

Synthese von Monoterpenen und Terpenendoperoxiden

Dissertation zur Erlangung des akademischen Titels
eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
an der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften
(BayNAT)

vorgelegt von
Marc-André Schneider
geboren in Bamberg

Bayreuth 2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2010 bis August 2014 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Karlheinz Seifert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT) der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 03.03.2016

Zulassung durch das Leitungsgremium: 08.03.2016

Wissenschaftliches Kolloquium: 09.06.2016

Amtierender Direktor: Prof. Dr. Stephan Kümmel

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Karlheinz Seifert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Rainer Schobert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Birgit Weber (Vorsitz)

Prof. Dr. Konrad Dettner

ABKÜRZUNGEN

acac	Acetylaceton
APT	<i>Attached Proton Test</i>
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent(e)
äq.	äquatorial
ax.	axial
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DET	Diethyltartrat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPHOS	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI-MS	<i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>
EI-MS	<i>Electron Impact Mass Spectrometry</i>
FID	Flammenionisationsdetektor
ges.	gesättigt
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor 1
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>

ABKÜRZUNGEN

HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
modp	1-Morpholino-5,5-dimethyl-1,2,4-hexantrion
MS	Molekularsieb oder Massenspektrometrie
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PLA2	Phospholipase A ₂
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
rel. Int.	relative Intensität
RP	<i>Reversed Phase</i>
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TES	Triethylsilyl-
2-Th	2-Thiophenyl-
thd	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandion
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TIPS	Triisopropylsilyl-
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl-
ü.N.	über Nacht

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
2. LILAC ALDEHYD	8
2.1 BIOLOGIE UND CHEMIE DER LILAC VERBINDUNGEN	8
2.2 AUFGABENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	9
2.3 SYNTHESE VON LILAC ALDEYHD	11
2.4 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	18
3. ENDOPEROXIDE	20
3.1 SCHWÄMME ALS PRODUZENTEN MARINER NATURSTOFFE	20
3.2 ENDOPEROXIDE AUS MARINEN SCHWÄMMEN	22
3.3 LABORSYNTHESEN VON ENDOPEROXIDEN	25
3.4 ZIELSETZUNG UND SYNTHESEPLANUNG FÜR DIACARNOXID C	28
3.5 SYNTHESE VON DIACARNOXID C	33
3.5.1 TESTSYSTEM FÜR ENDOPEROXIDSYNTHESEN	33
3.5.2 UNTERSUCHUNGEN ZUM NON-ALDOL ZUGANG	36
3.5.3 SYNTHESE DES ENDOPEROXIDS VIA EVANS-ALDOL	39
3.5.4 SYNTHESE DES ENDOPEROXIDS VIA OPPOLZER-ALDOL	53
3.5.5 SYNTHESE DER SEITENKETTE VON DIACARNOXID C	56
3.5.6 KUPPLUNG DER FRAGMENTE UND ABSCHLUSS DER SYNTHESE	59
3.6 UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON AIKUPIKOXID B	70
3.6.1 SYNTHESEPLANUNG FÜR AIKUPIKOXID B	70
3.6.2 SYNTHESE DES ENDOEPEXIDS VON AIKUPIKOXID B	73
3.6.3 SYNTHESE DER SEITENKETTE VON AIKUPIKOXID B	75
3.6.4 UNTERSUCHUNGEN ZUR KUPPLUNG DER FRAGMENTE	76
4. EXPERIMENTELLER TEIL	81
4.1 MATERIALIEN UND METHODEN	81
4.2 DARSTELLUNG VON LILAC ALDEHYD	83
4.2.1 (<i>E</i>)-3-METHYL-6-OXOHEX-2-EN-1-YLACETAT	83
4.2.2 ACYLIERUNG DES OPPOLZER-SULTAMS	85
4.2.3 OPPOLZER-ALDOLADDITION	86

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.4 TSUJI-TROST CYCLISIERUNG	88
4.2.5 LILAC ALKOHOL	89
4.2.6 LILAC ALDEHYD	91
4.3 DARSTELLUNG VON DIACARNOXID C	93
4.3.1 TESTSYSTEM FÜR DIE SYNTHESE VON ENDOPEROXIDEN	93
4.3.2 NON-ALDOL ZUGANG	102
4.3.3 PEROXIDBAUSTEIN VIA EVANS-ALDOL	107
4.3.4 PEROXIDBAUSTEIN VIA OPPOLZER-ALDOL	120
4.3.5 DARSTELLUNG DER DIACARNOXID C SEITENKETTE	127
4.3.6 KUPPLUNG DER FRAGMENTE	138
4.4 ERGEBNISSE DER SYNTHESE VON AIKUPIKOXID B	151
4.4.1 SYNTHESE DES PEROXIDBAUSTEINS VON AIKUPIKOXID B	151
4.4.2 DARSTELLUNG DER AIKUPIKOXID B SEITENKETTE	164
5. ZUSAMMENFASSUNG	168
6. SUMMARY	174
7. QUELLENANGABEN	180

1. EINLEITUNG

Terpene stellen eine große, strukturell vielfältige Klasse von Sekundärmetaboliten dar und zeigen ein breites Spektrum biologischer Funktionen und Aktivitäten. Sie dienen z.B. häufig als Signalstoffe zwischen Pflanzen und Insekten, als Pheromone oder Hormone, als Abwehrstoffe gegenüber Fraßfeinden oder zeigen antimikrobielle Wirkung. Terpene sind häufig das wirksame Prinzip von Heilpflanzen, die in der Volksmedizin Verwendung finden. Diese Verbindungen dienen in der modernen industriellen Pharmazie mithin als Wirkstoffe oder als Leitstrukturen. Andere Vertreter der Verbindungsklasse finden Verwendung als Duft- und Konservierungsstoffe in der Parfüm- und Kosmetikindustrie. Terpenoide Pheromone, Allomone, Kairomone und Juvenilhormone sind von potenziellem Interesse als Agrochemikalien zum Schutz von Kulturpflanzen vor Schädlingsbefall. Neben terrestrischen Lebewesen wie höheren Pflanzen, Pilzen und Insekten treten auch marine Organismen wie Schwämme und Algen und natürlich Mikroorganismen aus beiden Habitaten als Produzenten von Terpenen auf, wobei Sekundärmetabolite marinen Ursprungs häufig ungewöhnliche Strukturen und Funktionen aufweisen.

Der erste Teil meines Promotionsvorhabens befasst sich mit dem Themenbereich Lockstoffe von Pflanzen gegenüber Insekten, die als Bestäuber fungieren. Das untersuchte System besteht aus der Weißen Lichtnelke (*Silene latifolia* MILL.) und der Lichtnelkeneule (*Hadena bicruris* HUFNAGEL, 1766), einem Nachtfalter¹ (Abb. 1)



Abbildung 1: *Hadena bicruris* (links) und *Silene latifolia* (rechts)

Der Falter findet die Lichtnelke über die von ihr emittierten Duftstoffe, in diesem Fall Lilac Aldehyd (1)² (Abb. 2). *H. bicruris* nutzt die Pflanze sowohl als Nektarquelle als

1. EINLEITUNG

auch als Wirtspflanze für seine Larven. Dabei wird die Pflanze bestäubt, erleidet aber auch Fraßschaden durch die Herbivoren. Man spricht von „*nursery pollination*“ oder „fruchtfressender Bestäubung“³. In Zusammenarbeit mit PD Dr. STEFAN DÖTTERL (Lehrstuhl für Pflanzensystematik, Universität Bayreuth) wurde untersucht, ob der Falter in seinen Antennen einen Rezeptor für alle acht Stereoisomere des Aldehyds besitzt oder je einen spezifischen Rezeptor pro Isomer. Dazu benötigt man eine isomerenreine Probe des am stärksten wirksamen Isomers, des (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyds ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) (Abb. 2), der im Rahmen von Elektroantennogramm-Messungen untersucht wird. Diese Verbindung sollte diastereoselektiv hergestellt werden.

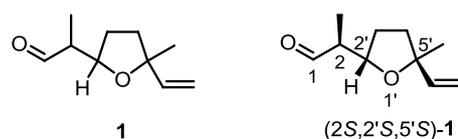


Abbildung 2: Lilac Aldehyd

Im zweiten Teil meiner Promotion habe ich mich mit der Totalsynthese von Diacarnoxid C (**4**) und mit dem Endoperoxidbaustein von Aikupikoxid B (**6**) beschäftigt. Die Norsesterterpen-Endoperoxide Diacarnoxid A-D (**2-5**) wurden 2007 aus dem vor Papua Neuguinea beheimateten Schwamm *Diacarnus levii* isoliert⁴ (Abb. 3, links). Das marine Norditerpen-Endoperoxid Aikupikoxid B (**6**) wurde 2001 aus dem Schwamm *Diacarnus erythraeanus* erhalten⁵ (Abb. 3, rechts).

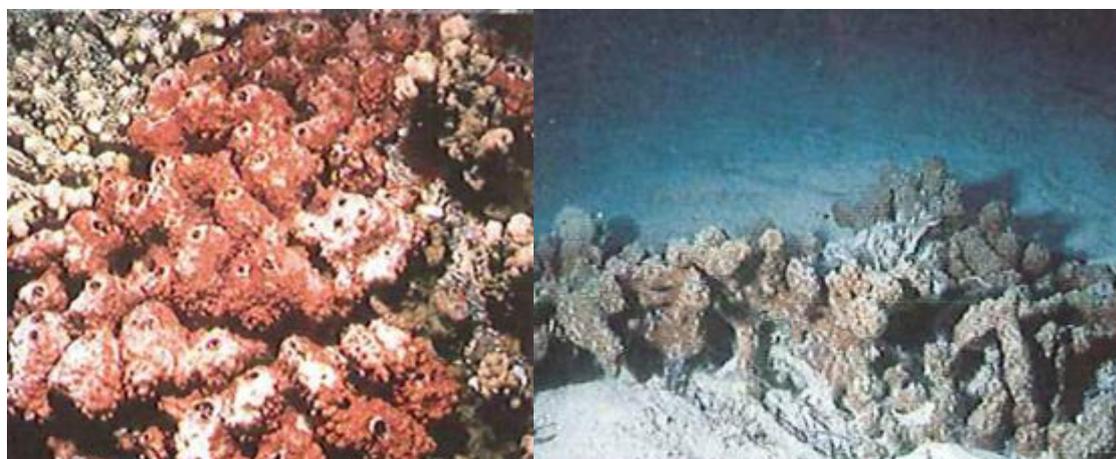


Abbildung 3: *Diacarnus levii* (links) und *Diacarnus erythraeanus* (rechts)⁶

Terpenoide Endoperoxide mit 3,6,6-trisubstituierter 1,2-Dioxaneinheit sind zwar seit der Isolierung von Muqubilin⁷ (**7**) im Jahr 1979 bekannt (Abb. 4), jedoch wurde bis

heute nur ein einziger Vertreter dieser Verbindungsklasse erfolgreich synthetisiert^{8,9}, Mycaperoxid B Methylester (**8**). Die Diacarnoxide zeigen eine gewisse cytotoxische Aktivität gegenüber humanen Brust- und Prostatakrebszelllinien unter hypoxischen Bedingungen⁴.

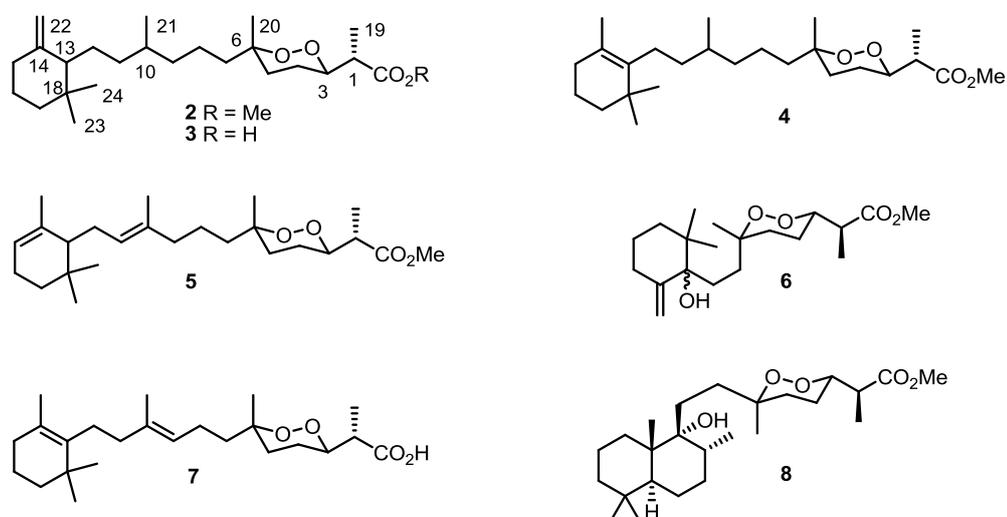


Abbildung 4: Diacarnoxide A-D (**2-5**), Aikupikoxid B (**6**), Muquibilin (**7**) und Mycaperoxid B Methylester (**8**)

In der chinesischen traditionellen Medizin werden der Einjährige Beifuß (*Artemisia annua* L.) und der Kletternde Ylang (*Artabotrys uncinatus* (LAM.) MERR.) zur Behandlung von Fieber und Malaria verwendet¹⁰. Das wirksame Prinzip von Beifuß, Artemisinin (Quinghaosu, **9**) (Abb. 5) und seine Derivate, werden in der Malariatherapie eingesetzt, insbesondere bei Chloroquin-resistenten Stämmen¹¹. Es weist, ebenso wie die fiebersenkenden Wirkstoffe Yingzhaosu A und C (**10** und **11**), Peroxid-Strukturelemente auf, die für die Wirkung essentiell sind¹². Marine Endoperoxide besitzen neben den obengenannten biologischen Aktivitäten ebenfalls eine potentielle antiplasmodiale Wirkung.

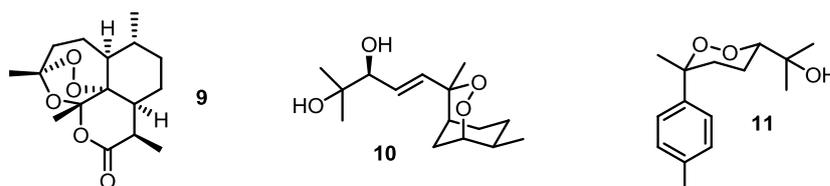


Abbildung 5: Artemisinin (**9**), Yingzhaosu A und C (**10** und **11**)

Diacarnoxid C (**4**) sollte auf seine Antimalaria-Aktivität untersucht werden.

2. LILAC ALDEHYD

2.1 Biologie und Chemie der Lilac Verbindungen

Die Monoterpene Lilac Alkohol und Lilac Aldehyd wurden in den frühen 70er Jahren von WAKAYAMA *et al.* aus dem Gemeinen Flieder (*Syringa vulgaris* L.) isoliert, ihre Strukturen durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt und synthetisiert^{13,14,15}. Die einzelnen der jeweils acht Stereoisomere dieser Verbindungen weisen charakteristische Gerüche auf und sind in ihrer spezifischen Mischung für den typischen Fliederduft verantwortlich. Die Geruchsschwellen unterscheiden sich zwischen den einzelnen Stereoisomeren, liegen aber üblicherweise im ein- bis zweistelligen Nanogrammereich¹⁶. Aufgrund dieser Eigenschaften werden Lilac Aldehyd (**1**) und Lilac Alkohol (**12**) (Abb. 6) bei der Parfümherstellung als Geruchsstoffe verwendet.

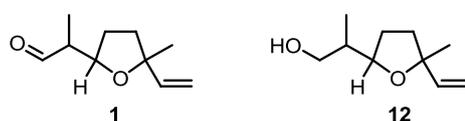
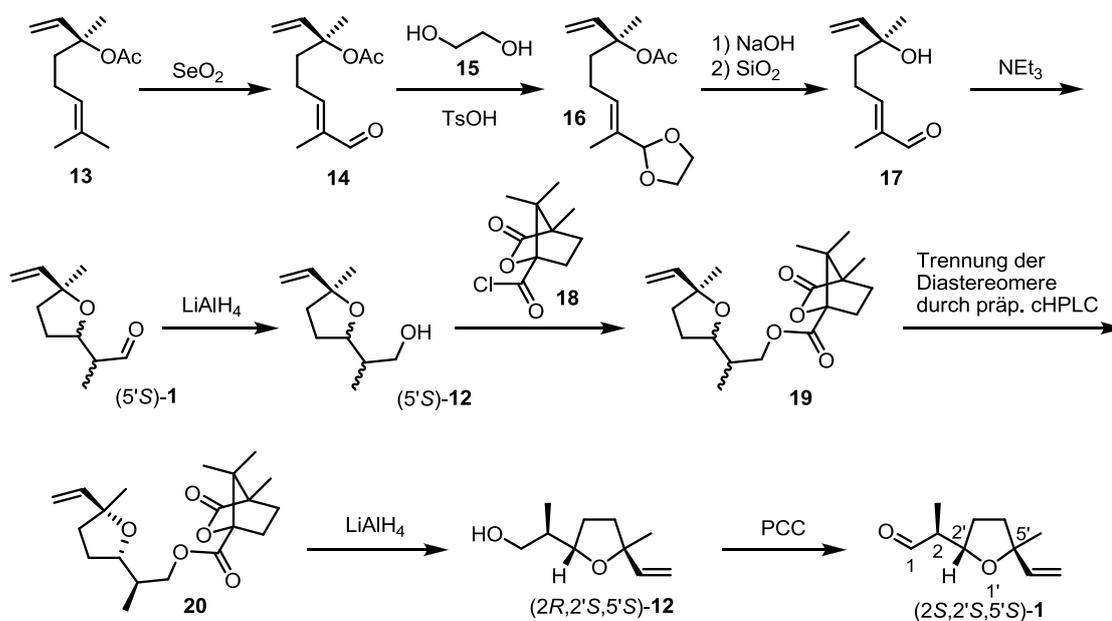


Abbildung 6: Lilac Aldehyd (**1**) und Lilac Alkohol (**12**)

Die Lilac Verbindungen kommen nicht nur in der Familie der Oleaceae (*S. vulgaris* L.), sondern auch in vielen anderen Pflanzenfamilien wie den Asteraceae [Gewöhnlicher Wasserdost (*Eupatorium cannabinum* L.)], Lamiaceae [(Oregano [*Origanum vulgare* L.)], Saliaceae [Weiden (*Salix* spp.)] und Caryophyllaceae [Leimkräuter (*Silene* spp.)] vor¹⁷. Viele nachtblühende Pflanzen setzen große Mengen Lilac Aldehyd frei, der nachtaktive Bestäuber wie die weiße Lichtnelkeneule (*Hadena bicruris*) und die Gammaeule (*Autographa gamma* LINNAEUS) anlockt¹⁸. *A. gamma* detektiert den Lilac Aldehyd durch spezifische und selektive Antennenrezeptoren. *H. bicruris* wird ebenfalls hauptsächlich durch Lilac Aldehyd angezogen und fungiert als fruchtfressender Bestäuber. Die weiblichen Motten bestäuben bei der Eiablage die Pflanze, die den Mottenlarven später als Nahrung dient. Dies wird als „nursery pollination“ bezeichnet¹. Lilac Alkohol und Aldehyd wurden von WAKAYAMA *et al.* im Rahmen der Strukturaufklärung dieser Verbindung zunächst ohne Stereokontrolle aus racemischem Linalylacetat dargestellt^{13,14,15}. Durch die Verwendung von enantiomerenreinem Linalylacetat lässt sich die Absolutkonfiguration an C-5' kontrollieren. Ausgehend von dieser Synthese wurde später durch MOSANDL und Mitarbeiter eine Synthese für die

enantiomerenreinen Verbindungen entworfen¹⁶, die in Schema 1 für die Synthese von (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol und (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd gezeigt ist.



Schema 1: Synthese von (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**) und (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) nach MOSANDL *et al.*¹⁶

(*S*)-Linalylacetat (**13**) wird durch eine RILEY-Oxidation mit SeO₂ zum α,β -ungesättigten Aldehyd **14** oxidiert und dieser als 1,3-Dioxolan geschützt. Durch Verseifung des Acetats und Abspaltung des Acetals während der Säulenchromatographie wird der Hydroxyaldehyd **17** generiert, der durch intramolekulare MICHAEL-Addition mit NEt₃ als Base zu einer Mischung von Lilac Aldehyd-Diastereomeren mit (5'*S*)-Konfiguration umgesetzt wird. Reduktion mit LiAlH₄ liefert Lilac Alkohol ((5'*S*)-**12**) in einer Ausbeute von 10 % über 6 Stufen, der mit Camphansäurechlorid (**18**) verestert und durch präparative cyclische HPLC in die einzelnen Diastereomere aufgetrennt wird. Reduktive Abspaltung des Auxiliars von **20** liefert enantiomerenreinen (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**), der mit PCC zu (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) oxidiert wird.

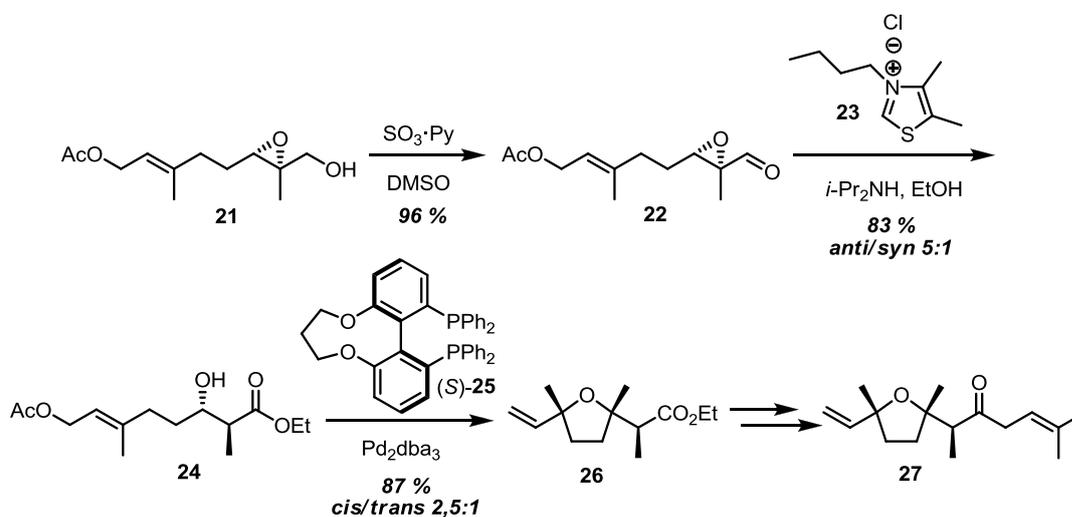
2.2 Aufgabenstellung und Synthesepanung

Ziel des Projekts war die diastereoselektive Darstellung von (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd (2*S*,2'*S*,5'*S*-**1**). In Kooperation mit PD Dr. STEFAN DÖTTERL vom Lehrstuhl für Pflanzensystematik der Universität Bayreuth wurde mit Hilfe der synthetisierten

2. LILAC ALDEHYD

Verbindung untersucht, wie die Weiße Lichtnelke (*S. latifolia*) durch ihren Bestäuber, der Lichtnelkeneule *H. bicruris*, erkannt wird¹⁹. Die Pflanze sondert eine spezifische Mischung der verschiedenen Isomere des Lilac Aldehyds ab. Falls der Falter verschiedene Rezeptoren für die einzelnen Isomere des Duftstoffgemischs in seinen Antennen besitzt, könnte er dieses Geruchstoffmuster zur Identifikation seiner Gastpflanze nutzen. Durch Vergleich der Antennenantwort auf das Isomerengemisch der acht Diastereomere und der auf das reine (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer, das den stärksten Antennenreiz verursacht, kann ermittelt werden, ob ein Rezeptor für alle Isomere vorhanden ist oder ob diese durch einzelne Rezeptoren registriert werden.

Die oben gezeigte Synthese, die von (*S*)-Linalylacetat (**13**) ausgeht (Schema 1), liefert in geringer Ausbeute ein Gemisch an Diastereomeren, das umständlich getrennt werden muss. Deshalb sollte eine neue Synthese entwickelt werden, die selektiv das gewünschte Stereoisomer liefert. Die neue Synthesestrategie für Lilac-Aldehyd lehnt sich teilweise an die Synthese von (+)-Davanon **27** von VOSBURG und Mitarbeitern an²⁰ (Schema 2).

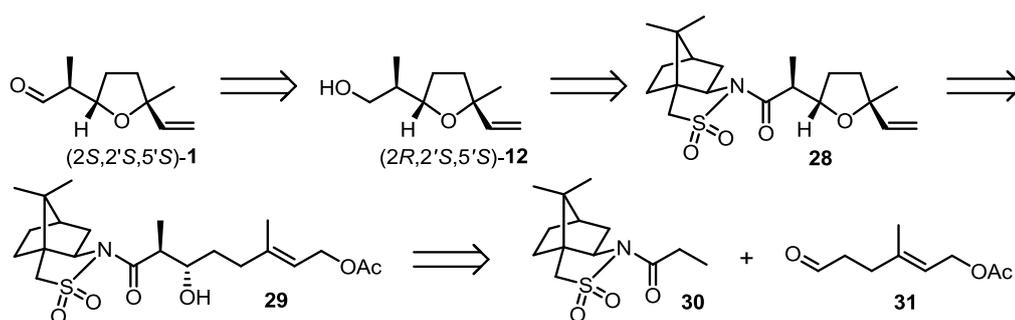


Schema 2: Synthese von (+)-Davanon (**27**) von VOSBURG und Mitarbeitern

Der β -Hydroxyester **24** wird hierbei über einen Non-Aldol Zugang ausgehend vom Epoxyaldehyd **22** unter Verwendung des NHCs **23** als Katalysator für die Epoxidöffnung dargestellt. Die Selektivität lag hierbei bei 5:1 zu Gunsten des gesuchten *anti*-Diastereomers. Die Cyclisierung wurde unter Pd-Katalyse mit (*S*)-C3-Tunephos ((*S*)-**25**) als chiralen Liganden durchgeführt.

Die retrosynthetische Analyse von Lilac-Aldehyd ist in Schema 3 gezeigt. (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) wird durch Oxidation von (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**) dargestellt, der wiederum aus der reduktiven Abspaltung des

OPPOLZER-Auxiliars aus **28** zugänglich ist. Die Tetrahydrofuran-Einheit in **28** sollte, ähnlich wie bei der Synthese von Davanon, mittels Pd-katalysierter Cyclisierung von **29** dargestellt werden. Um an C-5' die (*S*)-Konfiguration zu erhalten, muss das enantiomere (*R*)-3C-TunePhos ((*R*)-**25**) als Ligand verwendet werden. Der Einfluss des chiralen Liganden auf die Cyclisierung war bei der Syntheseplanung unklar und sollte bei der Synthese untersucht werden. Die Vorstufe für den Ringschluss wird durch eine OPPOLZER-Aldoladdition zwischen dem Aldehyd **31** und dem *N*-Propionylsultam **30** erzeugt. Dies sollte eine höhere Selektivität als der Non-Aldol Zugang bei Davanon (**27**) gewährleisten.



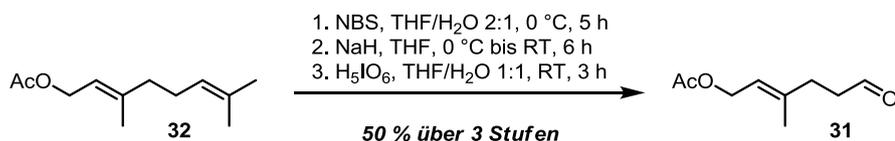
Schema 3: Retrosynthese von (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**)

Das Ziel der Synthese lag darin, möglichst effizient und schnell enantiomerenreinen (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd für elektroantennographische Untersuchungen zu erzeugen. Obige Synthesestrategie sollte dazu geeignet sein und wurde nun in der Praxis erprobt.

2.3 Synthese von Lilac Aldehyd

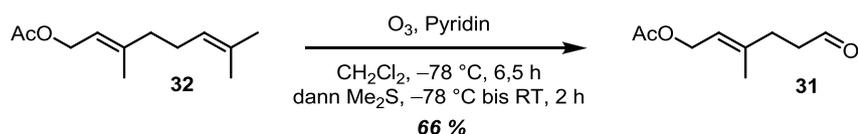
Die Synthese von Lilac Aldehyd begann mit der Darstellung des Aldehyds **31** für die Aldol-Addition. Da dieser Aldehyd auch für die Synthesen der marinen Endoperoxide verwendet werden sollte, wurden verschiedene Methoden ausprobiert, um die verlässliche Produktion größerer Mengen dieser Verbindung zu gewährleisten. Zu Beginn wurde die Doppelbindung in Position 6 von Geranylacetat (**32**) mit NBS in einem wässrigen Reaktionsmedium selektiv ins Bromhydrin überführt, das mit NaH als Base ins 6,7-Epoxygeranylacetat überführt wurde²¹. Periodatspaltung in einer Wasser-THF-Mischung lieferte den Aldehyd **31** in einer Ausbeute von 50 % über 3 Stufen (Lit.: 64 %) (Schema 4).

2. LILAC ALDEHYD



Schema 4: Synthese des Aldehyds **31** über eine Bromohydrin-Zwischenstufe

Diese Synthese des Aldehyds **31** ist praktikabel, aber benötigt 3 Stufen und ist damit relativ zeitaufwendig. Als Alternative wurde die Ozonolyse von Geranylacetat (**32**) in Gegenwart von Pyridin und anschließender Aufarbeitung mit Me₂S untersucht²². Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 66 % (Lit.: 61 %) (Schema 5).



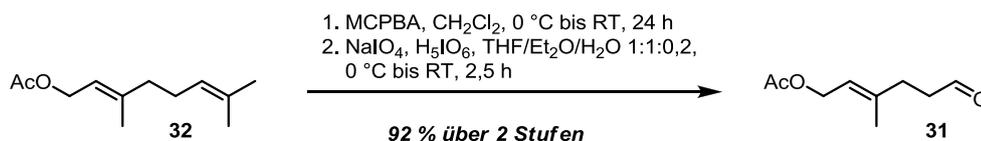
Schema 5: Synthese des Aldehyds **31** über Ozonolyse von Geranylacetat (**32**)

Dazu wurde Ozon durch eine Lösung von Geranylacetat und Pyridin in CH₂Cl₂ geleitet. Pyridin bildet zwitterionische Addukte mit Carbonyloxiden, die bei der Cycloreversion von Primärozoniden zu Sekundärozoniden als Intermediat auftreten. Dadurch wird eine eventuelle Polymerisation und Zersetzung dieser reaktiven Spezies verhindert und die Ausbeute an Aldehyd gesteigert²³. Bei großen Reaktionsansätzen konnte ohne Einbruch der Ausbeute Pyridin gänzlich weggelassen werden, was die Aufreinigung des Produkts in diesen Fällen erleichterte.

Die Reaktion liefert den Aldehyd in nur einem Schritt. Allerdings ist die Reaktion unter sicherheitstechnischen Aspekten im großen Maßstab problematisch. Die als Produkt entstehenden 1,2,4-Trioxolane (Sekundärozonide, ohne Pyridin) bzw. Bisperoxyacetal-Addukte mit Pyridin, können sich in Gegenwart von Metallen oder beim Erwärmen explosionsartig zersetzen. Deshalb muss der Ansatz nach komplettem Umsatz mit einem Reduktionsmittel wie PPh₃ oder Me₂S im großen Überschuss aufgearbeitet werden, um diese Trioxolane oder Peroxyacetale in den gewünschten Aldehyd umzuwandeln. Dies ist entweder mit einer heftigen Geruchsbelästigung (bei Me₂S) oder großen Mengen an Abfallprodukt (bei PPh₃) verbunden. Um diese Probleme zu umgehen, wurde später nach einer weiteren Alternative gesucht.

Geranylacetat wurde zunächst mit MCPBA zum 6,7-Epoxid umgesetzt. Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde danach mit Natriummetaperiodat und Periodsäure in

einer THF-Ether-Wasser-Mischung zum Aldehyd **31** umgesetzt²⁴. Die Ausbeute über 2 Stufen betrug 92 % (Schema 6).

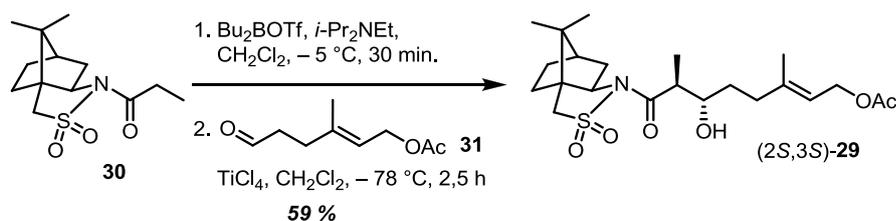


Schema 6: Synthese von Aldehyd **31** über Epoxidierung mit MCPBA

Diese Synthese lieferte die höchste Ausbeute am Aldehyd **31**. Die Epoxidierung mit MCPBA dauert zwar relativ lange, die hohen Ausbeuten und die einfach Durchführung rechtfertigen diesen Zeitaufwand jedoch.

Der Aldehyd **31** ist erstaunlich stabil und damit gut lagerfähig. Größere Mengen (ca. 150 g) konnten nach Destillation im Hochvakuum im Kühlschrank unzersetzt 2 Jahre gelagert werden.

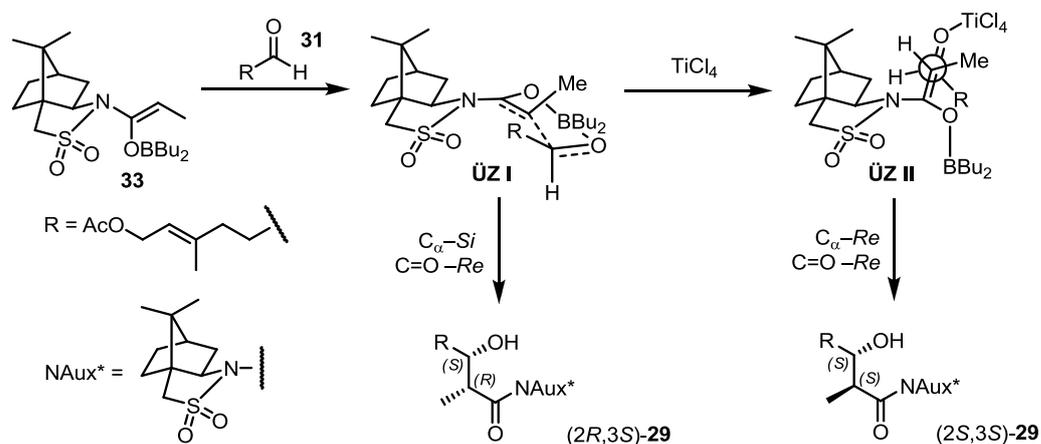
Im nächsten Schritt wurde der Aldehyd **31** mit dem *N*-Propionylsultam **30** in einer OPPOLZER-Aldoladdition umgesetzt^{25,26}. Die Reaktion lieferte das (2*S*,3*S*)-Aldolprodukt (2*S*,3*S*)-**29** in einer Ausbeute von 59 % (Schema 7)



Schema 7: OPPOLZER-Aldoladdition von Aldehyd **31** mit dem *N*-Propionylsultam **30**

Die Selektivität unter diesen Reaktionsbedingungen erklärt sich aus dem Mechanismus der Reaktion, der in Schema 8 gezeigt ist²⁶. Das Bor-Enolat **33** reagiert mit dem Aldehyd **31** über einen rigiden, 6-gliedrigen Übergangszustand I, der zum (2*R*,3*S*)-Diastereomer (2*R*,3*S*)-**29** führt. Zugabe von TiCl₄ als zusätzliche Lewisäure führt zu einem offenen Übergangszustand II, bei dem das Enolat über seine *Re*-Seite statt über die *Si*-Seite reagiert. Dies führt zur umgekehrten Konfiguration des Stereozentrums an C-2 und damit zum gesuchten (2*S*,3*S*)-Aldol (2*S*,3*S*)-**29**.

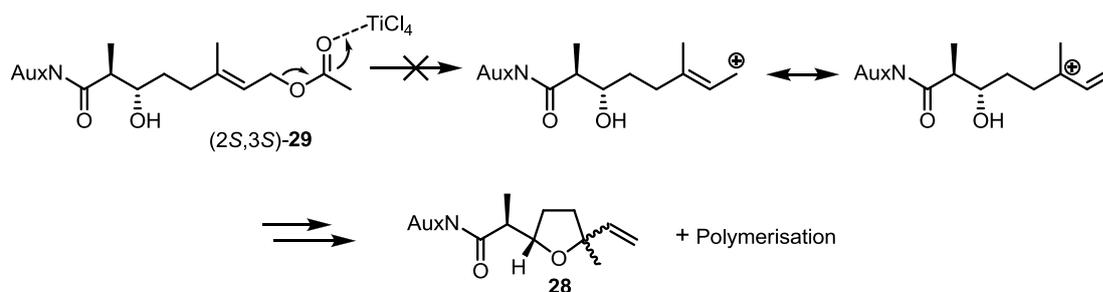
2. LILAC ALDEHYD



Schema 8: Übergangszustände und Stereoselektivität der OPPOLZER-Aldoladdition

Bei der Reaktion wurden nur Spuren der anderen möglichen Diastereomere gebildet, die Selektivität wurde per GC des Rohprodukts bestimmt und lag bei >98:2 von (2*S*,3*S*)-**29** im Verhältnis zu allen anderen Diastereomeren. Für eine GC-Untersuchung muss die 3-OH-Gruppe des Produkts mit MSTFA oder HMDS zum TMS-Ether derivatisiert werden, um Retro-Aldolreaktionen zu verhindern, die beim Verdampfen von underivatisierten Proben im Injektor auftreten.

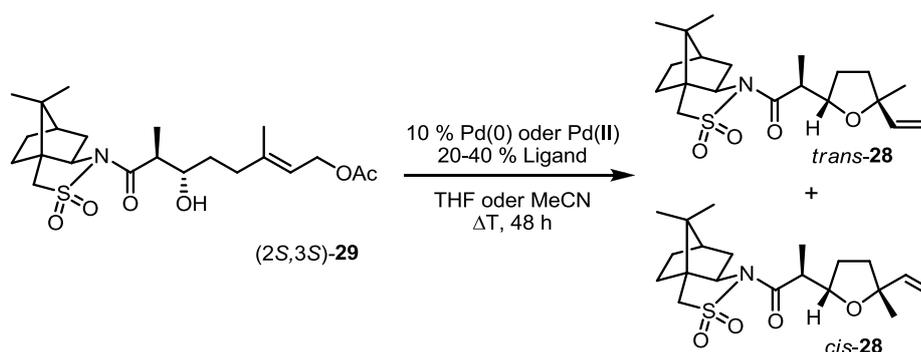
Hervorzuheben ist, dass keine säurekatalysierte Aktivierung des allylischen Acetats unter diesen Reaktionsbedingungen auftritt. Dieser Reaktionspfad würde, entweder über einen $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus oder über das intermediär auftretende Allylkation via $\text{S}_{\text{N}}1$, zu Cyclisierungs- und Polymerisationsprodukten führen (Schema 9). Bei der Verwendung einer PMB- statt einer Acetatgruppe wurde dieser Verlauf und die damit einhergehende Zersetzung des Edukts jedoch beobachtet. Die Verwendung der Acetat-Gruppe scheint damit einerseits ideal in Hinblick auf die Schutzgruppenfunktion zu sein, andererseits aktiviert sie die Allylgruppe für die nun folgende Pd-katalysierte Cyclisierung.



Schema 9: Mögliche Zersetzung von (2*S*,3*S*)-**29** über Carbokation-Spezies

Um (2*S*,3*S*)-**29** zu cyclisieren, wurde die Pd-katalysierte TSUJI-TROST-Reaktion eingesetzt²⁷. Dazu wurde das Aldolprodukt (2*S*,3*S*)-**29** mit verschiedenen Liganden und

Pd-Quellen bei höheren Temperaturen umgesetzt und die Reaktionsprodukte untersucht (Schema 10).

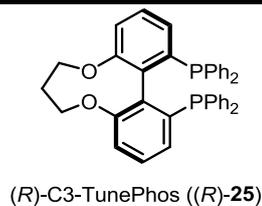
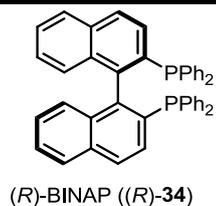


Schema 10: Cyclisierung von (2*S*,3*S*)-**29** zu *trans*- und *cis*-**28** durch eine TSUJI-TROST-Reaktion

Die untersuchten Reaktionsbedingungen und die jeweils erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

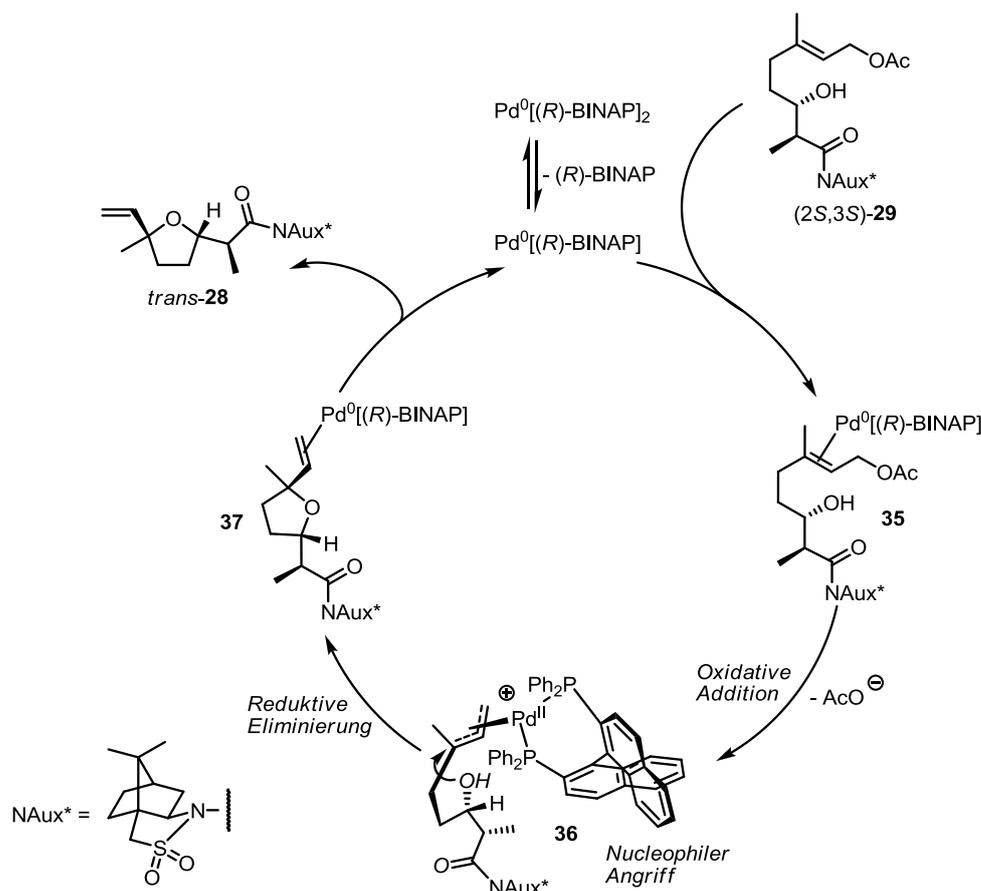
Tabelle 1: Untersuchte Reaktionsbedingungen der TSUJI-TROST-Cyclisierung

	<i>Pd-Quelle</i>	<i>Ligand</i>	<i>Temperatur</i>	<i>Solvens</i>	<i>Ausbeute</i>	<i>trans/cis</i>
1	0,10 Äq. Pd(OAc) ₂	0,4 Äq. PPh ₃	82 °C	MeCN	84 %	1,5:1
2	0,05 Äq. Pd ₂ dba ₃	0,2 Äq. (<i>R</i>)-BINAP	82 °C	THF	75 %	2,7:1
3	0,05 Äq. Pd ₂ dba ₃	0,2 Äq. (<i>R</i>)-C3-TunePhos	87 °C	THF	58 %	5,8:1



Die höchste Ausbeute wurde mit Pd(OAc)₂ als Palladiumquelle und PPh₃ als Ligand erzielt. Die Selektivität fiel zu Gunsten des gewünschten *trans*-Tetrahydrofurans *trans*-**28** aus, wenn auch nicht besonders ausgeprägt. Mit dem System Pd₂dba₃/*(R)*-BINAP ((*R*)-**34**) wurde eine etwas geringere Ausbeute erzielt, dafür eine Selektivität von 2,7:1. Diese Selektivität liegt bereits im Bereich der bei der Synthese von Davanon mit TunePhos beschriebenen (2,5:1)²⁰. In Schema 11 ist der Mechanismus²⁷ der Cyclisierung mit (*R*)-BINAP ((*R*)-**34**) als Ligand gezeigt.

