77.44 (C-2), 90.62 (C-*t*Bu), 109.2 (C-5'), 119.2 (C-1'), 122.6 (C-3'), 136.7 (C-4'), 155.9 (C-2'), 158.8 (C-6'), 167.7 (COO*t*Bu) ppm.

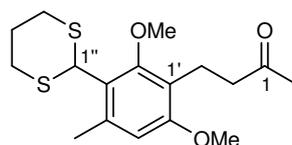
MS (70 eV, EsI): m/z (%) = 455.2 (83) [M+NH₃+NH₄]⁺, 485.2 (100) [M+NH₃+NH₄+K]⁺.

C₂₂H₃₈O₅Si (410.62).

HRMS (ES):

ber.: 410.2489

gef.: 410.2491

4-(3-(1,3-dithiolan-2-yl)-2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)butan-2-on (196)**196**

Eine Lösung des Ketons **179** (200 mg, 800 μmol , 1.00 \AA q.), 1,3-Propanedithiol (108 mg, 101 μL , 1.00 mmol, 1.25 \AA q.) und $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (56.8 mg, 51.6 μL , 40.0 μmol , 0.50 \AA q.) in abs. Et_2O (3.00 mL) wurden 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf gesättigte, wässrige NaCl-Lösung gegeben und mit DCM (4×10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Titelverbindung nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 20:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 250 mg, 734 μmol , 92%.

R_f: 0.38 (PE / EE = 20:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 209 nm (4.672), 233 (4.014), 274 (2.975), 283 (2.942).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3002, 2938, 2909, 1601, 1573, 1464, 1453, 1399, 1332, 1275, 1196, 1182, 1120, 1062, 639.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.35–2.41 (m, 2 H, 3-H), 2.19 (s, 3 H, 1-H), 2.72 (s, 3 H, Ar-H), 2.85 (m_c , 2 H, 4''-H), 2.89-2.92 (m, 2 H, 4-H), 2.92–3.01 (m, 2 H, 2''-H, 5''-H), 3.07 (m, 2 H, 2''-H, 5''-H), 3.78 (s, 3 H, 2'-OMe), 3.83 (s, 3 H, 6'-OMe), 5.87 (s, 1 H, 1''-H), 6.45 (s, 1 H, 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.71 (C-4), 20.96 (CH_3 -Ar), 25.67 (C-2''), 26.97 (C-1), 32.98 (C-3''), C-1''), 37.29 (CH), 45.56 (C-3), 55.56 (6'-OMe), 62.58 (2'-OMe), 110.1 (C-5), 119.2 (C-1'), 123.0 (C-3'), 138.9 (C-4'), 156.2 (C-2'), 157.7 (C-6'), 206.2 (C-2) ppm.

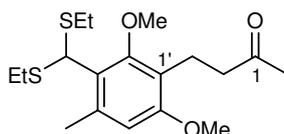
MS (70 eV, ED): m/z (%) = 363.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_2$ (340.50).

HRMS (ES):

ber.: 340.1167

gef.: 340.1167

4-(3-(bis(ethylthio)methyl)-2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)butan-2-on (197)**197**

Eine Lösung des Ketons **179** (200 mg, 800 μmol , 1.00 Äq.), Ethanthiol (124 mg, 148 μL , 2.00 mmol, 2.00 Äq.) und $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (56.8 mg, 51.6 μL , 40.0 μmol , 0.50 Äq.) in abs. Et_2O (3.00 mL) wurden 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf gesättigte, wässrige NaCl-Lösung gegeben und mit DCM (4×10 mL) extrahiert. Die Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Titelverbindung nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / EE = 20:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 233 mg, 654 μmol , 82%.

R_f: 0.24 (PE / EE = 20:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 209 nm (4.610), 276 (3.287).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 2961, 2930, 2830, 1600, 1571, 1454, 1375, 1268, 1202, 1190, 1174, 1121, 1063.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, J = 5.7 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.02 (s, 3 H, 1-H), 2.37–2.42 (m_c , 2 H, 4-H), 2.61 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2.63 (q, J = 5.7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.92–2.97 (m_c , 2 H, 3-H), 3.97 (s, 3 H, 2'-OMe), 3.80 (s, 3 H, 6'-OMe), 5.60 (s, 1 H, 1''-H), 6.47 (s, 1 H, 5'-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.58 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.80 (C-4), 21.18 (Ar- CH_3), 27.67 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 37.19 (C-3), 45.58 (CH), 55.47 (6'-OMe), 62.20 (2'-OMe), 110.4 (C-5'), 118.3 (C-1'), 124.4 (C-3'), 138.4 (C-4'), 155.80 (C-2'), 157.1 (C-6'), 208.7 (C-2) ppm.

MS (70 eV, ED): m/z (%) = 379.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

C₁₈H₂₈O₃S₂ (356.54).