2. LILAC ALDEHYD



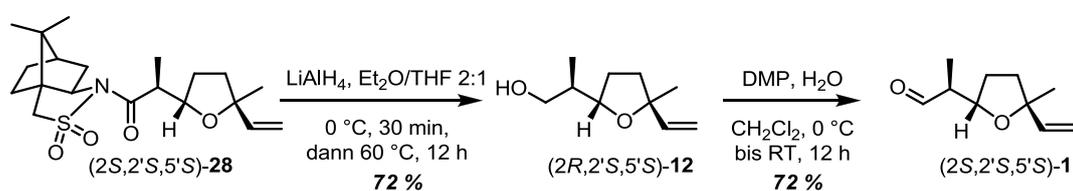
Schema 11: Möglicher Reaktionsverlauf und Stereoselektivität der TSUJI-TROST-Cyclisierung von (2S,3S)-29

Das Substrat koordiniert an die freie Bindungsstelle des Katalysators. Oxidative Addition unter Acetatabspaltung liefert den Allyl-Pd-Komplex **36**. Vermutlich orientiert sich das Substrat im Substitutionsschritt so, dass der größere Rest an Position 3 in die Kavität des BINAP-Liganden ragt. Die OH-Gruppe gilt im Rahmen der TSUJI-TROST-Reaktion als weiches Nucleophil. Das heißt, sie reagiert direkt über nucleophile Substitution des Palladiumkomplexes unter Inversion und nicht über Vorkomplexierung ans Palladium und anschließender Übertragung auf das Elektrophil unter Retention. Durch die Vororientierung des Substrats in der Kavität des Liganden erfolgt der Angriff so, dass das gewünschte *trans*-Diastereomer (2S,2'S,5'S)-**28** als Hauptprodukt gebildet wird.

Da bereits ohne chiralen Liganden bevorzugt das gewünschte Diastereomer gebildet wird, scheint das Auxiliar bei der Orientierung der Kette im Übergangszustand eine gewisse Rolle zu spielen. Dieser Effekt wurde jedoch nicht genauer untersucht.

Im Falle des noch rigideren Liganden (*R*)-C3-TunePhos (*(R)*-**25**) wurde eine Selektivität von 5,8:1 erreicht. Damit wurde die Selektivität der Cyclisierung, die bei Davanon erzielt wurde, deutlich überschritten. Hier scheint ein *matched*-Paar aus Katalysator und Substrat vorzuliegen. Problematisch ist die geringe Ausbeute von nur 58 %. Vermutlich ist das Auxiliar sterisch so anspruchsvoll, dass es im Falle von TunePhos die Koordination ans Palladium behindert. Das System aus Pd₂dba₃ und BINAP stellt insgesamt einen guten Kompromiss zwischen Ausbeute und Selektivität dar. Die Cyclisierungsprodukte lassen sich durch Säulenchromatographie sehr einfach voneinander trennen und durch Umkristallisation in diastereomerenreiner Form erhalten.

Die Synthese von Lilac Aldehyd wurde in zwei weiteren Stufen erfolgreich beendet. Schema 12 zeigt den Abschluss der Synthese.



Schema 12: Abspaltung des Auxiliars und Oxidation zu (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd

Verbindung (2*S*,2'*S*,5'*S*)-**28** wurde zunächst mit LiAlH₄ zu (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**) reduziert²⁸. Bei RT verlief die Reaktion äußerst schleppend bei Reaktionszeiten von mehreren Tagen. Unter Rückfluss findet man nach 12 Stunden kompletten Umsatz. Der größte Teil des abgespaltenen Auxiliars ließ sich auskristallisieren, der Alkohol fiel nach Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 72 % enantiomerenrein an.

(2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**) wurde im letzten Schritt mit DESS-MARTIN-Periodinan in Gegenwart von 0,5 Äq. H₂O in CH₂Cl₂ mit einer Ausbeute von 72 % zum (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) oxidiert²⁹. Das Wasser dient dabei zur Beschleunigung der Reaktion³⁰. Lilac Aldehyd ist sehr oxidationsempfindlich und reagiert an Luft innerhalb weniger Tage quantitativ zur Carbonsäure. Deshalb wurde der frisch präparierte Aldehyd wenige Stunden nach Fertigstellung der Synthese von PD Dr. STEFAN DÖTTERL an präparierten Antennen von *Hadena bicurris* elektrophysiologisch untersucht.

2. LILAC ALDEHYD

2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

Bei diesen Untersuchungen wurde das reine (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer von Lilac Aldehyd mit der Isomerenmischung aller acht Isomere bei unterschiedlichen Verdünnungen verglichen. Dabei enthielt die Isomerenmischung die gleiche Menge an (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer, insgesamt jedoch die achtfache Menge an Lilac Aldehyd. Es ist bekannt, dass die Antennen von *Hadena bicruris* unterschiedlich stark auf die verschiedenen Isomere reagieren, wobei die Sensibilität gegenüber dem (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer stärker ausgeprägt ist als gegenüber den übrigen Isomeren². Die Fragestellung lautet, ob die Motte in ihren Antennen einen olfaktorischen Rezeptor oder verschiedene Rezeptoren für die Detektion der einzelnen Lilac Aldehyd Isomere besitzt. Die in Abbildung 7 gezeigten Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen geben darüber Aufschluss.

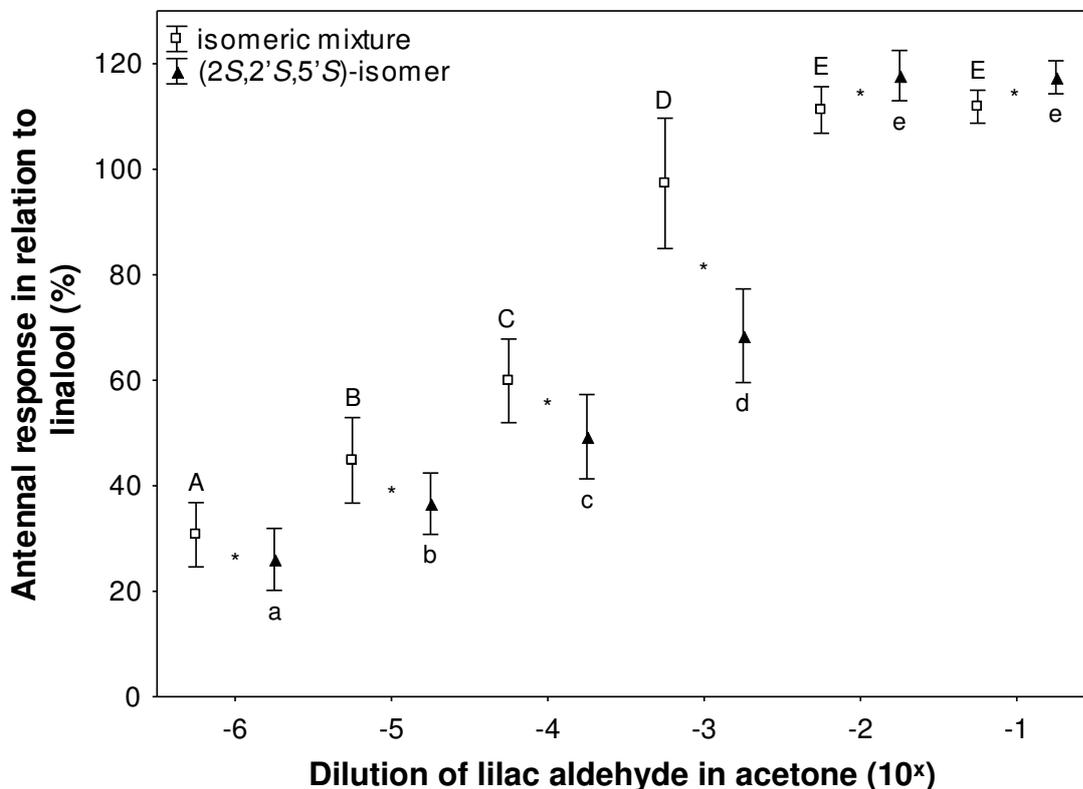


Abbildung 7: Elektroantennographische Antworten von *Hadena bicruris* auf verschiedene Mengen des Isomerengemischs von Lilac Aldehyd und auf das reine (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer. Kleinbuchstaben für das (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer und Großbuchstaben für das Isomerengemisch geben signifikante Dosiseffekte an. Abweichungen in der Antennenantwort zwischen dem Isomerengemisch und dem reinen Isomer sind durch Sternchen gekennzeichnet.

Bei hohen Konzentrationen („e“ und „E“ in Abbildung 7) liegt die relative Antennenantwort von (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd über der des Isomerengemischs. Bei

größeren Verdünnungen verursacht das Isomerengemisch die stärkeren Antworten. Diese Befunde bestätigen einerseits die verschiedenen Sensitivitäten gegenüber den einzelnen Isomeren, sprechen andererseits aber auch dafür, dass nur ein Rezeptor für die Detektion aller Isomere vorhanden ist. Bei unterschiedlichen Rezeptoren sollte die Antennenantwort im Bereich großer Konzentrationen für das Isomerengemisch ebenfalls über der des (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomers liegen. Dies ist hier nicht der Fall, es scheint somit ein Rezeptor zu existieren, an den alle Isomere mit unterschiedlicher Affinität binden. Im Bereich größerer Verdünnungen sind genug Bindungsstellen des Rezeptors frei, so dass die Isomerenmischung, die insgesamt die achtfache Menge an Lilac Aldehyd enthält, zu einer stärkeren Antwort führt. Bei hoher Konzentration ist der Rezeptor komplett durch das (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer gesättigt, die übrigen Isomere können nicht als Liganden binden, die Antennenantwort erreicht ihr Maximum.

Das Ziel dieses Projekts, eine diastereoselektive Synthese für Lilac Aldehyd zu etablieren und mit dem so erzeugten reinen (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Isomer die olfaktorischen Rezeptoren von *Hadena bicruris* zu untersuchen, wurde erreicht. Die Synthese lässt sich durch Variation der Diastereoselektivität der Aldoladdition bzw. der Cyclisierung auf alle acht Isomere des Lilac Aldehyds übertragen, die somit selektiv zugänglich sind.

3. ENDOPEROXIDE

3.1 Schwämme als Produzenten mariner Naturstoffe

Seit dem frühen Kambrium, also seit mehr als 600 Millionen Jahren, bevölkern Schwämme (Porifera) die Küstenregionen der Ozeane und stellen damit die stammesgeschichtlich ältesten vielzelligen Tiere dar. Als sessil lebende Filtrierer besitzen alle Schwämme einen recht ähnlichen grundlegenden Aufbau. Sie besitzen ein äußeres Skelett aus CaCO_3 (Kalkschwämme) oder Kieselsäure (Kieselschwämme), das von Poren oder größeren Öffnungen durchzogen ist, die ins Schwamminnere führen. Dieses Kanalsystem ist mit Kragengeißelzellen besetzt, die Wasser durch das Innere des Schwamms strudeln. Die Schwammzellen auf der Oberfläche der Skelettstruktur kommen so ständig mit der Umgebung und mit der im Wasser enthaltenen Nahrung, aber auch mit schädlichen Substanzen in Kontakt³¹.

Manche Schwämme besitzen Stacheln zur Abwehr, häufig jedoch fehlt ein morphologischer Abwehrmechanismus. Da Schwämme stationär sind, können sie sich Fraßfeinden wie Fischen, Schnecken, Würmern und anderen Bedrohungen auch nicht durch rasche Flucht entziehen. Allerdings verfügen Schwämme über ein breites Arsenal an chemischen Abwehrstoffen mit z.B. antibakterieller, antiviraler, fungizider oder ichthyotoxischer Aktivität³². Diese Naturstoffe dienen zum Teil als Leitstrukturen bei der Entwicklung von Antibiotika, Antitumormitteln oder Immunsuppressiva.

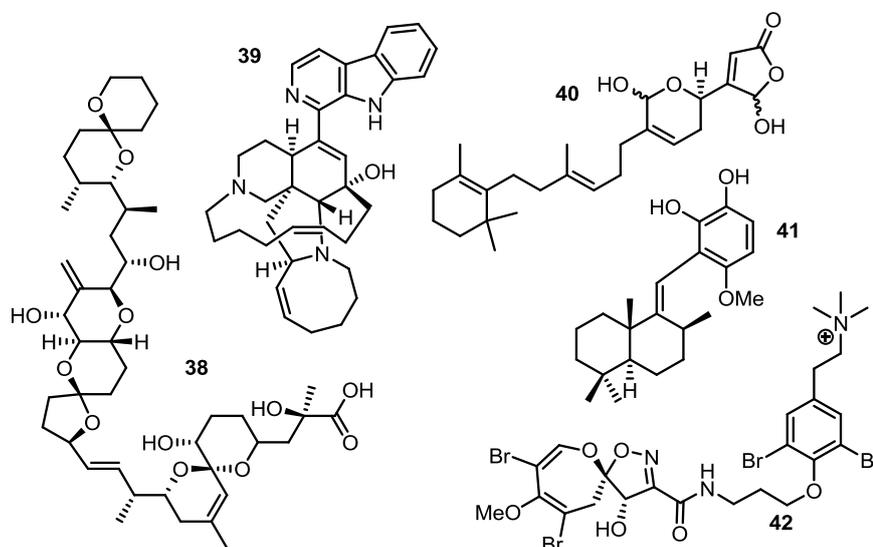


Abbildung 8: Marine Naturstoffe: Okadasäure (38), Manzamin A (39), Manoalid (40), Wiedendiol B (41) und Psammalyisin H (42)

Abbildung 8 zeigt einige interessante Strukturen, die aus marinen Schwämmen isoliert wurden. Okadasäure (**38**), ein Polyketid, wurde aus *Halichondria okadai* isoliert und wirkt cytotoxisch, indem es die calciumabhängige Proteinkinase C hemmt. Okadasäure ist ein Beispiel für einen Sekundärmetaboliten, der nicht direkt durch den Schwamm, sondern durch einen Endosymbionten, in diesem Fall einen Dinoflagellaten, produziert wird³¹.

Das Alkaloid Manzamin A (**39**), das aus Schwämmen der Gattungen *Haliclona* und *Pellina* isoliert wurde, besitzt nicht nur eine außergewöhnliche Struktur, sondern auch eine breite biologische Aktivität. Es wirkt cytotoxisch, antibakteriell, antiplasmodial, antiinflammatorisch, antiviral (HIV) und als Insektizid³³. Das Sesterterpenoid Manoalid (**40**) wurde aus dem Schwamm *Luffariella variabilis* isoliert und inhibiert die menschlichen Phospholipasen C und A2, außerdem PLA2 in Bienen- und Kobragift. Darüber hinaus wirkt es als Calciumkanalblocker³⁴.

Sesquiterpenquinone wie Wiedendiol B (**41**) aus *Xestospongia wiedenmayeri* stellen eine große Klasse von Schwammsekundärmetaboliten dar und weisen häufig eine ausgeprägte cytotoxische Aktivität auf. Wiedendiol B inhibiert das Cholesterin-Transferprotein (CETP), das Cholesterinester von HDL (*high density lipoprotein*) auf LDL (*low density lipoprotein*) überträgt. LDL transportiert das Cholesterin von der Leber in die Peripherie, wo es zur Verhärtung von Arterien und damit Arteriosklerose führen kann. Wiedendiol B könnte dem entgegenwirken. Außerdem wirkt die Verbindung als Inhibitor der Cyclooxygenase-2³⁵.

Das Bromtyraminalkaloid Psammaplysin H (**42**) wurde aus einem Schwamm der Gattung *Pseudoceratina* isoliert³⁶. Strukturelemente wie mehrfacher Halogeneinbau oder Spiroisoxazolinsysteme wie in den Bromtyraminalkaloiden, aber auch Isonitrile, Isocyanate, Isothiocyanate oder Peroxygruppen, treten bei marinen Naturstoffen deutlich häufiger auf als bei Naturstoffen aus anderen Quellen und liefern neuartige Leitstrukturen für die Pharmaforschung. Psammaplysin H wirkt *in vitro* gegen *Plasmodium falciparum* (3D7-Stamm) mit einer IC₅₀ von 0,41 µM. Artesunat und Chloroquin, die standardmäßig gegen Malaria eingesetzt werden, weisen demgegenüber IC₅₀-Werte im nM-Bereich auf. Allerdings nimmt die Anzahl resistenter Stämme zu, weshalb die Entwicklung neuer Wirkstoffe von größerer Bedeutung ist.

Marine Naturstoffe aus Schwämmen lassen sich nur in begrenzten Mengen aus natürlichen Quellen gewinnen. Die Kultivierung der aus den Schwämmen isolierten Mikroorganismen, die für die Biosynthese der Sekundärmetabolite verantwortlich sind,

3. ENDOPEROXIDE

gelingt häufig nicht. Für pharmakologische Untersuchungen und die effiziente Erzeugung wirkungsgesteigerter Derivate ist darum die Totalsynthese mariner Naturstoffe weiterhin unerlässlich.

3.2 Endoperoxide aus marinen Schwämmen

Das 1,2-Dioxanmotiv von Endoperoxidnaturstoffen kommt in Sekundärmetaboliten, die aus Schwämmen isoliert wurden, recht häufig vor³⁷. Diese Naturstoffe lassen sich nach ihrer biosynthetischen Herkunft in Polyketidperoxide und Terpenperoxide unterteilen.

Als erster Vertreter der Polyketidendoperoxide wurde Plakortin⁷ (**43**) 1978 aus *Plakortis halichondrioides* isoliert³⁸ (Abb. 9). Die Verbindung weist einen IC₅₀-Wert von 0,5 µM gegenüber chloroquinresistenten *Plasmodium falciparum*-Stämmen auf. Eine Totalsynthese des 9,10-Dihydroderivates von Plakortin wurde 2010 von GEMMA *et al.* publiziert³⁹. Mittlerweile geht man davon aus, dass Plakortin von endosymbiontischen Bakterien produziert wird.

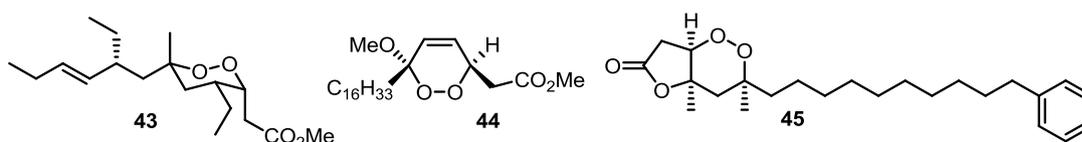


Abbildung 9: Marine Polyketidendoperoxide: Plakortin (**43**), Chondrillin (**44**) und (-)-ent-Plakortolid I (**45**)

Chondrillin (**44**) zählt zur großen Gruppe der Peroxyacetale unter den Polyketidendoperoxiden und wurde 1976 aus einem Schwamm der Gattung *Chondrilla* isoliert⁴⁰ (Abb. 9). Chondrillin und strukturell verwandte Peroxyacetale zeigen cytotoxische Aktivität gegenüber murinen P388-Leukämiezellen im Bereich 0,05-0,3 µg/ml. Chondrillin selbst und andere Vertreter der Verbindungsklasse wurden mehrfach erfolgreich im Labor dargestellt⁴¹.

Eine dritte strukturelle Unterklasse der Polyketidperoxide bilden die Plakortolide, 1,2-Dioxane mit anelliertem Lacton, wie hier an (-)-ent-Plakortolid I (**45**) gezeigt⁴² (Abb. 9). Diese Verbindung wurde 2011 erfolgreich von BARNYCH und VATÈLE synthetisiert⁴³. Plakortolide besitzen cytotoxische Aktivität gegenüber manchen Krebszelllinien.

Terpenoide Endoperoxide, wie die in Abb. 10 gezeigten, sind seit der Isolierung und Strukturaufklärung von Muqubilin (**7**) aus *Prianos* sp. und Sigmosceptrellin A (**46**) aus *Sigmosceptrella laevis*⁴⁴ in den späten 1970er Jahren bekannt. Diese Verbindungen besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal eine 3,6,6-trisubstituierte 1,2-Dioxaneinheit, wobei sich in Position 3 eine über ihre α -Position verknüpfte Propionsäure- bzw. eine Methylpropionat-Einheit befindet, in der Position 6 jeweils eine Methylgruppe und ein strukturell mehr oder weniger komplexer Rest. Die einzelnen, natürlich vorkommenden Endoperoxide unterscheiden sich in der Absolutkonfiguration an den Positionen 2, 3 und 6 und im Aufbau der Seitenkette.

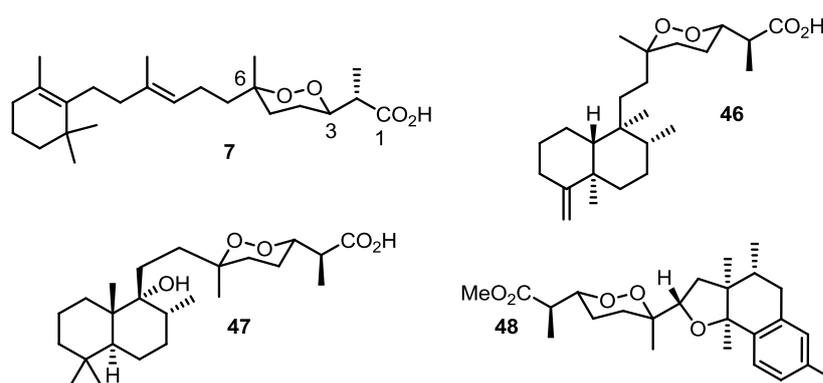


Abbildung 10: Marine Terpenendoperoxide: Muqubilin (**7**), Sigmosceptrellin A (**46**), Mycaperoxid B (**47**) und Trunculin C Methylester (**48**)

Mycaperoxid B (**47**) wurde 1993 aus *Mycale* sp. isoliert⁴⁵ und weist cytotoxische und antivirale Aktivität auf. Die Seitenkette dieser Verbindung besteht aus einem Tetramethyldecalinsystem. Mycaperoxid B Methylester (**8**) wurde als erstes marines Terpenendoperoxid im Jahr 2012 von HARWOOD und Mitarbeitern erfolgreich synthetisiert^{8,9}.

Trunculin C Methylester (**48**) aus *Latrunculia* sp. besitzt eine strukturell interessante tricyclische Seitenkette⁴⁶. Die Struktur dieser Verbindung wurde durch NMR-Untersuchungen aufgeklärt. Trunculine zeigen häufig antibakterielle Aktivität.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese von Endoperoxiden aus *Diacarnus*-Spezies untersucht. Abb. 11 zeigt die Norstesterterpenendoperoxide Diacarnoxid A-D, die 2006 aus *Diacarnus levii* isoliert wurden⁴. Diese Verbindungen, vor allem Diacarnoxid A und B, wirken als bioreduktive Cytotoxine selektiv auf hypoxische Tumorzellen, die häufig besonders stark metastasieren. Vor allem gegenüber Prostata- und Brustkrebszelllinien zeigte sich eine Wirkung. In hypoxischen Tumorzellen wird der Transkriptionsfaktor HIF-1 induziert, der Gene exprimiert, die

3. ENDOPEROXIDE

das Überleben des Tumors in der sauerstoffarmen Umgebung gewährleisten. Unter hypoxischen Bedingungen treten häufig Mutationen des p53-Apoptosepfades auf, so dass etablierte Antitumormittel häufig nicht oder schlecht auf hypoxische Tumore wirken. Da normale Zellen normalerweise gut mit Sauerstoff versorgt sind, bildet die sauerstoffarme Mikroumgebung ein potentiell Target für neuartige Chemotherapien. Die Naturstoffe selbst weisen nur IC₅₀-Werte im µM-Bereich auf, so dass sie selbst nicht als Wirkstoffe in Frage kommen. Eine Synthesestrategie, die möglichst flexibel viele Derivate für Screenings liefert, wäre hier von Vorteil.

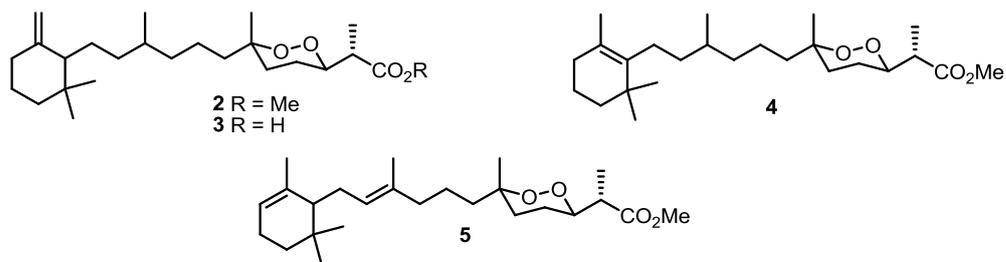


Abbildung 11: Diacarnoxide A-D (2-5) aus *Diacarnus levii*

Die Aikupikoxide A-D wurden 2001 aus *Diacarnus erythraeanus* isoliert (Abb. 12) und zeigen cytotoxische Aktivität im µM-Bereich gegenüber den Zelllinien P-338 (muriner Lymphknotenkrebs), HT-29 (humaner Darmkrebs) und A-549 (humaner Lungenkrebs)⁵.

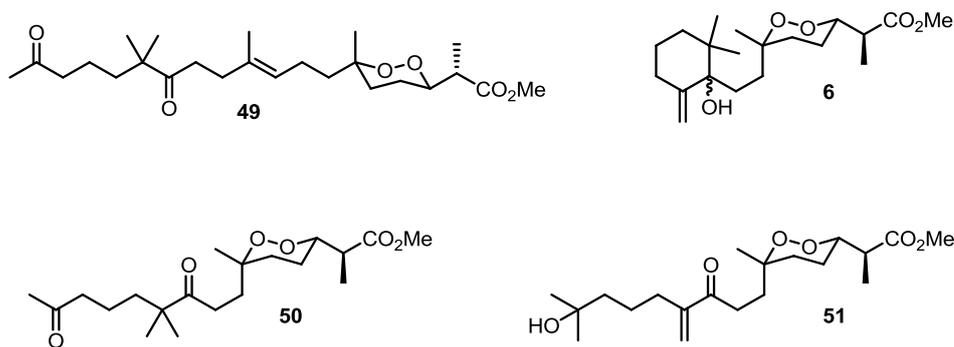
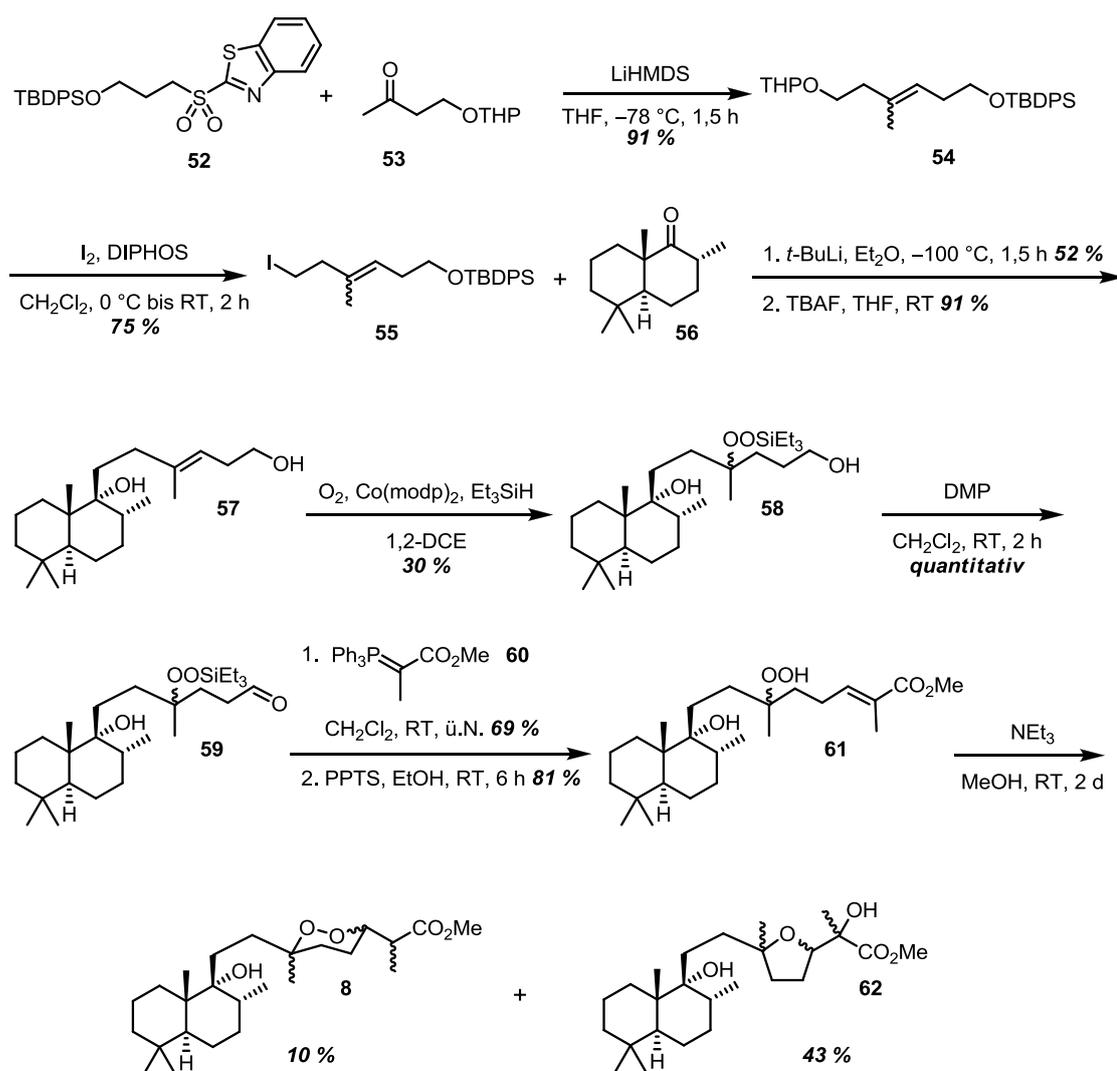


Abbildung 12: Aikupikoxide A (49), B (6), C (50) und D (51)

3.3 Laborsynthesen von Endoperoxiden

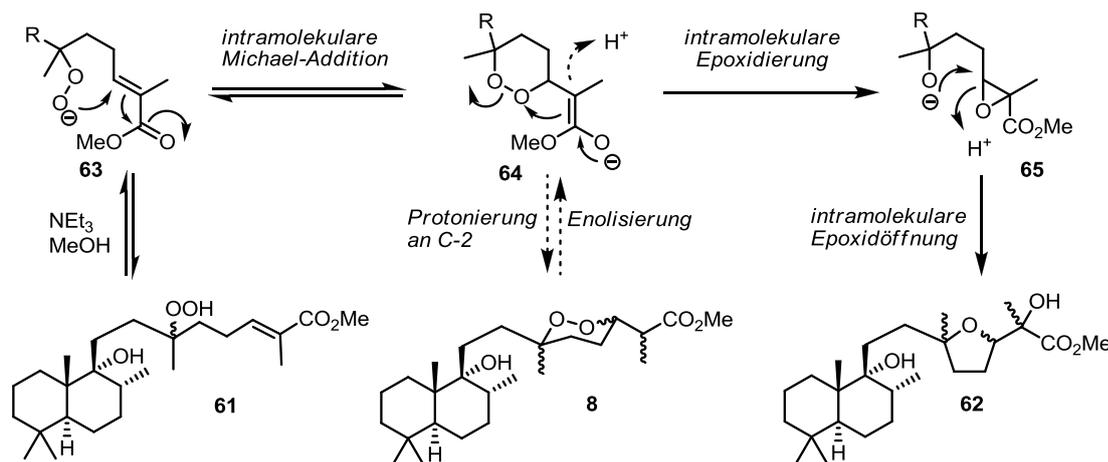
Die größte Schwierigkeit bei der Synthese von Endoperoxiden liegt im selektiven Aufbau der Endoperoxideinheit und deren Erhalt im weiteren Syntheseverlauf. Peroxide reagieren mit einer Vielzahl von Nucleophilen, Basen und Übergangsmetallen, was Einschränkungen bei der Syntheseplanung nach sich zieht. Bis jetzt (Stand Februar 2016) wurden einige Totalsynthesen von Polyketidperoxiden abgeschlossen. Die einzige Synthese eines marinen Terpenendoperoxids, Mycaperoxid B Methylester (**8**), durch HARWOOD und Mitarbeiter^{8,9}, ist in Schema 13 gezeigt.



Schema 13: Synthese von Mycaperoxid B Methylester (**8**)

3. ENDOPEROXIDE

Das Sulfon **52**, das in drei Stufen aus Propan-1,3-diol zugänglich ist, wurde mit dem Keton **53** im Rahmen einer JULIA-KOCIENSKI-Reaktion umgesetzt. Die THP-geschützte OH-Gruppe des Produkts wurde in einem Schritt mit I_2 und DIPHOS ins Homoallyliodid **55** umgewandelt. Dieses wurde unter BARBIER-Bedingungen in Gegenwart des Ketons **56** mit *t*-BuLi lithiiert und so, nach Entschützen des TBDPS-Ethers, das Additionsprodukt **57** erhalten. Das Olefin wurde mit $Co(modp)_2$ als Katalysator hydroperoxysilyliert. Die Ausbeute von 30 % ist auf konkurrierende Silylierung der OH-Gruppe in Position 1 zurückzuführen, jedoch in Kauf zu nehmen, da eine spätere selektive Abspaltung der TBDPS-Gruppe nicht möglich war. Nach einer DESS-MARTIN-Oxidation des Alkohols an C-1 und einer WITTIG-Reaktion des Aldehyds **59** mit dem stabilisierten Ylid **60** wurde die Triethylsilylgruppe abgespalten, um das Hydroperoxid **61** zu erzeugen. Eine MICHAEL-Addition des Hydroperoxids an den α,β -ungesättigten Ester von **61** lieferte eine Mischung der Stereoisomere von Mycaperoxid B Methylester (**8**) (10 %) und das Tetrahydrofuran-derivat **62** (43%). Diese Verbindung wird durch Umlagerung des Endoperoxids im Basischen gebildet, wobei das Epoxid als Zwischenprodukt durchlaufen wird (Schema 14).

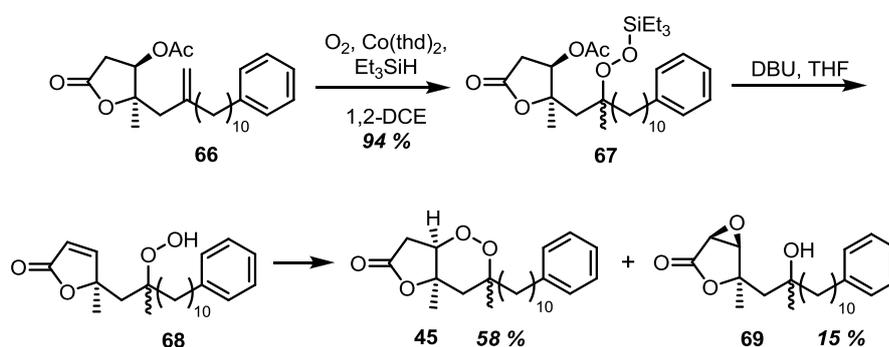


Schema 14: Umlagerung vom Endoperoxid **8** zum Tetrahydrofuran **62**

Das Enolat **64**, das durch die MICHAEL-Addition gebildet wird, kann protoniert werden, wobei Mycaperoxid B Methylester (**8**) gebildet wird. Andererseits kann das Enolat als Nucleophil das Endoperoxid intramolekular angreifen, wodurch das Epoxid **65** gebildet wird, das wiederum durch intramolekulare Ringöffnung zum Tetrahydrofuran **62** cyclisiert. Das zunächst gebildete Endoperoxid wird durch erneute Enolisierung sukzessive in das unerwünschte Tetrahydrofuran **62** umgewandelt. Andere

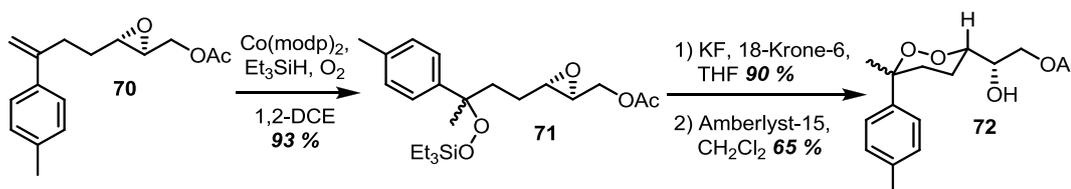
Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung lieferten noch weniger oder gar kein Mycaperoxid B Methylester (**8**).

Eine ähnliche Umlagerung bei der Cyclisierung trat bei der Synthese⁴³ von (-)-*ent*-Plakortolid I (**45**) auf (Schema 15). Das tertiäre Hydroperoxid wurde hier wie bei der Synthese von Mycaperoxid B Methylester (**8**) durch die Co-katalysierte Hydroperoxysilylierung des Olefins eingeführt. Die Cyclisierung von **67** erfolgte mit DBU als Base. Hierbei wurde zunächst Essigsäure aus der 3-Position des Lactons **67** eliminiert und das so gebildete MICHAEL-System vom Hydroperoxid der Zwischenstufe **68** angegriffen, das unter den Reaktionsbedingungen aus dem Peroxysilylether **67** freigesetzt wurde. Durch einen Mechanismus, der dem oben beschriebenen analog ist, wird das Epoxid **69** gebildet. Eine Cyclisierung zum Tetrahydrofuran-Derivat wurde hier nicht beschrieben.



Schema 15: Die letzten beiden Stufen der Synthese von (-)-*ent*-Plakortolid I (**45**)

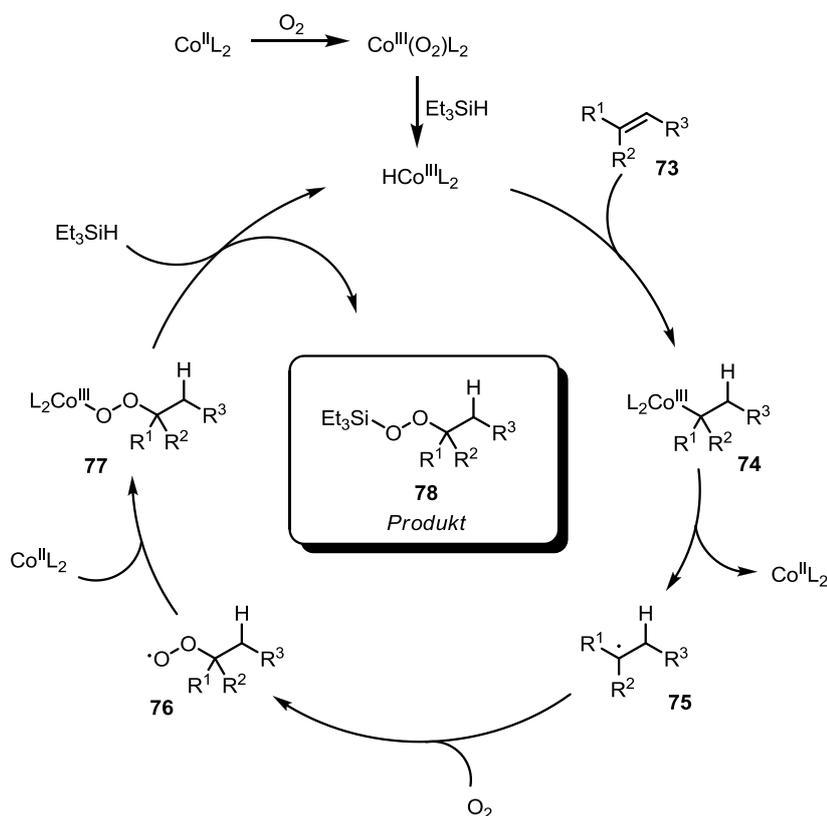
Bei der Synthese⁴⁷ des Sesquiterpenendoperoxids Yingzhaosu C (**11**, Abb. 5) wurde das tertiäre Peroxid von **71** ebenfalls durch eine Hydroperoxysilylierungsreaktion eingeführt (Schema 16). Das sekundäre Peroxyzentrum von **72** wurde hier allerdings nicht durch eine MICHAEL-Addition aufgebaut. Vielmehr wurde der Ringschluss, nach der Desilylierung mittels KF und Kronenether, durch saure Epoxidöffnung realisiert.



Schema 16: Aufbau des Endoperoxids **72** in der Synthese von Yingzhaosu C (**11**)

3. ENDOPEROXIDE

Bei allen oben besprochenen Totalsynthesen wurde das tertiäre Silylhydroperoxid durch eine ISAYAMA-MUKAIYAMA-Hydroperoxysilylierung^{48,49} eines Olefins aufgebaut. Der Mechanismus dieser Reaktion^{50,51} ist in Schema 17 gezeigt.



Schema 17: Mechanismus der ISAYAMA-MUKAIYAMA-Hydroperoxysilylierung

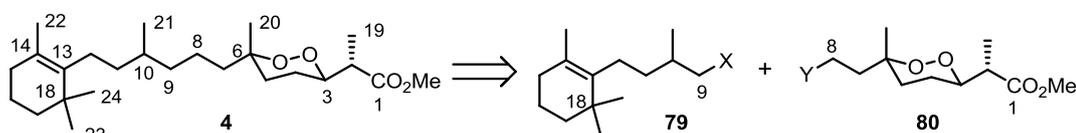
Der eingesetzte Co(II)-Komplex wird zunächst zum Co(III)-Peroxo-Komplex oxidiert. Durch Reaktion mit Triethylsilan als Hydrid-Donor wird als aktive Spezies der Co(III)-Hydrid-Komplex erzeugt, der unter MARKOVNIKOV-Selektivität an die Doppelbindung des Substrats **73** addiert. Die Co-C-Bindungshomolyse des so gebildeten Co(III)-Alkylkomplexes **74** generiert ein Radikal **75**, das durch Rekombination mit Sauerstoff ein Peroxyradikal **76** bildet. Das Radikal addiert an Co(II), wodurch ein Co(III)-Alkylperoxy-Komplex **77** gebildet wird. Reaktion mit Et_3SiH regeneriert den Co(III)-Hydrid-Komplex und liefert als Reaktionsprodukt den Triethylsilylperoxyether **78**.

3.4 Zielsetzung und Syntheseplanung für Diacarnoxid C

Das Ziel dieses Syntheseprojekts war die Darstellung des Norsesterterpenendoperoxids Diacarnoxid C (**4**). Hierbei sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, mit der sich

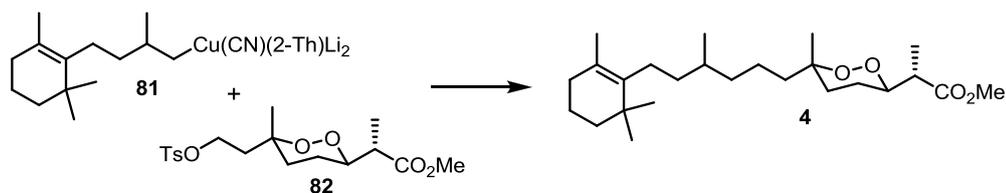
theoretisch eine größere Anzahl von Peroxid-Naturstoffen und deren Derivate darstellen lassen.

Diacarnoxid C (**4**) lässt sich retrosynthetisch in zwei ähnlich große Fragmente **79** (C9-C18, „Terpen-Baustein“) und **80** (C-1 bis C-8, „Peroxid-Baustein“) zerlegen (Schema 18).



Schema 18: Retrosynthetische Analyse von Diacarnoxid C (**4**) in die Fragmente **79** und **80**

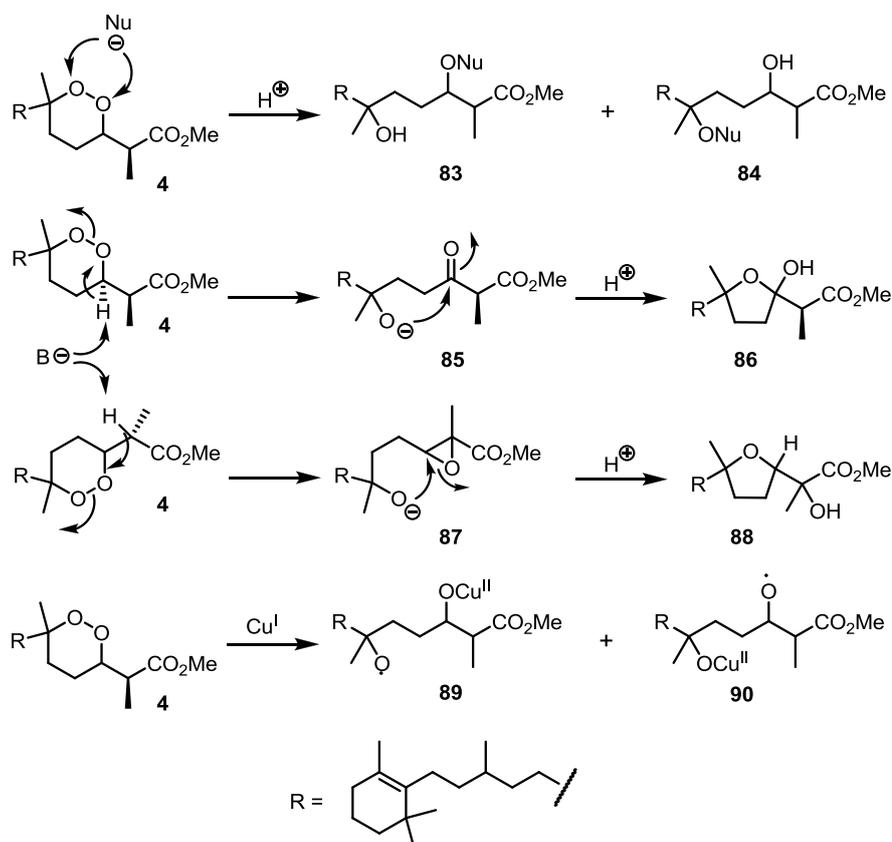
Die Verknüpfung dieser Fragmente lässt sich in Syntheserichtung auf verschiedene Weisen realisieren. Zum einen ist eine direkte Kupplung beider Fragmente über die Substitution eines Alkyltosylats oder -halogenids durch ein Organocuprat denkbar^{52,53}. Für eine direkte Verknüpfung zweier sp^3 -Zentren ist die Verwendung eines gemischten Cyanocuprats **81** als Nucleophil und eines Alkyltosylats **82** als elektrophile Komponente vielversprechend⁵⁴ (Schema 19).



Schema 19: Kupplung über das gemischte Cyanocuprat **81**

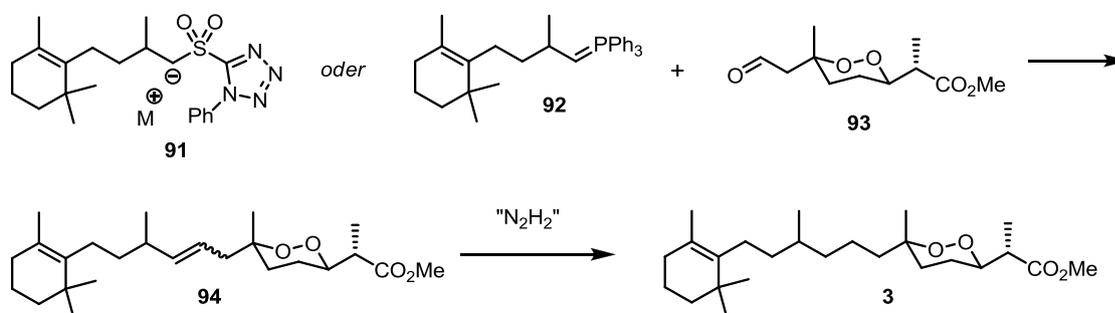
Diese Methode würde es erlauben am Ende der Synthese verschiedene Reste an den Peroxidbaustein anbringen zu können und so den Zugang zu verschiedenen Naturstoffen und Derivaten ermöglichen. Nicht abzusehen ist, ob das Endoperoxid kompatibel zu Cupraten ist (s. Schema 20). Mit Lithium- und GRIGNARD-Reagenzien wird der Ring unter nucleophilem Angriff auf ein Peroxid-Sauerstoffatom unter Etherbildung zu **83** und **84** geöffnet⁵⁵. Durch Deprotonierung in Position 3 kann eine KORNBLUM-DELAMARE-Umlagerung⁵⁶ ausgelöst werden, die über **85** zu einem γ -Hydroxyketon bzw. einem cyclischen Halbacetal **86** führt. Außerdem kann durch Enolatbildung eine Umlagerung über **87** zu einem Tetrahydrofuranderivat **88** erfolgen⁵⁷. Schließlich kann das 1,2-Dioxan **4** durch Metalle über **89** und **90** durch FENTON-Reaktion zum Diol reduziert werden⁵⁸.

3. ENDOPEROXIDE



Schema 20: Mögliche Reaktionen am Endoperoxid **4**

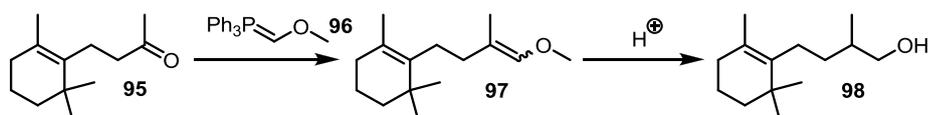
Aufgrund der niedrigen Basizität von Cyanocupraten und der hohen Reaktivität gegenüber Tosylaten birgt diese Kupplungsvariante doch genügend Potential, um näher untersucht zu werden. Alternativ kann die Bindungsknüpfung durch eine JULIA-KOCIENSKI-⁵⁹ oder WITTIG-Reaktion⁶⁰ zu **94** erfolgen, der sich eine Hydrierung der resultierenden C-C-Doppelbindung mit Diimid^{61,62} anschließt (Schema 21).



Schema 21: Kupplung über eine JULIA-KOCIENSKI- oder eine WITTIG-Reaktion

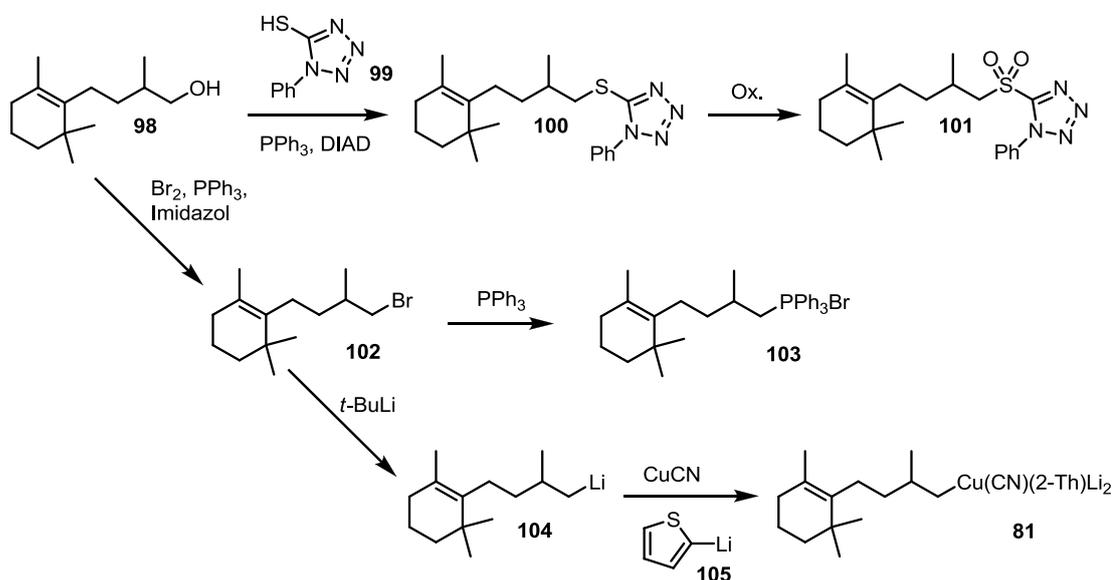
Der Seitenketten-Baustein lässt sich in wenigen Schritten ausgehend vom kommerziell erhältlichen Dihydro- β -ionon (**95**) gewinnen (Schema 22). Dieses wird zunächst mit dem Ylid **96** in einer WITTIG-Reaktion zum Vinylether **97** umgesetzt, der zum Aldehyd

hydrolysiert⁶³ und mit NaBH₄ zum Alkohol **98** reduziert wird. Dieser dient als Vorstufe für das potentielle Kupplungsreagenz.



Schema 22: Geplante Darstellung des Alkohols **98**

Der Alkohol **98** kann im Rahmen einer MITSUNOBU-Reaktion mit **99** zum Thioether **100** umgesetzt werden, aus dem durch Oxidation mit MCPBA oder H₂O₂ in Gegenwart von Ammoniumheptamolybdat als Katalysator das Sulfon **101** erzeugt wird⁶⁴ (Schema 23). Letztere Methode ist zu bevorzugen, da durch dieses Reagenz im Gegensatz zu MCPBA die Doppelbindung nicht epoxidiert wird. Das Tetrazolyl-Sulfon ist bei der Kupplung von Vorteil, da es weniger zur Dimerisierung neigt als das entsprechende Benzothiazolderivat.



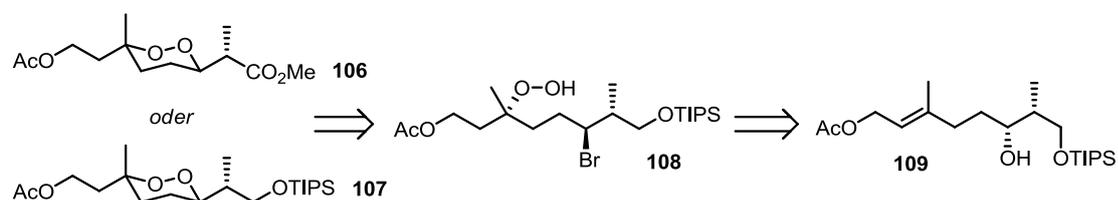
Schema 23: Möglichkeiten zur Darstellung der Seitenketten-Kupplungsbausteine **101**, **103** und **81**

Durch Redoxbromierung⁶⁵ und anschließender Substitution des Bromids **102** durch PPh₃ lässt sich das Phosphoniumsalz **103** für die WITTIG-Reaktion generieren. Alternativ kann das Bromid **102** lithiiert werden und mit CuCN und Thiophenyl-Lithium **105** ins gemischte Cyanocuprat **81** überführt werden. Der 2-Thiophenyl-Ligand dient dabei als *Dummy*-Ligand und wird bei der Reaktion mit Elektrophilen nicht übertragen. Dies hat den Vorteil, dass nur ein Äquivalent des Seitenkettenbausteins

3. ENDOPEROXIDE

eingesetzt werden muss. Im Falle des Homocuprats würde man ein Äquivalent des über mehrere Stufen synthetisierten Bausteins verlieren.

In Schema 24 ist die Retrosynthese der beiden alternativen Peroxidbausteine der Ester **106** bzw. der Silylether **107** gezeigt.

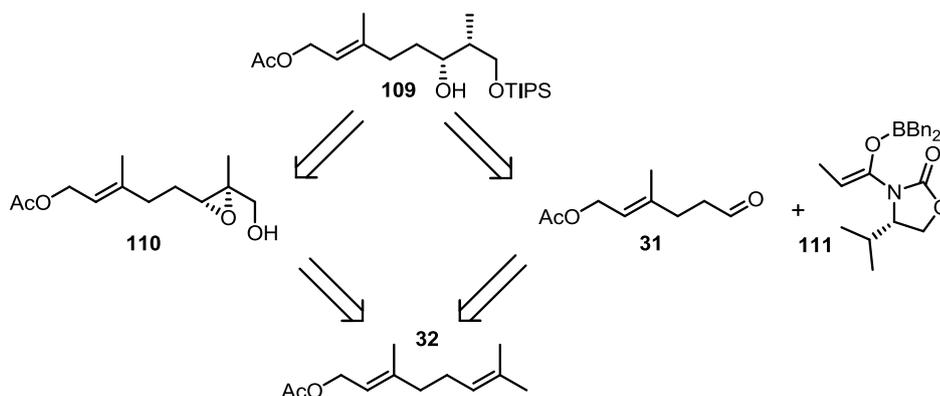


Schema 24: Retrosynthese der beiden alternativen, fortgeschrittenen Peroxidfragmente **106** und **107**

Grundsätzlich kann in **106** an Position 8 eine Abgangsgruppe installiert und der Baustein direkt gekuppelt werden, da die Methylester-Gruppe gegenüber den Reaktionsbedingungen der geplanten Kupplungsreaktionen stabil sein sollte. Allerdings können Umlagerungen durch die Enolisierung des Methylesters und Angriff auf das Endoperoxid erfolgen. Darum kann es von Vorteil sein, den Methylester am Ende der Synthese einzuführen und zunächst einen geschützten primären Alkohol **107** durch die Synthese zu führen. TIPS ist als Langzeitschutzgruppe gut geeignet. Der Alkohol an C-8 soll als Acetat geschützt werden.

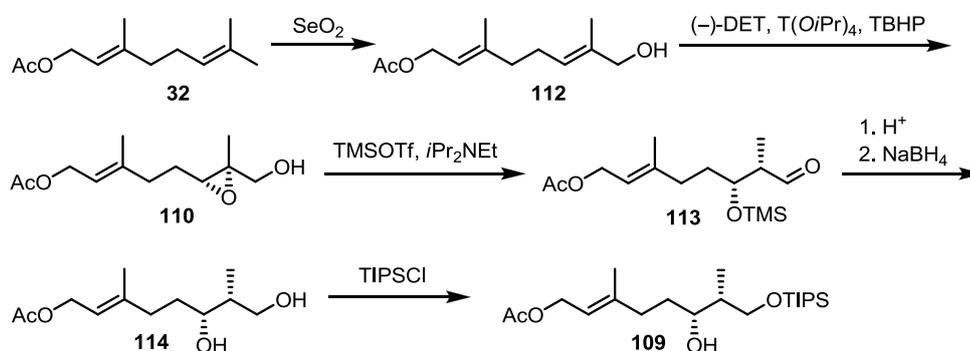
Der Ringschluss zum Endoperoxid soll durch intramolekulare nucleophile Substitution einer Abgangsgruppe, z.B. Bromid, mit der Hydroperoxidgruppe von **108** als Nucleophil, realisiert werden⁶⁶. Das Hydroperoxid stammt aus der Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung von **109**. Die Abgangsgruppe lässt sich aus der freien OH-Gruppe in Position 3 des mono-geschützten 1,3-Diols **109** erzeugen.

Das 1,3-Diol-Motiv kann einerseits über eine Aldolreaktion aufgebaut werden, analog der ersten Stufe der Synthese von Lilac Aldehyd. Hier kann derselbe Aldehyd **31** verwendet werden, an den das Bor-Enolat **111** des *N*-Propionyloxazolidinons addiert wird⁶⁷ (Schema 25). Durch Reaktion des Additions-Produkts mit NaOMe kann der entsprechende C-2 Methylester gewonnen werden, durch Reduktion und anschließende Schützung des C-1-Alkohols der TIPS-Ether. Der Aldehyd **31** stammt aus Geranylacetat (**32**).



Schema 25: Syntheseplanung für das geschützte Diol **109**

Alternativ kann ausgehend von Geranylacetat (**32**) durch RILEY-Oxidation **112** und SHARPLESS-Epoxidierung der 2,3-Epoxyalkohol **110** erzeugt werden⁶⁸ (Schema 26), der durch eine Non-Aldol-Umlagerung⁶⁹ mit anschließender reduktiver Aufarbeitung und Schützung des primären Alkohols von **114** ebenfalls in **109** überführt werden kann.



Schema 26: Non-Aldol-Route zu **109**

Zunächst wurde ein Testsystem für die zentralen Schritte der Synthese, die Hydroperoxysilylierung und die Cyclisierung zum Endoperoxid, untersucht. Im Anschluss an diese Voruntersuchungen wurden verschiedene Synthesestrategien für Diacarnoxid C erprobt. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sind im Folgenden ausführlich dargestellt.

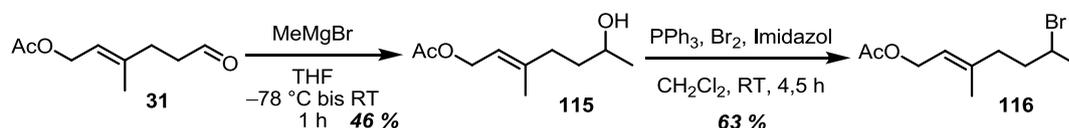
3.5 Synthese von Diacarnoxid C

3.5.1 Testsystem für Endoperoxidsynthesen

Die Synthese des Testsystems begann mit der Addition von Methylmagnesiumbromid⁷⁰ an den Aldehyd **31** (Schema 27). Die Reaktion verlief mit einer relativ schlechten

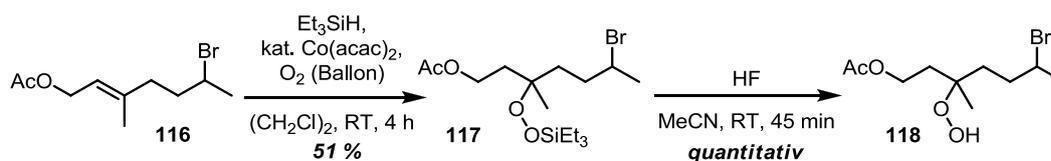
3. ENDOPEROXIDE

Ausbeute von 46 %. Dies lässt sich vermutlich auf Nebenreaktionen des allylischen Acetats mit dem GRIGNARD-Reagenz zurückführen, da hier sowohl 1,2-Addition an den Ester als auch allylische Substitution des Acetats durch eine Methylgruppe auftreten kann. Die sekundäre Alkoholfunktion des Additionsprodukts **115** wurde mittels Triphenylphosphin und Brom in Gegenwart von Imidazol als Hilfsbase in das sekundäre Bromid **116** überführt⁷¹. Die Ausbeute betrug akzeptable 63 %.



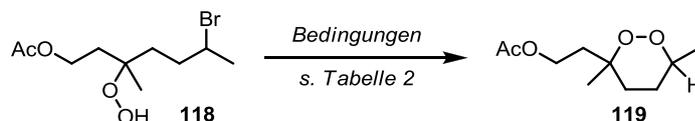
Schema 27: Darstellung des Bromids **116**

Die Doppelbindung von **116** wurde im weiteren Verlauf der Synthese mit Co(acac)₂ in Gegenwart von Triethylsilan unter Sauerstoffatmosphäre hydroperoxysilyliert⁵¹. Die Reaktion verlief in einer für diese Reaktion relativ kurzen Reaktionszeit von 4 h und lieferte das Silylperoxid **117** in einer Ausbeute 51 % (Schema 28). Die TES-Gruppe wurde mit 5 % HF in MeCN quantitativ abgespalten⁷² und so das Hydroperoxid **118** als Diastereomergemisch erzeugt.



Schema 28: Darstellung des Hydroperoxids **118**

Das Hydroperoxid **118** sollte in der Folge zum 1,2-Dioxan **119** cyclisiert werden (Schema 29). Dazu wurden sowohl Basen⁷³ als auch Silbersalze⁷⁴ als Cyclisierungsreagenzien untersucht.



Schema 29: Cyclisierung zum Endoperoxid **119**

Die verwendeten Reagenzien und Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung sind in Tabelle 2 gezeigt.

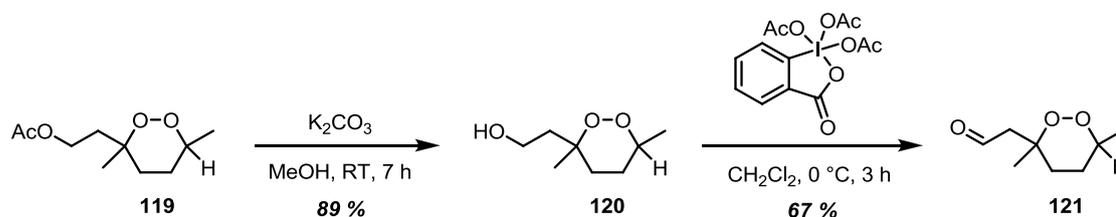
Tabelle 2: Untersuchte Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung von **118** zu **119**

	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	1,05 Äq. AgTFA	MeCN	RT	180 min	-
2	1,05 Äq. AgBF ₄	MeCN	RT	180 min	-
3	1,00 Äq. NaOMe	MeOH/DMF 2:1	RT	100 min	-
4	1,05 Äq. DBU	MeCN/DMF 1:1	100 °C	120 min	52 %

Das Hydroperoxid **118** reagiert mit Silbersalzen (Eintrag 1 und 2 in Tabelle 2) nicht zum gewünschten Endoperoxid **119**, sondern zersetzt das Edukt in kurzer Zeit vollständig. Bei der Verwendung von Natriummethanolat trat ebenfalls Zersetzung des Hydroperoxids ein. Einerseits wird die Acetatgruppe vom Methoxid in großem Maße abgespalten, andererseits kann das Hydroperoxid bzw. zwischenzeitlich gebildetes Endoperoxid entweder durch direkten nukleophilen Angriff auf die Peroxid-Gruppe oder durch eine KORNBLUM-DELAMARE-Umlagerung zerstört werden.

DBU als nicht-nukleophile Base lieferte unter den angegebenen Bedingungen nach kurzer Zeit nur ein einziges Produkt, das sich nach Isolierung als das gewünschte 1,2-Dioxan herausstellte. Die Ausbeute betrug 52 %, Nebenprodukte wurden nicht gefunden.

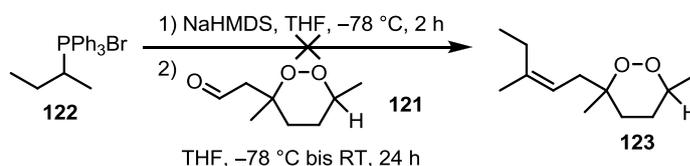
Die Acetat-Schutzgruppe von **119** konnte selektiv durch Umesterung in Methanol in Gegenwart von katalytischen Mengen K₂CO₃ als Base abgespalten werden (Schema 30). Die Ausbeute betrug 89 %, ein Angriff auf die Peroxid-Einheit wurde nicht beobachtet. Die DESS-MARTIN-Oxidation²⁹ des primären Alkohols **120** zum Aldehyd **121** verlief mit einer akzeptablen Ausbeute von 67 %

**Schema 30:** Darstellung des Aldehyds **121**

Abschließend sollte untersucht werden, ob die Aldehydgruppe des 1,2-Dioxans **121** ohne Beeinträchtigung der Peroxidgruppe eine WITTIG-Reaktion eingehen kann (Schema 31). Dazu wurde *i*-Butylphosphoniumbromid **122** mit NaHMDS ins entsprechende Ylid überführt und bei -78 °C mit dem Aldehyd **121** zur Reaktion

3. ENDOPEROXIDE

gebracht. Bei dieser Reaktion wurde zunächst kein Umsatz gefunden. Nachdem die Reaktion auf RT gebracht und für insgesamt 24 h gerührt worden war, konnte nur Zersetzung des Endoperoxids festgestellt werden.

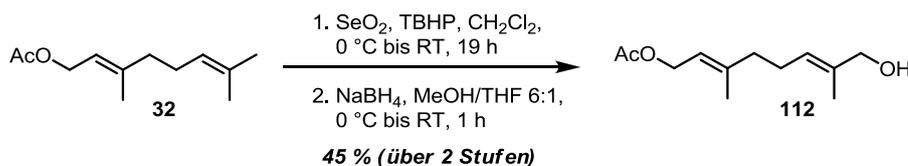


Schema 31: Versuchte WITTIG-Reaktion von **121** mit dem Ylid von **122**

Im Rahmen der Untersuchungen an einem einfachen Testsystem für 1,2-Dioxane konnte gezeigt werden, dass sich die Endoperoxideinheit durch intramolekulare Substitution eines Bromids aufbauen lässt. Dabei ergab sich, dass sich dazu am besten eine nicht-nukleophile, mittelstarke Base wie DBU in polar-aprotischen Lösungsmitteln bei erhöhten Temperaturen eignet. Das so erhaltene Peroxid ist kompatibel mit der Abspaltung der Acetatschutzgruppe in basischem Methanol und der DESS-MARTIN-Oxidation. Der Versuch einer C-C-Verknüpfung mittels einer WITTIG-Reaktion gelang nicht. Weitere Untersuchungen zur Kupplung sollten im Rahmen der Synthese der Peroxid-Naturstoffe erfolgen.

3.5.2 Untersuchungen zum Non-Aldol Zugang

Die Synthese begann mit der RILEY-Oxidation von Geranylacetat (**32**) mit 10 Mol-% SeO₂ in Gegenwart von TBHP als stöchiometrisches Oxidans⁷⁵ (Schema 32). Das Rohprodukt wurde im Anschluss an die Aufarbeitung mit NaBH₄ zum Allylalkohol **112** reduziert. Die Ausbeute über 2 Stufen betrug 45 %.

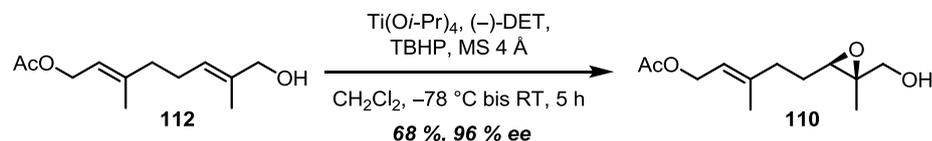


Schema 32: RILEY-Oxidation von Geranylacetat (**32**) und Reduktion zum Allylalkohol **112**

Die Literatursausbeute für diese Reaktion liegt bei 60 %. Außerdem wurde dort keine Überoxidation zum Aldehyd berichtet. Diese Selektivität wurde im eigenen Versuch jedoch nie erreicht, auch nicht unter den dafür in der Literatur angegebenen Varianten

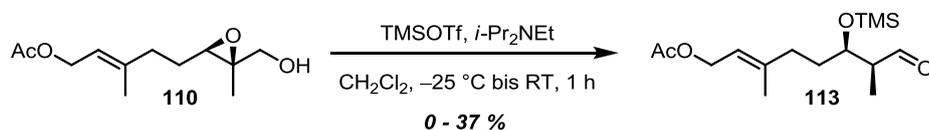
unter Zugabe von Salicylsäure, die die Überoxidation unterdrücken sollte⁷⁶. Ein stöchiometrischer Einsatz von SeO_2 war ebenfalls nicht erfolgreich. Vermutlich war das verwendete SeO_2 teilweise zersetzt und hat die Oxidation zum Aldehyd begünstigt.

Die Epoxidfunktionalität wurde mit SHARPLESS asymmetrischer Epoxidierung von **112** eingeführt⁶⁸ (Schema 33). Die Reaktion zum Epoxid **110** verlief in einer akzeptablen Ausbeute von 68 % (Lit.: 70 %) und einem Enantiomerenüberschuss von 96 %.



Schema 33: Sharpless-Epoxidierung von **112** zu **110**

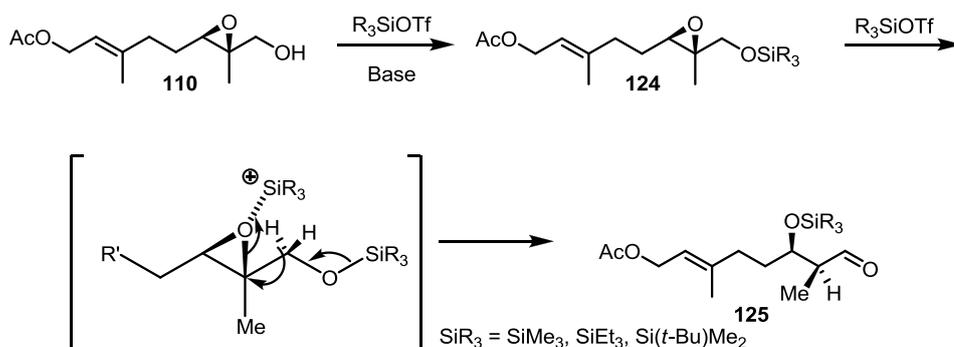
Im Anschluss an die Epoxidierung wurde die Non-Aldol Reaktion von **110** nach JUNG untersucht⁷⁷ (Schema 34).



Schema 34: Non-Aldol Aldol-Umlagerung des Epoxids **110** zum Aldehyd **113**

Die Reaktion verlief wenig befriedigend. Die beste Ausbeute von 37 % wurde mit TMSOTf und HÜNIG-Base erzielt. Dieses Ergebnis wurde jedoch nur einmal erzielt. Bei mehrfacher Wiederholung des Experiments trat entweder vollständige Zersetzung ein oder es wurden schlechte Ausbeuten von ca. 10 % beobachtet. Eine Variation des Triflats (TESOTf, TBSOTf) und der Base (DBU, NEt_3), der Temperatur ($-78 \text{ }^\circ\text{C}$, $0 \text{ }^\circ\text{C}$) und der Zugabe oder des Weglassens von Molekularsieb lieferte keine Verbesserung des Ergebnisses, so dass letztlich keine reproduzierbaren Reaktionsbedingungen für diesen Schritt gefunden wurden. Sämtliche Reagenzien und Lösungsmittel wurden vor Gebrauch unter Schutzgasatmosphäre destilliert und die Reaktion selbst ebenfalls unter striktem Wasser- und Luftausschluss durchgeführt, so dass ein operativer Fehler unwahrscheinlich ist. Schema 35 zeigt den Mechanismus dieser Reaktion.

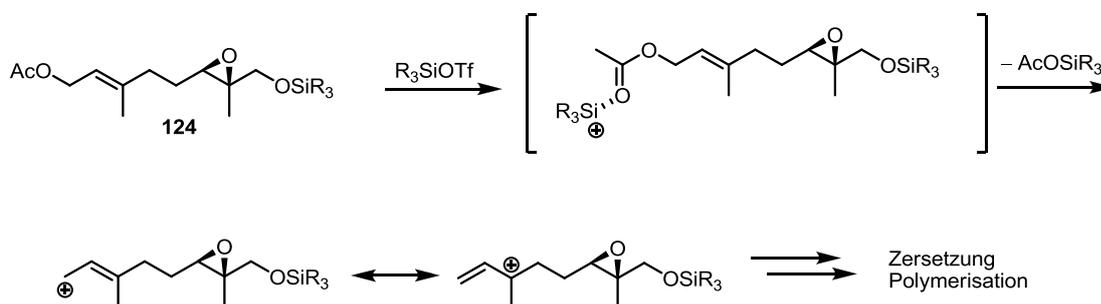
3. ENDOPEROXIDE



Schema 35: Mechanismus der Non-Aldol Aldol-Umlagerung von **124**

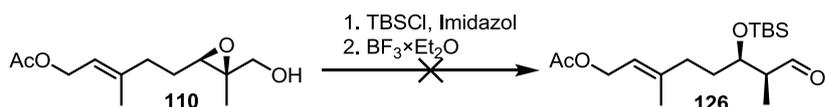
Bei dieser Reaktion wird zunächst der primäre Alkohol **110** *in situ* in den Silylether **124** überführt. Durch den Überschuss an R_3SiOTf in der Reaktionslösung – es werden je nach Vorschrift 1,3 bis 6,0 Äquivalente bezogen auf den Epoxyalkohol verwendet – kann R_3Si^+ als LEWIS-Säure das Oxiran aktivieren und den nun folgenden 1,2-Hydridshift auslösen. Dabei wird die bestehende *O*-Silyl-Bindung gespalten, der Silylether zum Aldehyd oxidiert, das Epoxid durch den Rückseitenangriff von Hydrid geöffnet und das entstehende Alkoholat als Silylether abgefangen.

Eine mögliche mechanistische Erklärung dafür, dass die Reaktion nicht erfolgreich verlief, ist in Schema 36 gezeigt. Das Silyltriflat kann als LEWIS-Säure neben dem Epoxid auch das allylische Acetat von **124** aktivieren. Unter Freisetzung eines Trialkylsilylacetats wird ein Allylkation gebildet, das sich zersetzt bzw. polymerisiert.



Schema 36: Mögliche Nebenreaktion der Non-Aldol Aldol-Reaktion von **124**

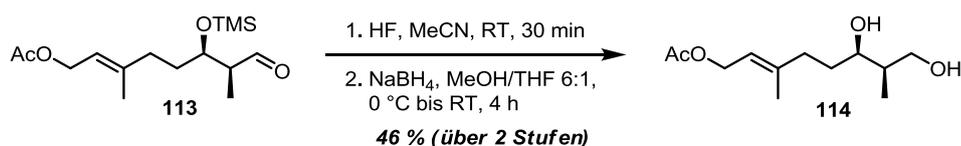
Alternativ wurde versucht, den TBS-Ether von **110** mit $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ in einer Non-Aldol-Reaktion in den β -Silyloxyaldehyd **126** zu überführen (Schema 37), was auch nicht gelang.



Schema 37: Versuchte Non-Aldol Aldol-Umlagerung von **110** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

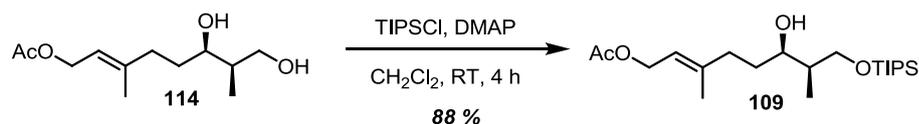
Da die Non-Aldol Aldol Reaktion nicht erfolgreich war, wurde für die Synthese des Peroxidbausteins in der Folge ein konventioneller Aldol-Zugang verfolgt. Die folgenden Stufen wurden allerdings noch am β -Silyloxyaldehyd **113** untersucht.

Der TMS-Ether in **113** wurde mit HF in Acetonitril⁷² gespalten und der Aldehyd mit NaBH_4 reduziert (Schema 38). Die Ausbeute am Diol **114** lag bei 46 % über 2 Stufen.



Schema 38: Entschützung und Reduktion von **113** zum Diol **114**

Das Diol **114** wurde mit TIPSCl in Gegenwart von Imidazol und katalytischen Mengen DMAP in den Silylether **109** überführt (Schema 39). Die Ausbeute betrug 88 %.



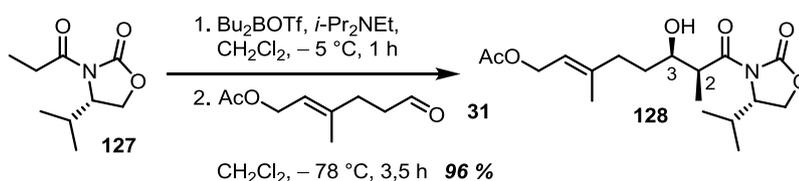
Schema 39: Synthese des TIPS-Ethers **109**

Die Bromierung von **109** mit PPh_3 , Br_2 und Imidazol verlief leider nicht erfolgreich. Eine weitere Untersuchung zur Bromierung dieser Verbindung fand später bei einer alternativen Synthese von **109** statt.

3.5.3 Synthese des Endoperoxids via EVANS-Aldol

Das Kohlenstoff-Grundgerüst des 1,2-Dioxanbausteins von Diacarnoxid C (**4**) wurde über eine EVANS-Aldolreaktion⁷⁸ aufgebaut. Das Bor-Enolat des Propionyloxazolidinons **127** wurde bei -78 °C mit dem Aldehyd **31** umgesetzt, um das entsprechende Additionsprodukt **128** in einer sehr guten Ausbeute von 96 % (bezogen auf das in Schema 40 gezeigte Diastereomer) zu erhalten.

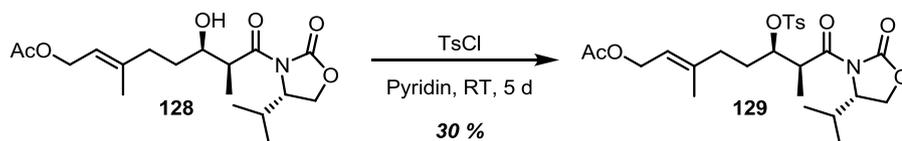
3. ENDOPEROXIDE



Schema 40: Evans-Aldolreaktion von **127** und **31** zu **128**

Das diastereomere 2,3-*anti*-Aldolprodukt wurde unter diesen Bedingungen nur in Spuren gebildet und ließ sich leicht chromatographisch abtrennen. Die Qualität des verwendeten Bu_2BOTf ist für eine hohe *syn/anti*-Selektivität entscheidend. Gealterte Chargen dieser Verbindung lieferten nur geringe Überschüsse am gewünschten *syn*-Produkt, was die Aufreinigung deutlich erschwerte. Andere Dialkylbortriflate wie Et_2BOTf und Pr_2BOTf lieferten schlechtere Selektivitäten, ebenso andere LEWIS-Säuren, wie TiCl_4 .

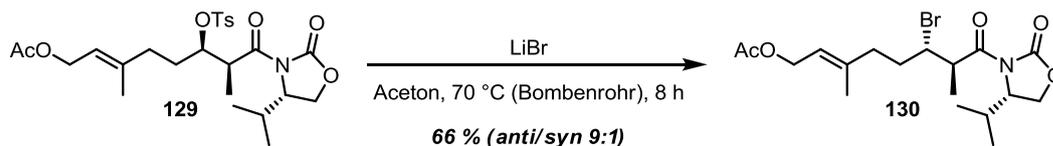
Das Aldol-Produkt **128** wurde im nächsten Schritt mit TsCl in Pyridin in das Tosylat **129** überführt⁷⁹ (Schema 41). Diese Reaktion lieferte nach 5 Tagen eine Ausbeute von lediglich 30 %.



Schema 41: Tosylierung des Aldol-Produkts **128**

Problematisch ist hierbei die Aktivierung in β -Position zur Carbonylgruppe, die das Produkt für Eliminierungs- und Hydrolysereaktionen anfällig werden lässt.

Das Tosylat **129** wurde einer FINKELSTEIN-Reaktion mit LiBr in Aceton unterworfen, um die entsprechende 3-Brom-Verbindung **130** zu erhalten⁷⁹ (Schema 42).

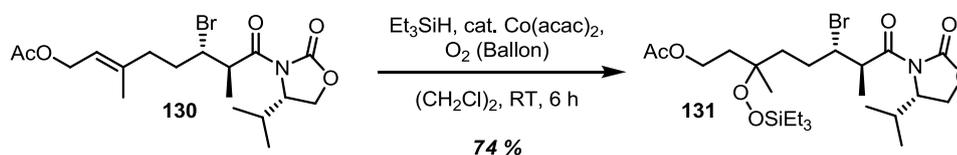


Schema 42: FINKELSTEIN-Reaktion zur Darstellung des Bromids **130**

Die Reaktion verlief mit einer guten Ausbeute von 66 %, allerdings findet Epimerisierung in Position 3 statt. Um die Reaktion voranzutreiben, ist ein großer Überschuss an LiBr nötig, was die Epimerisierung begünstigt. Bei mehrfacher Wiederholung der Reaktion wurden wechselnde Anteile an Epimer gefunden. In der

Regel lag das Verhältnis zwischen 3:1 und 3:2, was den synthetischen Nutzen dieses Schrittes stark limitiert.

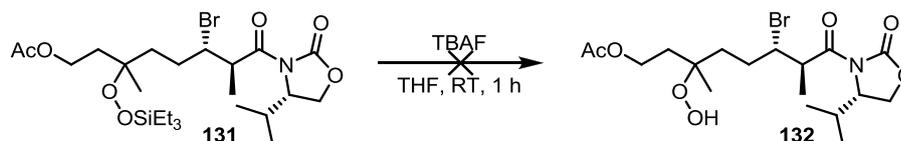
Die Hydroperoxysilylierung⁵¹ von **130** verlief problemlos mit katalytischen Mengen $\text{Co}(\text{acac})_2$ und einem Überschuss von Et_3SiH unter O_2 -Atmosphäre (Schema 43). Die Ausbeute betrug 74 %.



Schema 43: Hydroperoxysilylierung von **130** zu **131**

Unter diesen Reaktionsbedingungen wird das Diolefin, das durch Eliminierung von HBr entsteht, an beiden Doppelbindungen peroxidiert und zersetzt sich bei der Aufarbeitung, so dass das Nebenprodukt nach dieser Stufe entfernt werden kann.

Im nächsten Schritt sollte die TES-Gruppe vom Peroxid **131** durch Umsetzung mit TBAF abgespalten werden. Ein Hintergedanke für den Einsatz dieses Reagenzes war, unter den basischen Reaktionsbedingungen nach der Entschützung die Cyclisierung⁸⁰ zum Endoperoxid auszulösen. Dies gelang jedoch nicht, wie Schema 44 zeigt.

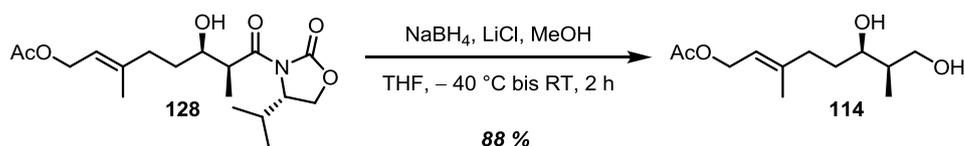


Schema 44: Versuchte Entschützung von **131** mit TBAF

Es wurde eine Produktmischung erhalten. Aus NMR-Spektren des Rohprodukts ist ersichtlich, dass ein großer Teil von **131** unter Eliminierung von HBr reagiert hat. Die TES-Gruppe wurde abgespalten. Eine Cyclisierung konnte nicht beobachtet werden. Da die weitere Synthese in Gegenwart der Carbonylgruppe in Position 1 wenig erfolgversprechend schien, wurde ein alternativer Ansatz verwendet, der Umlagerungs- und Zersetzungsreaktionen, die durch diese Gruppe bedingt sind, vermeidet.

Dazu sollte das EVANS-Auxiliar reaktiv abgespalten werden, um das Diol **114** zu erhalten. Das Aldol-Produkt **128** wurde mit $\text{LiCl}/\text{NaBH}_4$ in einer THF/MeOH -Mischung umgesetzt^{81,82} (Schema 45). Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 88 %.

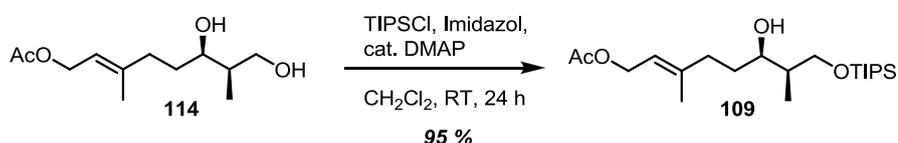
3. ENDOPEROXIDE



Schema 45: Reduktive Abspaltung des EVANS-Auxiliars von **128**

Die Verwendung von $\text{LiCl}/\text{NaBH}_4$ erwies sich als essentiell für eine optimale Ausbeute. LiAlH_4 reduziert das Edukt zum Triol, NaBH_4 reagiert zu langsam und zeigt nur unvollständigen Umsatz. Die beste Ausbeute wurde bei der Verwendung von LiCl zum Vorkomplexieren des Edukts und anschließender Zugabe von NaBH_4 erhalten, LiBH_4 als Reagenz liefert schlechtere Ausbeuten.

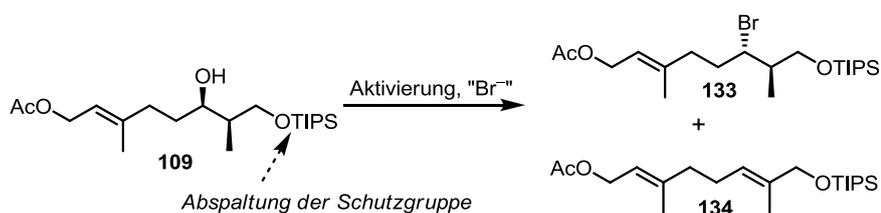
Das Diol **114** wurde im nächsten Schritt mit TIPSCl und Imidazol in Gegenwart von katalytischen Mengen DMAP exklusiv in Position 1 in den TIPS-Ether **109** überführt (Schema 46). Die Ausbeute der Silylierung betrug 95 %.