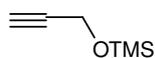
HRMS (ES):

ber.: 356.1480

gef.: 356.1480

3.3 Diels-Alder-Ansatz

Propargylalkoholtrimethylsilylether (**207**)

**207**

Propargylalkohol (**206**) (5.61 g, 5.82 mL, 0.10 mol, 1.00 Äq.) wurde in abs. Et₂O (300 mL) bei – 78 °C mit NaH (4.00 g, 60%ig in Mineralöl, 0.10 mol, 1.00 Äq.) deprotoniert und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach erneutem Abkühlen auf – 78 °C wurde TMSCl (10.9 g, 12.8 mL, 0.10 mol, 1.00 Äq.) dazugegeben, erst 15 min bei – 78 °C, dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert, mit Et₂O gründlich nachgewaschen (insges. 100 mL). Anschließend wurde der Ether unter vermindertem Druck entfernt. Vakuumdestillation erzielte den Silylether **207** in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Ausbeute: 9.65 g, 75.3 mmol, 75%.

Siederpunkt: 80 °C, 300 mbar

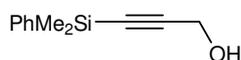
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3329, 2967, 2120, 1599, 1384, 1260, 1113, 1080, 1035.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (SiMe₃), 2.39 (t, J = 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.27 (d, J = 2.4 Hz, 2 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = –0.28 (SiMe₃), 50.84 (C-1), 73.04 (C-3), 82.16 (C-2) ppm.

C₆H₁₂OSi (128.26).

3-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-2-yn-1-ol (**208**)

**208**

Der Silylether **207** wurde in THF (50 mL) gelöst und bei – 20 °C *n*BuLi (10.0 mmol, 4.00 mL, 1.00 Äq. 2.50 M in Hexan) zugetropft. Es wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann Dimethylphenylsilylchlorid (1.71 g, 1.66 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 1 h gerührt und dann auf 1 N HCl (100 mL) gegeben. Der Ansatz wurde zur Hydrolyse des Ethers kräftig geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (4 × 20 mL)

extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und die Titelverbindung nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE / EE = 20:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 657 mg, 2.37 mmol, 19%.

R_f: 0.18 (P / EE = 20:1) (135), 0.62 (P / EE = 20:1) (TMS-Ether).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε): 212 nm (3.757), 259, (2.232), 253 (2.163, 264 (2.178), 270 (1.987).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3070, 2959, 2901, 1428, 1252, 1118, 1042, 841.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.44 (SiMe₂), 1.86 (s_{br}, 1 H, OH), 4.31 (s, 2 H, 1-H), 7.36–7.41 (m, 3 H, Ph-H), 7.61–7.56 (m, 2 H, Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (SiMe₂), 51.64 (C-1), 88.67 (C-3), 105.5 (C-2), 127.8, 129.5, 133.5, 136.4 (6 × C-Ar) ppm.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 190 (34) [M]⁺, 115 (100) [M-Ph]⁺.

C₁₁H₁₄OSi (190.31).

Quantum in me fuit.

C ANHANG

1 Literatur

- [¹] S. Mahdihassan: *Alchemy in the light of its names in Arabic, Sanskrit and Greek*, Janus **1960**, 79–100.
- [²] H. H. Take, *Otto Tachenius – Wegbereiter der Chemie zwischen Herford und Venedig*, Verlag für Regionalgeschichte, **2002**.
- [³] R. S. Westfall, *Never at Rest. A Biography of Isaac Newton*, Cambridge University Press, Cambridge **1984**.
- [⁴] H. F. Koerbel, *Geschichte der Österreichischen Polarforschung*, Wien, **2003**.
- [⁵] R. Brightman, *Nature* **1956** 177, 4514; S. Garfield, *Mauve: How One Man Invented a Color that Changed the World*, W. W. Norton & Company, **2002**.
- [⁶] W. von Miller, J. Pöchl, *Ber. der deutschen. chem. Gesellschaft* **1891**, 24, 1, 1700-1715.
- [⁷] Abruf der IFA GETIS Stoffdatenbank am 12.11.2010; A. W. Frahm, H. H. J. Hager, F. v. Bruchhausen, M. Albinus, H. Hager: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Folgeband 4: Stoffe A-K.*, Birkhäuser, **1999**.
- [⁸] z. B. M. Karpf, R. Trussardi, *J. Org. Chem.* **2001**, 26, 6, 2044–2051; N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **2007**, 46, 30, 5734–5736.
- [⁹] C. R. A. Wright, *J. Chem. Soc.* **1874**, 27, 1031–1043.
- [¹⁰] D. W. Bartlett, J. M. Clough, C. R. A. Godfrey, J. R. Godwin, A. A. Hall, S. P. Heaney, S. J. Maund, *Pesticide Outlook* **2001**, 12, 4, 143–148.
- [¹¹] z. B. A. Rebollar-Alviter, L. V. Madden, M. A. Ellis, *Plant Disease* **2007**, 91, 5, 559–564.
- [¹²] Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Tiermedizin, Datenblatt zu Kresoxim-methyl 05/2002; British Columbia Ministry of Agriculture, Foods and Fisheries, datasheet of kresoxim-methyl 09/2004.
- [¹³] B. Kirk: *Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomid*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **1999**.
- [¹⁴] S. Hughes, *New Scientist* **1990**, 1736, 28–35.
- [¹⁵] O. Koul, G. Singh, R. Singh, J.S. Multani, *Entomologica Experimentalis et Applicata* **2005**, 114, 197–204.