Schema 46: TIPS-Schützung des Diols **114**

Wie erwartet, war eine relativ lange Reaktionszeit notwendig, um den sterisch anspruchsvollen Triisopropylsilylether quantitativ einzuführen. Der Vorteil von TIPS gegenüber TBS liegt einerseits darin, dass keinerlei Silylierung an der OH-Gruppe in Position 3 stattfindet, andererseits ist der TIPS-Ether stabiler, so dass die später geplante, selektive Entschützung des Triethylsilylperoxyethers neben dem Triisopropylsilylether wahrscheinlich erfolgversprechender ist.

Die Substitution der 3-OH-Gruppe durch Bromid erwies sich als große Hürde der Synthese. Bei allen untersuchten Methoden wird zunächst die OH-Gruppe als Abgangsgruppe aktiviert und dann durch unterschiedliche Bromidquellen substituiert.

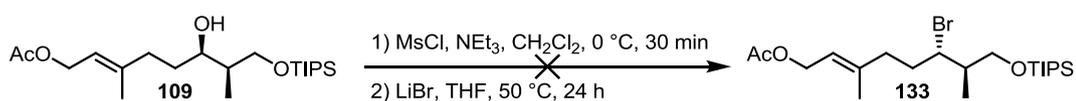


Schema 47: Allgemeines Vorgehen zur Darstellung des Bromids **133**

Problematisch sind dabei vor allem der nucleophile Angriff am Silicium und Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe und die Eliminierung von HBr aus der 3,4-Position zum Diolefin **134** (Schema 47).

Im Folgenden werden die untersuchten Herangehensweisen nacheinander dargestellt und diskutiert.

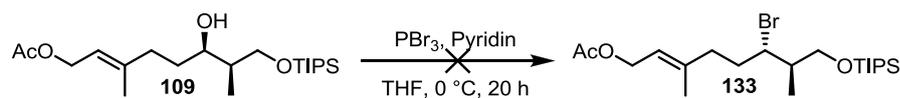
Der sekundäre Alkohol von **109** sollte zunächst ins Mesylat überführt und anschließend mit LiBr zum Bromid **133** umgesetzt werden⁸³ (Schema 48).



Schema 48: Versuchte Bromierung von **109** über das Mesylat

Der erste Schritt, die Synthese des Mesylats, verlief nach 30 min laut DC-Kontrolle quantitativ ohne Nebenprodukte. Die anschließende Umsetzung des Mesylats mit LiBr in THF bei 50 °C zeigte zunächst kaum Umsatz. Nach ca. 24 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen. Statt des gesuchten Bromids wurden nur das Eliminierungsprodukt und das TIPS-entschützte Bromid gefunden. Diese Verbindung trat jedoch als 1:1-Gemisch der C-3 Epimere auf. Dies deutet darauf hin, dass C-3 ohne TIPS-Ether in Position 1 sterisch zugänglicher ist und das zunächst durch die Substitution des Mesylats gebildete Bromid erneut durch noch vorhandenes Bromid substituiert wird, wodurch Epimerisierung auftritt. Diese Zersetzungsprodukte traten jedoch nur in Spuren auf, die Hauptmenge der Reaktionsprodukte ließ sich nicht zuordnen.

PBr₃ und Pyridin⁸⁴ in THF führten ebenfalls ausschließlich zur Zersetzung des Edukts (Schema 49). Vermutlich ist PBr₃ selbst in Anwesenheit von Pyridin als Base zu reaktiv für diese Umsetzung und greift, zusätzlich zu den oben besprochenen Problemen, noch das allylische Acetat als LEWIS-Säure an.

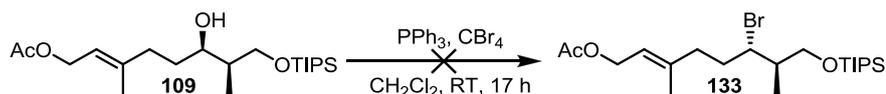


Schema 49: Versuchte Bromierung von **109** mit PBr₃ und Pyridin

Als nächstes wurden Redoxbromierungen mit PPh₃, Br₂ und Imidazol bzw. mit PPh₃ und CBr₄ (APPEL-Reaktion⁸⁵) untersucht. Die APPEL-Reaktion (Schema 50) zeigte bei Raumtemperatur komplette Zersetzung. Die Reaktion wurde unter anderem bei 0 °C

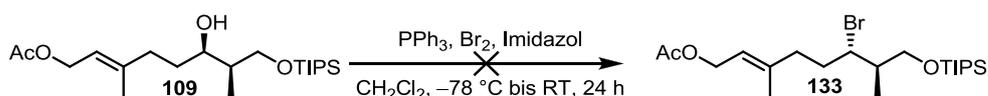
3. ENDOPEROXIDE

(langsame Zersetzung, kein Produkt), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (jeweils kein Umsatz) wiederholt.



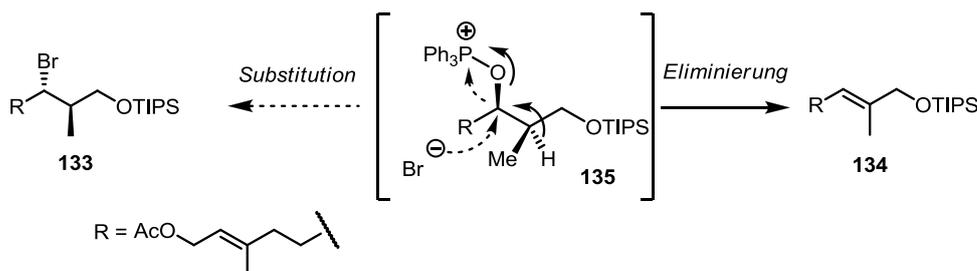
Schema 50: Versuchte APPEL-Reaktion von **109**

Die Redoxbromierung von **109** mit Br_2/PPh_3 in Gegenwart von Imidazol zeigte ebenfalls ausschließlich Zersetzung (Schema 51), in der Hauptsache zum Eliminierungsprodukt. Für diese Reaktion und die APPEL-Reaktion ließen sich keine Reaktionsbedingungen finden, unter denen das Bromid isoliert werden konnte.



Schema 51: Versuchte Bromierung mit Br_2/PPh_3

Eine mögliche Erklärung für dieses Reaktionsverhalten ist anhand der aktivierten Spezies **135** in Schema 52 dargestellt.



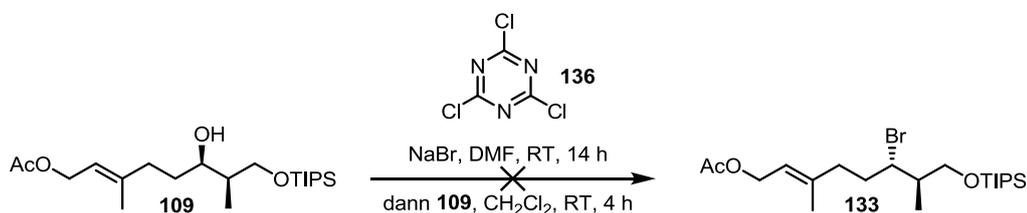
Schema 52: Mechanistische Erklärung für das beobachtete Reaktionsverhalten von **135**

Triebkraft der APPEL-Reaktion und der Redoxbromierung mit Br_2/PPh_3 ist letztlich die Bildung von Triphenylphosphinoxid. Dieses kann aus der Alkyloxyphosphoniumspezies **135** zum einen durch nucleophile Substitution mit Bromid gebildet werden, was den eigentlich erhofften Verlauf der Reaktion darstellt. Im Experiment wurde die alternative Abreaktion von **135** unter Eliminierung zum Olefin **134** gefunden.

Vermutlich ist C-3 durch die sperrige Oxyphosphoniumgruppe, die Methylgruppe an C-2 und den sterisch anspruchsvollen Silylether an C-1 so gut abgeschirmt, dass das Bromidion als Nucleophil nicht mehr angreifen kann. Deshalb wird wohl ein E1-artiger Mechanismus durchlaufen, bei dem die sterische Überfrachtung durch Abspaltung von

Triphenylphosphinoxid abgebaut und anschließend das Proton aus Position 2 des resultierenden Carbokations unter Ausbildung des Olefins eliminiert wird.

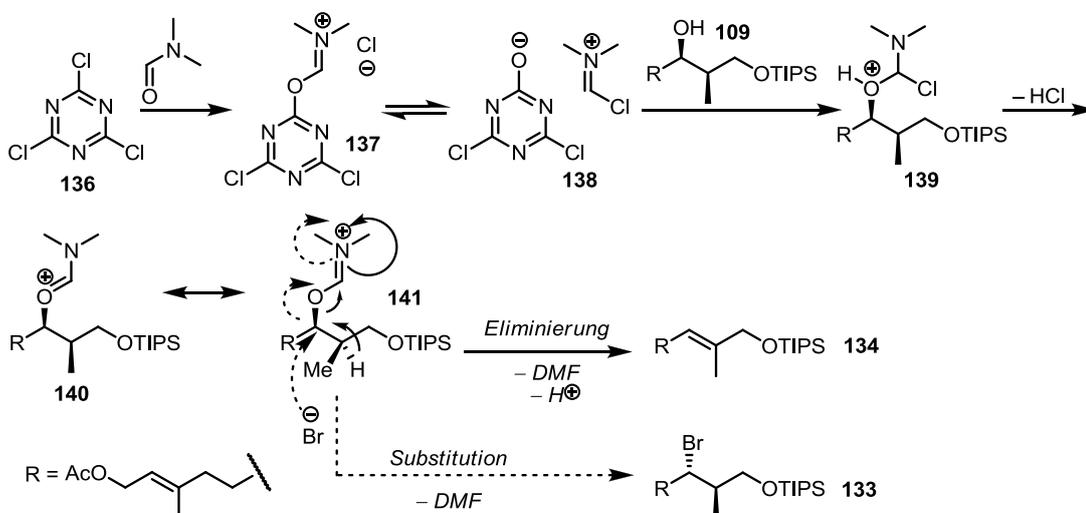
Als nächste Alternative wurde ein System aus Cyanurchlorid (**136**) und NaBr in DMF/CH₂Cl₂ untersucht⁸⁶. Dazu wurde Cyanurchlorid 14 h mit NaBr in DMF voraktiviert und dann mit einer CH₂Cl₂-Lösung des TIPS-Ethers **109** bei RT versetzt (Schema 53).



Schema 53: Versuchte Bromierung von **109** mit Cyanurchlorid/DMF/NaBr

Der Verlauf der Reaktion wurde mittels GC untersucht. Nach 10 min wurden 71,7 % Edukt, 27,5 % Eliminierungsprodukt und 0,8 % Bromid gefunden, nach 4 h Reaktionszeit 52,6 % Edukt, 43,8% Eliminierungsprodukt und 3,6 % Bromid. Aufgrund dieser Befunde wurde der Ansatz verworfen. Bu₄NBr als alternative Bromidquelle zeigte ähnliche Resultate. Diese Methode ist also ebenfalls nicht geeignet, das entsprechende Bromid darzustellen.

Schema 54 zeigt den Mechanismus dieser Reaktion. DMF und Cyanurchlorid reagieren unter Addition/Eliminierung zum VILSMEIER-HAACK-artigen Komplex **138**.



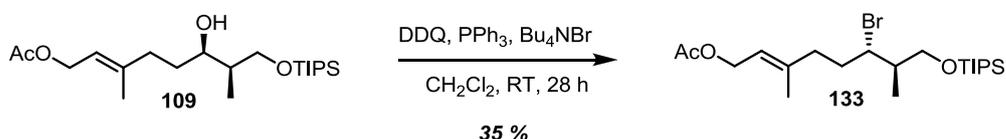
Schema 54: Mechanismus der versuchten Bromierung von **109** mit Cyanurchlorid, DMF und NaBr

Unter HCl-Abspaltung addiert die OH-Gruppe des Substrats an diesen, was zur aktivierten Zwischenstufe **140** führt. Deren tautomere Form **141** kann mit Bromid unter

3. ENDOPEROXIDE

Substitution von DMF zu **133** oder unter Eliminierung von DMF und HCl oder HBr reagieren.

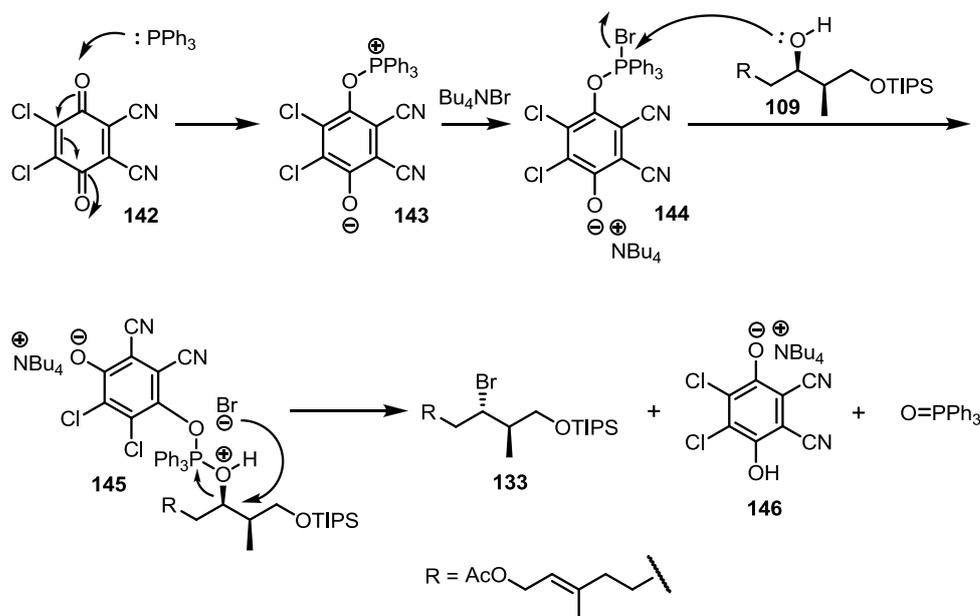
Die letzte untersuchte Methode zur Bromierung ist eine Abwandlung der Redoxbromierung mit PPh₃. Dazu wurde der TIPS-Ether für 28 h in Gegenwart von DDQ, PPh₃ und Tetrabutylammoniumbromid in CH₂Cl₂ gerührt^{87,88} (Schema 55).



Schema 55: Bromierung von **109** mit DDQ, PPh₃ und Bu₄NBr

Diese Reaktion lieferte das gewünschte Produkt **133** mit einer Ausbeute von maximal 35 % und das entsprechende Eliminierungsprodukt **134** als Hauptkomponente. Beide Produkte haben sehr ähnliche Polaritäten, so dass die Aufreinigung durch Säulenchromatographie recht aufwendig war. Mit der so erhaltenen Menge an Bromid **133** konnte jedoch die Synthese weiter verfolgt werden.

Schema 56 zeigt den Mechanismus dieser Reaktion, die besonders zur Halogenierung empfindlicher Substrate geeignet ist, bei denen übliche Verfahren zur Zersetzung führen.



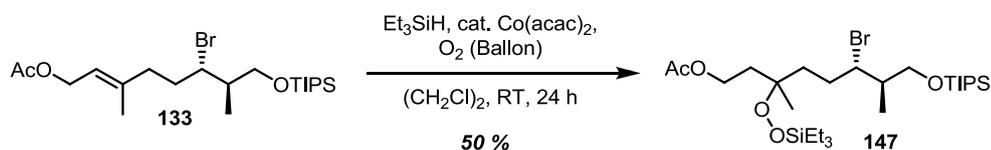
Schema 56: Mechanismus der Bromierung mit dem Komplex aus PPh₃ und DDQ mit Bu₄NBr

DDQ **142** reagiert zunächst mit Triphenylphosphin und Tetrabutylammoniumbromid zu einem Komplex **144**, der vom Substrat **109** am Phosphor unter Substitution des Bromids angegriffen wird. Die durch den DDQ/ PPh_3 -Komplex aktivierte OH-Gruppe des Substrats wird durch das Bromid unter Inversion substituiert. Als Produkte entstehen neben dem gewünschten Bromid **133** das Ammoniumsalz **146** des Hydrochinons von DDQ und Triphenylphosphinoxid.

Eine mögliche Erklärung für die Unterdrückung der Eliminierung und der erfolgreichen Substitution wäre, dass der Komplex aus dem aktivierten Alkohol und dem Bromidion **145** als Kontaktionenpaar vorliegt. Damit würde sich das Nucleophil in Reichweite des elektrophilen Zentrums befinden und die Möglichkeit haben, zu reagieren, bevor Eliminierung auftritt.

Problematisch bei dieser Reaktion ist, dass die optimierten Reaktionsbedingungen nur eine geringe Ausbeute liefern und dafür große Überschüsse an allen Reagenzien notwendig sind, so dass diese Reaktion unter atomökonomischen Gesichtspunkten nicht haltbar ist. Bei der späteren Weiterentwicklung der Syntheseroute soll ein alternativer Zugang über das entsprechende 3-epimere Mesylat entwickelt werden. Zunächst wurde die Synthese des Peroxidbausteins jedoch mit dem Bromid **133** beendet.

Verbindung **133** wurde der ISAYAMA-MUKAIYAMA-Hydroperoxysilylierung mit 20 mol-% $\text{Co}(\text{acac})_2$ in Gegenwart von Et_3SiH unter Sauerstoffatmosphäre in 1,2-Dichlorethan unterworfen⁵¹ (Schema 57).

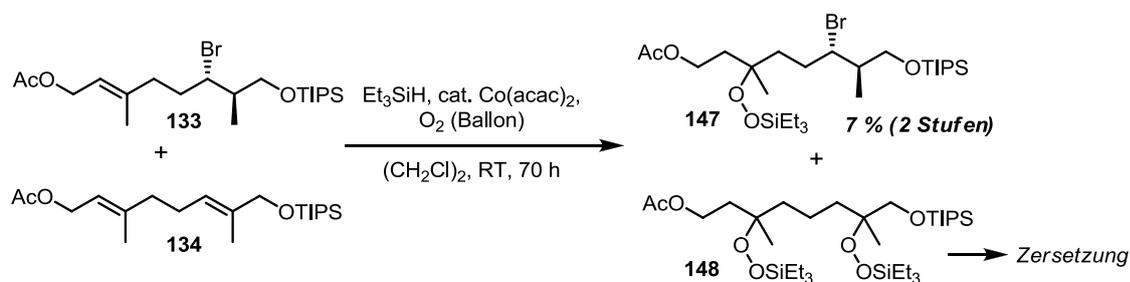


Schema 57: Hydroperoxysilylierung von **133**

Die Ausbeute der Reaktion betrug akzeptable 50 %. Andere Katalysatoren wie $\text{Co}(\text{thd})_2$ lieferten identische Ausbeuten, so dass für alle späteren Hydroperoxysilylierungen des Bromids das kommerziell erhältliche $\text{Co}(\text{acac})_2$ verwendet wurde.

Um die aufwendige Trennung von Bromid und Eliminierungsprodukt nach der Bromierung zu umgehen, wurde versucht, die Mischung beider Komponenten der Hydroperoxysilylierung zu unterziehen, um die unterschiedliche Polarität der Mono- und Bisperoxide für eine einfachere chromatographische Aufreinigung auszunutzen (Schema 58).

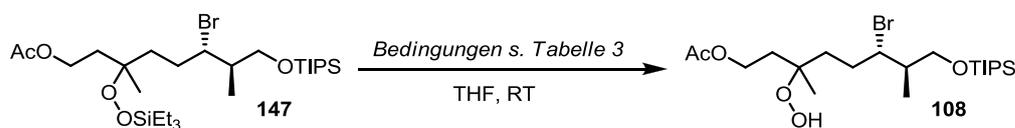
3. ENDOPEROXIDE



Schema 58: Hydroperoxysilylierung der Mischung von **133** und **134**

Hier ist einerseits die längere Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz hervorzuheben, andererseits die Zersetzung der Oxidationsprodukte des Diolefins. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde nur das Monoperoxid **147** isoliert, allerdings in einer Ausbeute von nur 7 % über 2 Stufen, verglichen mit 17 % über 2 Stufen bei vorheriger Aufreinigung. Vermutlich wurde durch die lange Reaktionszeit die Zersetzung von bereits gebildetem Silylperoxid durch den Cobalt-Komplex katalysiert. Alternativ könnten radikalische Zerfallsprodukte des Bisperoxids **148** das gewünschte Produkt angegriffen und die Ausbeute an Monoperoxid verringert haben.

Um den Peroxysilylether **147** selektiv zu spalten, wurden verschiedene Methoden untersucht⁸⁹. Es wurden jeweils 10 mg des Silylperoxids in THF mit 10 % aq. AcOH⁹⁰, 5 Äq. NEt₃×3HF⁹¹ oder NH₄Cl/TBAF⁹² (5 Äq./1 Äq.) behandelt und nach den angegebenen Zeiten NMR-Kontrollen durchgeführt (Schema 59 und Tabelle 3).



Schema 59: Entschützung des Peroxysilylethers **147**

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen für die Entschützung von **147**

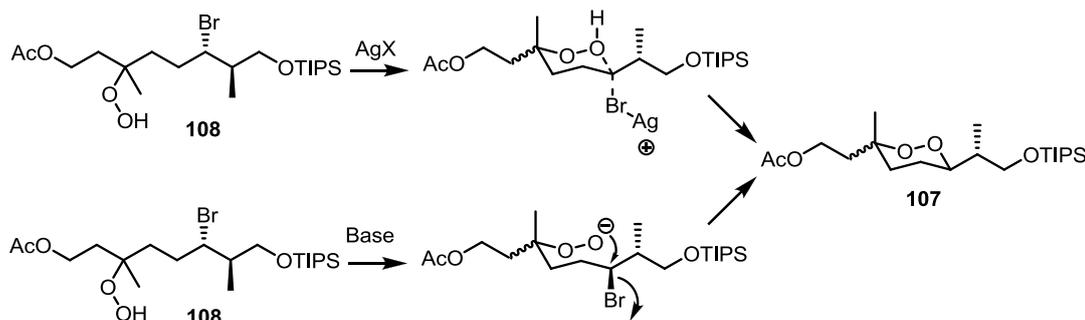
	Reagenz	Reaktionszeit	Umsatz
1	10 % aq. AcOH	80 min	100 %
2	NEt ₃ ×3HF	60 min	100 %
3	NH ₄ Cl/TBAF 5:1	55 min	50 %

Bei keinem der untersuchten Reagenzien wurde Angriff auf den TIPS-Ether festgestellt. Sowohl Essigsäure als auch Triethylamintrihydrofluorid waren für die Umsetzung geeignet und zeigten vollständigen Umsatz innerhalb der betrachteten Reaktionszeiten. Gepuffertes TBAF zeigte nach 55 min nur 50 % Umsatz und Verunreinigungen im Rohprodukt-NMR. Beim Ansatz mit AcOH blieben nach Trocknen des

Reaktionsgemisches im Vakuum noch Rückstände von Essigsäure zurück, die sich jedoch bei längerem Heizen unter Vakuum entfernen ließen. Bei der Verwendung von $\text{NEt}_3 \times 3\text{HF}$ blieben nach einfacher Trocknung im Vakuum keine Reste an Reagenz zurück. Bei einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass dieses Reagenz bereits nach 5 min fast vollständigen Umsatz zeigt, so dass es für alle weiteren Entschützungen von Triethylsilylperoxyethern verwendet wurde.

Nachdem die Frage nach den optimalen Bedingungen für die selektive Entschützung und die Darstellung des Hydroperoxids geklärt war, wurden optimale Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung zum 1,2-Dioxan gesucht.

Es wurden zwei Methoden zur Cyclisierung untersucht (Schema 60). Einerseits wurden Silbersalze verwendet, um das Bromid als Abgangsgruppe zu aktivieren, die von dem Hydroperoxid als Nucleophil substituiert wird. Triebkraft ist hier die Bildung von unlöslichem AgBr . Alternativ wurden verschiedene Basen untersucht, die das Hydroperoxid-Proton abstrahieren, die Nucleophilie des Peroxids auf diese Weise erhöhen und ebenfalls durch intramolekulare Substitution zum 1,2-Dioxan führen sollten.



Schema 60: Möglichkeiten zur Cyclisierung von **108**

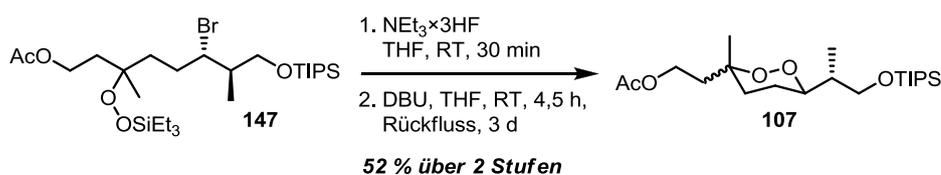
Die untersuchten Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zum Ringschluss des Hydroperoxids zum Endoperoxid mit Silbersalzen⁷⁴ und Basen⁷³ sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die einzelnen Ansätze wurden dabei per DC und NMR untersucht. Dabei stach erneut DBU als Cyclisierungsreagenz hervor. Während die anderen Reagenzien entweder keine Reaktion oder Zersetzung zeigten, trat bei der Verwendung von DBU saubere Umsetzung zum Endoperoxid auf. Die Reaktionsbedingungen wurden in der Folge für diese Base optimiert.

3. ENDOPEROXIDE

Tabelle 4: Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung von **108** zu **107**

	Reagenz	Solvens	Reaktionszeit	ΔT	Ergebnis
1	6,5 Äq. AgF	EtOAc	2 h	22 °C	keine Reaktion
2	1,3 Äq. Ag ₂ O	EtOAc	2 h	22 °C	keine Reaktion
3	1,8 Äq. AgTFA	EtOAc	2 h	22 °C	Zersetzung
4	6,5 Äq. AgBF ₄	EtOAc	2 h	22 °C	Zersetzung
5	3,2 Äq. AgClO ₄ ×H ₂ O	EtOAc	2 h	22 °C	Spuren Produkt
6	9,0 Äq. <i>i</i> -Pr ₂ NEt	THF	2,5 h	22 °C	keine Reaktion
7	9,0 Äq. Protonenschwamm	THF	2,5 h	22 °C	keine Reaktion
8	9,0 Äq. DBU	THF	2,5 h	22 °C	Produkt
9	9,0 Äq. NaHMDS	THF	2,5 h	-30 °C	Zersetzung
10	9,0 Äq. KO ^t -Bu	THF	2,5 h	-30 °C	keine Reaktion
11	7,0 Äq. NaH	THF	2,5 h	-30 °C	keine Reaktion

Ausgehend vom Silylperoxid **147** wurde mit NEt₃×3HF das Hydroperoxid freigesetzt und nach Verdampfen des Lösungsmittels ohne weitere Aufarbeitung die Cyclisierung mit DBU in siedendem THF durchgeführt (Schema 61). Unter diesen Bedingungen war nach 48 h das komplette Hydroperoxid verbraucht. Nach Aufarbeitung wurde der gesuchte Endoperoxidbaustein **107** in 52 % Ausbeute über 2 Stufen erhalten.



Schema 61: Cyclisierung von **147** zum Endoperoxidbaustein **107**

Da bei der Hydroperoxysilylierung beide C-6 Epimere im Verhältnis 1:1 gebildet werden, wurde bei der Cyclisierung ebenfalls eine 1:1-Mischung erhalten, die sich nicht in die einzelnen Diastereomere trennen ließ.

Neben THF wurden noch DMF und Sulfolan als alternative Lösungsmittel untersucht. Hierbei wurden ähnliche Ausbeuten wie bei THF gefunden, ebenso wie bei höheren Temperaturen. Die obigen Reaktionsbedingungen wurden deshalb beibehalten.

Interessant ist, dass bei der basischen Cyclisierung von **147** mit DBU kein HBr eliminiert und somit keine 2,3-Doppelbindung eingeführt wurde. Dies deutet darauf hin, dass bei der oben diskutierten Eliminierung bei der Bromierung von **109** ein E1-Mechanismus durchlaufen wird und die Base beim Eliminierungsschritt keine Rolle

spielt. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die ^1H - bzw. ^{13}C -APT-Spektren des Peroxids **107**.

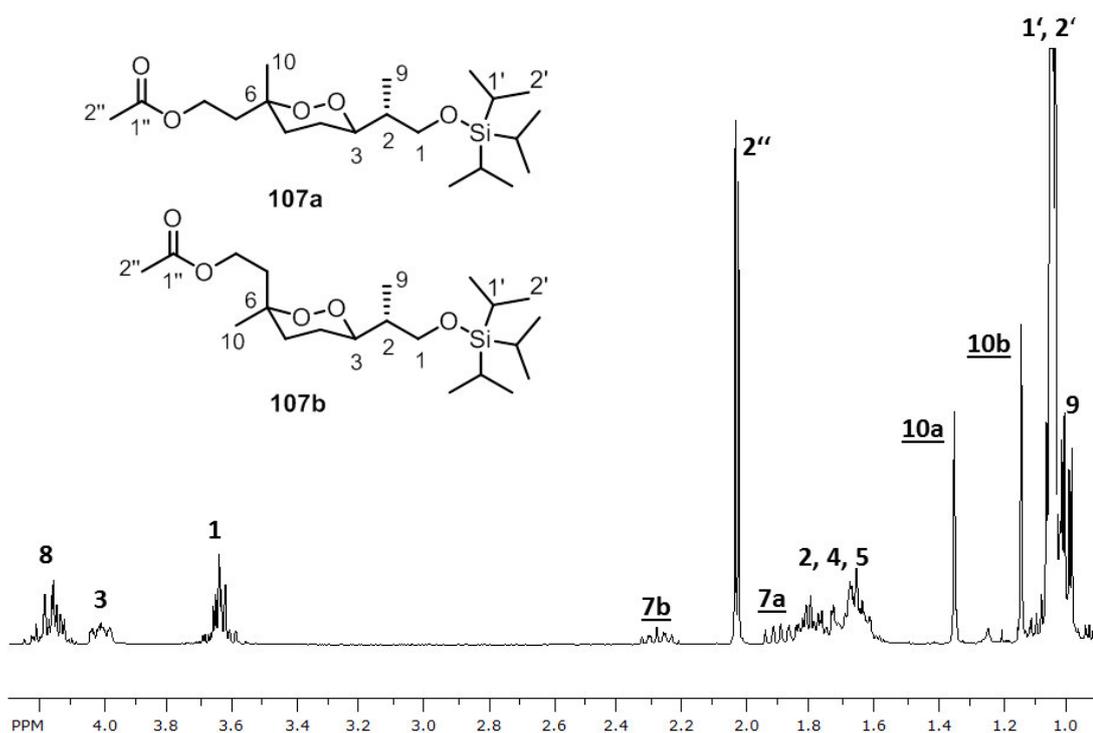


Abbildung 13: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum des Endoperoxidsbausteins **107**

Das Methin-Signal bei 4.01 ppm ist charakteristisch für H-3 von 2-(1,2-Dioxanyl)-propanolderivaten. Die Methylsignale für C-10 lassen sich dem Diastereomer mit axialer Methylgruppe (**107a**, δ [H-10_{ax}] = 1.35 ppm) und dem mit äquatorialer Methylgruppe (**107b**, δ [H-10_{äq}] = 1.14 ppm) zuordnen⁹³. Ausgehend von diesen Korrelationen lassen sich mit Hilfe von ^{13}C -, H,H-COSY-, HSQC- und HMBC-Spektren die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale der Positionen 5-8 und 10 dem Diastereomer mit axialer **107a** und äquatorialer Methylgruppe 10 **107b** zuordnen.

3. ENDOPEROXIDE

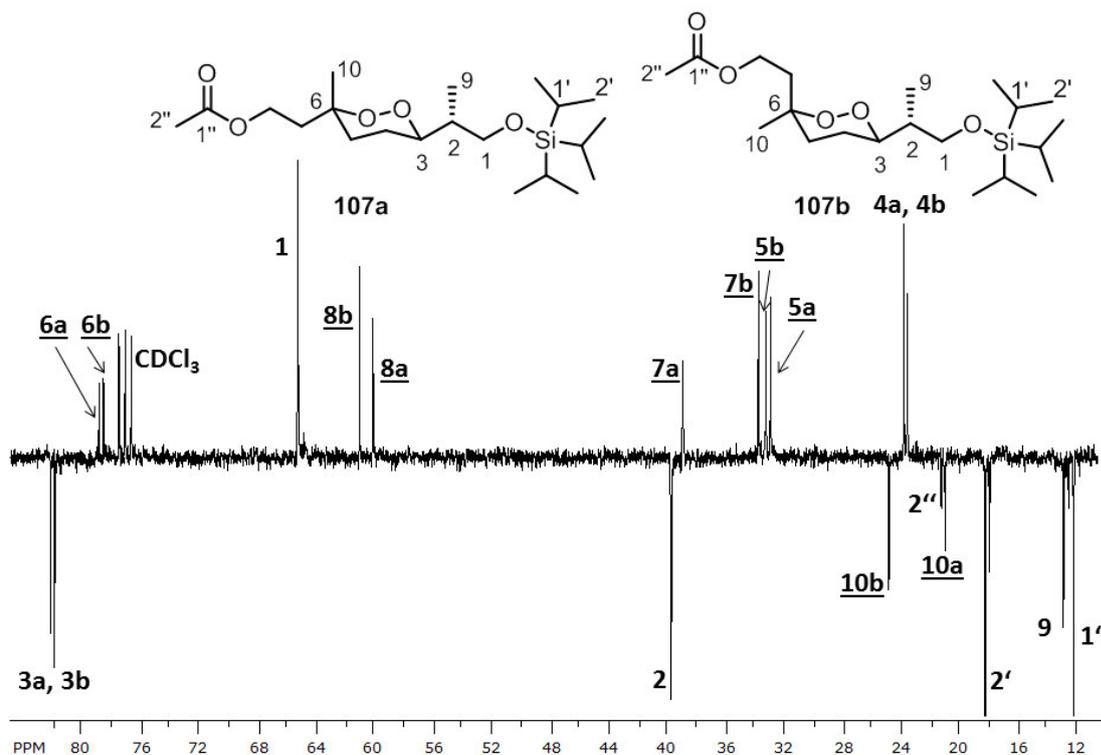
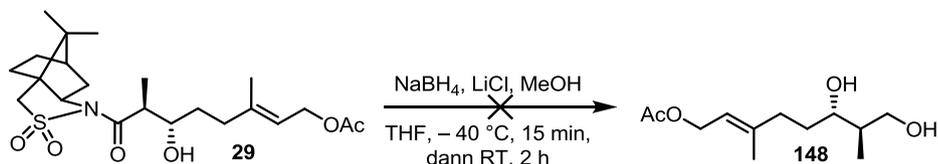


Abbildung 14: 75 MHz APT-¹³C-NMR-Spektrum des Endoperoxidbausteins **107**

Das ¹³C-APT-Spektrum (Abb. 14) zeigt die tertiären Endoperoxidsignale von Position 3 bei 82.0 bzw. 82.3 ppm und die quartären von Position 6 bei 78.6 und 79.0 ppm. Dies beweist, dass die Cyclisierung erfolgreich war und dabei die beiden C-6-epimeren Produkte bei der Reaktion gebildet wurden. Für die Methylgruppe 9 findet man nur Signale bei ca. 1.00 ppm im Protonen- und ca. 12.8 ppm im Kohlenstoffspektrum, was dafür spricht, dass durch doppelte WALDEN-Umkehr in Position 3 der TIPS-Ether **107** mit der benötigten (2*R*,3*R*)-Konfiguration erzeugt wurde. Die Identität des Produkts wurde weiterhin durch ESI-HRMS (*m/z* gefunden: 403,2867 [M+H]⁺, berechnet: 403,2874) nachgewiesen.

3.5.4 Synthese des Endoperoxids via OPPOLZER-Aldol

Das bereits aus der Synthese von Lilac Aldehyd bekannte Aldolprodukt (2*S*,3*S*)-**29** hat für den alternativen Zugang zum Endoperoxidbaustein die richtige Absolutkonfiguration in Position 2 und 3, um in das (2*R*,3*S*)-konfigurierte Diol **148** überführt zu werden.



Schema 62: Versuchte reduktive Abspaltung des OPPOLZER-Auxiliars

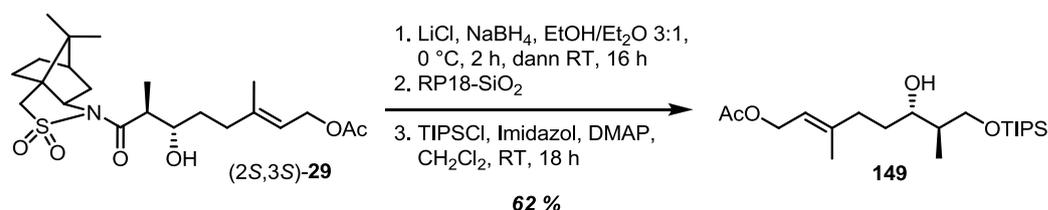
Die Reaktionsbedingungen zur Abspaltung des EVANS-Auxiliars ließen sich nicht auf die Entfernung des OPPOLZER-Auxiliars übertragen. Beim Versuch, die Reaktion analog durchzuführen, trat signifikante Reduktion der Acetatgruppe auf, so dass ein Gemisch aus Edukt, zwei verschiedenen Diolen und dem Triol erhalten wurde (Schema 62).

Erfolgreich war letztlich ein Vorgehen, bei dem die Reduktion in einem Ethanol/Ether-Gemisch anstatt in Methanol/THF durchgeführt wurde und die Reaktionstemperaturen erhöht wurden²⁸. Das Rohprodukt-NMR zeigte saubere Umsetzung zum gewünschten Diol und dem freien OPPOLZER-Sultam (Schema 63).

Das nächste Problem trat bei der Aufreinigung des Rohprodukts auf. Das OPPOLZER-Auxiliar ließ sich nicht vom Diol **148** abtrennen. Verantwortlich sind dafür vermutlich Borsäureester-Nebenprodukte, die während der Säulenchromatographie mit den Produkten aggregieren und eine Trennung unmöglich machen. Versuche, das Diol **148** in der Produktmischung selektiv in den TIPS-Ether zu überführen, lieferten maximal 20 % Ausbeute (über 2 Stufen) nach mehreren Tagen Reaktionszeit. Hierbei stören wahrscheinlich ebenfalls die oben erwähnten Verunreinigungen.

Zum Ziel führte letztlich ein Vorgehen, bei dem die Produktmischung über Umkehrphasen-Kieselgel (RP-18, 12 μm sphärische Partikel) chromatographiert wurde. Auf diese Weise ließen sich alle Verunreinigungen abtrennen. Es wurde eine Mischung aus Diol **148** und Auxiliar erhalten, die mit TIPSCl in Gegenwart von Imidazol und DMAP umgesetzt wurde, um schließlich den TIPS-Ether **149** in einer Ausbeute von 62 % über 2 Stufen zu erhalten (Schema 63).

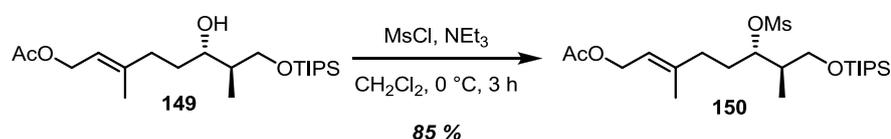
3. ENDOPEROXIDE



Schema 63: Darstellung des TIPS-Ethers **149**

Die Gesamtausbeute über diese beiden Stufen lag bei der Route über das EVANS-Auxiliar bei 84 % und fällt damit bei der neuen Route, bedingt durch die aufwendige Aufreinigung, deutlich geringer aus. Die Überlegung war, bei der Darstellung des Mesylats eine deutlich höhere Ausbeute als bei der des Bromids zu erzielen und die Ausbeuten für die Cyclisierung zumindest reproduzieren zu können.

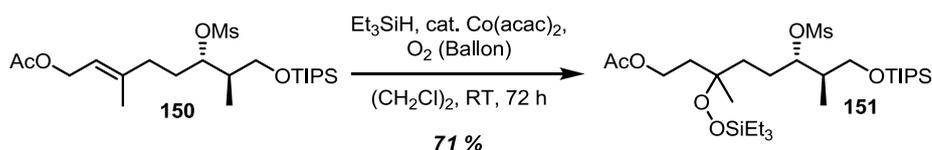
Der TIPS-Ether **149** wurde mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in CH₂Cl₂ in einer Ausbeute von 85 % ins Mesylat **150** überführt⁷³ (Schema 64).



Schema 64: Darstellung des Mesylats **150**

Die Ausbeute von 85 % für diese Reaktion liegt deutlich über derjenigen, die bei der Darstellung des Bromids erzielt wurde (35 %, s. Schema 55). Außerdem ließ sich das Mesylat viel einfacher reinigen, da keine Nebenprodukte abzutrennen waren.

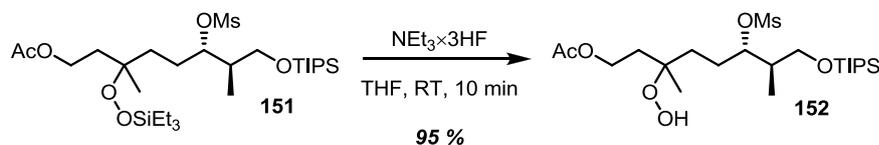
Die Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung im Mesylat **150** verlief ebenfalls sauber mit einer Ausbeute von 71 % (Schema 65). Hierbei kam erneut Co(acac)₂ als Katalysator zum Einsatz.



Schema 65: Hydroperoxysilylierung des Mesylats **150** zum Silylperoxid **151**

Ein Vergleich mit der Hydroperoxysilylierung des Bromids (Schema 57) zeigt, dass erneut eine höhere Ausbeute von 71 % im Vergleich zu 50 % erzielt wurde.

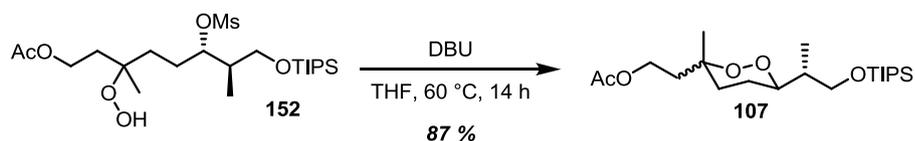
Der TES-Ether **151** wurde wie zuvor mit Triethylamintrihydrofluorid in THF⁹¹ umgesetzt, um das Hydroperoxid **152** in einer Ausbeute von 95 % zu erhalten (Schema 66).



Schema 66: Abspalten der TES-Gruppe von **151**

Dieses Hydroperoxid **152** mit Mesylatgruppe in Position 3 ist im Gegensatz zum entsprechenden Bromid **108** bei 0 °C zersetzungsfrei lagerbar.

Bei der Ringschlussreaktion kamen die am Bromid **108** optimierten Reaktionsbedingungen zum Einsatz. Das Hydroperoxid wurde mit einem Überschuss an DBU in THF auf Rückfluss erhitzt und lieferte das 1,2-Dioxan **107** in einer Ausbeute von 87 % (Schema 67).



Schema 67: Cyclisierung von **152** zum Endoperoxid-Baustein **107**

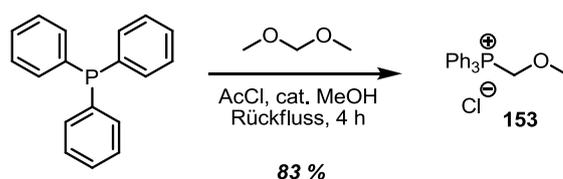
Die Ausbeute dieser Umsetzung lag noch einmal deutlich über der, die beim Bromid beobachtet wurde (52 % für die Entschützung und die Cyclisierung).

Ausgehend vom jeweiligen Aldolprodukt **128** (EVANS-Aldol) bzw. **29** (OPPOLZER-Aldol) konnte die Ausbeute des Endoperoxidbausteins **107** von 7,6 % über 6 Stufen auf 30,9 % über ebenfalls 6 Stufen erhöht werden. Die Variation der Abgangsgruppe hat also trotz neuer synthesechemischer Probleme die Gesamtausbeute mehr als vervierfacht.

Mit der erarbeiteten, robusten Synthesemethode konnte nun eine ausreichende Menge am 1,2-Dioxan **107** hergestellt werden, um mit der Synthese von Diacarnoxid C fortzufahren.

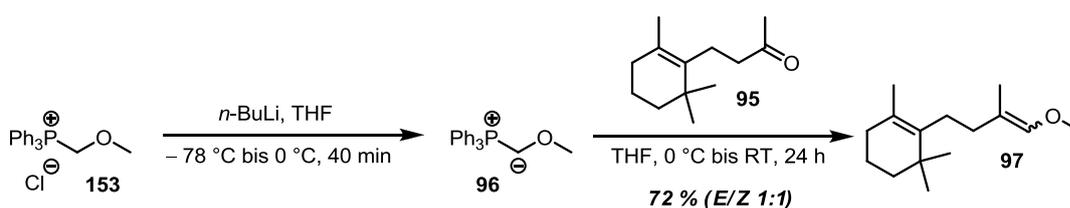
3.5.5 Synthese der Seitenkette von Diacarnoxid C

Die Synthese der Seitenkette von Diacarnoxid C sollte von Dihydro- β -ionon ausgehen, das zum entsprechenden Aldehyd homologisiert wurde. Dazu wurde Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**153**, LEVINES Reagenz⁹⁴) verwendet, dessen Darstellung in Schema 68 gezeigt ist⁹⁵. Die Ausbeute lag bei 83 % und damit im Bereich der Literaturausbeute von 77 %.



Schema 68: Darstellung von Methoxymethylphosphoniumchlorid **153**

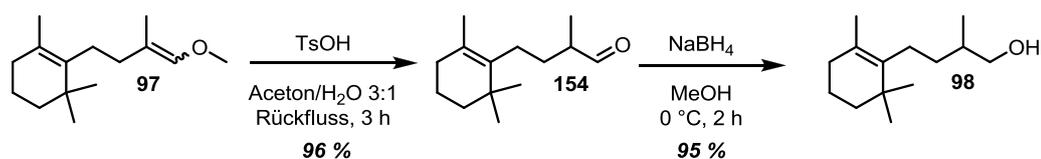
Das Phosphoniumsalz **153** wurde mit *n*-BuLi deprotoniert und das resultierende Ylid mit Dihydro- β -ionon in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt⁶³ (Schema 69). Die Reaktion verlief recht langsam, aber in einer guten Ausbeute von 72 %. Die Literaturausbeute von 91 bis 95 % wurde jedoch nie erreicht. Der Enolether **97** fiel als 1:1-Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere an. Diese lassen sich zwar chromatographisch einfach voneinander trennen, was aber in diesem Fall nicht nötig war, da im nächsten Schritt bei der Hydrolyse des Enolethers die Doppelbindungsgeometrie keine Rolle spielt.



Schema 69: Darstellung des Enolethers **97**

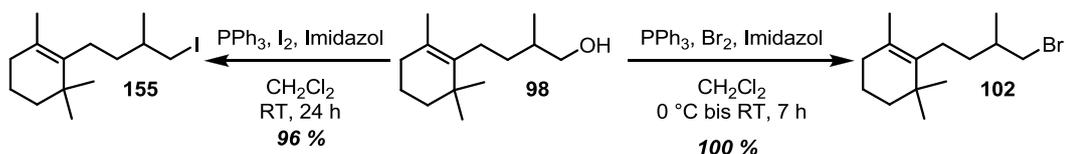
Der Enolether **97** wurde mit TsOH in Aceton/Wasser unter Methanolabspaltung zum Aldehyd **154** umgesetzt⁶³ (Schema 70). Die Reaktion verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 96 %, die sehr nahe an die Literaturausbeute von 100 % heranreicht. Unter den Reaktionsbedingungen wurde keine Aldolreaktion des gebildeten Aldehyds mit Aceton oder einem zweiten Molekül Aldehyd als Nebenreaktion gefunden. In MeCN als Lösungsmittel verläuft die Hydrolyse des Vinylethers zwar schon bei Raumtemperatur, allerdings tritt signifikante Zersetzung des Aldehyds durch

Kondensationsreaktionen auf. Reduktion der Carbonylgruppe mit NaBH₄ in MeOH lieferte den Alkohol **98** in einer sehr guten Ausbeute von 95 % (Schema 70).



Schema 70: Darstellung des Alkohols **98**

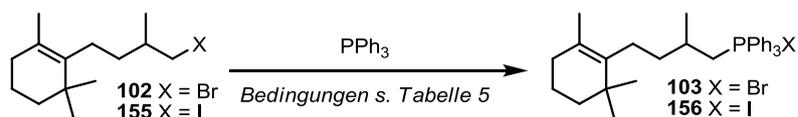
Die Bromierung des Alkohols **98** erfolgte mit Triphenylphosphin und Brom in Gegenwart von Imidazol als Base⁶⁵. Die Reaktion verlief quantitativ. Das entsprechende Iodid **155** wurde mit derselben Reaktion dargestellt. Die Umsetzung verlief auch hier annähernd quantitativ, wenn sie auch insgesamt etwas länger dauerte (Schema 71).



Schema 71: Darstellung des Bromids **102** und des Iodids **155**

Die Halogenide **102** (X = Br) und **155** (X = I) sollten in die entsprechenden Phosphoniumsalze überführt werden, um mittels WITTIG-Reaktion mit dem Peroxidbaustein verknüpft zu werden. Außerdem sollten sie in Cuprate überführt werden, um die C-C-Knüpfung durch nukleophile Substitution zu erreichen.

Für die Darstellung der Phosphoniumsalze wurde folgender generelle Ansatz verfolgt und unterschiedliche Reaktionsbedingungen untersucht (Schema 72, Tabelle 5).



Schema 72: Allgemeines Vorgehen zur Synthese des Phosphoniumsalzes **103** bzw. **156**

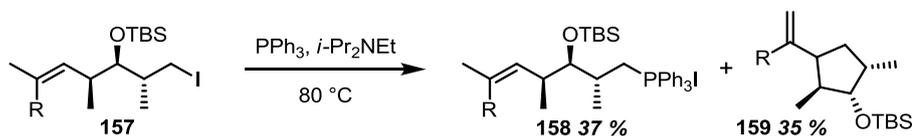
Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

3. ENDOPEROXIDE

Tabelle 5: Ergebnisse der versuchten Synthese des Phosphoniumsalzes **103** bzw. **156**

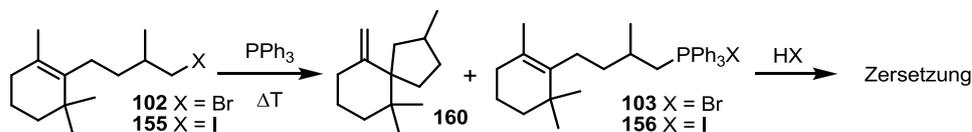
	<i>X</i>	Lösungsmittel	Additiv	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	Br	PhMe	-	135 °C	5 d	-
2	Br	PhMe/MeCN 3:1	-	80 °C	5 d	-
3	Br	-	-	80 °C	5 d	-
4	Br	PhMe	1 Äq. Bu ₄ NI	140 °C	2 d	-
5	Br	-	5 % Bu ₄ NI	135 °C	2 d	-
6	Br	PhMe	1 Äq. NaI	80 °C	5 d	-
7	I	PhMe/MeCN 3:1	-	80 °C	5 d	-
8	I	-	-	135 °C	2 d	-

Keiner der durchgeführten Versuche führte zum erwarteten Phosphoniumsalz. Eine erweiterte Literaturrecherche ergab, dass bei SMITHS Totalsynthese von (+)-Discodermolid⁹⁶ ein ähnliches Problem auftrat als Verbindung **157**, die einen 1,5-Abstand zwischen einem trisubstituierten Olefin und einem primären Alkyljodid aufweist, in ein Phosphoniumsalz überführt werden sollte (Schema 73).



Schema 73: Unerwartete Nebenreaktion bei der Phosphoniumsalzbildung aus **157**

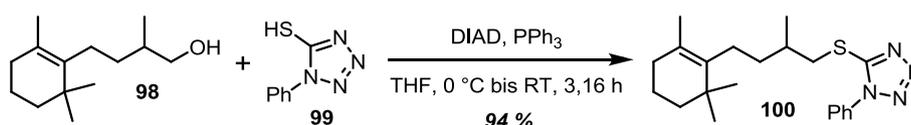
Derartige Verbindungen können unter den Bedingungen der Phosphoniumsalzbildung zur Cyclisierung unter Eliminierung von HI neigen, welches das parallel gebildete Phosphoniumsalz zerstört. Die Zugabe von Base kann diese Nebenreaktion nur teilweise unterdrücken. SMITH *et al.* konnten die Ausbeute an Phosphoniumsalz in Gegenwart von *i*-Pr₂NEt unter einem hohem Druck von 12,8 kbar auf 70 % erhöhen. Im vorliegenden Fall liegt ebenfalls der oben erwähnte 1,5-Abstand zwischen Olefin und Halogenid vor, so dass eine gleichartige Nebenreaktion abzulaufen scheint (Schema 74).



Schema 74: Nebenreaktionen und Zersetzung bei der Synthese von **103** bzw. **156**

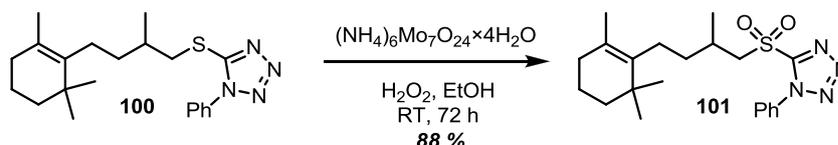
Da keine Möglichkeit bestand, unter ähnlich hohen Drücken wie SMITH *et al.* zu arbeiten, wurde die WITTIG-Reaktion als Möglichkeit zur Kupplung verworfen und stattdessen eine JULIA-KOCIENSKI-Reaktion als Alternative ins Auge gefasst.

Die Synthese des Sulfons für die JULIA-KOCIENSKI-Reaktion begann mit der Darstellung des Thioethers **100** (Schema 75). Der Alkohol **98** wurde mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (**99**) im Rahmen einer MITSUNOBU-Reaktion in Gegenwart von Triphenylphosphan und Diisopropylazodicarboxylat umgesetzt⁶⁴. Die Reaktion verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 94 %.



Schema 75: Synthese des Thioethers **100**

Der so erhaltene Thioether **100** wurde mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen von Ammoniumheptamolybdat (10 Mol-%)⁶⁴ mit einer Ausbeute von 88 % zum Sulfon **101** oxidiert (Schema 76). Eine Oxidation der Doppelbindung, die theoretisch als Nebenreaktion auftreten kann, wurde in diesem Fall bei mehrfacher Wiederholung der Reaktion nicht festgestellt.



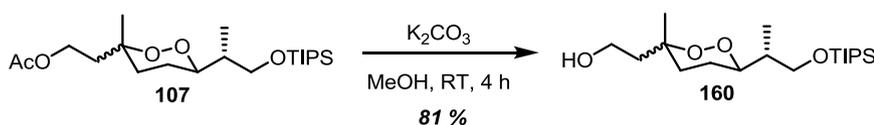
Schema 76: Oxidation des Thioethers **100** zum Sulfon **101**

Mit dem Sulfon **101** und den Halogeniden **102** und **155** konnte nun die Verknüpfung der beiden Fragmente zu einer Vorstufe von Diacarnoxid C untersucht werden.

3.5.6 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese

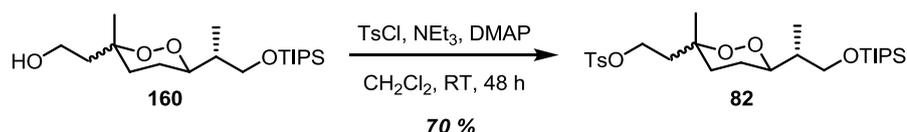
Bevor die Kupplung des Endoperoxidbausteins mit der Seitenkette realisiert werden konnte, musste zunächst die Acetat-Schutzgruppe abgespalten und die resultierende OH-Gruppe in eine für die Kupplung geeignete funktionelle Gruppe überführt werden. Die Acetatgruppe wurde durch Umesterung mit K_2CO_3 in MeOH mit einer Ausbeute von 81 % entfernt (Schema 77).

3. ENDOPEROXIDE



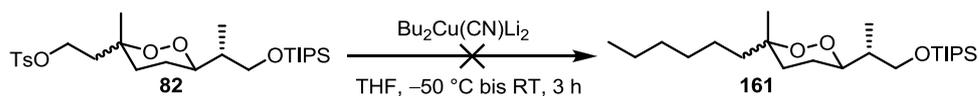
Schema 77: Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe

Im Anschluss daran sollte die Kupplung mit der Seitenkette durch die Reaktion eines Cuprats mit dem Tosylat des Peroxidbausteins untersucht werden. Das Tosylat **82** wurde ausgehend von **160** mit TsCl und Triethylamin in einer Ausbeute von 70 % dargestellt (Schema 78).



Schema 78: Darstellung des Tosylats **82** ausgehend vom Alkohol **160**

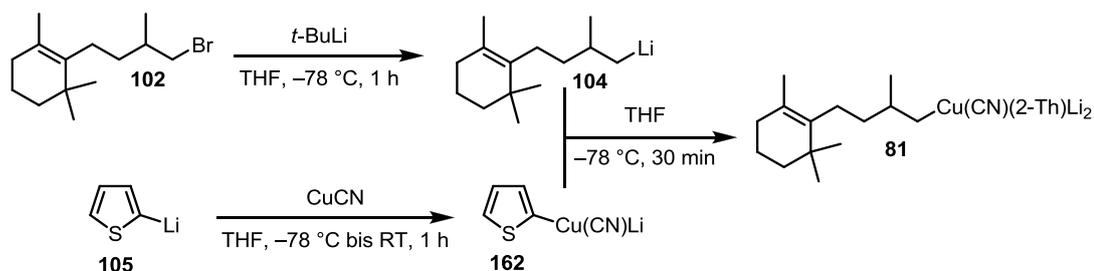
Ein erster Test zur Kupplung wurde mit dem präparativ einfach aus CuCN und 2 Äquivalenten *n*-BuLi zugänglichen Cyanocuprat $Bu_2Cu(CN)Li_2$ durchgeführt⁵⁴ (Schema 79).



Schema 79: Testansatz zur Kupplung des Peroxidfragments mit Dibutylcyanocuprat

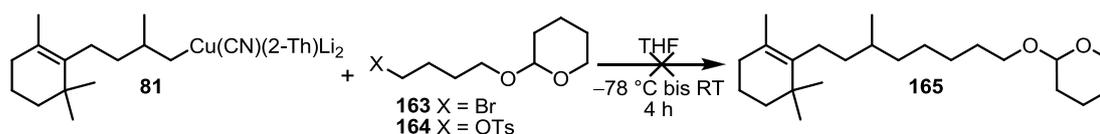
Leider wurde bei dieser Reaktion kein Umsatz beobachtet. Die Reaktion wurde bei -40 °C und -30 °C ohne Erfolg wiederholt. Zwei weitere Versuche unter Zugabe von Trimethylsilyliodid als Aktivierungsreagenz bei -30 °C und -5 °C verliefen ebenfalls erfolglos. Es wurden nur das Edukt und unbestimmte Zersetzungsprodukte isoliert.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Seitenkette in ein Cuprat überführen und mit Alkylbromiden und -tosylaten koppeln lässt. Um später weniger Material von der Seitenkettenvorstufe zu verbrauchen, wurde ein gemischtes Cyanocuprat mit einem 2-Thiophenyl-Liganden als *Dummy*-Ligand als Nucleophil ins Auge gefasst. Das Bromid **102** wurde mit *t*-BuLi lithiiert und mit dem Cyanocuprat **162**, das bei der Behandlung von CuCN mit 2-Thiophenyllithium (**105**) gebildet wird, zum gemischten Cyanocuprat höherer Ordnung **81** umgesetzt⁵⁴ (Schema 80).



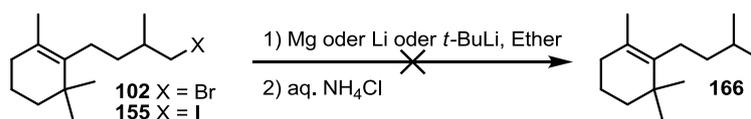
Schema 80: Synthese des gemischten Cyanocuprats höherer Ordnung **81**

Das Cyanocuprat **81** wurde mit dem Bromid **163** und dem Tosylat **164** in THF umgesetzt (Schema 81). Beide Reaktionen lieferten leider kein Substitutionsprodukt.



Schema 81: Versuchte Kupplung zwischen Cuprat **81** und Bromid **163** bzw. Tosylat **164**

Nach Aufarbeitung wurde per NMR-Spektroskopie festgestellt, dass das Kohlenstoffgerüst des Cupratfragments nicht mehr erhalten war, sondern Umlagerungen stattgefunden hatten. Vermutlich fand bei der Lithiierung oder Cuprierung eine ähnliche Nebenreaktion statt, wie in Schema 74 für die Phosphoniumsalzbildung beschrieben. Der Befund wird untermauert durch zusätzliche Versuche, die Halogenide der Seitenkette zu metallieren und durch wässrige Aufarbeitung ins Alkan **166** zu überführen (Schema 82). Hierbei wurde bei den Direktmetallierungen mit Mg und Li zunächst keine Umsetzung beobachtet, bei höheren Temperaturen Zersetzung. Der Li-Hal-Austausch mit *t*-BuLi bei tiefen Temperaturen führte ebenfalls nur zur Zersetzung der Seitenkette.



Schema 82: Versuchte Metallierung der Halogenide **102** (X = Br) bzw. **155** (X = I)

Nach diesen wenig befriedigenden Befunden wurde der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion der Vorzug gegeben. Dazu musste der Alkohol **160** zunächst mit DESS-MARTIN-Periodinan in den Aldehyd **167** überführt werden²⁹ (Schema 83).

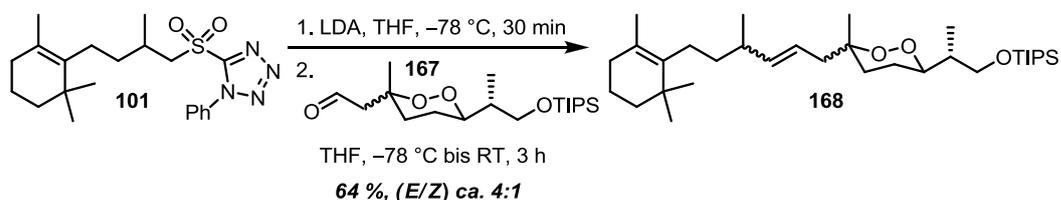
3. ENDOPEROXIDE



Schema 83: Darstellung des Aldehyds **167** durch DESS-MARTIN-Oxidation von **160**

Die Oxidation verlief in einer kurzen Reaktionszeit von 1 h mit einer Ausbeute von 85 %. Das Endoperoxid überstand die reduktive Aufarbeitung mit Na₂S₂O₃ unzersetzt.

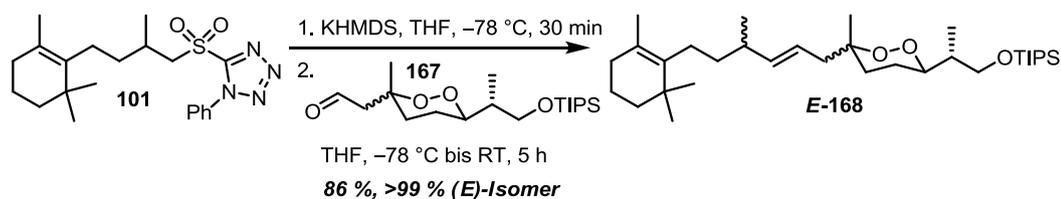
Die ersten Versuche zur JULIA-KOCIENSKI-Reaktion⁶⁴ zwischen dem Sulfon **101** und dem Aldehyd **167** wurden in THF bei tiefen Temperaturen und mit LDA als Base durchgeführt. Die Reaktion verlief unter Verwendung eines leichten Überschusses an Sulfon und Base (jeweils 1,3 Äquivalente) mit einer Ausbeute von 64 % und einer (*E/Z*)-Selektivität von 4:1 (Schema 84).



Schema 84: JULIA-KOCIENSKI-Reaktion zur Darstellung von **168**

Das Sulfon **101** wurde in diesem Fall prämetalliert und erst danach mit dem Aldehyd **167** umgesetzt, um eine Zersetzung des Aldehyds unter der Anwesenheit von freiem LDA zu vermeiden. Die (*E*)-Selektivität liegt bei der Verwendung von Lithium-Amidbasen und THF an ähnlichen Systemen in der Regel bei ca. 2:1, so dass die Reaktion in diesem Fall unerwartet selektiv verlief. Die Ausbeute ist in Anbetracht der empfindlichen Endoperoxidgruppe ebenfalls sehr gut. Dies stellt nach meinen Kenntnissen den ersten Fall einer JULIA-KOCIENSKI-Reaktion an einem Aldehyd dar, der in β -Position einen 1,2-Dioxanylrest trägt.

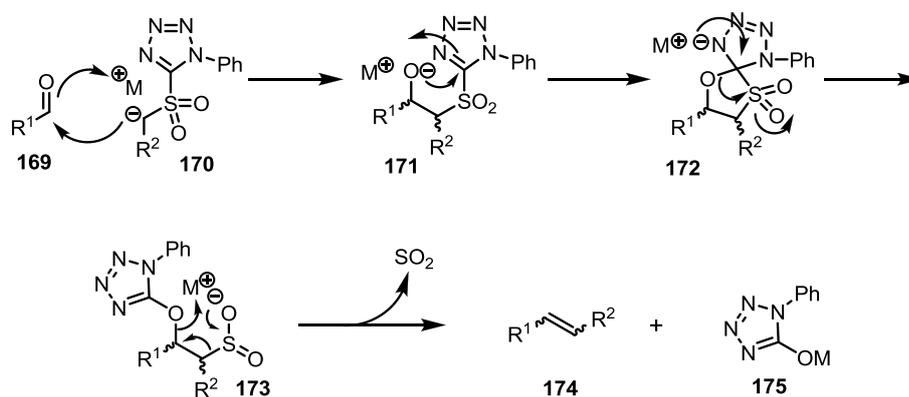
Die (*E*)-Selektivität von JULIA-KOCIENSKI-Reaktionen lässt sich im Allgemeinen durch die Verwendung von Kalium-Amidbasen und/oder DME als Lösungsmittel steigern. Als nächstes wurde die Kupplung von **101** mit **167** mit KHMDS als Base untersucht (Schema 85).



Schema 85: (*E*)-selektive JULIA-KOCIENSKI-Reaktion von Sulfon **101** mit Aldehyd **167**

Der Ansatz wurde zunächst unter Prämetallierungsbedingungen durchgeführt. Nach der Zugabe des Aldehyds **167** zur Sulfon-Lösung wurde per DC-Kontrolle festgestellt, dass noch nicht deprotoniertes Sulfon in der Mischung vorliegt. Daraufhin wurde der Ansatz unter BARBIER-Bedingungen fortgesetzt und so lange KHMDS nachdosiert, bis vollständiger Umsatz im DC zu erkennen war. Erstaunlich ist, dass unter diesen Bedingungen, bei denen freie Base im Reaktionsgemisch vorliegt, keine Zersetzung des Peroxids durch Umlagerungsreaktionen auftritt. Noch überraschender war die sehr gute Ausbeute von 86 %, die nach Aufarbeitung und Aufreinigung erzielt wurde. Die (*E*)-Selektivität war bei der Verwendung von KHMDS noch deutlich stärker ausgeprägt als bei LDA. Es konnten nur Spuren vom (*Z*)-Isomer gefunden werden.

Die Stereoselektivität der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion lässt sich mechanistisch erklären⁹⁷. Schema 86 zeigt den allgemeinen Reaktionsverlauf der Reaktion mit einem Tetrazolylrest als Heteroaromat.



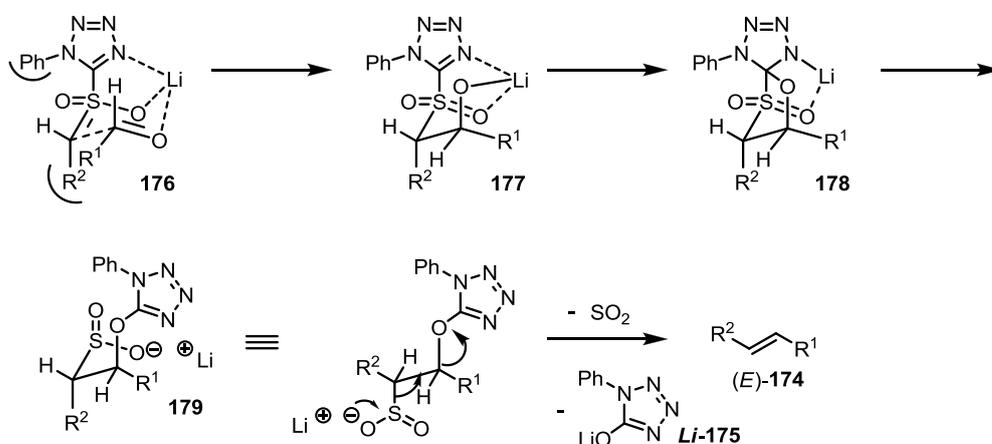
Schema 86: Allgemeiner Verlauf der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit Tetrazolyl-Sulfonen

Zunächst addiert das metallierte Sulfon **170** an den Aldehyd **169** unter Ausbildung eines α -Alkoxyulfonats **171**. Dieses ist im Gegensatz zur „klassischen“ JULIA-Reaktion instabil und reagiert vermutlich über das spirobicyclische Intermediat **172** unter Übertragung des Heteroaromaten auf die α -Alkoxygruppe zum Sulfinat **173**. Auf diese

3. ENDOPEROXIDE

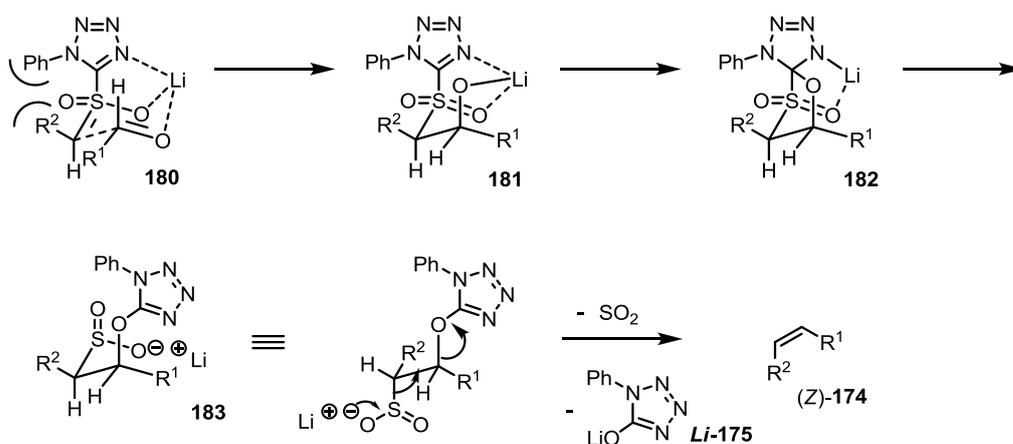
SMILES-Umlagerung folgt unter Eliminierung von SO_2 und dem Tetrazolat **175** die Ausbildung der Doppelbindung des Olefins **174**.

Bei der Verwendung von Lithium-Amidbasen werden sechsgliedrige Chelatübergangszustände durchlaufen. Der Übergangszustand, der zum bevorzugten (*E*)-Isomer führt, ist in Schema 87 gezeigt.



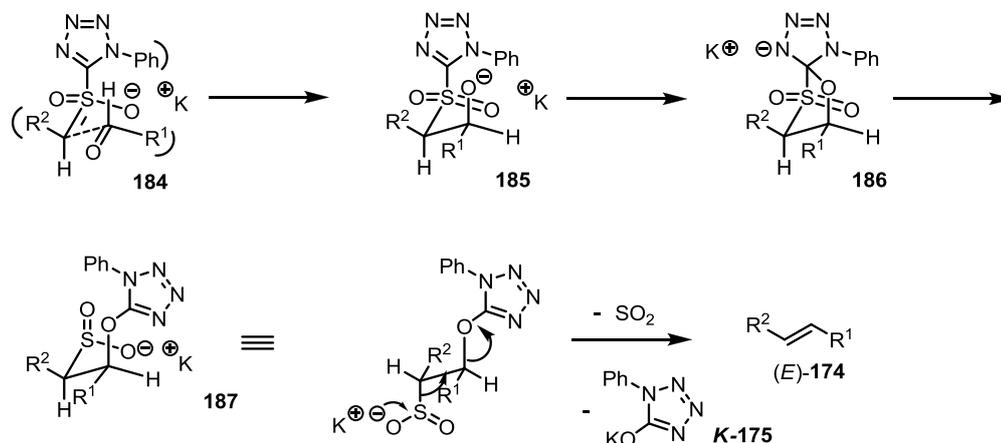
Schema 87: Bevorzugter (*E*)-selektiver Verlauf der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit Li-Basen

Hierbei ist R^2 axial orientiert, wodurch die sterische Wechselwirkung mit dem Phenylsubstituenten des Tetrazolylrests minimiert wird. Eliminierung aus der antiperiplanaren Konformation von **179** liefert das (*E*)-Isomer (*E*)-**174**. Äquatoriale Anordnung von R^2 führt zu größerer sterischer Abstoßung zwischen R^2 und dem Phenylrest. (Schema 88). Damit wird dieser sterische Verlauf ungünstiger und es wird weniger (*Z*)-Isomer gebildet.



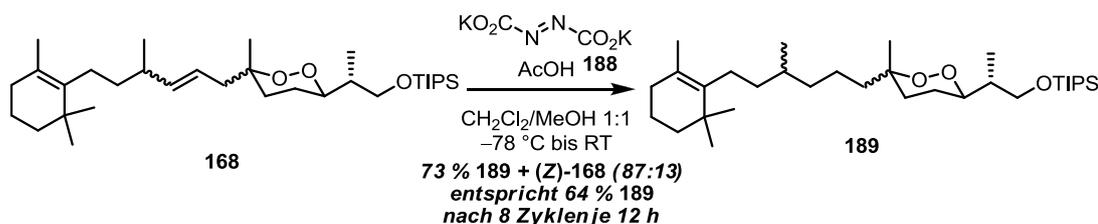
Schema 88: Bildung des (*Z*)-Isomers als Minderkomponente der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit Li-Basen

Bei Kalium-Amidbasen wird ein offener Übergangszustand **184** durchlaufen (Schema 89). Dabei kann die sterische Wechselwirkung zwischen dem Phenylrest und R¹ und R² minimiert werden, so dass fast ausschließlich das (*E*)-Isomer gebildet wird.



Schema 89: (*E*)-Selektive JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit Kalium-Amidbasen

Das bei der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion gebildete Olefin sollte in der Folge mit Diimid hydriert werden. Das Diimid wurde *in situ* aus Dikaliumazodicarboxylat⁹⁸ **188** mit Essigsäure erzeugt⁹⁹ (Schema 90). Die Reaktion wurde zunächst an der 4:1 Mischung der Doppelbindungsisomere untersucht.



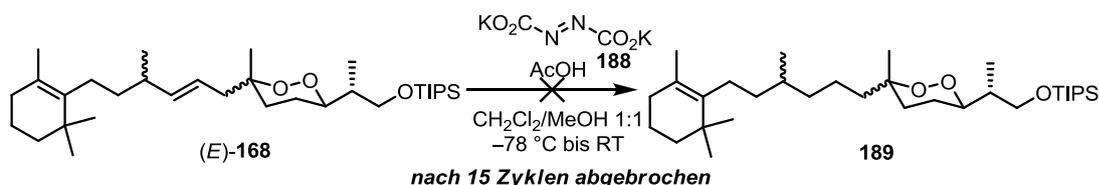
Schema 90: Hydrierung der Doppelbindung von **168** mit Diimid

Nach mehreren Versuchen wurde festgestellt, dass dazu am besten frisch präpariertes Azodicarboxylat im großen Überschuss (5-20 Äquivalente) in einer CH₂Cl₂/MeOH-Mischung in Gegenwart des Substrats bei tiefen Temperaturen über mehrere Stunden mit Essigsäure versetzt wird. Unter diesen Bedingungen wird pro Umsetzung nur ein kleiner Teil des Substrats **168** hydriert, so dass nach jedem Zyklus das Rohprodukt aufgearbeitet und erneut obigen Bedingungen unterworfen werden musste. Nach 8 Reaktionszyklen stagnierte der Umsatz komplett, so dass die Untersuchung an dieser Stelle abgebrochen wurde. Nach Aufreinigung des Reaktionsgemisches wurde eine untrennbare Mischung aus Ausgangsmaterial **168** und Hydrierungsprodukt **189** erhalten.

3. ENDOPEROXIDE

Bei einer NMR-spektroskopischen Untersuchung konnte ermittelt werden, dass es sich beim restlichen Edukt fast ausschließlich um das (*Z*)-Olefin (*Z*)-**168** handelt, das als Minderkomponente der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion gebildet wurde. Die schnellere Hydrierung des (*E*)-Isomers, die in der Literatur beschrieben ist¹⁰⁰, scheint hier also in einem so großen Maße zu greifen, dass nach der Hydrierung der Hauptkomponente das restliche (*Z*)-Isomer kaum noch reagiert und in einer realistischen Anzahl von Reaktionszyklen nicht hydriert wird.

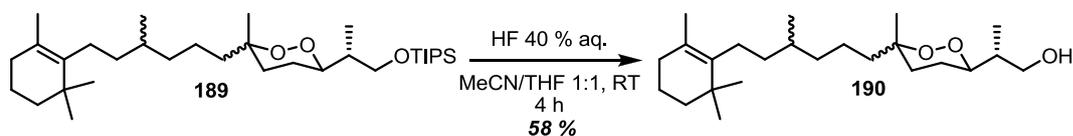
Dieses Problem sollte sich unter Verwendung des reinen (*E*)-Isomers von (*E*)-**168** lösen lassen. Darum wurde versucht, diese Verbindung unter obigen Bedingungen zu reduzieren, leider ohne Erfolg (Schema 91).



Schema 91: Versuchte Hydrierung des (*E*)-Isomers von **168** mit Diimid

Die Reduktion stagnierte hier bereits nach wenigen Zyklen bei ca. 50 % Umsatz, der sich nach 15 Zyklen nicht deutlich verbesserte. Vermutlich ließ sich das Kaliumsalz der Azodicarbonsäure nicht mehr in der erforderlichen Reinheit darstellen, so dass die Diimidbildung erschwert wurde. Außerdem tritt bei der Aufarbeitung nach jedem Hydrierungsschritt ein Verlust an Material auf, der bei so vielen aufeinanderfolgenden Zyklen signifikant wird. Aus diesem Grund wurde die Reduktion des (*E*)-Isomers verworfen und die Synthese mit dem mit (*Z*)-Olefin verunreinigten Produkt fortgesetzt, in der Hoffnung, am Ende der Synthese durch präparative HPLC den Naturstoff aufzureinigen zu können.

Der TIPS-Ether **189** wurde mit 5 % HF in einer MeCN/THF-Mischung⁷² umgesetzt (Schema 92). Die Reaktion dauerte für eine Entschützung mit wässrigem HF relativ lange und lieferte eine Ausbeute von 58 %.



Schema 92: Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe aus **189**

An dieser Stelle wurden die NMR-Daten des synthetisierten Endoperoxids **190** mit denen von Diacarnoxid C (**4**)⁴ verglichen (Abb. 15, Tabelle 6).

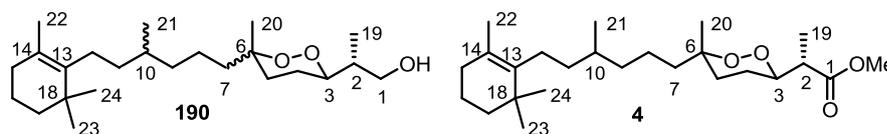


Abbildung 15: Endoperoxid-Alkohol **190** und Diacarnoxid C (**4**)

Tabelle 6: NMR-Daten vom Endoperoxid-Alkohol **190** und Diacarnoxid C (**4**) in CDCl₃

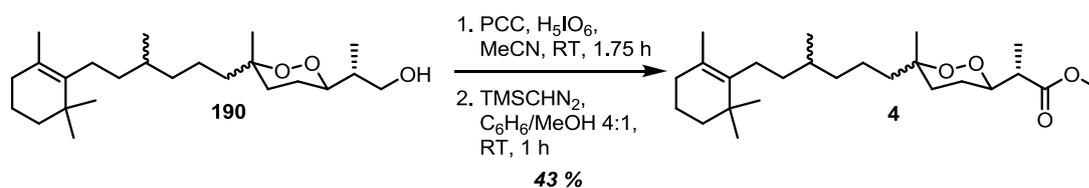
Proton	190	4	Kohlenstoff	190	4
1	3.67 m, 3.58 m	-	1	65.4	174.2
2	1.82 m	2.54 m	2	39.3	42.7
3	4.10 m	4.22 m	3	82.9	81.3
4	1.67 m	1.64 m	4	22.9	22.9
5	1.65 m	1.60 m	5	32.9	33.0
6	-	-	6	80.4	80.5
7	1.56 m	1.60 m	7	41.1	39.2
8	1.38 m	1.40 m	8	21.3	21.8
9	1.23 m	1.23 m	9	37.5	37.5
10	1.34 m	1.35 m	10	34.0	36.6
11	1.25 m	1.26 m	11	32.1	33.2
12	1.98 m	2.06 m	12	26.5	27.6
13	-	-	13	137.8	136.9
14	-	-	14	126.5	127.3
15	1.89 m	1.89 m	15	32.9	31.8
16	1.53 m	1.64 m	16	19.7	19.9
17	1.39 m	1.48 m	17	40.0	40.1
18	-	-	18	35.1	34.9
19	0.99 d (6.6)	1.25 d (6.6)	19	11.8	12.9
20	1.33 s (ax.) 1.08 s (äq.)	1.25 s	20	20.3 (ax.) 24.5 (äq.)	21.0
21	0.84 d (6.6)	0.77 d (6.6)	21	19.7	18.5
22	1.55 s	1.60 s	22	20.0	19.7
23	0.97 s	1.00 s	23	28.8	28.7
24	0.97 s	0.97 s	24	28.8	28.8
OMe	-	3.67 s	OMe	-	51.8

Ein Vergleich der NMR-Daten zeigt, dass das Kohlenstoffgerüst von **190** dem von Diacarnoxid C (**4**) entspricht. Abweichungen in den chemischen Verschiebungen finden

3. ENDOPEROXIDE

sich vor allem in den Positionen 1 bis 3, was durch das Fehlen des Esters in Position 1 in **190** zu erklären ist. Die synthetisierte Verbindung **190** liegt als Diastereomerengemisch vor. Am deutlichsten ersichtlich ist dies an dem ^1H - und ^{13}C -NMR-Signal der Methylgruppe 20. Die Signale für das Diastereomer mit axialer Methylgruppe 20 von **190** stimmen gut mit denen für Diacarnoxid C (**4**) überein, bei dem diese Methylgruppe ebenfalls axial orientiert ist. Zusätzlich findet sich in der synthetisierten Verbindung **190** auch das Signal der entsprechenden äquatorialen Methylgruppe im Verhältnis zur axialen von 1:1. Der deutliche Unterschied in den chemischen Verschiebungen zwischen axial und äquatorial orientierten Methylgruppen in 1,2-Dioxanen ist in der Literatur bekannt⁹³ und geeignet, die δ -Werte in der Umgebung dieses Stereozentrums eindeutig jeweils dem axialen oder äquatorialen Diastereomer zuzuordnen. Entsprechend den NMR-Daten und dem HRMS der synthetisierten Verbindung **190** wurde das Kohlenstoffgerüst von Diacarnoxid C (**4**) erfolgreich aufgebaut und sollte nun endgültig in den Naturstoff überführt werden.

Der Alkohol **190** sollte in einer 2-Stufen-Sequenz in Diacarnoxid C (**4**) umgewandelt werden. Zunächst wurde der Alkohol mit katalytischen Mengen PCC und Periodsäure als Co-Oxidans in MeCN zur Säure oxidiert¹⁰¹ (Schema 93). Nach einer DC-Kontrolle, die vollständigen Umsatz zeigte, wurde der Ansatz aufgearbeitet und der Methylester mit Trimethylsilyldiazomethan in einer Benzol/Methanol-Mischung dargestellt¹⁰².



Schema 93: Synthese von Diacarnoxid C (**4**) aus Alkohol **190**

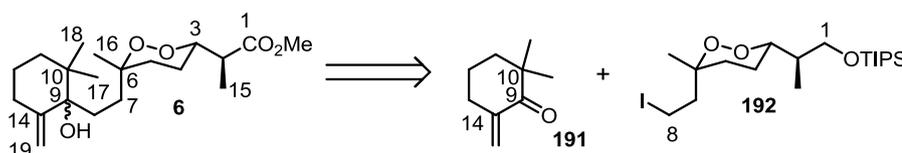
Das Rohprodukt wurde im Mikromaßstab an Kieselgel chromatographiert und 7,4 mg vom Endoperoxid **4** erhalten. Für die abschließenden beiden Reaktionen wurden nur 16 mg vom Alkohol **190** eingesetzt. Aus diesem Grund ist die Angabe der Ausbeute mit einem größeren Fehler behaftet. Da es sich um eine Mischung von 4 Diastereomeren des Endoperoxids **4** und 4 Diastereomeren des Endoperoxids mit (*Z*)-Doppelbindung in Position 8,9 handelte, war die Auswertung der NMR-Daten entsprechend aufwendig. Die Signale bei 3.69 ppm (s, 3H) im ^1H - und 52.0 ppm im ^{13}C -Spektrum entsprechen der Methoxygruppe und das ^{13}C -Signal bei 174.5 ppm der Carbonylgruppe vom Methylester in Diacarnoxid C (**4**). Das ^1H - und ^{13}C -Signal für die Methingruppe in

Position 2 wird bei 2.43 ppm und 42.9 ppm beobachtet, was mit den Verschiebungen von Diacarnoxid C (2.54 ppm und 42.7 ppm) übereinstimmt. Für das sekundäre Peroxid in Position 3 werden Signale bei 4.12 ppm und 81.2 ppm und das tertiäre in Position 6 bei 80.4 ppm gefunden. Aus den NMR-Daten und dem HRMS von **4** ist ersichtlich, dass die Reaktion erfolgreich war und Diacarnoxid C (**4**) dargestellt werden konnte. Eine erneute Synthese der Verbindung zur Herstellung größerer Mengen konnte nicht realisiert werden. Dennoch wurde gezeigt, dass die erarbeitete Synthesestrategie zur Darstellung mariner Endoperoxide sehr gut geeignet ist.

3.6 Untersuchungen zur Synthese von Aikupikoxid B

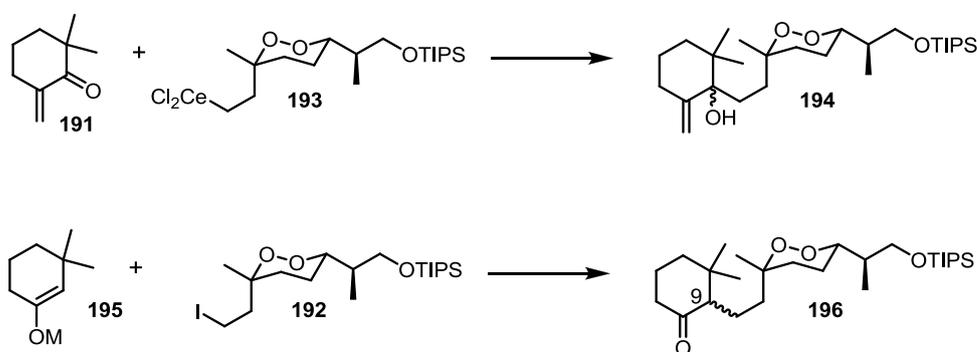
3.6.1 Syntheseplanung für Aikupikoxid B

Die retrosynthetische Analyse von Aikupikoxid B (**6**) soll mit der Spaltung der C-C-Bindung zwischen C-8 und C-9 beginnen (Schema 94). Dabei werden zwei etwa gleich große Bausteine **191** (Cyclohexanon-Teil, C-9 bis C-14) und **192** (Peroxid-Teil, C-1 bis C-8) erhalten.