- [16] a) D. Engelmeier, F. Hadacek, T. Pacher, S. Vajrodaya, H. Greger, *J. Agr. and Food Chem.* **2000**, *48*, 1400–1404.
b) T. Watanabe, S. Kohzuma, T. Takeuchi, M. Otsuka, K. Umezawa, *Chem. Comm.* **1998**, *10*, 1097–1098.
- [18] S. Kim, Y-W. Chin, B.-N. Su, S. Riswan, L. B. S. Kardono, J. J. Afriastini, H. Chai, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, S. M. Swanson, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1769–1775.
- [19] L-P Molleyres, A Rindlisbacher, T. Winkler, V. Kumar, *Pestic Sci.* **1999**, *55*, 486–503.
- [20] D. Engelmeier, F. Hadacek, T. Pacher, S. Vajrodaya, H. Greger, *J. Agr. and Food Chem.* **2000**, *48*, 1400–1404.
- [21] T. Watanabe, S. Kohzuma, T. Takeuchi, M. Otsuka, K. Umezawa, *Chem. Comm.*, **1998**, *10*, 1097–1098.
- [22] a) B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024 ; b) A. E. Davey, M. J. Schaeffer, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *20*, 2657–2666.
- [23] G. A. Kraus, J. O. Sy, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1, 77–83.
- [24] A. E. Davey, A. F. Parson, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, *10*, 1853–1898.
- [25] a) N. C. Ganguly, S. K. Barik, *Synthesis* **2009**, *8*, 1393–1399; N. C. Ganguly, M. Datta, *J. Chem. Res.* **2005**, *4*, 218–221; b) M. Hirano, K. Ukawa, Y. Shigetaka, T. Marimoto, *Syn. Comm.* **1997**, *27*, 9, 1527–1553.
- [26] B. Gerard, S. Sangji, D. J. O’leary, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7754–7755.
- [27] W. Zopf, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1899**, *3*, 282–321; W. Zopf, *Die Flechtenstoffe*, Verlag G. Fischer, Jena **1907**.
- [28] in E. Abderhalden, *Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden*, Abt. I, Teil 10, *1*, 328, Verlag Urban & Schwabenberg, Berlin, Wien **1923**.
- [29] K. Liu, W. D. Woggon, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6, 1033–1036.
- [30] Y. Kang, Y. Mei, Y Du, Z. Jin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 23, 4481–4484.
- [31] Y. R. Lee, X. Wang, S. K. Noh, W. S. Lyoo, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3329–3334.
- [32] K. Liu, W. D. Woggon, *Eur. J. Chem.* **2010**, 1033–1036.

- [33] F. Stecker, *Dissertation*, Göttingen **2007**.
- [34] L. Katz, S. Donadio, *Annu. Rev. Microbiol.* **1993**, *47*, 875–912; C. R. Hutchinson, I. Fujii, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 201–238; H. G. Menzella, R. Reid, J. R. Carney, S. S. Chandran, S. J. Reisinger, K. G. Patel, D. A. Hopwood, D. V. Santi, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1171–1176; D. Hoffmeister, A. Bechthold, S. Pelzer, W. Wohlleben, *BIOspectrum* **2002**, *8* (Sonderausgabe), 508–511; C. T. Walsh, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 124–134; C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2001**, *2*, 1681–1690; H. G. Floss, *J. Ind. Microbiol. & Biotechnol.* **2001**, *27*, 138–194; J. Staunton, B. Wilkinson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 159–164; A. Bechthold, J. A. S. Fernandez, *Comb. Chem.* **1999**, 381–407; T. Kunnari, J. Kantola, K. Ylihonko, K. D. Klinka, P. Mäntsälä, J. Hakala, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *2*, 1649–1652; T. J. Kunnari, K. P. J. Ylinhonko, K. D. Klika, P. I. Mäntsälä, J. M. Hakala, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2851–2855.
- [35] a) R. B. Herbert, *The Biosynthesis of secondary Methabolites*, 2nd. Ed **1989**, Chapman and Hall Ltd., London, New York; F. J. Leeper, J. C. Veredas, *Topics in Current Chemistry 209: Biosynthesis Aromatic Polyketides, Isoprenoids, Alkaloids* **2000**, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. b) F. J. Leeper, J. C. Veredas, *Topics in Current Chemistry 195: Biosynthesis Polyketides, Vitamins* **1998**, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York .
- [36] a) A.-L. Matharu, R. J. Cox, J. Crosby, K. J. Byrom, T. J. Simpson, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 699; b) W. Bao, E. Wendt-Pienkowski, C. R. Hutchinson, *Biochemistry* **1998**, *37*, 8132; c) C. W. Carreras, C. Khosla, *Biochemistry* **1998**, *37*, 2084.
- [37] a) V. B. Rajgarhia, W. R. Strohl, *J. Bacteriol.* **1997**, *179*, 2690; M. Gerlitz, G. Meurer, E. Wendt-Pienkowski, K. Madduri, C. R. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7392; b) G. Meurer, C. R. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5899.
- [38] G. W. Parshall, *Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York **1980**, 102.
- [39] a) C. J. Lortie, *Scientometrics*, **2010**, *84*, 539–541; b) T. Grim, *Oikos* **2008**, *117*, 484–487; c) I. R. Jones, E. Allen, *Trans. Imp. Tree Sci.* **2002**, *120*, *2*, 201–209.
- [40] a) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3246–3250; b) J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416; c) J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3132–3133; d) O. Hamed, C. Tompson, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7082–7083; f) N. Gregor, K. Zaw, P. M. Henry,