Schema 94: Retrosynthetische Analyse von Aikupikoxid B (**6**)

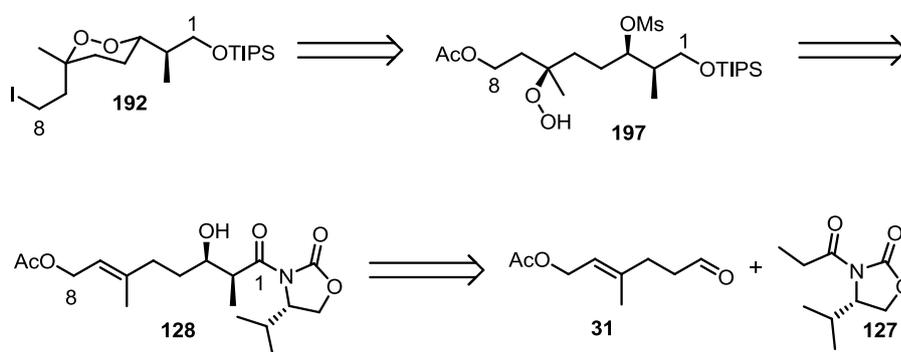
Die Verknüpfung des Peroxid-Fragments **192** mit dem Cyclohexanon-Fragment **191** kann in Syntheserichtung dann grundsätzlich über zwei Wege erfolgen. Der metallierte Peroxidbaustein **193** kann als nukleophiler Reaktionspartner unter 1,2-Addition mit dem Keton **191** verknüpft werden (Schema 95). Zur Unterdrückung der konkurrierenden 1,4-Addition bietet sich die Verwendung des entsprechenden Cer-Organyls an, das aus dem Iodid **192** zugänglich ist¹⁰³. Alternativ können die entsprechend umgepolten Reagenzien verwendet und die Kupplung über die Alkylierung des Enolats **195** mit dem Iodid **192** und anschließender Oxidation an C-9 realisiert werden¹⁰⁴.



Schema 95: Mögliche Kupplung der Fragmente

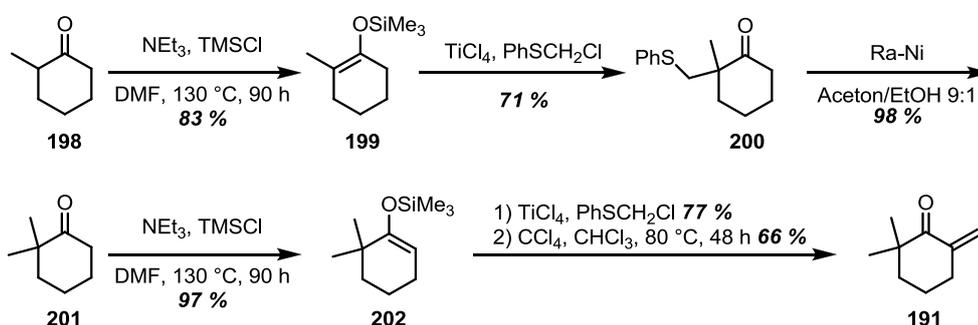
Das Peroxid-Fragment **192** lässt sich auf das Hydroperoxid **197** zurückführen, das durch basenvermittelte Cyclisierung unter Substitution des Mesylats an C-3 und Umwandlung des Acetats an C-8 über das entsprechende Tosylat ins Iodid überführt

wird¹⁰⁵ (Schema 96). Das Hydroperoxid wird durch die Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung zwischen C-6 und C-7 in **128** eingeführt. Die 1,3-Diol-Funktionalität stammt aus der reduktiven Abspaltung des chiralen Auxiliars einer EVANS-Aldoladdition⁶⁷ zwischen dem Propionyl-Oxazolidinon **127** und dem Aldehyd **31**, der bei der Ozonolyse von Geranylacetat erhalten wird.



Schema 96: Retrosynthese des Peroxidbausteins **192**

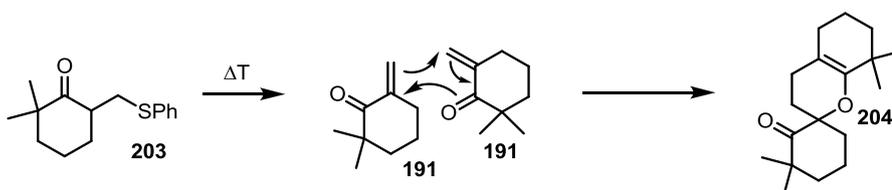
Eine Synthese des Ketons **191** ist in der Literatur beschrieben¹⁰⁶. Der Silylenolether **199** von 2-Methylcyclohexanon (**198**) wird mit Thiophenylmethylchlorid alkyliert und das Produkt **200** mit RANEY-Nickel entschwefelt (Schema 97). Das so erhaltene 2,2-Dimethylcyclohexanon (**201**) wird erneut in einen Silylenolether **202** überführt und abermals mit Thiophenylmethylchlorid alkyliert. Thermische Eliminierung des Thioethers liefert das gewünschte 2,2-Dimethyl-6-methylen-cyclohexanon (**191**).



Schema 97: Literatursynthese des Ketons **191**

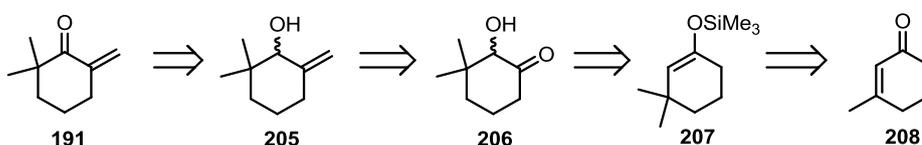
Die Verbindung **191** ist nicht stabil und neigt zu Dimerisierung über eine Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion, die selbst bei tiefen Temperaturen in großem Umfang auftritt^{107,108} (Schema 98).

3. ENDOPEROXIDE



Schema 98: Dimerisierung von **191** zu **204**

Der Thioether **203** stellt zwar eine Lagerform für die instabile Verbindung **191** dar, die bei Bedarf freigesetzt werden kann. Die Synthese von **191** ist allerdings recht zeitaufwendig, da die einzelnen Umsetzungen jeweils mehrere Tage in Anspruch nehmen. Die thermische Eliminierung des Thioethers findet ebenfalls unter Bedingungen statt, die die Dimerisierung von **191** begünstigen. Aus diesen Gründen und um Flexibilität in den Kupplungsschritt zu implementieren, wurde eine eigene Synthesestrategie für den Cyclohexanon-Fragment von Aikupikoxid B entworfen.

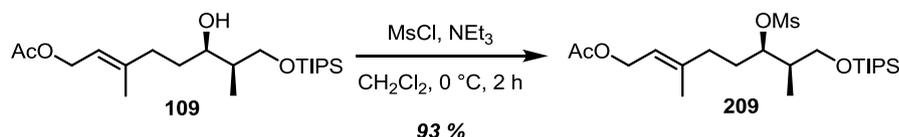


Schema 99: Retrosynthese für das Cyclohexanon-Fragment **191**

Als Lagerform des instabilen Ketons **191** soll der Alkohol **205** dienen, aus dem durch DESS-MARTIN-Periodinan- oder SWERN-Oxidation **191** erzeugt wird¹⁰⁹ (Schema 99). Die *exo*-Methyleneinheit in **191** soll durch eine WITTIG-Reaktion am α -Hydroxyketon **206** erzeugt werden, welches wiederum aus dem literaturbekanntem¹¹⁰ Silylenolether **207** mittels RUBOTTOM-Oxidation¹¹¹ erzeugt werden soll. Der Enolether **207** selbst wird durch eine KHARASCH-1,4-Addition von MeMgBr an **208** erzeugt. Diese Syntheseroute sollte deutlich schneller ans Ziel führen als die Synthese via Thioether. Der Enolether **207** kann alternativ in das entsprechende Li-Enolat überführt werden und als nukleophiler Kupplungspartner bei der Vereinigung beider Fragmente von Aikupikoxid B dienen, was die Flexibilität bei diesem Schritt erhöht.

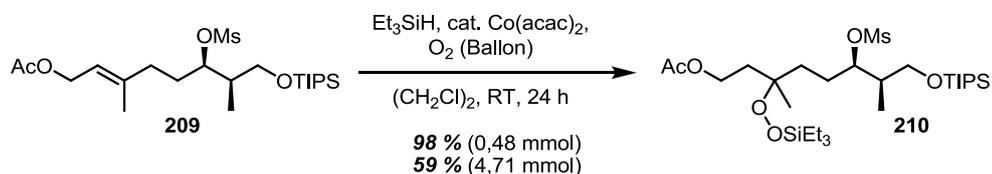
3.6.2 Synthese des Endoperoxids von Aikupikoxid B

Die Synthese von Aikupikoxid B (**6**) begann mit der Mesylierung der bereits zuvor in der Synthese von Diacarnoxid C synthetisierten Verbindung **109** an der OH-Gruppe in 3-Position⁷³ (Schema 100). Die Reaktion verlief unter Standardbedingungen in einer sehr guten Ausbeute von 93 %.



Schema 100: Darstellung des Mesylats **209**

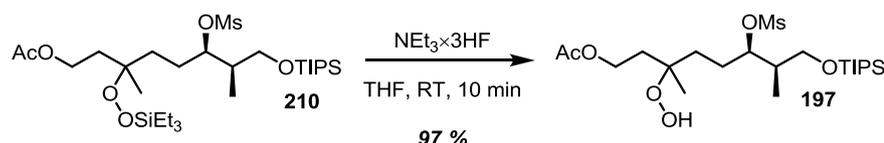
Die ISAYAMA-MUKAIYAMA-Hydroperoxysilylierung des Mesylats **209** wurde mit $\text{Co}(\text{acac})_2$ als Katalysator durchgeführt⁵¹ (Schema 101). Im kleineren Maßstab (0,48 mmol) verlief die Reaktion mit 10 Mol-% Katalysator und 2,0 Äquivalenten Triethylsilan innerhalb von 24 h annähernd quantitativ. Bei der 10-fachen Ansatzgröße (4,71 mmol) verlief die Reaktion deutlich weniger glatt. Nach 16 h waren bereits größere Mengen des Katalysators ausgefallen, so dass zusätzliches $\text{Co}(\text{acac})_2$ (5 mol-%) und Triethylsilan (1,0 Äquivalent) zugegeben wurde. Trotzdem stagnierte der Umsatz, so dass letztlich nur 59 % des Silylperoxids **210** isoliert werden konnten.



Schema 101: Hydroperoxysilylierung von **209** zu **210**

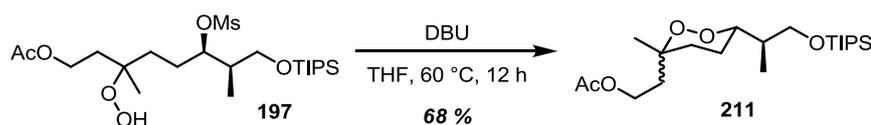
Der tertiäre Triethylsilylperoxyether in **210** ließ sich selektiv in Gegenwart der primären Triisopropylsilyloxy-Gruppe unter Verwendung von Triethylamintrihydrofluorid in THF abspalten⁹¹ (Schema 102). Die Entschützung verlief bei einer Reaktionszeit von 10 min annähernd quantitativ.

3. ENDOPEROXIDE



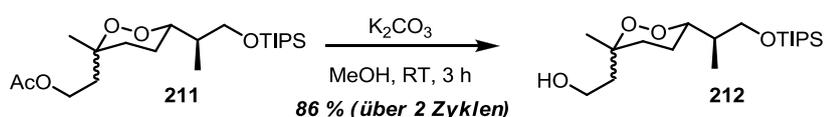
Schema 102: Entschützung von **210**

Das Hydroperoxid **197** wurde zusammen mit einem großen Überschuss an DBU (3,0 Äquivalente) für 12 h in THF bei 60 °C erhitzt, um die Cyclisierung zum Endoperoxid **211** auszulösen (Schema 103). Das gewünschte Produkt wurde mit einer guten Ausbeute von 68 % erhalten.



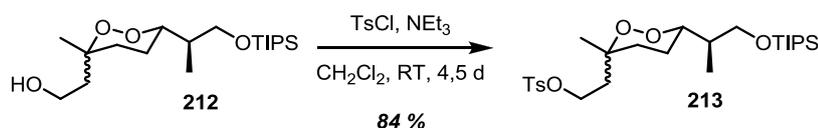
Schema 103: Cyclisierung des Hydroperoxids **197** zum Endoperoxid **211**

Die Acetat-Schutzgruppe wurde durch Umesterung zu Methylacetat in Methanol mit 10 Mol-% K₂CO₃ entfernt (Schema 104). Nach 3 h stagnierte die Reaktion, weshalb das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial einem zweiten Reaktionszyklus unter denselben Bedingungen unterworfen wurde. Die Gesamtausbeute für den Alkohol **212** betrug so 86 %.



Schema 104: Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe aus **211**

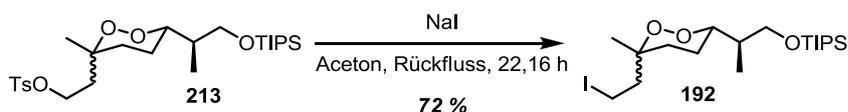
Zur Tosylierung¹⁰⁵ des Alkohols **212** wurde dieser mit einem Überschuss TsCl und NEt₃ (je 2,4 Äquivalente) für 4,5 Tage gerührt (Schema 105). Die Reaktion verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 84 %, ohne dass Zersetzungsprodukte auftraten.



Schema 105: Tosylierung von **212**

Eine klassische FINKELSTEIN-Reaktion von **213** mit NaI in siedendem Aceton¹⁰⁵ lieferte das Iodid **192** in guter Ausbeute (72 %) (Schema 106). Das Peroxid **192** überstand die

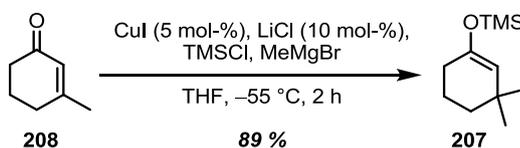
Reaktionsbedingungen und die anschließende reduktive Aufarbeitung ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) zur Entfernung gelblich-brauner Iod-Verunreinigungen zersetzungsfrei.



Schema 106: Darstellung des Iodids **192**

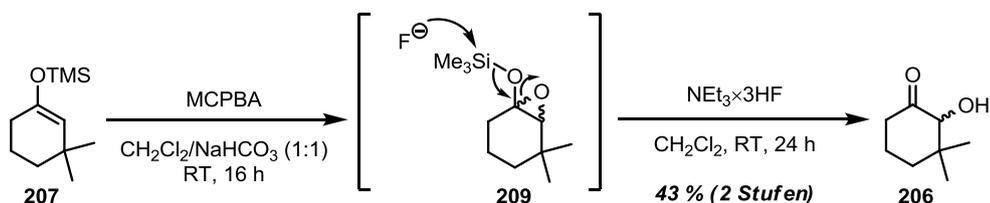
3.6.3 Synthese der Seitenkette von Aikupikoxid B

Die Synthese des Seitenketten-Fragments für Aikupikoxid B (**6**) begann mit der Cuprat-katalysierten KHARASCH-1,4-Addition von MeMgBr an das Enon **208** in Gegenwart von TMSCl ¹¹⁰ (Schema 107). Der Silylenolether **207** wurde in einer sehr guten Ausbeute von 89 % erhalten.



Schema 107: 1,4-Addition von MeMgBr an **208** und Synthese des Silylenolethers **207**

Verbindung **207** wurde nun einer RUBOTTOM-Oxidation mit MCPBA ¹¹² und anschließender fluorolytischer Desilylierung mit Triethylamintrihydrofluorid unterworfen (Schema 108). Die Ausbeute dieser 2-Stufen-Sequenz lag bei akzeptablen 43 %.

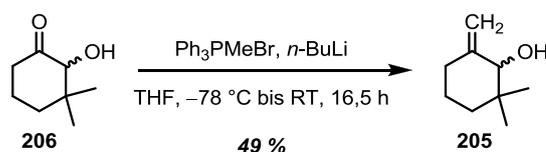


Schema 108: Synthese des α -Hydroxyketons **206**

Das α -Hydroxyketon **206** wurde in einer WITTIG-Reaktion mit dem Phosphoniumylid von Methyltriphenylphosphoniumbromid umgesetzt (Schema 109). Das WITTIG-Reagenz wurde dabei im Überschuss (2,2 Äquivalente) eingesetzt, da ein Äquivalent durch die OH-Gruppe des Substrats reprotoniert und dem weiteren Reaktionsverlauf entzogen wird. Die Ausbeute am Allylalkohol **205** belief sich auf 49 %. Diese

3. ENDOPEROXIDE

Verbindung neigt bei Raumtemperatur zur Zersetzung, ließ sich aber bei 0 °C mehrere Monate unzersetzt lagern.

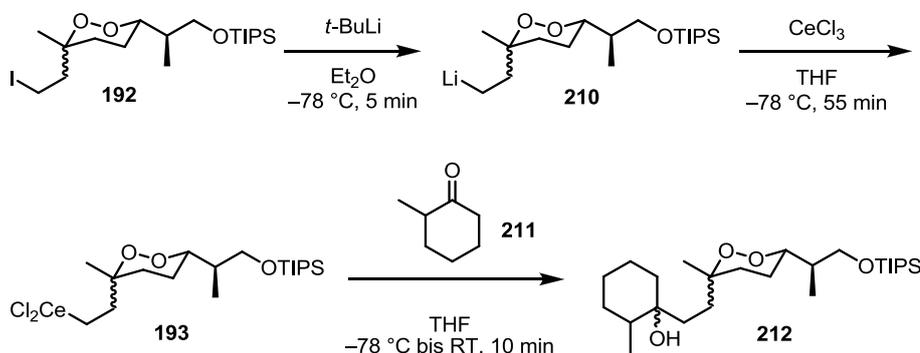


Schema 109: WITTIG Reaktion zur Darstellung des *exo*-Methylenallylalkohols **205**

Im Anschluss an die Synthesen der Fragmente von Aikupikoxid B wurden unterschiedliche Herangehensweisen an die Kupplung untersucht.

3.6.4 Untersuchungen zur Kupplung der Fragmente

Schema 110 zeigt die erste Voruntersuchung zur Kupplung der beiden Fragmente. Dabei sollten zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchs (1 und 5 min nach *t*-BuLi-Zugabe, 10, 30 und 60 min nach CeCl_3 -Zugabe) Proben genommen, mit H_2O behandelt und per NMR-Spektroskopie der Reaktionsverlauf anhand des Verhältnisses von Iodid zu Alkan verfolgt werden. Am Ende des Experiments sollte das restliche Metallorganyl mit 2-Methylcyclohexanon (**211**) als Elektrophil abgefangen und das Additionsprodukt untersucht werden.



Schema 110: Planung zur Untersuchung der Kupplung des lithiierten Peroxids **210** mit dem Keton **211**

Das Iodid **192** wurde bei tiefen Temperaturen mit 2,2 Äquivalenten *t*-BuLi versetzt, um es durch Lithium-Halogen austausch ins entsprechende primäre Lithiumorganyl zu überführen. Genau 1 min nach der Zugabe des letzten Tropfens der *t*-BuLi-Lösung wurde eine Probe aus der Reaktionsmischung entnommen, sämtliche metallorganischen Spezies in der Probe durch Eintragen in Wasser zerstört und NMR-Spektren

aufgenommen. Das Protonenspektrum zeigte ein vollständiges Verschwinden der Multipletts bei 3.15 und 3.26 ppm an, die zu H-8 ($-\underline{C}H_2I$) gehören (Abb. 16). Die ^{13}C -Signale von C-8 ($-\underline{C}H_2I$) bei -0.6 bzw. -1.9 ppm wurden ebenfalls nicht beobachtet (Abb. 17). Die tieffeldverschobenen Signale von H-7a bei 2.69 und 2.00 ppm des Diastereomers **192a** und H-7b bei 2.18 und 2.10 ppm des Diastereomers **192b** waren ebenfalls verschwunden. Dies alles spricht dafür, dass der Li-Halogen-Austausch nach 1 min bereits komplett vollendet war.

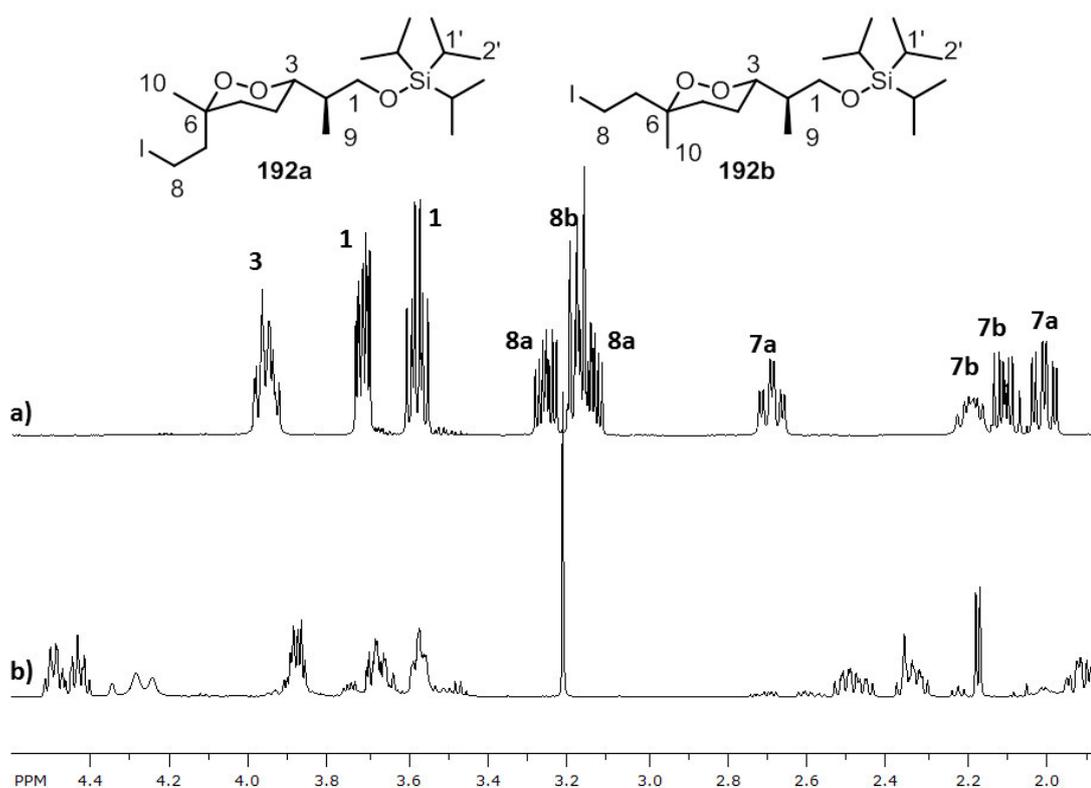


Abbildung 16: 500 MHz 1H -NMR vom Iodid **192** vor der Lithiierung (a) und vom Rohprodukt nach der Reaktion (b)

Die NMR-Spektren zeigten allerdings auch, dass die Endoperoxid-Gruppe unter den Bedingungen der Lithiierung reagiert hat und zersetzt wurde. Die 1H chemische Verschiebung bei 3.96 ppm für das Peroxid-Methin-Proton sowie die ^{13}C -Signale bei ca. 82 ppm für das sekundäre bzw. ca. 81 ppm für das tertiäre Peroxid waren nicht mehr aufzufinden. Neue Signale bei ca. 4.50 ppm im Protonen- bzw. 70-80 ppm im Kohlenstoff-Spektrum sprechen für diverse Dirole, die durch Ringöffnungsreaktionen am Endoperoxid entstanden sind. Darüber hinaus zeigte sich, dass die TIPS-Gruppe bei der Lithiierung ebenfalls angegriffen wird. Die Zugabe von $CeCl_3$ verstärkte die

3. ENDOPEROXIDE

Spaltung des TIPS-Ethers weiter, ansonsten wurde im weiteren Verlauf des Experiments jedoch keine weitere Änderung an den Spektren beobachtet.

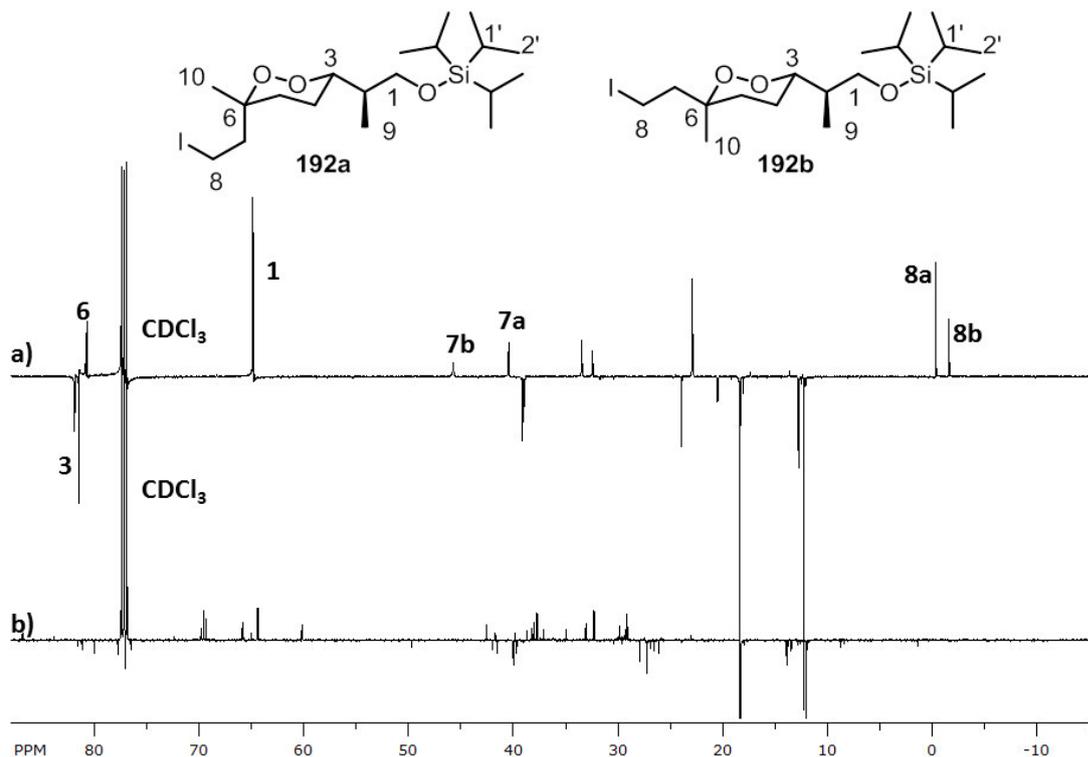
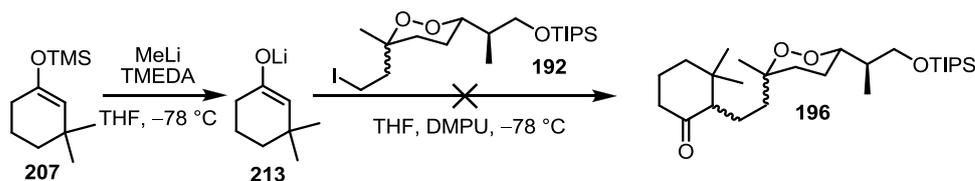


Abbildung 17: 125 MHz ¹³C-NMR vom Iodid **192** vor der Lithiierung (a) und vom Rohprodukt nach der Reaktion (b)

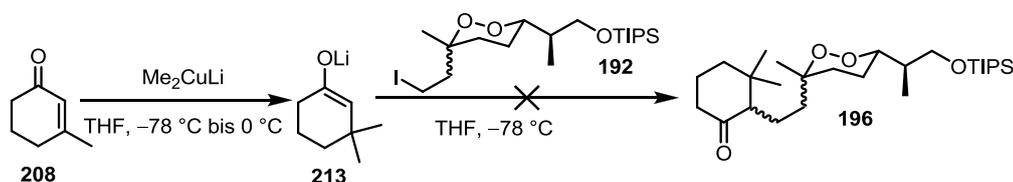
Als Alternative zur Lithiierung des Peroxids wurde untersucht, ob sich das Lithiumenolat **213**, dass durch Umsetzung des Silylenolethers **207** mit Methyllithium in Gegenwart von TMEDA generiert¹¹³ wurde, mit dem Iodid **192** alkylieren lässt (Schema 111). Das Produkt der α -Alkylierung **196** konnte unter diesen Bedingungen jedoch nicht gefunden werden.



Schema 111: Lithiierung des Silylenolethers **207** und versuchte Alkylierung von **213** mit **192**

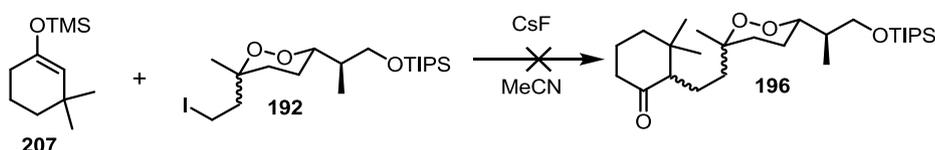
Um auszuschließen, dass die Bildung des Li-Enolats nicht stattfand und darum die Alkylierung misslang, wurde das Enolat auf eine andere Weise erzeugt. 3-Methyl-

cyclohex-2-enon (**208**) wurde mit dem GILMAN-Cuprat Me_2CuLi in einer 1,4-Addition umgesetzt¹¹⁴ (Schema 112). Das so resultierende Enolat **213** sollte nun mit **192** alkyliert werden, was wiederum nicht gelang.



Schema 112: 1,4-Addition an das Enon **208** und versuchtes elektrophiles Abfangen von **213** mit **192**

Als dritte Variante wurde die Alkylierung des Silylenolethers in Gegenwart von CsF in MeCN untersucht¹¹⁵. Dabei wird intermediär ein „nacktes“ Enolat gebildet, das unter α -Alkylierung mit dem primären Alkyljodid **192** reagieren sollte (Schema 113). Hierbei konnte selbst nach 48 h Reaktionszeit kein Alkylierungsprodukt gefunden werden. Nach Aufarbeitung wurde lediglich nicht umgesetztes Alkyljodid zurückgewonnen.



Schema 113: Versuchte Alkylierung von **207** mit **192** in Gegenwart von CsF

Nachdem alle Versuche zur Kupplung der beiden Fragmente von Aipukikoxid B (**6**) gescheitert waren, wurde die Synthese dieser Verbindung nicht weiter verfolgt.

Die Synthese des Peroxidbausteins, die für die Synthese von Diacarnoxid C entwickelt und optimiert wurde, ließ sich mit gutem Erfolg auf die Synthese eines weiteren Endoperoxidfragments anwenden. Ausgehend vom TIPS-Ether **109** wurde das geschützte 1,2-Dioxan mit terminaler Iodid-Funktion **192** in 7 Stufen und einer Ausbeute von 19-31 % erhalten. Die Ausbeuten der einzelnen Stufen waren durchgehend gut bis sehr gut und fast durchweg reproduzierbar. Die einzige Ausnahme stellt die Hydroperoxysilylierung dar, deren Ausbeute bei größeren Ansätzen deutlich einbricht.

Das Fragment **205** für die Seitenkette von Aikupikoxid B (**6**) ließ sich ausgehend von 3-Methylcyclohex-2-enon (**208**) in 4 Stufen und einer Gesamtausbeute von 19 % darstellen. Die erzielten Ausbeuten sind zwar nicht hoch, wurden allerdings nicht weiter

3. ENDOPEROXIDE

optimiert. Die Zielsetzung lag auf einer raschen Synthese von *exo*-Methylenalkohol **205**, die erfolgreich durchgeführt wurde.

Die Kupplung der Fragmente und damit die weitere Synthese von Aikupikoxid B (**6**) ließ sich leider nicht realisieren. Die Lithiierung des Iodids **192** ist nicht kompatibel mit der Endoperoxid-Funktionalität.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Materialien und Methoden

Alle verwendeten Glasgeräte wurden vor Gebrauch in einem Heizschrank getrocknet. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Argon als Inertgas durchgeführt. Die Lösungsmittel für diese Reaktionen wurden zuvor mit MgSO_4 vorgetrocknet, absolutiert, unter Argon destilliert und unter Inertgasatmosphäre auf Molekularsieb 3 Å gelagert. THF und Diethylether wurden mit Natrium/Benzophenon absolutiert, CH_2Cl_2 und Pyridin mit CaH_2 , Aceton mit CaSO_4 und MeOH mit Molekularsieb 3 Å.

Für Reaktionen, die nicht luft- oder feuchtigkeitsempfindlich sind, wurden entweder Lösungsmittel der Reinheit p.A. ohne weitere Aufreinigung, oder Fassware nach vorheriger Destillation verwendet. Synthesekemikalien wurden von SIGMA-ALDRICH, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR, ABCR, TCI und CARBOLUTIONS bezogen und in der Regel ohne vorherige Aufreinigung eingesetzt. Diisopropylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylsilylchlorid und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat wurden vor Gebrauch unter Schutzgasatmosphäre destilliert und vor Gebrauch maximal 24 h unter Argon gelagert. TMEDA und DMPU wurden vor Gebrauch mindestens 24 h mit Molsieb 4 Å getrocknet und vor Gebrauch unter Schutzgasatmosphäre abdekantiert.

Zur Reaktionskontrolle und zur Untersuchung der Fraktionen bei chromatographischen Trennungen wurden DC-Platten *Sil G/UV₂₅₄* mit Fluoreszenzindikator (254 nm) der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet. Verbindungen wurden auf den DC-Platten unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder durch Tauchlösungen verschiedener Anfärbereagenzien verwendet. Zum Einsatz kamen Kaliumpermanganat (3,0 g KMnO_4 , 10,0 g K_2CO_3 , 300 ml H_2O), Cerammoniummolybdat (2,5 g Ammoniummolybdat Tetrahydrat, 1,0 g Cerammoniumsulfat Dihydrat, 10 ml Schwefelsäure, 90 ml H_2O), Anisaldehyd (4 ml Anisaldehyd, 5 ml Schwefelsäure, 2 ml Essigsäure, 150 ml EtOH) und eine Iodkammer (1,0 g I_2 , 10,0 g SiO_2).

GC-Analysen wurden mit einem ThermoScientific Trace GC Ultra mit einer TR-5MS Säule oder einer chiralen BGB-176SE Säule durchgeführt. Detektiert wurden die Verbindungen mit einem FID.

Für die präparative Flüssigchromatographie wurde Kieselgel *Silica 60* der Firma MACHEREY-NAGEL, Partikelgröße 40-63 µm verwendet.

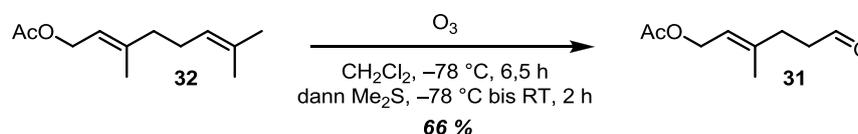
4. EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren wurden mit einem PERKIN ELMER FT-IR mit ATR-Messeinheit aufgenommen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben. NMR-Spektren wurden mit einem BRUKER *Avance 300* (300 MHz) und *500* (500 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind bezogen auf das Restprotonensignal von CHCl_3 in CDCl_3 von 7.26 ppm bei ^1H -Spektren bzw. auf das Signal von CDCl_3 von 77.16 ppm bei ^{13}C -Spektren. MS-Spektren wurden mit einem FINNIGAN *MAT95* bei einer Ionisationsenergie von 70 eV aufgenommen (Angabe der m/z -Werte und der rel. Int.). HR-ESI-MS (positiver Modus) wurden mit einem BRUKER *Apex III* FT-ICR gemessen.

4.2 Darstellung von Lilac Aldehyd

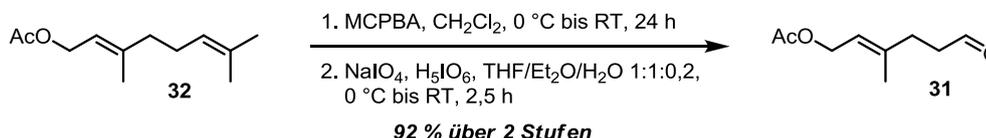
4.2.1 (*E*)-3-Methyl-6-oxohex-2-en-1-ylacetat

Synthese via Ozonolyse (Variante ohne Pyridin)



O₃ (dargestellt aus O₂ mit einem Fischer Ozongenerator Model 503, 10 g O₃/h) wurde bei -78 °C durch eine Lösung von Geranylacetat (**32**, 228 g, 250 ml, 1,17 mol) in 2,5 l CH₂Cl₂ geleitet. Nach 6,5 h wurden per DC-Kontrolle nur noch Spuren des Edukts festgestellt. Der O₃-Strom wurde unterbrochen und bei -78 °C N₂ durch die Reaktionslösung geleitet, um gelöstes O₃ und O₂ zu entfernen. Anschließend wurde Me₂S (218 g, 256 ml, 3,51 mol) bei -78 °C hinzugefügt und die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Die Lösung wurde mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert (2,3 mmHg, 96 °C Brückentemperatur). Der Aldehyd **31** (131 g, 0,77 mol, 66 %) fiel als schwach gelbliche Flüssigkeit an.

Synthese via Epoxidierung und Periodatspaltung

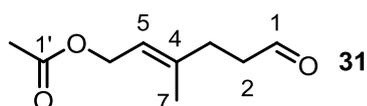


Geranylacetat (**32**, 22,0 ml, 20,0 g, 102 mmol) wurde in CH₂Cl₂ gelöst, auf 0 °C abgekühlt und über 30 min mit MCPBA (70 %, 25,0 g, 102,0 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde für 24 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit ges. aq. NaHCO₃ abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ nachgewaschen, die organischen Extrakte vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 440 ml Et₂O/THF/H₂O

4. EXPERIMENTELLER TEIL

1:1:0,2 aufgenommen, auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit NaIO₄ (13,1 g, 61,1 mmol) und H₅IO₆ (25,6 g, 112 mmol) versetzt. Nach 1 h wurde die Mischung auf RT erwärmt und weitere 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit NaHCO₃ abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 3:1) wurde der Aldehyd **31** (16,0 g, 94,0 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Produkt: (*E*)-3-Methyl-6-oxohex-2-en-1-ylacetat (**31**)



Summenformel: C₉H₁₄O₃

Molare Masse: 170,21 g/mol

R_f: 0,42(Hexan/Ethylacetat 3:1)

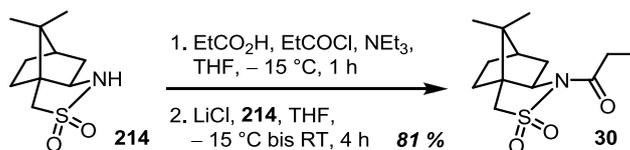
IR (in Substanz): 2935, 1731, 1443

EI-MS: 126 (40), 110 (41), 95 (11), 84 (100)

NMR (CDCl₃)

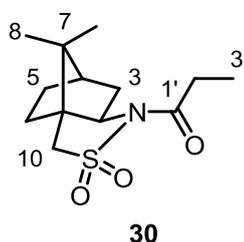
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	9.68	t (1.6)	201.4	6	4.49	d (7.0)	60.8
2	2.47-2.53	m	41.5	7	1.64	s	16.3
3	2.29	t (7.5)	31.2	1'	-	-	170.7
4	-	-	139.7	2'	1.95	s	20.7
5	5.28	tq (7.0, 1.3)	119.1				

4.2.2 Acylierung des OPPOLZER-Sultams



Eine Lösung von Propionsäure (4,60 ml, 60,3 mmol) und Triethylamin (16,2 ml, 116,0 mmol) in THF (430 ml) wurde bei -15 °C mit Propionylchlorid (5,0 ml, 55,7 mmol) versetzt und 1 h bei -15 °C gerührt. Zur so erhaltenen weißen Suspension wurden nacheinander LiCl (2,16 g, 51,0 mmol) und (2*R*)-Bornan-10,2-sultam (**214**, 10,0 g, 46,4 mmol) hinzugefügt und weitere 4 h gerührt, während sich die Reaktionsmischung auf RT erwärmte. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 0,2 N HCl (280 ml) abgebrochen, die Lösung im Vakuum aufkonzentriert und nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, 1M NaHCO₃ und erneut mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurde zweimal Toluol hinzugefügt und im Vakuum abdestilliert, um Reste von Propionsäure azeotrop zu entfernen. Kristallisation aus Ethanol lieferte (2*R*)-*N*-Propionylbornan-10,2-sultam **30** (12,2 g, 45,1 mmol, 81 %) in Form weißer Nadeln.

Produkt: 1-[(3*aS*,6*R*,7*aR*)-Tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3*H*-3*a*,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4*H*)-yl]-1-propanon (**30**)



Summenformel: C₁₃H₂₁NO₃S

Molare Masse: 271,38 g/mol

Schmelzpunkt: 151 °C (rekristallisiert aus Ethanol)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28} = -116$ ($c = 1,0$, Ethanol)

IR (in Substanz): 2969, 2881, 1678, 1487, 1457

EI-MS: 256 (1), 207 (16), 192 (12), 150 (28), 134 (100)

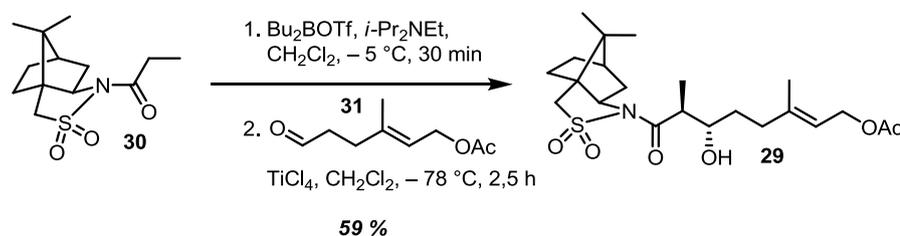
HR-ESI-MS: 294,1132 ([M+Na]⁺, C₁₃H₂₁NNaO₃S⁺, berechnet: 294,1134)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

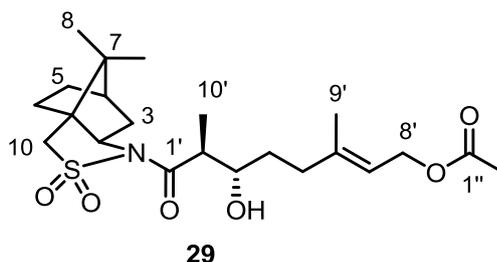
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	47.6	8	1.11	s	20.7
2	3.82	dd (7.7, 5.4)	65.1	9	0.93	s	19.8
3	2.04	m	38.4	10	3.46	d (13.8)	52.8
4	1.81	m	44.5		3.39	d (13.8)	
5	1.31	m	26.3	1'	-	-	172.5
	1.86	m		2'	2.72	dq (14.8, 7.4)	28.8
6	1.35	m	32.7		2.66	dq (14.8, 7.4)	
	1.86	m		3'	1.11	t (7.4)	8.3
7	-	-	48.3				

4.2.3 OPPOLZER-Aldoladdition



Eine Lösung von (2*R*)-*N*-Propionylbornan-10,2-sultam (**30**, 4,07 g, 15 mmol) in CH₂Cl₂ (33,5 ml) wurde bei -5 °C mit Bu₂BOTf (1 M Lsg. in CH₂Cl₂, 16,5 ml, 16,5 mmol) versetzt. Nach 5 min wurde *i*-Pr₂NEt (2,80 ml, 16,5 mmol) tropfenweise hinzugefügt und nach erfolgter Zugabe für weitere 30 min bei -5 °C gerührt, bevor die Lösung auf -78 °C abgekühlt wurde. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig bei -78 °C zu einer Lösung des Aldehyds (**31**, 6,38 g, 30,0 mmol) und TiCl₄ (6,60 ml, 60,0 mmol) in CH₂Cl₂ getropft. Die resultierende schwarze Lösung wurde für 2,5 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde die Reaktion mit ges. aq. NH₄Cl abgebrochen und die Mischung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 5:1→1:1) lieferte *N*-[(2*S*,3*S*,6*E*)-8-Acetoxy-3-hydroxy-2,6-dimethyloct-6-enoyl]-(2*R*)-bornan-10,2-sultam (**29**, 3,90 g, 59 %) als farbloses Öl.