- Organometallics* **1984**, *3*, 1251–1256; g) J. W. Francis, P. M. Henry, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, *112*, 317–326.
- [⁴¹] J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342–12343.
- [⁴²] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9, 1804–1807.
- [⁴³] J. S. Yadav, S. S. Hossain, M. Madhu, D. K. Mohapatra, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 15, 3295–3298.
- [⁴⁴] K. Takenaka, S. C. Mohanta, M. L. Patil, C. V. L. Rao, S. Takizawa, T. Suzuki, H. Sasai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 15, 3480–3483.
- [⁴⁵] Internetauftritt der Schwedischen Akademie der Wissenschaften
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/
- [⁴⁶] R. McCrindle, G. Fergusson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 571–572.
- [⁴⁷] B. M. Trost, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [⁴⁸] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421–427; F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- [⁴⁹] L.F. Tietze, I. Krimmelbein, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541–1551.
- [⁵⁰] Z. Gu, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 19, 4224–4227.
- [⁵¹] M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- [⁵²] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angw. Chem.* **1993**, *105*, 137–170, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; c) L. F. Tietze, F. Hünert in *Stimulating Concepts in Chemistry*, F. Vogt, J. F. Stoddart, M. Shibasaki (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322.
- [⁵³] K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930–2952.
- [⁵⁴] L.F. Tietze, N. Tölle, C. Noll, *Synlett* **2008**, 525–528.
- [⁵⁵] a) Q. Wang, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4, 601–604; A. S. Chaela, V. K. Kapoor, in *Handbook of Plant and Fungal Toxicants* (Ed.: J. F. D'Mello), CRC-Press, London **1997**, 34–49; b) D. S. Bhakuni, *J. Ind. Chem. Soc.* **2002**, *79*, 203–210.
- [⁵⁶] J. Weng, Y.-B. Li, R.-B. Wang, F.-Q. Li, C. Liu, A. S. C. Chan and G. Lu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 9, 3125–3128.

- [57] BP (British Petroleum), *Workbook of Historical Data*, **2009**, J. L. van Zanden, S. Howarth, J. Jonker, K. Sluijterman, *A History of Royal Dutch Shell – Statistical Tables 1880-2000*, Boom Publishers/Oxford University Press, **2007**.
- [58] a) J. Zinngrebe, *Dissertation*, Göttingen **2007**; b) L.F. Tietze, K.F. Wilckens, S. Yilmaz, F. Stecker, J. Zinngrebe, *Heterocycles* **2006**, *70*, 309–319; c) F. Stecker, *Diplomarbeit*, Göttingen **2004**.
- [59] a) M. L. King, C. C. Chiang, H. C. Ling, E. Fujita, M.; Ochiai, A. T. McPhail, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1150; b) J. Y. Zhu, I. N. Lavrik U. Mahlknecht, M. Giaisi, P. Proksch, P. H. Krammer, M. Li-Weber, *Int. J. Cancer* **2007**, *121*, 1839.
- [60] a) J. A. Malona, K. Cariou, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 756–7561; b) M. R. Dobler, I. Bruce, F. Cederbaum, N. G. Cooke, L. J. Diorazio, R. G. Halla, E. Irving, *Tet. Lett.* **2001**, *42* (47), 8281-8284.
- [61] a) M. W. Giese, W. H. Moser, *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4215–4218; b) A. E. Davey, M. J. Schaeffer, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1992**, *1*, 2657–2666; c) B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, G. M. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024.
- [62] K. Liu, W. D. Woggon, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6, 1033–1036.
- [63] F. Stecker, *Dissertation*, Göttingen **2007**.
- [64] a) J. Zinngrebe, *Dissertation*, Göttingen **2007**; b) D. Spiegel, *Dissertation*, Göttingen **2008**; c) C. Raith, *Dissertation* Göttingen **2009**.
- [65] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655-2658.
- [66] K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695.
- [67] K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 590.
- [68] a) John P. Wolfe and Stephen L. Buchwald, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 423; b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970; c) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* 17, 7901–7902; d) H. Christensen, S. Kiil, K. Dam-Johansen, O. Nielsen, M. B. Sommer, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 4, 762–769.
- [69] A. Shoeib, M. C. Bibby, G. Blunden, P. A. Linley, D. J. Swaine, R. T. Wheelhouse, C. W. Wright, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1445–1449.
- [70] R. C. Schulz, P. Elzer, W. Kern, *Die Makromolekulare Chemie* **1960**, *42*, 1, 189–196.