Produkt: (2*S*,3*S*,6*E*)-8-(Acetyloxy)-3-hydroxy-2,6-dimethyl-1-[(3*aS*,6*R*,7*aR*)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3*H*-3*a*,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4*H*)-yl]oct-6-en-1-on (**29**)



Summenformel: C₂₂H₃₅NO₆S

Molare Masse: 441,59 g/mol

R_f: 0,17 (Hexan/Aceton 5:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = -24,0$ ($c = 1,98$, CHCl₃)

IR (in Substanz): 3510, 2957, 1734, 1692, 1455.

EI-MS: 207 (8), 178 (6), 164 (12), 151 (31), 132 (100), 108 (53).

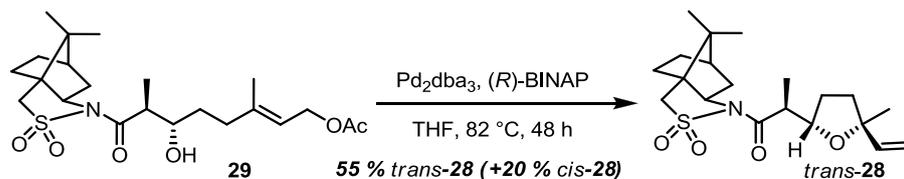
HR-ESI-MS: 464,2078 ([M+Na]⁺, C₂₂H₃₅NNaO₆S⁺, berechnet: 464,2077)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
1	-	-	47.7	3'	3.56	m	75.0
2	3.86	dd (7.3, 5.2)	65.4	4'	1.67	m	33.6
3	2.06	m	38.5		1.41	m	
	2.03	m					
4	1.81	m	44.7	5'	2.23	m	35.3
					2.06	m	
5	1.86	m	26.4	6'	-	-	141.6
	1.32	m					
6	1.86	m	32.9	7'	5.30	tt (7.0, 1.2)	118.5
	1.34	m					
7	-	-	48.3	8'	4.53	d (7.0)	61.2
8	1.14	s	20.8	9'	1.65	s	16.5
9	0.94	s	19.9	10'	1.20	dd (6.7, 1.7)	14.2
10	3.50	d (13.7)	53.1	1''	-	-	171.0
	3.42	d (13.7)					
1'	-	-	175.3	2''	2.00	s	21.0
2'	3.14	dq (6.7, 6.7)	45.1	OH	3.57	s	-

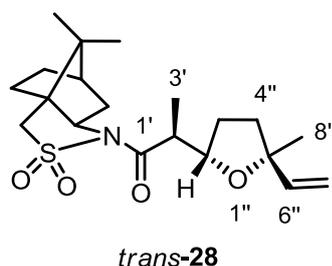
4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.2.4 TSUJI-TROST Cyclisierung



In einem Bombenrohr wurde **29** (500mg, 1,13 mmol), Pd_2dba_3 (101 mg, 0,11 mmol) und $(R)\text{-BINAP}$ unter Argon in THF (22,6 ml) vorgelegt und die resultierende tiefrote Lösung bei $82\text{ }^\circ\text{C}$ für 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc über *Celite*® filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (638 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt und lieferte $(2R)\text{-}N\text{-}[(\alpha S,2S,5S)\text{-Tetrahydro-}\alpha,5\text{-dimethyl-5-vinyl-2-furanacetyl}]\text{bornan-10,2-sultam}$ (*trans-28*, 239 mg, 0,63 mmol, 55%) und dessen 5''-Epimer *cis-28* (87 mg, 0,23 mmol, 20%) als weiße, kristalline Feststoffe. Alle im Folgenden angegebenen Daten beziehen sich auf die Hauptkomponente *trans-28*.

Produkt: $(2S)\text{-}2\text{-}[(2S,5S)\text{-}5\text{-Ethenyltetrahydro-}5\text{-methylfuran-}2\text{-yl}]\text{-}1\text{-}[(3aS,6R,7aR)\text{-tetrahydro-}8,8\text{-dimethyl-}2,2\text{-dioxido-}3\text{H-}3a,6\text{-methano-}2,1\text{-benzothiazol-}1(4\text{H})\text{-yl}]\text{propan-}1\text{-on}$ (*trans-28*)



Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$

Molare Masse: 381,53 g/mol

R_f: 0,33 (Hexan/Ethylacetat 9:1)

Schmelzpunkt: $144\text{ }^\circ\text{C}$ (rekristallisiert aus CHCl_3)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -24,0$ ($c = 1,22$, CHCl_3)

IR (in Substanz): 2936, 1687, 1455, 1391, 1322, 1312.

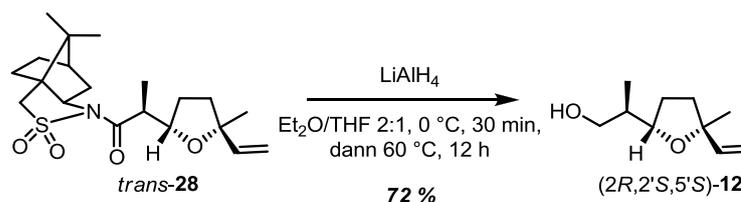
EI-MS: 216 (10), 207 (4), 166 (6), 151 (19), 135 (52), 111 (98), 93 (100).

HR-ESI-MS: 404,1864 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4\text{S}^+$, berechnet: 404,1866)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	47.7	1'	-	-	174.9
2	3.90	dd (7.7, 4.7)	65.3	2'	3.12	dq (9.1, 6.6)	46.2
3	2.15	m	38.3	3'	1.09	d (6.6)	13.3
	2.03	m		2''	4.13	m	82.3
4	1.81	m	44.8	3''	2.01	m	29.1
5	1.84	m	26.5		1.71	m	
	1.33	m		4''	1.78	m	36.4
6	1.88	m	32.9		1.73	m	
	1.36	m		5''	-	-	83.5
7	-	-	48.2	6''	5.78	dd (17.3, 10.6)	143.8
8	1.20	s	21.1	7''	5.10	dd (17.3, 1.7)	111.1
9	0.94	s	19.9		4.91	dd (10.6, 1.7)	
10	3.49	d (13.7)	53.3	8''	1.24	s	26.8
	3.41	d (13.7)					

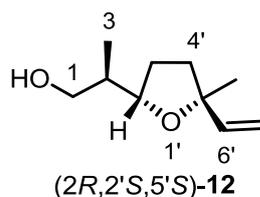
4.2.5 Lilac Alkohol



Eine Lösung von *trans*-**28** (542 mg, 1,42 mmol) in Et₂O/THF (2:1, 30 ml) wurde bei 0 °C vorsichtig mit LiAlH₄ (134 mg, 3,55 mmol) versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 12 h auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch die Zugabe von konz. HCl abgebrochen, die etherische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc, 5–30 % EtOAc in 5 %-Schritten) aufgereinigt, so dass (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**, 173 mg, 1,02 mmol, 72 %) als farbloses Öl erhalten wurde.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: (2*R*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-Ethenyltetrahydro-5-methylfuran-2-yl]propan-1-ol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-(12))



Summenformel: C₁₀H₁₈O₂

Molare Masse: 170,25 g/mol

R_f: 0,33 (Hexan/Ethylacetat 5:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -1,2$ ($c = 1,0$, CHCl₃)

IR (in Substanz): 3421, 2967, 2875, 1456, 1369, 1243, 1085, 1025.

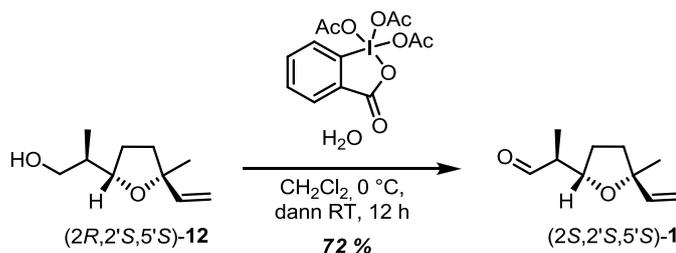
EI-MS: 170 (2, M⁺), 155 (29), 143 (3), 137 (8), 125 (13), 111 (100), 93 (85).

HR-ESI-MS: 193,1201 ([M+Na]⁺, C₁₀H₁₈NaO₂⁺, berechnet: 193,1199)

NMR (CDCl₃):

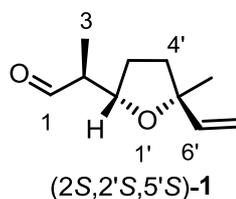
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.58	dd (11.0, 8.2)	68.4	5'	-	-	83.4
	3.53	dd (11.0, 4.3)		6'	5.82	dd (17.3, 10.7)	
2	1.71	m	41.0	7'	5.13	dd (17.3, 1.5)	111.3
3	0.77	d (6.9)	13.5		4.95	dd (10.7, 1.5)	
2'	3.77	m	85.2	8'	1.28	s	27.1
3'	1.97	m	30.5	OH	3.45	br. s	-
	1.66	m					
4'	1.81	m	36.3				
	1.71	m					

4.2.6 Lilac Aldehyd



(2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**, 173 mg, 1,02 mmol) wurde in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst, die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig DESS-MARTIN-Periodinan (535 mg, 1,22 mmol) hinzugefügt, gefolgt von 9 µl (0,5 mmol) H₂O. Die Lösung wurde 12 h bei RT gerührt und anschließend nacheinander mit 10 % aq. NaHCO₃, 10 % aq. Na₂S₂O₃, H₂O und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Et₂O reextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc 7:1) lieferte (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**), 124 mg, 737 µmol, 72 %) als farbloses Öl.

Produkt: (2*S*)-2-[(2*S*,5*S*)-5-Ethenyltetrahydro-5-methylfuran-2-yl]propanal
 ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**)



Summenformel: C₁₀H₁₆O₂

Molare Masse: 168,23 g/mol

R_f: 0,39 (Hexan/Ethylacetat 9:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +46$ ($c = 1,24$, CHCl₃)

IR (in Substanz): 2972, 2927, 1708, 1461, 1413, 1371.

EI-MS: 168 (21, M⁺), 152 (111), 123 (20), 111 (91), 93 (82), 71 (100).

HR-ESI-MS: 191,1045 ([M+Na]⁺, C₁₀H₁₆NaO₂⁺, berechnet: 191,1043

4. EXPERIMENTELLER TEIL

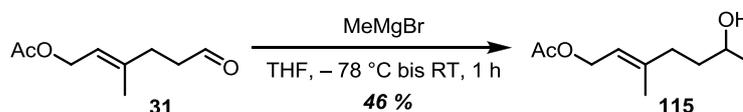
NMR (CDCl₃)

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	9.74	d (2.4)	204.4	4'	1.93	m	36.6
2	2.45	ddq (7.4, 7.0, 2.4)	51.7		1.78	m	
3	1.03	d (7.0)	10.3	5'	-	-	83.3
2'	4.10	m	79.1	6'	5.88	dd (17.3, 10.7)	143.4
3'	2.06	m	29.3	7'	5.13	dd (17.3, 1.5)	111.4
	1.67	m			4.95	dd (10.7, 1.5)	
				8'	1.27	s	27.0

4.3 Darstellung von Diacarnoxid C

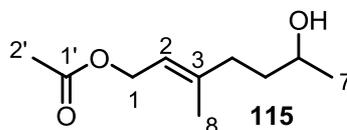
4.3.1 Testsystem für die Synthese von Endoperoxiden

(E)-6-Hydroxy-3-methylhept-2-enylacetat



Eine Lösung des Aldehyds **31** (10,0 g, 59,0 mmol) wurde in THF (125 ml) vorgelegt, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und über einen Zeitraum von 20 min tropfenweise mit einer 3 M Lösung von MeMgBr in Diethylether (20 ml, 60,0 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NH_4Cl abgebrochen. Das Gemisch wurde mit MTBE verdünnt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 9:1→4:1) aufgereinigt. Der Alkohol **115** (5,03 g, 27,0 mmol, 46 %) fiel als leicht gelbliches Öl an.

Produkt: (E)-6-Hydroxy-3-methylhept-2-enylacetat (**115**)



Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Molare Masse: 186,25 g/mol

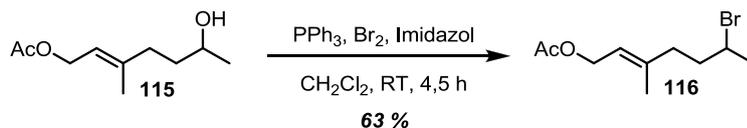
IR (in Substanz): 3488, 2932, 1736, 1445, 1368, 1228, 1131, 1021, 951

NMR (CDCl_3):

Pos.	^1H (300 MHz)		^{13}C (75 MHz)	Pos.	^1H (300 MHz)		^{13}C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	4.35	d (7.0)	61.0	7	0.96	d (6.2)	23.0
2	5.14	tq (7.0, 1.2)	118.0	8	1.49	s	16.0
3	-	-	141.8	1'	-	-	170.7
4	1.84–2.03	m	35.4	2'	1.81	s	20.5
5	1.23–1.43	m	36.6	OH	2.99	s	-
6	3.53	tq (6.4, 6.2)	66.9				

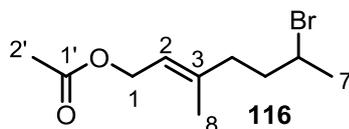
4. EXPERIMENTELLER TEIL

(E)-6-Brom-3-methylhept-2-enylacetat



Brom (4,47 g, 1,44 ml, 28,0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (35 ml) gelöst und unter Rühren bei 0 °C mit einer Lösung von PPh_3 (7,34 g, 28,0 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 versetzt, woraufhin ein gelb-oranger Feststoff ausfiel. Der Alkohol **115** (4,74 g, 25,4 mmol) und Imidazol (2,08 g, 30,5 mmol) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und zur Suspension von PPh_3 und Br_2 gegeben. Der orange Niederschlag verschwand nach erfolgter Zugabe. Nach 10 min zeigte ein weißer Niederschlag die beginnende Reaktion an und 90 min später wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt und nach weiteren 3 h mit gesättigtem, wässrigem NaHCO_3 versetzt, um die Reaktion abubrechen. Die organische Phase wurde abgetrennt, im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, mit Hexan bis zur beginnenden Trübung versetzt und über wenig SiO_2 filtriert (Hexan/MTBE 9:1), um das Bromid **116** (3,89 g, 16,0 mmol, 63 %) nach Verdampfen des Lösungsmittels als farbloses Öl zu erhalten.

Produkt: (E)-6-Brom-3-methylhept-2-enylacetat (**116**)



Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$

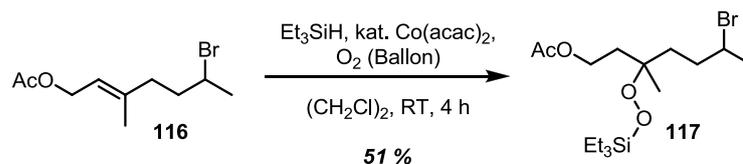
Molare Masse: 249,14 g/mol

IR (ATR): 2921, 1735, 1444, 1379, 1365, 1227, 1021, 954

NMR (CDCl_3):

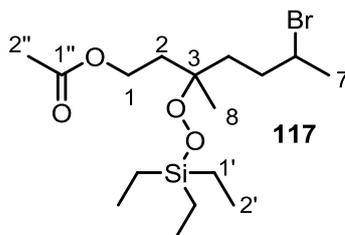
Pos.	^1H (300 MHz)	^{13}C (75 MHz)	Pos.	^1H (300 MHz)	^{13}C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)		δ (ppm)	M (J in Hz)
1	4.47	d (7.0)	6	3.97	m_c
2	5.28	tq (7.0, 1.3)	7	1.61	d (6.7)
3	-	-	8	1.60	s
4	1.98–2.22	m	1'	-	-
5	1.71–1.86	m	2'	1.94	s

6-Brom-3-methyl-3-(triethylsilylperoxy)heptylacetat



Das Bromid **116** (3,81 g, 15,3 mmol) wurde in Dichlorethan (62 ml) vorgelegt, mit Co(acac)_2 (591 mg, 2,30 mmol) und Triethylsilan (7,12 g, 9,78 ml, 61,2 mmol) versetzt und unter Sauerstoffatmosphäre bei RT 4 h gerührt, bis Reaktionskontrollen (DC) keinen weiteren Umsatz zeigten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , Säulenkopf Florisil[®], Hexan/MTBE, 0 bis 15 % MTBE in 2,5 %-Schritten). Neben dem gewünschten Silylperoxid **117** (farbloses Öl, 3,11 g, 7,83 mmol, 51 %) wurde nicht umgesetztes Bromid **116** (624 mg, 2,5 mmol, 16 %) isoliert.

Produkt: 6-Brom-3-methyl-3-(triethylsilylperoxy)heptylacetat (**117**)



Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{BrO}_4\text{Si}$

Molare Masse: 397,42 g/mol

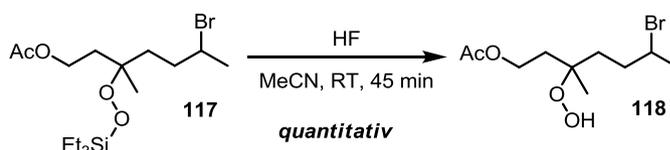
IR (ATR): 2957, 2877, 1741, 1459, 1366, 1234, 1006, 974, 849

4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

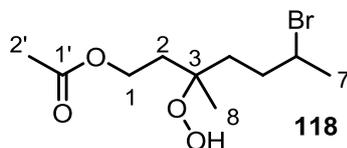
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	4.09	t (7.0)	60.8	7	1.69	d (6.0)	26.4
2	1.80–1.94	m	35.8				26.5
			35.5	8	1.10	s	22.1
3	-	-	82.5		1.12	s	21.7
4	1.51–1.80	m	35.4 oder	1'	0.59	q (8.0)	3.8
			35.1	2'	0.90	t (8.0)	6.7
5	1.51–1.80	m	35.4 oder	1''	-	-	170.8
			35.1	2''	1.96	s	20.9
6	3.96–4.14	m	51.7				
			51.8				

6-Brom-3-methyl-3-hydroperoxyheptylacetat



Zu einer Lösung von Silylperoxid **117** (2,16 g, 5,45 mmol) in 9,5 ml Acetonitril wurde HF (40 % wässrige Lösung, 0,5 ml, 11,2 mmol) gegeben und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand zweimal in Benzol gelöst und erneut getrocknet. Der resultierende weiße Niederschlag wurde in Chloroform suspendiert, filtriert und das Filtrat wiederum im Vakuum zur Trockne eingengt, um das Hydroperoxid **118** (1,57 g, 5,45 mmol, 100 %) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

Produkt: 6-Brom-3-methyl-3-hydroperoxyheptylacetat (**118**)



Summenformel: C₁₀H₁₉BrO₄

Molare Masse: 283,16 g/mol

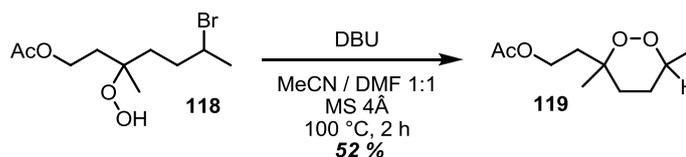
4. EXPERIMENTELLER TEIL

IR (ATR): 3410, 2979, 1736, 1712, 1447, 1367, 1238, 1138, 1032, 890, 849, 736, 702

NMR (CDCl₃):

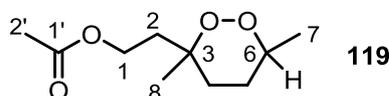
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	4.10–4.24	m	60.9	7	1.68	d (6.7)	26.7
2	1.51–1.98	m	35.4		1.67	d (6.7)	26.4
			35.2	8	1.14	s	21.1
3	-	-	82.7		1.12	s	
4	1.51–1.98	m	34.9	1'	-	-	172.0
			35.1				171.9
5	1.51–1.98	m	34.9	2'	1.81	s	21.5
			35.1				21.1
6	3.99–4.16	m	52.0	OOH	7.88	s	-
			52.4				

2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat



Hydroperoxid **118** (787 mg, 2,73 mmol) wurde zusammen mit Molsieb 4Å in 20 ml MeCN/DMF 1:1 gelöst, bei RT mit DBU (437 mg, 2,87 mmol) versetzt und für 2 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf RT abgekühlt, mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Der Rückstand, der nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückblieb, wurde chromatographisch (SiO₂, Hexan/Aceton 4:1) aufgereinigt. Das Endoperoxid **119** (287 mg, 1,42 mmol, 52 %) fiel als farblose Flüssigkeit an.

Produkt: 2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat (**119**)



Summenformel: C₁₀H₁₈O₄

4. EXPERIMENTELLER TEIL

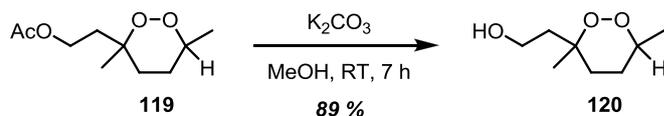
Molare Masse: 202,25 g/mol

IR (in Substanz): 2975, 2936, 1736, 1448, 1366, 1232, 1146, 1032

NMR (CDCl₃)

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.96 - 4.17	m	60.8
			59.8
2	2.22 (ax.)	ddd (14.1, 8.0, 5.8)	32.8 (ax.)
	1.79 (ax.)	ddd (14.1, 8.0, 6.8)	
	1.70 (äq.)	ddd (7.8, 7.2, 2.7)	38.7 (äq.)
3	-	-	78.4
			78.0
4	1.46 - 1.66	m	27.6
			27.4
5	1.46 - 1.66	m	33.4
			32.4
6	3.96 - 4.17	m	76.8
			76.5
7	1.05	d (5.6)	18.6
	1.03	d (5.6)	
8	1.27 (ax.)	s	20.6 (ax.)
	1.05 (äq.)	s	24.3 (äq.)
1'	-	-	170.8
			170.7
2'	1.94	s	20.91
	1.93	s	20.88

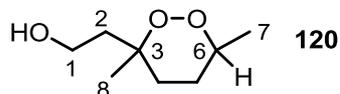
2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)ethanol



Zu einer Lösung von Endoperoxid **119** (292 mg, 1,44 mmol) in 14,4 ml MeOH wurde K₂CO₃ gegeben und 7 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 0,5 M HCl auf pH 7 gebracht, mit MTBE verdünnt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die

wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Alkohol **120** (205 mg, 1,28 mmol, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

Produkt: 2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)ethanol (**120**)



Summenformel: C₈H₁₆O₃

Molare Masse: 160,21 g/mol

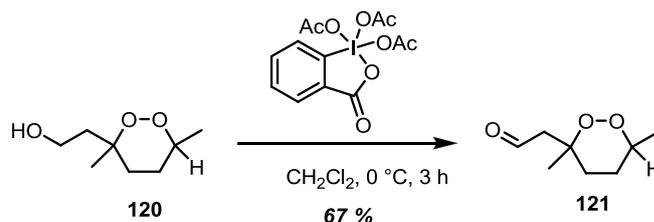
IR (in Substanz): 3400, 2973, 2935, 2888, 1447, 1374, 1328, 1259, 1145, 1022, 895

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.60-3.85	m	58.8
			58.1
2	2.31 (ax.)	ddd (14.4, 7.3, 6.9)	42.9 (äq.)
	1.50-1.84 (äq.)	m	36.6 (ax.)
3	-	-	80.1
			79.2
4	1.50-1.84	m	27.7
			27.0
5	1.50-1.84	m	33.8
			32.7
6	4.01-4.16	m _c	77.1
			76.9
7	1.08	d (6.3)	18.7
	1.07	d (6.3)	
8	1.33 (ax.)	s	20.7
	1.09 (äq.)	s	24.5
-OH	2.44	s	-

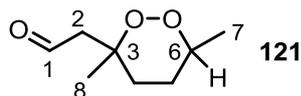
4. EXPERIMENTELLER TEIL

2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)acetaldehyd



Der Alkohol **120** (200 mg, 1,25 mmol) wurde in 2 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit DESS-MARTIN-Periodinan (636 mg, 1,5 mmol) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Lösung von gleichen Teilen Na₂S₂O₃ und NaHCO₃ abgebrochen, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über NaSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde über SiO₂ filtriert (Hexan/Ethylacetat 6:1→3:1). Der Aldehyd **121** (132 mg, 0,83 mmol, 67 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Produkt: 2-(3,6-Dimethyl-1,2-dioxan-3-yl)acetaldehyd (**121**)



Summenformel: C₈H₁₄O₃

Molare Masse: 158,19 g/mol

IR (in Substanz): 2975, 2935, 1720, 1448, 1376, 1052, 896

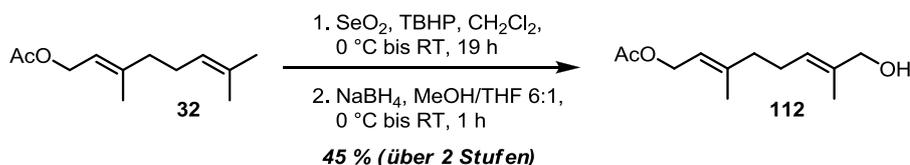
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	9.75 (ax.)	dd (3.6, 1.8)	201.2
	9.70 (äq.)	t (2.9)	200.1
2	3.03 (ax.)	dd (15.2, 1.8)	53.0 (äq.)
	2.49 (ax.)	dd (15.2, 3.6)	47.9 (ax.)
	2.45 (äq.)	dd (6.7, 2.9)	
3	-	-	78.6
			78.2
4	1.50-1.77	m	27.9
			27.2
5	1.50-1.77	m	33.4
			32.4
6	4.05-4.18	m _c	77.0
			76.9
7	1.10	d (5.8)	18.63
	1.08	d (5.8)	18.56
8	1.39 (ax.)	s	25.0 (äq.)
	1.16 (äq.)	s	21.5 (ax.)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

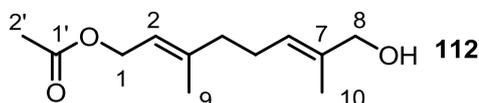
4.3.2 Non-Aldol Zugang

RILEY-Oxidation von Geranylacetat



SeO₂ (2,77 g, 25,0 mmol) wurde in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit TBHP (4,95 M in CH₂Cl₂, 50,5 ml, 250 mmol) versetzt. Zu dieser Lösung wurde Geranylacetat (**32**, 49,1 g, 53,6 ml, 250 mmol) gegeben. Nach 19 h wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml CH₂Cl₂ nachgewaschen und die vereinigten Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 250 ml THF/MeOH 6:1 gelöst, auf 0 °C gekühlt und NaBH₄ (9,46 g, 250 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. aq. NH₄Cl-Lsg. abgebrochen, die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit je dreimal 150 ml CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Chloroform im Vakuum entfernt und der Allylalkohol im Hochvakuum über eine VIGREUX-Kolonnen destilliert (1×10⁻³ mbar, Brückentemperatur: 78 °C). Das Produkt **112** fiel als farblose, viskose Flüssigkeit an (23,7 g, 112 mmol, 45 %).

Produkt: (2*E*,6*E*)-8-Hydroxy-3,7-dimethylocta-2,6-dienylacetat (**112**)



Summenformel: C₁₂H₂₀O₃

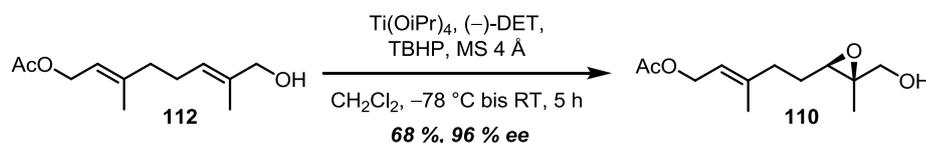
Molare Masse: 212,29 g/mol

R_f: 0,48 (Hexan/Ethylacetat 2:1)

IR (in Substanz): 3429, 2921, 1736, 1443, 1381, 1365, 1228, 1018, 951, 850

NMR (CDCl₃):

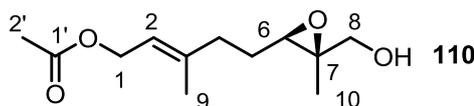
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	4.46	d (7.0)	61.3	8	3.86	s	68.3
2	5.24	tq (7.0, 1.2)	118.5	9	1.61	s	16.3
3	-	-	141.7	10	1.55	s	13.5
4	1.96-2.12	m	39.0	1'	-	-	171.1
5	1.96-2.12	m	25.6	2'	1.94	s	20.8
6	5.26	tq (6.7, 1.4)	124.7	OH	2.60	s	-
7	-	-	135.2				

SHARPLESS-Epoxidierung von 8-Hydroxygeranylacetat

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlte Lösung von Ti(OiPr)_4 (3,48 g, 3,64 ml, 12,0 mmol) in 250 ml CH_2Cl_2 , in der Molsieb (4 \AA , fein zermahlen) suspendiert war, mit $(-)$ -Diethyltartrat (2,75 g, 2,28 ml, 13,2 mmol) und TBHP (6,0 M in Decan, 10,0 ml, 60,0 mmol) versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, der Allylalkohol **112** (8,50 g, 40,0 mmol) wurde, mit 10 ml CH_2Cl_2 verdünnt und über 15 min langsam zu obiger Lösung getropft. Nach 5 h wurde die Reaktion unter heftigem Rühren durch die Zugabe von 100 ml ges. aq. Weinsäure abgebrochen, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml CHCl_3 extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Trockensäulen-Vakuumchromatographie aufgereinigt. (SiO_2 , Hexan/Essigsäure-ethylester, Fraktionsgröße 150 ml, von 5 % - 25 % Essigester in 5 %-Schritten, danach in 2,5-% Schritten je Fraktion bis 50 % Essigester). Das Produkt **110** fiel als farbloses Öl an (6,17 g, 27,0 mmol, 68 %)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: (*E*)-5-((2*R*,3*R*)-3-(Hydroxymethyl)-3-methyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-enylacetat (**110**)



Summenformel: C₁₂H₂₀O₄

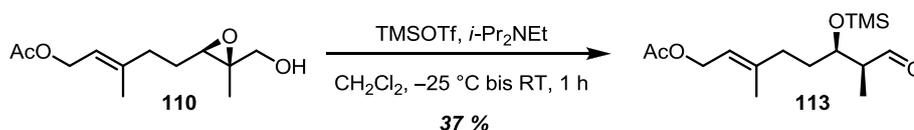
Molare Masse: 228,28 g/mol

R_f: 0,25 (Hexan/Ethylacetat 2:1)

NMR (CDCl₃):

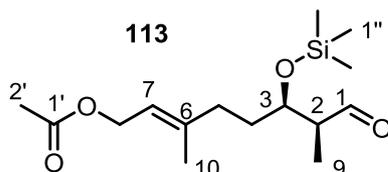
Pos.	¹ H (300 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
1	4.50	d (7.0)	61.0	8	3.56	d (12.5)	65.4
2	5.30	tq (7.0, 1.2)	118.9		3.45	d (12.5)	
3	-	-	140.7	9	1.64	s	16.2
4	2.11	m _c	35.9	10	1.20	s	14.0
5	1.53-1.67	m _c	26.2	1'	-	-	170.9
6	2.91	tq (6.7, 1.4)	59.6	2'	1.96	s	20.7
7	-	-	61.9	OH	2.60	s	-

Non-Aldol Reaktion



Epoxyalkohol **110** (5,00 g, 21,9 mmol) wurde zusammen mit HÜNIG-Base (4,25 g, 5,60 ml, 32,9 mmol) in CH₂Cl₂ unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt und auf -25 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde frisch destilliertes TMSOTf (5,85 g, 4,75 ml, 32,9 mmol) gegeben und 1 h bei -25 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die organische Phase nacheinander mit ges. aq. CuSO₄, Wasser, 0,5 M HCl, ges. aq. NaHCO₃ und Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde chromatographiert (Hexan/Ethylacetat, 5-40 % Ethylacetat in 5 %-Schritten, je 200 ml pro Fraktion), um den Aldehyd **113** als farbloses Öl zu erhalten (2,45 g, 8,14 mmol, 37 %).

Produkt: (6*R*,7*S*,*E*)-3,7-Dimethyl-8-oxo-6-(trimethylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**113**)



Summenformel: C₁₅H₂₈O₄Si

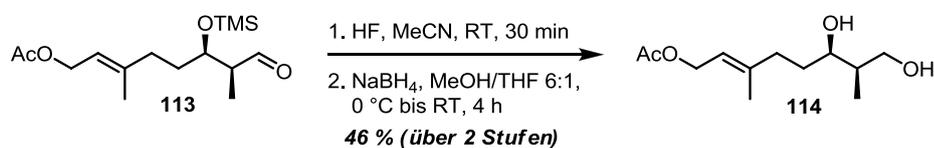
Molare Masse: 300,47 g/mol

R_f: 0,24 (Hexan/Ethylacetat 9:1)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	9.68	d (1.1)	204.7	8	4.52	d (7.1)	61.2
2	2.39	qdd (7.0, 3.9, 1.1)	51.7	9	1.01	d (7.0)	8.1
3	4.02	m _c	71.8	10	1.65	s	16.5
4	1.47-1.68	m	32.7	1'	-	-	171.0
5	1.84-2.25	m	35.8	2'	1.98	s	21.0
6	-	-	141.4	1''	0.05	s	0.4
7	5.29	tq (7.1, 1.3)	118.8				

(6*R*,7*R*,*E*)-6,8-Dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat

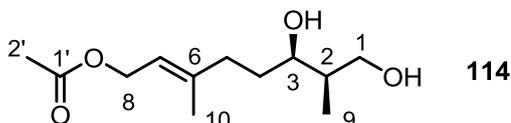


Der Silylether **113** (2,45 g, 8,14 mmol) wurde in 19 ml MeCN gelöst und mit 1 ml 40 % aq. HF versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion mit ges. aq. NaHCO₃ abgebrochen und dreimal mit je 50 ml CHCl₃ extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF/MeOH 6:1 (70 ml) aufgenommen und auf 0 °C abgekühlt. NaBH₄ (666 mg, 17,6 mmol) wurde hinzugefügt und 4 h gerührt, während die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt wurde. Die Reaktion wurde mit ges. aq. NH₄Cl abgebrochen, die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit CHCl₃ extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum

4. EXPERIMENTELLER TEIL

entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 1:2) aufgereinigt. Das Diol **114** fiel als farbloses Öl an (860 mg, 3,73 mmol, 46 %).

Produkt: (6*R*,7*R*,*E*)-6,8-Dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat



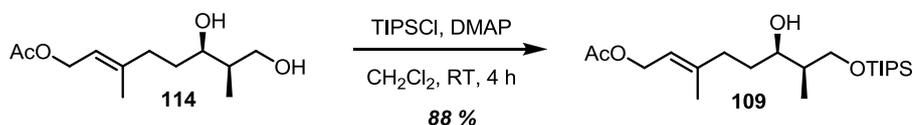
Summenformel: C₁₂H₂₂O₄

Molare Masse: 230,30 g/mol

R_f: 0,27 (Hexan / Ethylacetat 1:2)

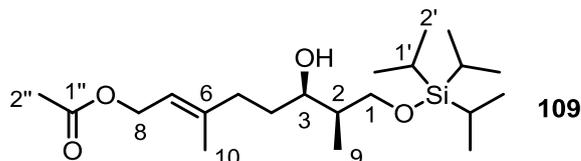
Die spektroskopischen Daten für Verbindung **114** sind in Abschnitt 4.3.3.5 angegeben.

Veretherung der primären OH-Gruppe mit TIPSCI



Das Diol **114** (690 mg, 3,00 mmol) wurde in 4 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und nacheinander mit DMAP (411 mg, 3,36 mmol) und TIPSCI (590 mg, 650 µl, 3,06 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 4 h mit 4 ml aq. 0,25 M KH₂PO₄ abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase fünfmal mit 4 ml CHCl₃ extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Silica filtriert (Hexan/Ethylacetat 3:1). Das Lösungsmittel und überschüssiges TIPSCI wurden im Vakuum entfernt. Das Produkt fiel als farblose Flüssigkeit an (1,02 g, 2,65 mmol, 88%).

Produkt: (6*R*,7*R*,*E*)-6-Hydroxy-3,7-dimethyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**109**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₄Si

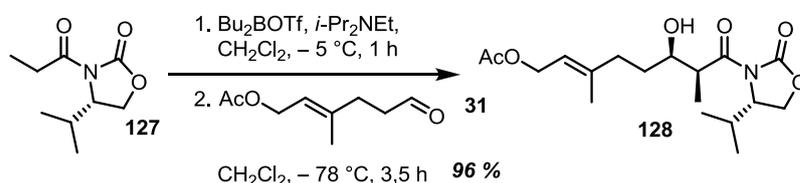
Molare Masse: 386,64 g/mol

R_f: 0,16 (Hexan/Ethylacetat 3:1)

Die spektroskopischen Daten für Verbindung **109** sind in Abschnitt 4.3.3.6 angegeben.

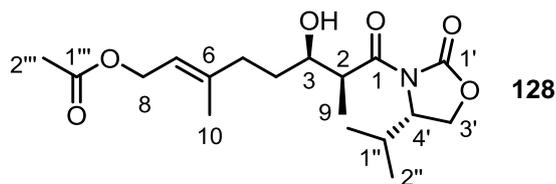
4.3.3 Peroxidbaustein via EVANS-Aldol

EVANS-Aldoladdition



(*S*)-4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**127**, 5,30 g, 28,6 mmol) wurde in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst und $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (4,07 g, 5,36 ml, 31,5 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit Bu_2BOTf (8,63 g, 6,80 ml, 31,5 mmol) versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Aldehyd **31** (9,74 g, 57,2 mmol) über 10 min zugegeben. Nach 3,5 h wurde die Mischung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und die Reaktion mit MeOH und einer pH 7-Pufferlösung (1:1, 100 ml) abgebrochen. Anschließend wurden 75 ml 30 % H_2O_2 hinzugefügt und bis zum kompletten Aufklaren der Lösung gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter aq. NH_4Cl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (17,8 g gelbes Öl) wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) aufgereinigt. Das Produkt **128** (9,74 g, 27,4 mmol, 96 %) fiel als farbloses Öl an.

Produkt: (6*R*,7*S*,*E*)-6-Hydroxy-8-((*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3,7-dimethyl-8-oxooct-2-enylacetat (**128**)



Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$

Molare Masse: 355,43 g/mol

R_f: 0,22 (Hexan/Ethylacetat 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +91,2$ ($c = 1,86$, CH_2Cl_2)

IR (in Substanz): 3476, 2964, 2876, 1776, 1732, 1694, 1383, 1367, 1228, 1201, 1017

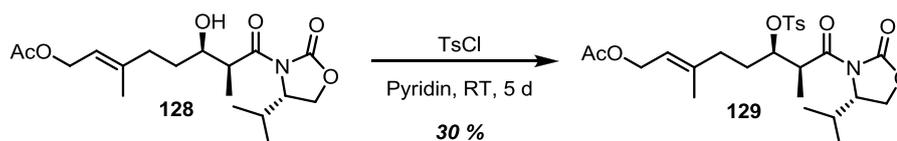
4. EXPERIMENTELLER TEIL

HR-ESI-MS: 356,2064 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{30}NO_6^+$, berechnet: 356,2068)

NMR ($CDCl_3$):

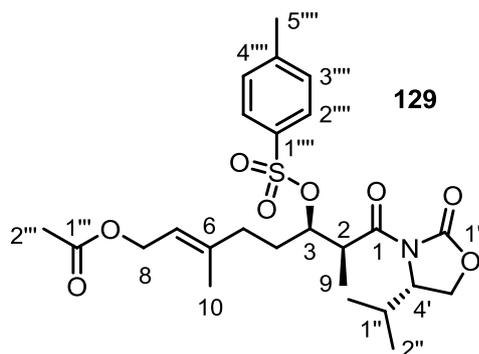
Pos.	1H (300 MHz) δ (ppm)	^{13}C (75 MHz) M (J in Hz) δ (ppm)	Pos.	1H (300 MHz) δ (ppm)	^{13}C (75 MHz) M (J in Hz) δ (ppm)		
1	-	-	177.7	10	1.67	s	16.5
2	3.74	dq (7.0, 2.8)	42.2	1'	-	-	153.6
3	3.86	m_c	70.8	3'	4.27 (3a')	dd (9.1, 8.2)	63.4
4	1.55-1.65	m	31.7		4.19 (3'b)	dd (9.1, 3.2)	
	1.41-1.54	m		4'	4.44	ddd (8.2, 3.9, 3.2)	58.3
5	2.14-2.24	m_c	35.8	1''	2.31	m_c	28.4
	2.02-2.12	m_c		2''	0.89	d (7.0)	17.9
6	-	-	141.7		0.85	d (7.0)	14.8
7	5.33	tq (7.1, 1.3)	118.8	1'''	-	-	171.2
8	4.54	d (7.1)	61.3	2'''	2.01	s	21.2
9	1.22	d(7.0)	11.0	OH	3.02	d (2.9)	-

Tosylat des Aldolprodukts



Das Aldolprodukt **128** (480 mg, 1,35 mmol) wurde in 2,7 ml Pyridin gelöst, auf 0 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit TsCl versetzt. Anschließend wurde für 5 Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, dreimal mit je 20 ml Hexan/Diethylether 1:1 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingeeengt. Säulenchromatographie an SiO_2 (Hexan/Aceton 6:1) lieferte das Tosylat **129** (207 mg, 0,41 mmol, 30 %) als farbloses Öl.

Produkt: (6*R*,7*S*,*E*)-8-((*S*)-4-Isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3,7-dimethyl-8-oxo-6-(tosyloxy)oct-2-enylacetat (**129**)



Summenformel: C₂₅H₃₅NO₈S

Molare Masse: 509,61 g/mol

R_f: 0,45 (Hexan/Aceton 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{26} = +53,3$ ($c = 4,14$, CH₂Cl₂)

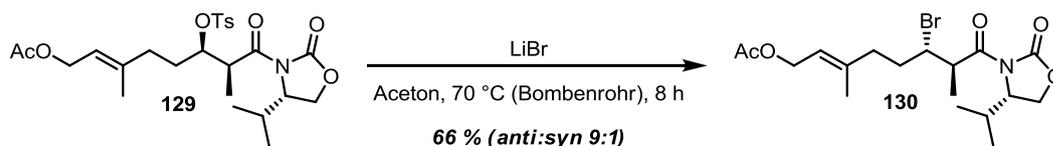
IR (in Substanz): 2967, 1774, 1735, 1703, 1385, 1366, 1232, 1175, 913

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	172.1	3'	4.29 (3'a)	dd (8.1)	63.8
2	3.98	dq (6.9, 4.3)	41.7		4.17 (3'b)	dd (8.1, 2.2)	
3	4.95	dt (6.2, 4.3)	81.6	4'	4.37	ddd (8.1, 3.7, 2.2)	59.2
4	1.64-1.77	m	30.8	1''	2.33	m _c	28.5
5	1.86-1.97	m	34.5	2''	0.87	d (6.7)	18.0
6	-	-	140.4		0.83	d (6.7)	14.8
7	5.21	tq (7.0, 1.4)	118.9	1''''	-	-	171.0
8	4.49	d (7.0)	61.1	2''''	1.99	s	21.0
9	1.13	d (6.9)	10.7	1'''''	-	-	144.8
10	1.55	s	16.5	2'''''	7.74	d (8.4)	129.7
1'	-	-	154.3	3'''''	7.29	d (8.4)	127.8
				4'''''	-	-	134.1
				5'''''	2.39	s	21.6

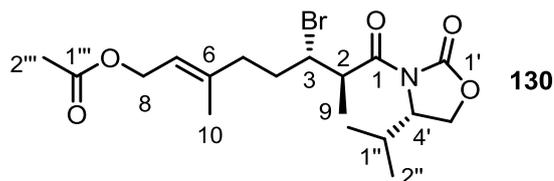
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Substitution des Tosylats durch Bromid



Das Tosylat **129** (166 mg, 0,33 mmol) wurde in einem Bombenrohr unter Ar-Atmosphäre in 5,5 ml abs. Aceton gelöst, mit LiBr (133 mg, 1,53 mmol) versetzt und für 8 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingengt. Aufreinigung erfolgte mit Säulenchromatographie an SiO₂ mit Hexan/Aceton 4:1 als Laufmittel. Das farblose Öl, das so erhalten wurde (90 mg, 0,22 mmol, 66 %) stellt ein Gemisch des gewünschten 2,3-*anti*-Produkts und des 2,3-*syn*-Nebenprodukts dar (*anti:syn* ca. 9:1 laut ¹H-NMR).