- [⁷¹] H. Christensen, S. Kiil, K. Dam-Johansen, O. Nielsen, M. B. Sommer, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 4, 762–769
- [⁷²] K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695.
- [⁷³] D. Maes M. E. Riveiro, C. Shayo, C. Davio, S. Debenedetti, N. de Kimpe, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4438–4443.
- [⁷⁴] R. E Zelle, W. J. McCellan, *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 22, 2461–2464.
- [⁷⁵] A. Roy, K. R. Reddy, P. K. Mohanta, H. Illa, H. Junjappa, *Syn. Com.* **1999**, *29*, 21, 3781–3791.
- [⁷⁶] *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1984**, 711.
- [⁷⁷] F. Dallacker, V. Mues, I.-O. Kim, *Z. Naturforsch.* **1978**, *33 c*, 465–471.
- [⁷⁸] G. Brasche, Dissertation Göttingen **2006**;
- [⁷⁹] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, 4. Auflage **2006**, 490 ff.
- [⁸⁰] K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 493 ff.
- [⁸¹] a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, *41*, 2815; b) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satayanarayana, A. Nahasapeemapetilon, *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- [⁸²] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, Deutsches Patent Nr. 215 511 3 **1973**; *Chem. Abst.* **1972**, *77*, 3417.
- [⁸³] K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *Org. Chem.* **2005**, *70*, 10, 3980–3987.
- [⁸⁴] V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Comm.* **1999**, 2311-2312
- [⁸⁵] S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 15, 4653–4670.
- [⁸⁶] A. Dornow, F. Boberg, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1952**, *578*, 101–112.
- [⁸⁷] A. Chernega, S. G. Davies, D. L. Elend, C. A. P. Smethurst, P. M. Roberts, A. D. Smith, G. D. Smyth, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7036–7046.
- [⁸⁸] S. G. Davies, O. Ichihara, *Tet. Asym.* **1991**, *2*, 183–187.
- [⁸⁹] A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773–8787; L. Nacke, *Dissertation*, Göttingen **2009**.
- [⁹⁰] a) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 308; b) B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11960; c)

- A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358; d) A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462; e) A. Fürstner, D. DeSouza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115; f) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 135; g) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, O. Müller, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 8103.
- ^[91] A. Fürstner, A. Leitner, G. Seidel, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 33.
- ^[92] a) A. I. Ayi, M. Remli, R. Condom, R. Guedj, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 6, 565–580; b) F. W. Bachelor, R. K. Bansal, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 11, 3600–3604.
- ^[93] a) A. D. Allen, I. C. Ambidge, C. Che, H. Micheal, R. J. Muir, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 8, 2343–2350; b) A. D. Allen, M. P. Jansen, K. M. Koshy, N. N. Mangru, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1, 207–211.
- ^[94] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 8, 1297–1299.
- ^[95] J. M. Concellon, M. Huerta, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4714–4719.
- ^[96] D. C. Harrowven, H. S. Poon, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 48, 9101–9102.
- ^[97] F. E. Ziegler, M. E. Condon, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 24, 3707–3714.
- ^[98] P. F. Schuda, C. B. Ebner, S. J. Potlock, *Synthesis* **1987**, *12*, 1055–1057.
- ^[99] J. Feng, J. Shi, S. R. Sirimanne, C. E. Mounier-Lee, S. W. May, *Biochem. J.* **2000**, *350*, 2, 521–530.
- ^[100] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (12), 801–811.
- ^[101] L. G. Wade, *Organic Chemistry*, 6. Auflage 2005, Pearson/Prentice Hall, New Jersey, USA, 477 ff.
- ^[102] S. Hussain, S. K. Bharadwaj, M. K. Chaudhuri, H. Kalita, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2*, 374–378.
- ^[103] R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, J. P. Stokes, L. M. Melino, *Austr. J. Chem.* **1988**, *41*, 6, 881–895.
- ^[104] Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1603–1606.
- ^[105] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- ^[106] K. M. Sommer, *Dissertation*, Göttingen, **2002**.
- ^[107] J.-I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317.
- ^[108] a) E. Weber, I. Csöreg, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*,

- 3297–3306; b) D. M. Hall, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242.
- [109] G. A. Kraus, M. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176; O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta. Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- [110] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [111] J. K. Lohmann, *Dissertation*, Göttingen, **2003**; L. F. Tietze, J. K. Lohmann, C. Stadler, *Synlett* **2004**, 1113–1116.
- [112] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- [113] R. N. Mirrington, G. I. Feutrill, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 90–93.
- [114] B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966–11983.
- [115] D. Spiegel, *Dissertation*, Göttingen **2009**.
- [116] K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 398.
- [117] L. Lombardo, *Tet. Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296
- [118] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy, *Ber. D. Chem. Ges.t* **1936**, *69*, 8, 1827–1829.
- [119] L. F. Tietze, J. Zinngrebe, D. A. Spiegel, F. Stecker, *Heterocycles* **2007**, *74*, 473–489; J. Zinngrebe, *Dissertation*, Göttingen **2006**.
- [120] K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 696.
- [121] a) X. W. Liao, W. F. Dong, W. Liu, B. H. Guan, Z. Z. Liu, *J. Het. Chem.* **2010**, *74*, 1, 50–53; b) A. Hryniewicka, S. Witkowski, J. Wojcik, A. Gryff-Keller, *Aust. J. Chem* **2009**, *62*, 10, 1363–1370.
- [122] a) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935–1937; V. Snieckus, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649; b) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306.
- [123] J. H. Rigby, J. A. Z. Wilson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 34–44.
- [124] J. H. Rigby, J. A. Z. Wilson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 34–44.
- [125] F. L. Benton, T. E. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 5, 1128–1129; S. Punna, S. Meunier, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 16, 2777–2779.
- [126] M. V. Bhatt, S. S. El-Morey, *Synthesis* **1982**, 1048–1050.
- [127] a) G.-L. Chee, *Synlett* **2001**, *10*, 28, 1593–1595; b) M. G. Banwell, B. L. Flynn, S. G.

- Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139–9144.
- [128] T. Tsunoda, M. Amaike, U. S. F. Tambunan, Y. Fujise, S. Ito, M. Kodama, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 2537.
- [129] B. Ganem, V. R. Small, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3728.
- [130] L. Zuo, S. Yao, W. Wang, W. Duan, *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 4054–4056.
- [131] M. E. Kuehne, J. B. Pitner, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 19, 4553–4569.
- [132] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 16, 2786–2792.
- [133] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *93*, 12, 2897–2904.
- [134] B. Karimi, G. R. Ebrahimian, H. Seradj, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 11, 1737–1739.
- [135] a) A. J. Meskens, *Synthesis* **1981**, 501; b) M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1258; c) J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, T. R. Ward, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 6151; d) J. Otera, T. Mizutani, H. Nazaki, *Organometallics* **1989**, *8*, 2063; e) S. Ma, L. M. Venanzi, *Synlett* **1993**, 751; f) W. B. Wang, L. L. Shi, Y. Z. Huang, *Tet. Lett.* **1990**, *45*, 3315; g) F. Corla, L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *73*, 690; h) S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hotaka, T. Hiyama, *Synlett* **1995**, 1077; i) B. Karimi, H. Hazarkhani, J. Maleki, *Synthesis* **2005**, *2*, 279–285.
- [136] C. Ducho, R. B. Hamed, E. T. Batchelar, J. L. Sorensen, B. Odell, C. J. Schofield; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2770–2779.
- [137] a) K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 505–506, 508; b) L. Fitjer, U. Quabeck, *Syn. Comm.* **1985**, *15*, 10, 855–864.
- [138] a) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2, 780–784; b) T. H. Chan, E. Chang, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 22, 3264–3268.
- [139] a) C. Palmo, J. M. Aizpurua, J. M. Garcia, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lecea, C. Lopez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2498–2503; b) D. J. Ager, *Synthesis*, **1984**, 384–398.
- [140] Y. M. Choi, R. W. Emblidge, N. Kucharczyk, R. D. Sofia, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 17, 3925–3927.
- [141] P. Kumar, M. S. Bodas, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 24, 3821–3823.
- [142] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 36, 3455–3458.
- [143] M. Shiozaki, M. Arai, Y. Kobayashi, A. Kasuya, S. Miyamoto, Y. Furukawa,

- T. Takayama, H. Haruyama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 16, 4450–4460.
- ^[144] H. Weber, H. G. Khorana, *J. Mol. Bio.* **1972**, *72*, 2, 219–249.
- ^[145] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2, 599–617.
- ^[146] T. Sunazuka, T. Shirahata, K. Yoshida, D. Yamamoto, Y. Harigaya, T. Nagai, H. Kiyohara, H. Yamada, I. Kuwajima, S. Ōmura, *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 7, 1265–1268.
- ^[147] a) K. Schwetlick und Autornkollektiv, *Organicum*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Dresden 20. Auflage **1996**, 505–506, 508; b) L. Fitjer, U. Quabeck, *Syn. Comm.* **1985**, *15*, 10, 855–864.
- ^[148] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- ^[149] a) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939–9947; b) L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, H. Böckemeier, H. Laatsch *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5875–5878.
- ^[150] a) K. M. Gericke, *Dissertation*, Göttingen **2006**; b) T. K. Lai, J. Banerji, A. Chatterjee, B. Basak, *Ind. J. Chem. B* **2005**, *44B*, 6, 1309–1311; c) P Yates, S. P. Douglas, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 22, 2760–2765.
- ^[151] a) R. Gatri, M. Moncef El Gaïed, *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 43, 7835–7836; b) B. D. Schwartz, A. Porzelle, K. S. Jack, J. M. Faber, I. R. Gentle, C. M. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 7–8, 1148–1154.
- ^[152] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; c) L. F. Tietze, F. Hünert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vötle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 39–64; d) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; e) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.

2 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	HOAc	Essigsäure
Abb.	Abbildung	Hz	Hertz
Äq.	Äquivalente	<i>i, iso</i>	verzweigt
Ar	Aryl	IBX	Iodoxybenzoesäure
ber.	berechnet	<i>ipso</i>	am selben Atom
Bn	Benzyl	IR	Infrarotspektroskopie
br.	breit	<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	konz.	konzentriert
BzCl	Benzoylchlorid	15-Krone-5	1,4,7,10,13-Pentaoxacyclo- pentadecane
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	LDA	Lithiumdiisopropylamid
d	Dublett	Lsg.	Lösung
DABCO	1,4-Diazabicyclo [2.2.2]octan	M	molar
DBU	1,8-Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-en	m	Multiplett
DC	Dünnschicht- chromatographie	<i>m</i>	meta
DCM	Dichlormethan	mmol	Millimol
DHP	Dihydropyran	Me	Methyl
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	MeCN	Essigsäurenitril
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid	MeOH	Methanol
DMSO	Dimethylsulfoxid	Me ₂ SO ₄	Dimethylsulfat
<i>E</i>	entgegen	min	Minute
EE	Essigester	MOM	Methoxymethyl
EDDA	Ethylendiamindiacetat	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
EI	Eletroionisation	MS	Massenspektrometrie
ESI	Elektrosprayionisation	MTBE	Methyl <i>tert</i> butylether
Et	Ethyl	<i>n</i>	unverzweigt
Et ₂ O	Diethylether	N	normal
gef.	gefunden	NMR	kernmagnetische Resonanz
ges.	gesättigt	<i>o</i>	ortho
h	Stunde	OMe	Methoxy
		<i>p</i>	para

P	Pentan	Sdp.	Siedepunkt
PE	Petrolether	t	Triplett
Ph	Phenyl	<i>t, tert</i>	tertiär
ppm	parts per million	TBAF	Tetra- <i>n</i> butylammonium- fluorid
PPTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure × Pyridin	TBS	<i>tert</i> Butyldimethylsilyl
q	Quartett	Tf	Triflat, -triflat
quant.	Quantitativ	THF	Tetrahydrofuran
<i>R</i>	mit dem Uhrzeigersinn drehend (Enantiomere)	TIPS	Triisopropyl
<i>R_f</i>	Retentionswert für DC	TMS	Trimethylsilyl
RT	Raumtemperatur	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetra- methylethylendiamin
s	Sekunde	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
s	Singulett	<i>Z</i>	zusammen
<i>S</i>	gegen der Uhrzeigersinn drehend (Enantiomere)		
Schm.	Schmelzpunkt		

D DANKSAGUNG

Liebe NMR: Danke für das Messen meiner Proben. Bis zum Schluß habe ich mich fest an Euch gehalten und das free access-Gerät nicht benutzt. Ihr könnt es einfach besser. Herr Machinek, ich danke Ihnen, dass Sie mir so kompetent geholfen haben und immer Rat wussten.

Auch an die Masse geht natürlich ein großes Dankeschön für die freundliche Unterstützung, ebenso an Evelyn, die mir meine IR, UV und Drehwerte gemessen hat.

Liebe Martina: Wir teilen eine Gabe sicher nicht, nämlich die für den unfallfreien Umgang mit Computern. Glaub mir bitte, ich habe nichts gemacht und trotzdem war der Text einfach weg. Das beste backup bist einfach Du, ohne Deine Hilfe war ich mehr als verloren.

Dafür teilen wir die Passion für gutes Essen. Ich wünsche Dir, wo auch immer Du bist, einen Fleck, wo ein Huhn pickt, etwas zu essen wächst und eine ruhige Stunde zum Kochen. Wenn ich mal wieder etwas schieße, komme ich vorbei, um mich erkenntlich zu zeigen für Kirschen, Zucchini, Erdbeeren und schöne Grillabende in Bühren.

Liebes Cusanuswerk, liebe Cusaner: Was wäre mein Leben doch für ein trauriges gewesen, wenn ich Euch alle nicht kennen gelernt hätte. Ein herzliches Dankeschön für die finanzielle Unterstützung geht nach Bonn, für die ideelle Förderung hingegen sage ich allen Cusanern Danke, ich ich kenne. Von euch kam die wirkliche Förderung, die, die ich im Nachhinein nicht missen möchte und wahrscheinlich auch woanders niemals gefunden hätte. Ihre seid alle ganz wunderbar! Dem 1. Promovierenden Göttinger Damenstift danke ich für das Vertrauen, dass Sie in mich gesetzt haben, als Sie mich zum Freund und Förderer ernannt haben.

Liebe Katja: Es war schön, dass Du hier im Arbeitskreis bist. Mein Dank gilt Dir für schöne Teestunden, Kuchen, Schnack und die konstante Gewissheit, dass auch vor acht Uhr morgens noch jemand anderes in der Abteilung ist.

Liebe Sabine: Sie sind sicher die gute Seele der Abteilung! Danke für viele Gefallen die Sie mir getan haben. Ein gemeinsamer Feind schweißt zusammen, ob es nun das Monster der Bürokratie ist, der Zentrale Einkauf oder eben jene französische Firma. Ich habe mich auf jeden Fall gut unterstützt gefühlt.

Liebe Sylvia: Danke, dass Du, zumindest die längste Zeit die ich hier war, unsere Etage innehattest. Laß Dich nicht unterkriegen!

Liebe Simone: Schade, dass Du dich von Manuel hast scheiden lassen und schade, dass wir schon so lange nicht mehr in einem Labor sind. Ich werde es ein Leben lang nicht begreifen, wie in einer Person soviel Böses stecken kann und zugleich soviel Humor. Wenn Du beim Aufbauen Deines vierten Kleiderschranks Hilfe brauchts, ich komme gerne vorbei!

Liebe Corinna, liebe Nina, liebe Ina und lieber Christian: Danke, dass ihr soviel Zeit geopfert habt und meine Arbeit korrigiert habt. Es war Stellenweise eine Zumutung für Euch, aber es war auch für mich nicht ganz leicht, aus vielen einzelnen Fäden eine zusammenhängende Dissertationsschrift zu weben. Manchmal hat mich der Mut fast verlassen. Nochmals vielen Dank!

Liebe Böckemeiers und Kostelniks: Ich fand es tapfer, dass Ihr immer wieder nachgefragt habt, wie denn so der Fortschritt sein und ob es mir gut gehe. Das Ergebnis ist diese Arbeit und ich finde, es hat ein gutes Ende genommen. Es ist schön zu wissen, wenn jemand an einen denkt und ich hoffe, ihr habt euch nie zuviel Sorgen gemacht!

Flectimur, non frangimur! Das sind Worte, die passen ganz gut zu den letzten drei Jahren. Danke an Euch Bundesbrüder (und Anhang!) für die unbeschwerten Stunden auf dem Haus und anderswo. Genau wie die Cusaner habt Ihr dazu beigetragen, dass ich nicht im Labor verstaubt bin und mein sozialer Sinn nicht völlig abhanden kam. Das was ich mit Euch erlebt habe geht auf keine Kuhhaut und es wäre stellenweise auch besser, wenn es niemals aufgeschrieben würde. Wenn ich jetzt hier einzelnen danke, dann fühlen sich die anderen bitte mit bedacht. Joachim, Du hast mich sehr unterstützt und mir viele Möglichkeiten eröffnet. Danke, dass Nicole und Du mich zu Konstantins Patenonkel gemacht habt. Michael, Daniel und Markus danke ich für sämtliche Dummheiten, die wir zusammen begangen haben haben. Andreas, Dir sage ich Danke für die vielen Jagdtage! Ich habe ein Tagebuch darüber geführt und keinen vergessen. In unvergesslicher Erinnerung bleiben mir auch die Jagderlebnisse mit Stefan und Norbert. Ja, .458 ist ein schönes Kaliber!

E LEBENS LAUF

- 4/2011 Disputation
- seit 10/2007 Promotion am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie,
Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F.
Tietze
- 11/2006 – 07/2007 Diplomarbeit am Institut für Organische und
Biomolekulare Chemie, Göttingen
unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze
09/2007 Diplomprüfung, Note: „sehr gut“
- 04/2006 – 07/2006 Erasmusstudent an der University of Bangor, Wales, UK
in der Arbeitsgruppe von Dr. P. J. Murphy
- 10/2002 – 09/2007 Chemiestudium an der Georg-August-Universität Göttingen
10/2004 Diplomvorprüfung, Note: „sehr gut“
- Stipendien**
- seit 11/2008 Promotionsstipendium des Cusanuswerkes
- 04/2005 – 09/2007 Stipendiat in der Grundförderung des Cusanuswerkes
- Schulbildung**
- 06/2001 Allgemeine Hochschulreife, Note: „sehr gut“, 1.2
- 1992 – 2001 Ravensberger Gymnasium, Herford
- 04/2000 – 05/2000 Austauschschüler an der Independence High School,
an Jose, Kalifornien