Produkt: (6*S*,7*R*,*E*)-6-Brom-8-((*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3,7-dimethyl-8-oxooct-2-enylacetat (**130**)



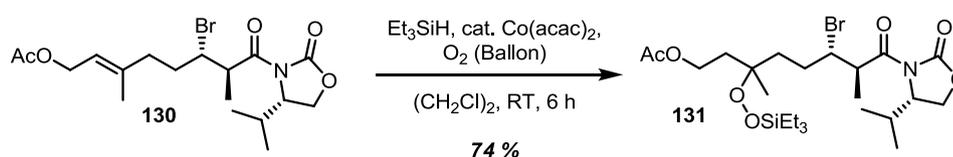
Summenformel: C₁₈H₂₈BrNO₅

Molare Masse: 418,32 g/mol

R_f: 0,54 (Hexan/Aceton 2:1)

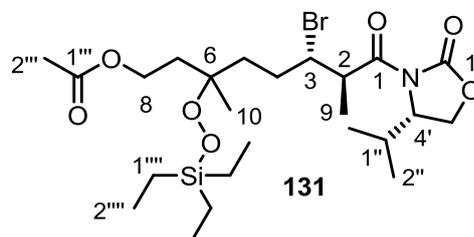
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	174.4	9	1.21	d (6.7)	16.0
2	4.33	m	45.0	10	1.66	s	16.5
3	4.19	m	56.2	1 ^c	-	-	153.6
4	1.70-1.90	m	32.4	3 ^c	4.20	m	63.6
	2.00-2.21	m		4 ^c	4.42	ddd (8.2, 4.0, 2.9)	58.6
5	2.00-2.21	m	36.6	1 ^{c'}	2.31	m _c	28.6
	2.23-2.38	m		2 ^{c'}	0.86	d (6.7)	17.9
6	-	-	140.4		0.82	d (6.7)	14.8
7	5.34	dq (6.9, 1.3)	119.5	1 ^{c''}	-	-	171.0
8	4.51	d (6.9)	61.1	2 ^{c''}	1.99	s	21.0

Hydroperoxysilylierung des bromierten Aldolds

Das Bromid **130** (90 mg, 0,22 mmol), Et_3SiH (100 mg, 140 μl , 0,86 mmol) und $\text{Co}(\text{acac})_2$ (8,3 mg, 0,03 mmol) wurden in 2 ml 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur für 6 h unter O_2 -Atmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 mit Florisil[®] als Säulenkopf und Hexan/Aceton 5:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt **131** (90,5 mg, 0,16 mmol, 74 %) fiel als farbloses Öl an.

Produkt: (6*S*,7*R*)-6-Brom-8-((*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3,7-dimethyl-8-oxo-3-(triethylsilylperoxy)-octylacetat (**131**)



4. EXPERIMENTELLER TEIL

Summenformel: C₂₄H₄₄BrNO₇Si

Molare Masse: 566,60 g/mol

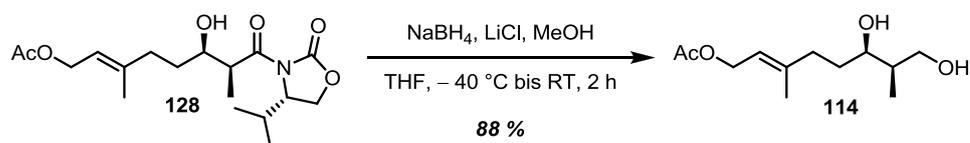
R_f: 0,37 (Hexan/Aceton 3:1)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	-	-	174.7
2	4.37	m	45.2
3	4.32	m	57.4
4	1.79	m	34.7, 34.5
5	1.90	m	35.9, 35.7
6	-	-	82.6
7	1.79	m	28.6
	2.05	m	
8	4.14	m	61.0
9	1.25	d (6.6)	16.3
10	1.17	s	21.9, 22.1
1'	-	-	153.8

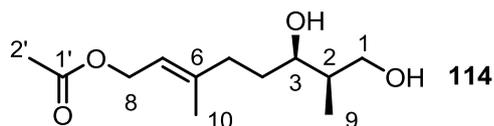
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	
3'	4.25	m	63.7
4'	4.46	ddd (8.0, 4.0, 2.9)	58.7
1''	2.34	m _c	28.7
2''	0.86	d (6.9)	14.9
	0.91	d (6.9)	
1'''	-	-	171.2
2'''	2.02	s	21.2
1''''	0.64	q (8.0)	3.9
2''''	0.95	t (8.0)	6.9

Reduktive Abspaltung des EVANS-Auxiliars



Aldol **128** (4,32 g, 12,2 mmol) wurde in 75 ml THF gelöst, unter Rühren mit LiCl (568 mg, 13,4 mmol) versetzt und nach 15 min auf -40 °C abgekühlt. Nach Zugabe von NaBH₄ (919 mg, 24,3 mmol) und MeOH (2,34 g, 2,96 ml, 72,9 mmol) wurde die Mischung auf RT erwärmt und weiter gerührt. Nach 2 h wurde die Reaktion mit Wasser abgebrochen, die Mischung mit Et₂O extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1→1:9) lieferte das gewünschte Diol **114** (2,45 g, 10,6 mmol, 88 %) als farbloses Öl.

Produkt: (6*R*,7*R*,*E*)-6,8-Dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enylacetat (**114**)



Summenformel: C₁₂H₂₂O₄

Molare Masse: 230,30 g/mol

R_f: 0,27 (Hexan / Ethylacetat 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +4,3$ ($c = 1,0$, EtOH)

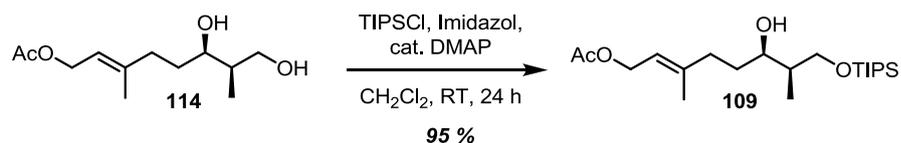
IR (in Substanz): 3357, 2933, 2880, 1736, 1716, 1230, 1022

HR-ESI-MS: 231,1588 ([M+H]⁺, C₁₂H₂₃O₄⁺, berechnet: 231,1591)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.62	d (5.6)	66.7	8	4.53	d (7.1)	61.4
2	1.73	m _c	39.3	9	0.84	d (7.1)	10.3
3	3.72	m _c	73.7	10	1.66	s	16.5
4	1.44-1.65	m	31.8	1'	-	-	171.3
5	2.12-2.25	m	36.2	2'	2.00	s	21.1
	1.94-2.08	m		OH	3.28	s	-
6	-	-	142.2	OH	3.12	s	-
7	5.32	tq (7.1, 1.3)	118.5				

Schützung des primären Alkohols als TIPS-Ether

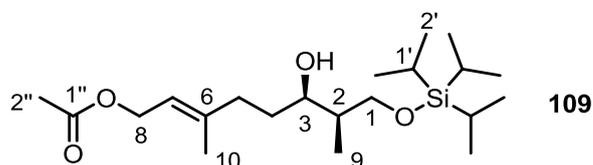


Diol **114** (1,46 g, 6,33 mmol) wurde in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Imidazol (517 mg, 7,59 mmol) und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Zu dieser Lösung wurde TIPSCl (1,34 g, 1,48 ml, 6,96 mmol) getropft und anschließend für 24 h bei RT gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstands (SiO₂, CHCl₃→CHCl₃/Aceton 9:1) lieferte TIPS-Ether **109** (2,33 g, 6,02 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

Produkt: (6*R*,7*R*,*E*)-6-Hydroxy-3,7-dimethyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**109**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₄Si

Molare Masse: 386,64 g/mol

R_f: 0,16 (Hexan/Ethylacetat 3:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +5,8$ ($c = 1,0$, CH₂Cl₂)

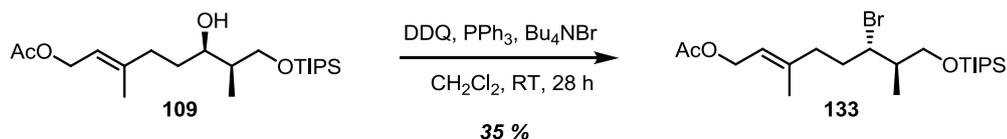
IR (in Substanz): 3514, 2943, 2866, 1740, 1462, 1382, 1366, 1230, 1096, 1020, 881

HR-ESI-MS: 387,2923 ($[M+H]^+$, C₂₁H₄₃O₄Si⁺, berechnet: 387,2925)

NMR (CDCl₃):

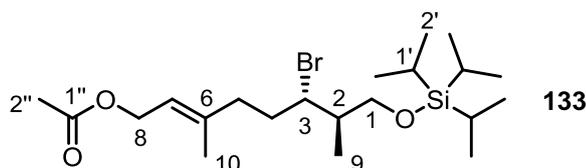
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.83 (H-1a)	dd (9.7, 3.9)	68.9	9	0.92	d (7.1)	10.5
	3.75 (H-1b)	dd (9.7, 5.6)			10	1.69	
2	1.70-1.77	m	39.2	1'	0.98-1.13	m	11.9
3	3.70-3.80	m	74.5	2'	0.98-1.13	m	18.0
	1.54-1.62	m		32.1	1''	-	-
4	1.40-1.53	m	36.3	2''	2.02	s	21.1
	2.17-2.32	m		OH	3.16	d (3.8)	-
5	1.97-2.10	m	142.5				
	-	-		6	-	-	118.4
6	-	-	142.5				
7	5.35	tq (7.1, 1.3)	118.4				
8	4.56	d (7.1)	61.5				

Umwandlung der sekundären OH-Gruppe in ein Bromid



DDQ (756 mg, 3,33 mmol) wurde in 10 ml CH_2Cl_2 vorgelegt und PPh_3 (873 mg, 3,33 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 hinzugefügt. Die zunächst tiefschwarze Lösung verfärbte sich nach wenigen Minuten rötlich, wurde mit TBAB (1,08 g, 3,33 mmol) und TIPS-Ether **109** (645 mg, 1,67 mmol) versetzt und 28 h bei RT gerührt, wobei die Lösung eine rotbraune Färbung annahm. Die Mischung wurde gegen Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der gelbe Rückstand wurde über Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ 1:5→3:1) aufgereinigt, wobei das Bromid **133** (262 mg, 0,583 mmol, 35 %) als farbloses Öl anfiel.

Produkt: (6*S*,7*R*,*E*)-6-Brom-3,7-dimethyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat
(**133**)



Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{BrO}_3\text{Si}$

Molare Masse: 449,54 g/mol

R_f : 0,54 (Hexan/ CH_2Cl_2 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{26} = -21,8$ ($c = 1,0$, Hexan)

IR (in Substanz): 2943, 2864, 1739, 1461, 1381, 1365, 1230, 1103, 1024, 880, 785

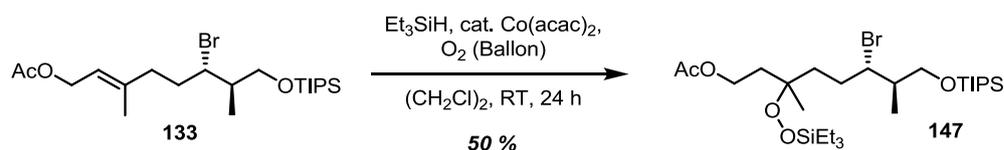
HR-ESI-MS: 389,1865 ($[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}^{79}\text{BrSi}^+$, berechnet: 389,1870)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

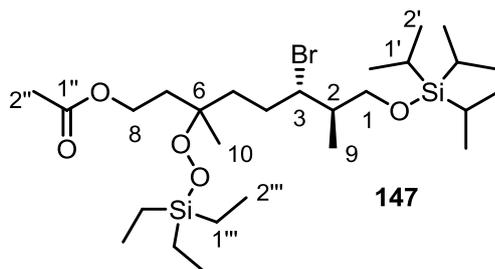
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.71 (H-1a)	dd (9.9, 6.4)	66.3	9	0.94-1.12	m	14.3
	3.66 (H-1b)	dd (9.9, 5.5)					
2	2.03-2.19	m	43.1	10	1.67	s	16.5
3	4.17	ddd (9.7,	60.9	1'	0.94-1.12	m	12.0
		5.0, 3.3)		2'	0.94-1.12	m	18.1
4	1.78-2.00	m	32.9	1''	-	-	171.0
5	2.26-2.39	m	37.8	2''	2.01	s	21.0
	2.03-2.19	m					
6	-	-	140.8				
7	5.37	tq (7.1, 1.3)	119.4				
8	4.55	d (7.1)	61.3				

Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung



Das Bromid **133** (984 mg, 2,19 mmol) wurde zusammen mit Et₃SiH (1,02 g, 8,76 mmol) und Co(acac)₂ (113 mg, 0,44 mmol) in 20 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und unter O₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, bis die Farbe der Lösung von rot zu dunkelgrün umschlug. Nach weiteren 24 h Rühren unter Sauerstoffatmosphäre wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (SiO₂ mit Florisil[®]-Säulenkopf, Hexan/CH₂Cl₂ 1:1→1:9) aufgereinigt. Das Produkt **147** fiel als 1:1-Mischung der C6-Epimere (648 mg, 1,08 mmol, 50 %) als farbloses Öl an.

Produkt: (6*S*,7*R*)-6-Brom-3,7-dimethyl-3-(triethylsilylperoxy)-8-(triisopropylsilyloxy)-octylacetat (**147**)



Summenformel: C₂₇H₅₇BrO₅Si₂

Molare Masse: 597,81 g/mol

R_f: 0,38 (Hexan/CH₂Cl₂/Aceton 19:5:1)

IR (in Substanz): 2956, 2942, 2867, 1743, 1461, 1366, 1234, 1100, 1013, 881, 798, 729

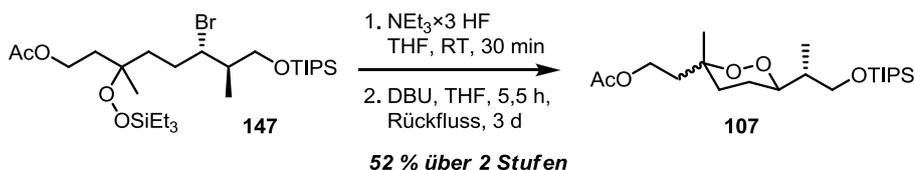
HR-ESI-MS: 597,3000 ([M+H]⁺, C₂₇H₅₈⁷⁹BrO₅Si₂⁺, berechnet: 597,3001)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.72	m _c	66.5	9	1.00-1.12	m	14.7
2	1.97-2.12	m	43.3				14.6
			43.2	10	1.17	s	22.2
3	4.18-4.22	m	62.3		1.18	s	21.9
			62.1	1'	1.00-1.12	m	12.1
4	1.50-1.97	m	29.5	2'	1.00-1.12	m	18.1
			29.4	1''	-	-	171.1
5	1.50-1.97	m	36.1	2''	2.02	s	21.2
			35.9	1'''	0.65	q (7.8)	3.9
6	-	-	82.8	2'''	0.96	t (7.8)	6.9
			82.7				
7	1.50-1.97	m	36.0				
			35.7				
8	4.16	t (7.1)	62.1				

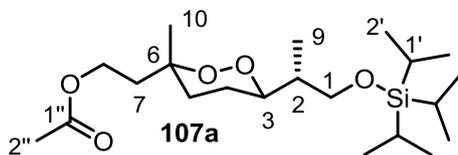
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung des Endoperoxidbausteins von Diacarnoxid C

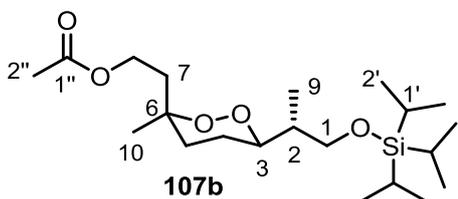


Triethylsilylperoxid **147** (211 mg, 353 μmol) wurde in THF (3,5 ml) gelöst und mit $\text{NEt}_3 \times 3 \text{ HF}$ (285 mg, 288 μl , 1,76 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurden alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 7 ml THF aufgenommen und DBU (59,1 mg, 58 μl , 388 μmol) zugegeben. Nach 4 h wurde ein zweites Äquivalent DBU (59,1 mg, 58 μl , 388 μmol) hinzugefügt und weiter bei RT gerührt. Nach weiteren 1.5 h zeigten sich Spuren eines weißen Niederschlags. Ein drittes Äquivalent DBU (59,1 mg, 58 μl , 388 μmol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung unter Rückfluss weiter gerührt, bis DC-Kontrollen kein Edukt mehr anzeigten (3 d). Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit CH_2Cl_2 aufgenommen und gegen Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 19:1) lieferte eine Mischung der C6-epimeren Endoperoxide **107** (71 mg, 183 μmol , 52 %) als farbloses Öl.

Produkte: 2-((3*R*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat (**107a**)



2-((3*S*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat (**107b**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₅Si

Molare Masse: 402,64

R_f: 0,51 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2943, 2866, 1742, 1463, 1366, 1233, 1099, 1067, 1034, 882, 794

HR-EI-MS: 403,2867 ([M+H]⁺, C₂₁H₄₃O₅Si⁺, berechnet: 403,2874)

NMR (CDCl₃), Endoperoxid **107a**:

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.64	m _c	65.29 oder 65.33	8	4.16	m _c	60.1
2	1.63-1.87	m	39.65 oder 39.72	9	0.99 oder 1.00	d (6.9)	12.7 oder 12.8
3	4.01	m _c	82.0 oder 82.3	10	1.35	s	20.9
4	1.60-1.98	m	23.5 oder 23.7	1'	1.01-1.07	m	12.1
5	1.63-1.82	m	32.9	2'	1.01-1.07	m	18.1
6	-	-	79.0	1''	-	-	171.1 oder 171.2
7	1.77-1.90	m	39.9	2''	2.02	s	21.1 oder 21.2

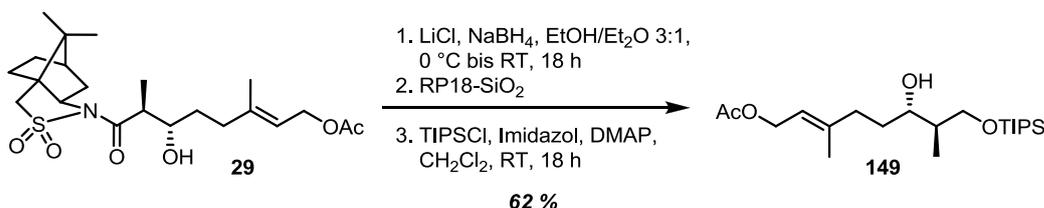
NMR (CDCl₃), Endoperoxid **107b**:

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.64	m _c	65.29 oder 65.33	8	4.16	m _c	61.1
2	1.63-1.87	m	39.65 oder 39.72	9	0.99 oder 1.00	d (6.9)	12.7 oder 12.8
3	4.01	m _c	82.0 oder 82.3	10	1.14	s	24.7
4	1.60-1.98	m	23.5 oder 23.7	1'	1.01-1.07	m	12.1
5	1.60-1.81	m	33.7	2'	1.01-1.07	m	18.1
6	-	-	78.6	1''	-	-	171.1 oder 171.2
7	2.20-2.37 1.84-1.96	m m	33.2	2''	2.01	s	21.1 oder 21.2

4. EXPERIMENTELLER TEIL

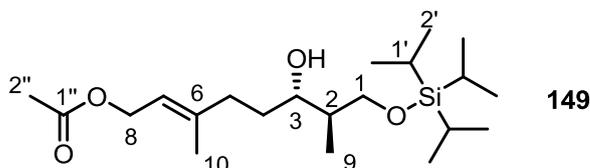
4.3.4 Peroxidbaustein via OPPOLZER-Aldol

Darstellung des TIPS-Ethers aus dem OPPOLZER-Aldolprodukt



Eine Suspension von LiCl (256 mg, 6,50 mmol) und NaBH₄ (246 mg, 6,50 mmol) in 15 ml EtOH wurde bei 0 °C mit einer Lösung des Amids **29** (574 mg, 1,30 mmol) in 5 ml Et₂O versetzt. Die resultierende Lösung wurde für 2 h bei 0 °C und für weitere 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. aq. NH₄Cl abgebrochen, Ether und Ethanol im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit CHCl₃ extrahiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an der Umkehrphase (RP18-SiO₂, 12µm sphärisch, Eluens H₂O mit 40, 45 und 50 % MeOH) chromatographiert. Durch Extraktion mit CHCl₃/MeOH 9:1 und anschließendes Trocknen im Vakuum wurde eine 1:1-Mischung aus Diol und Auxiliar erhalten. Das Gemisch wurde in CH₂Cl₂ (9 ml) aufgenommen und bei RT nacheinander unter Rühren mit Imidazol (197 mg, 2,90 mmol), DMAP (Spatelspitze) und TIPSCl (501 mg, 552 µL, 2,60 mmol) versetzt. Nach 18 h wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 9:1) lieferte den TIPS-Ether **149** (313 mg, 0,81 mmol, 62 %) als farbloses Öl.

Produkt: (6*S*,7*R*,*E*)-6-Hydroxy-3,7-dimethyl-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**149**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₄Si

Molare Masse: 386,64 g/mol

R_f: 0,16 (Hexan/Ethylacetat 3:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{28} = -17,9$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2)

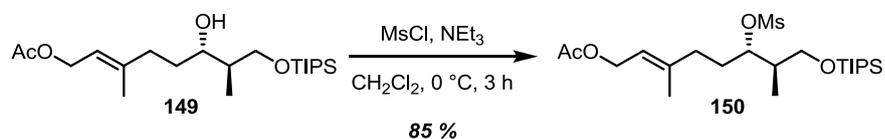
IR (in Substanz): 3514, 2943, 2866, 1740, 1462, 1382, 1366, 1230, 1096, 1020, 881

HR-ESI-MS: 387,2921 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}^+$, berechnet: 387,2925)

NMR (CDCl_3):

Pos.	^1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz)	Pos.	^1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.89 (H-1a)	dd (9.9, 3.8)	69.5	9	0.85	d (7.0)	13.8
	3.66 (H-1b)	dd (9.9, 8.1)		10	1.71	s	16.8
2	1.68-1.79	m	39.7	1'	1.03-1.16	m	11.8
3	3.52	m_c	76.8	2'	1.03-1.16	m	18.1
4	1.62-1.68	m	33.4	1''	-	-	171.4
	1.49-1.59	m		2''	2.05	s	21.3
5	2.30 (H-5a)	ddd (14.3, 11.4, 4.9)	35.3	OH	4.13	s	-
	2.10 (H-5b)	ddd (14.3, 10.9, 5.4)					
6	-	-	143.0				
7	5.37	t (7.0)	118.0				
8	4.58	d (7.0)	61.6				

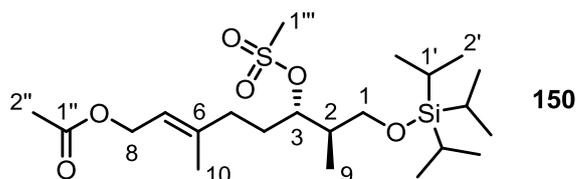
Umwandlung der sekundären OH-Gruppe in ein Mesylat



Eine Lösung von **149** (170 mg, 0,44 mmol) in 3 ml CH_2Cl_2 wurde unter Argon bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit NEt_3 (54 mg, 74 μl , 0,53 mmol) und MsCl (60 mg, 40 μl , 0,53 mmol) versetzt und für 3 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, die organische Phase mit gesättigter wässriger NH_4Cl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das zurückbleibende, farblose Öl mittels Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 9:1) aufgereinigt. Das Mesylat **150** (139 mg, 0,30 mmol, 85 %) fiel als farbloses Öl an.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: (6*S*,7*R*,*E*)-3,7-Dimethyl-6-(methansulfonyloxy)-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**150**)



Summenformel: C₂₂H₄₄O₆SSi

Molare Masse: 464,73

R_f: 0,39 (Hexan / Ethylacetat 4:1)

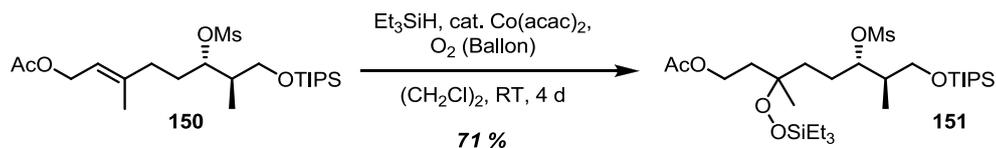
Drehwert: $[\alpha]_D^{27} = -6,5$ ($c = 1,0$, CH₂Cl₂)

IR (in Substanz): 2944, 2865, 1738, 1463, 1359, 1234, 1176, 1101, 1022, 904, 790, 682

HR-ESI-MS: 487,2511 ([M+Na]⁺, C₂₂H₄₄NaO₆SSi⁺, berechnet: 487,2520)

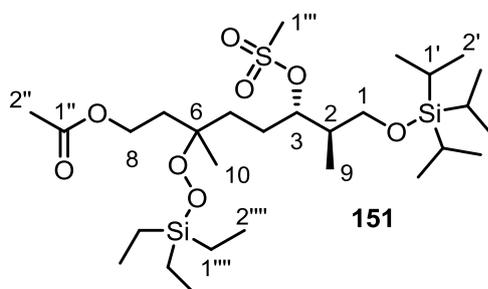
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.63 (H-1a)	dd (10.2, 5.9)	65.0	9	0.94	d (7.0)	11.6
	3.58 (H-1b)	dd (10.2, 6.9)		10	1.69	s	16.6
2	2.21	m _c	39.7	1'	1.00-1.11	m	11.9
3	4.85	m _c	85.0	2'	1.00-1.11	m	18.1
4	1.70-1.86	m	28.2	1'''	-	-	171.2
5	2.21 (H-5a)	m _c	35.2	2'''	2.03	s	21.1
	2.09 (H-5b)	ddd (14.1, 10.8, 5.3)		1''''	2.99	s	38.7
6	-	-	141.1				
7	5.35	t (7.1)	119.1				
8	4.55	d (7.1)	61.3				

Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung

Das Mesylat **150** (132 mg, 0,28 mmol) wurde in 6 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt, mit Et_3SiH (66 mg, 91 μl , 0,57 mmol) und $\text{Co}(\text{acac})_2$ (8 mg, 0,03 mmol) versetzt und für 1 d bei RT unter O_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt. Es wurden nochmals dieselben Mengen an Et_3SiH und $\text{Co}(\text{acac})_2$ zugesetzt und weitere 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurde die dunkelgrüne Lösung bis zur Trockne eingengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 6:1) mit Florisil[®] als Säulenkopf aufgereinigt. Das Triethylsilylperoxid **151** (122 mg, 0,20 mmol) fiel in einer Ausbeute von 71 % an.

Produkt: (6*S*,7*R*)-3,7-Dimethyl-6-(methylsulfonyloxy)-3-(triethylsilyloxy)-8-(triisopropylsilyloxy)octylacetat (**151**)



Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{SSi}_2$

Molare Masse: 613,01 g/mol

R_f: 0,31 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2941, 2869, 1742, 1463, 1362, 1237, 1176, 1104, 1015, 904, 800

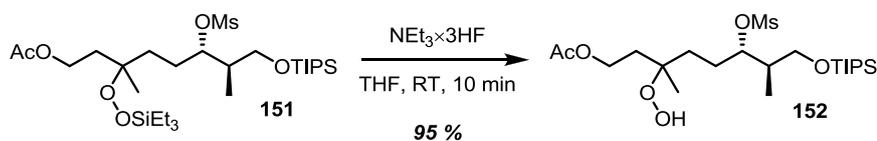
HR-ESI-MS: 635,3431 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{28}\text{H}_{60}\text{NaO}_8\text{SSi}_2^+$, berechnet: 635,3440)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

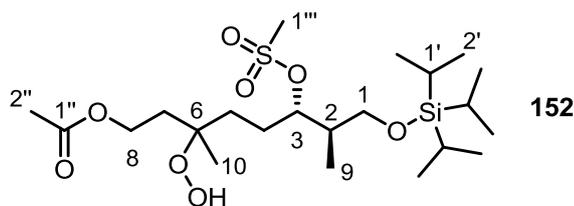
Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.62	m _c	65.0	9	0.99-1.13	m	11.8
2	2.16	m _c	39.9	10	1.16	s	22.0
			39.7		1.15	s	21.8
3	4.81	m _c	85.5	1'	0.99-1.13	m	11.9
			85.4	2'	0.99-1.13	m	18.1
4	1.62-1.80	m	24.4	1''	-	-	171.2
			24.2	2''	2.02	s	21.1
5	1.47-1.80	m	32.9	1'''	2.98	s	38.6
			32.7	1''''	0.63	q (7.7)	3.8
6	-	-	82.6	2''''	0.94	t (7.7)	6.8
			82.5				
7	1.80-1.99	m	35.8				
			35.6				
8	4.13	m _c	61.0				
			60.0				

Entschützung des Silylperoxids



Das Silylperoxid **151** (111 mg, 0,18 mmol) wurde in THF (3 ml) gelöst und für 10 min. mit $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (29 mg, 30 μl , 0,18 mmol) gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgebrochen und die Mischung zweimal mit je 5 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 , Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels fiel das Hydroperoxid **152** (86 mg, 0,17 mmol, 95 %) als farbloses Öl an.

Produkt: (6*S*,7*R*)-3-Hydroperoxy-3,7-dimethyl-6-(methylsulfonyloxy)-8-(triisopropylsilyloxy)octylacetat (**152**)



Summenformel: C₂₂H₄₆O₈SSi

Molare Masse: 498,75 g/mol

R_f: 0,17 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz) 3422, 2942, 2867, 1738, 1464, 1332, 1241, 1173, 1035, 904, 786

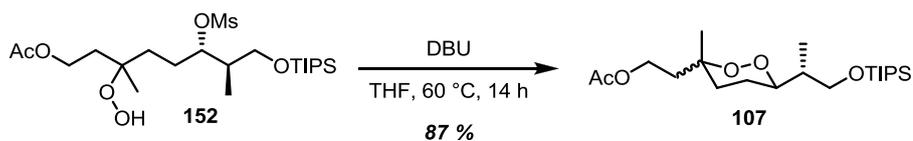
HR-ESI-MS: 499,2754 ([M+H]⁺, C₂₂H₄₇O₈SSi⁺, berechnet: 499.2755)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.65 (H-1a)	dd (11.6, 6.2)	64.94	9	0.96	d (7.0)	12.1
	3.63 (H-1b)	dd (11.6, 5.9)	64.87		0.95	d (7.0)	
2	2.09-2.19	m	39.44	10	1.16	s	21.3
			39.41		1.12	s	21.2
3	4.86	m _c	85.2	1'	1.00-1.11	m	11.9
4	1.56-1.93	m	24.20	2'	1.00-1.11	m	18.1
			24.18	1''	-	-	171.6
5	1.54-1.87	m	32.0	2''	2.04	s	20.9
			31.8	1'''	3.01	s	38.7
6	-	-	82.51				38.6
			82.48	OOH	8.67	s	-
7	1.78-2.05	m	35.7				
			35.3				
8	4.20	m _c	60.8				
			60.7				

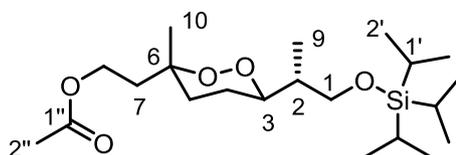
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Cyclisierung zum Endoperoxid

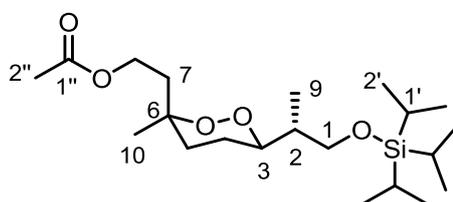


In einem Bombenrohr wurde das Hydroperoxid **152** (302 mg, 0,61 mmol) in 20 ml THF gelöst, DBU (304 mg, 300 μ l, 2,00 mmol) hinzugegeben und die Mischung für 14 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 4:1) aufgereinigt. Das Produkt **107** wurde als farbloses Öl (207 mg, 0,53 mmol, 87 %, C6-Epimere im Verhältnis 1:1) erhalten.

Produkte: 2-((3*R*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat (**107a**)

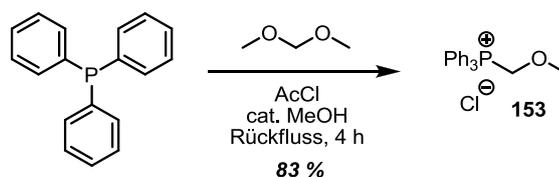


2-((3*S*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)ethylacetat (**107b**)



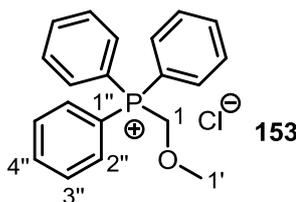
Die spektroskopischen Daten der Verbindungen entsprechen denen der Endoperoxide, deren Darstellung unter Punkt 4.3.3.9 beschrieben wurde.

4.3.5 Darstellung der Diacarnoxid C Seitenkette

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid

Unter Argon wurden Triphenylphosphin (12,3 g, 47 mmol), Dimethoxymethan (9,5 g, 11,0 ml, 125 mmol) und MeOH (141 μl) vorsichtig mit AcCl (4,55 g, 5,0 ml, 58 mmol) versetzt und im Anschluss 4 h unter Rühren auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird auf 0 °C abgekühlt, das ausgefallene Phosphoniumsalz mit Aceton versetzt, abfiltriert und nacheinander je einmal mit Hexan, Toluol und Hexan gewaschen. Trocknung im Vakuum lieferte reines Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**153**, 13,4 g, 39 mmol, 83 %) als weißen Feststoff.

Produkt: (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**153**)



Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClOP}$

Molare Masse: 342,80 g/mol

Schmelzpunkt: 191-192 °C (Lit.⁹⁵ 191-193 °C)

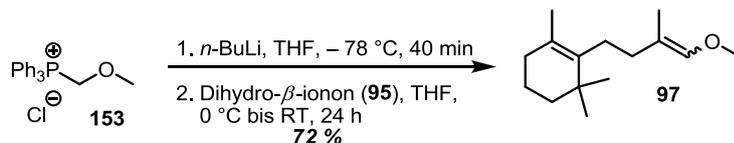
NMR (CDCl_3):

Pos.	^1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz)		Pos.	^1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz)	
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)	M (J in Hz)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)	M (J in Hz)
1	5.64	d (4.0)	65.6	d (68.9)	2''	7.50-7.68	m	130.2	d (12.7)
1'	3.53	s	62.5	d (13.2)	3''	7.50-7.68	m	133.8	d (10.0)
1''	-	-	116.2	d (86.0)	4''	7.50-7.68	m	135.2	d (2.8)

^{31}P (200 MHz): 17.4 ppm

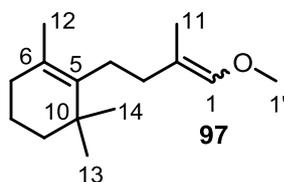
4. EXPERIMENTELLER TEIL

2-(4-Methoxy-3-methylbut-3-enyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en



Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**153**, 12,2 g, 35,5 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in THF (150 ml) suspendiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von 10 min mit *n*-Butyllithium (2,5 M in Hexan, 14,2 ml, 35,5 mmol) versetzt. Die resultierende tiefrote Lösung des Ylids wurde weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor sie auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wurde. Zu dieser Lösung wurde über 5 min Dihydro- β -ionon (5,31 g, 5,75 ml, 27,3 mmol) zugetropft, woraufhin Entfärbung eintrat. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und weitere 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem wässrigem NH_4Cl abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit zweimal 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel (Hexan/ CH_2Cl_2 , 5–15 % CH_2Cl_2) aufgereinigt. Der Enolether **97** (4,36 g, 19,6 mmol, 72 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Produkt: 2-(4-Methoxy-3-methylbut-3-enyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en (**97**)



Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$

Molare Masse: 222,37 g/mol

R_f: 0,54 (*Z*-Isomer), 0,42 (*E*-Isomer) (Hexan/ CH_2Cl_2 3:1)

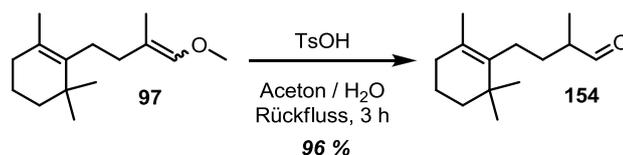
IR (in Substanz): 2959, 2928, 2868, 2829, 1682, 1456, 1381, 1358, 1207, 1128, 1061, 928, 924

EI-MS: 222 (6, $[\text{M}]^+$), 190 (3), 137 (12), 121 (4); 107 (4), 95 (20), 85 (100), 67 (7), 55 (23)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	5.81	m _c	141.6	9	1.38-1.45	m	40.1
	5.80	m _c			40.0		
2	-	-	114.9	10	-	-	35.0
3	1.86-1.94	m	34.8	11	1.65	s	12.9
4	2.00-2.09	m	28.3	12	1.64	s	19.7
			27.1				
5	-	-	137.2	13	1.02 oder	s	28.7
6	-	-	127.1		0.99		
7	1.86-1.94	m	32.9	14	1.02 oder	s	28.7
			32.8		0.99		
8	1.52-1.60	m	20.0	1'	3.54	s	59.2
				3.51	s		

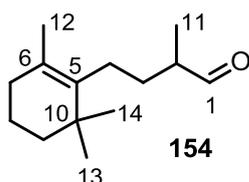
2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butanal



Der Enolether **97** (7,15 g, 32,2 mmol) wurde in 100 ml Aceton/Wasser 3:1 vorgelegt, mit Toluolsulfonsäure Monohydrat (6,73 g, 35,4 mmol) versetzt und 3 h unter Rückfluss gerührt, bis nach 3 h laut DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und ihr pH-Wert mit 0,2 N NaOH auf 7 eingestellt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt, der wässrige Rückstand zweimal mit je 250 ml MTBE extrahiert, die vereinigten etherischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bis zur Trockne eingengt. Aldehyd **154** (6,41 g, 30,8 mmol, 96 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten, die keiner weiteren Aufarbeitung bedurfte.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: 2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butanal (**154**)



Summenformel: C₁₄H₂₄O

Molare Masse: 208,34 g/mol

R_f: 0,25 (Hexan/CH₂Cl₂ 3:1)

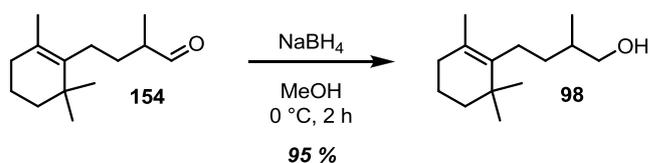
IR (in Substanz): 2960, 2928, 2869, 2829, 2702, 1726, 1472, 1457, 1377, 1362, 1208, 1117, 919

EI-MS: 208 (24, [M]⁺), 193 (20), 175 (35), 150 (38), 135 (69), 123 (100), 107 (51), 95 (940), 81 (81), 69 (37), 55 (41)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	9.60	d (2.0)	204.8	8	1.36-1.591	m	19.5
2	2.30	dtq (6.9, 6.9, 2.0)	47.2	9	1.32-1.40	m	39.8
3	1.71	m _c	31.1	10	-	-	34.9
	1.34-1.45	m		11	1.09	d (6.9)	13.2
4	1.96	m _c	26.1	12	1.54	s	19.9
5	-	-	136,7	13	0.93 oder 0.94	s	28.6
6	-	-	127.5	14	0.93 oder 0.94	s	28.6
7	1.86	t (6.3)	32.8				

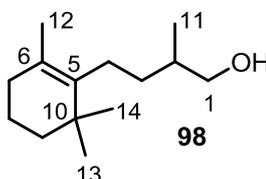
2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butan-1-ol



Aldehyd **154** (1,01 g, 4,83 mmol) wurde in Methanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit NaBH₄ (201 mg, 5,31 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Lösung auf RT erwärmt, mit 30 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die

vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der entstandene Alkohol **98** (968 mg, 4,60 mmol, 95 %) bedurfte keiner weiteren Aufreinigung.

Produkt: 2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butan-1-ol (**98**)



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$

Molare Masse: 210,36 g/mol

R_f: 0,47 (Hexan/Aceton 4:1)

IR (in Substanz): 3312, 2960, 2928, 2869, 1473, 1457, 1378, 1362, 1038, 990

EI-MS: 210 (25, $[\text{M}]^+$), 195 (20), 177 (25), 137 (8), 123 (100), 107 (34), 95 (60), 81 (57), 69 (22), 55 (27)

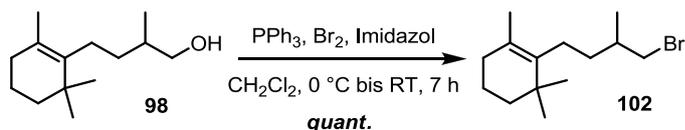
HR-ESI-MS: 211,2053 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}^+$, berechnet: 211,2056)

NMR (CDCl_3):

Pos.	^1H (300 MHz)		^{13}C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	^1H (300 MHz)		^{13}C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.50 (H-1a)	dd (10.3, 5.7)	68.2	8	1.37-1.41	m	19.6
	3.38 (H-1b)	dd (10.3, 6.7)		9	1.35-1.42	m	
2	1.54–1.64	m	36.9	10	-	-	35.0
3	1.17	m_c	33.9	11	0.94	d (6.8)	16.6
	1.39-1.50	m		12	1.56	s	
4	1.98	m_c	26.2	13	0.96	s	28.7
5	-	-	137.5	14	0.96	s	28.7
6	-	-	126.7	OH	2.09	s	-
7	1.87	t (6.3)	32.8				

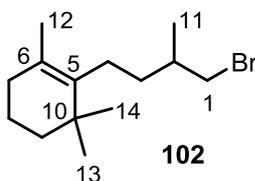
4. EXPERIMENTELLER TEIL

2-(4-Brom-3-methylbutyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en



Zu einer Lösung von PPh_3 (4,48 g, 17,1 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argonatmosphäre Brom (2,64 g, 845 μl) gegeben. Die zunächst klare, farblose Lösung wurde weitere 10 min. bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis sich ein weißer Niederschlag bildete. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung des Alkohols **98** (2,32 g, 11,0 mmol) und Imidazol (749 mg, 11,0 mmol) in 15 ml CH_2Cl_2 gegeben. Der Niederschlag löste sich sofort auf, die resultierende klare, farblose Lösung wurde weitere 7 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0,2 N NaOH (bis pH 7) abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 15 ml Hexan versetzt und im Vakuum eingengt, bis eine leichte Trübung der Lösung einsetzte. Die konzentrierte Lösung wurde direkt chromatographiert (SiO_2 , Hexan), um das Bromid **102** (3,05 g, 11,0 mmol, 100 %) als farbloses Öl zu erhalten.

Produkt: 2-(4-Brom-3-methylbutyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en (**102**)



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{Br}$

Molare Masse: 273,25 g/mol

R_f: 0,71 (Hexan)

IR (in Substanz): 2960, 2928, 2865, 2829, 1473, 1457, 1433, 1378, 1227, 939, 930, 654

EI-MS: 274 (7, $[\text{M}]^+$, ^{81}Br), 272 (7, $[\text{M}]^+$, ^{79}Br), 259 (35), 257 (35), 123 (100), 109 (13), 95 (34), 81 (37), 67 (16), 55 (19)

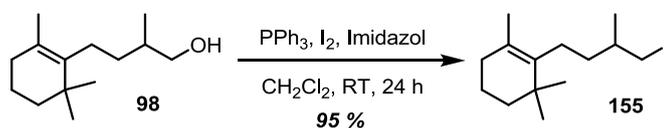
HR-ESI-MS: 271,1053 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{79}\text{Br}^-$, berechnet: 271,1056)

273,1033 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{81}\text{Br}^-$, berechnet: 273,1035)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.41 (H-1a)	dd (9.8, 5.1)	41.3	8	1.46-1.62	m	19.7
	3.36 (H-1b)	dd (9.8, 5.0)			9	1.37-1.44	
2	1.80	m _c	36.4	10	-	-	35.0
3	1.46-1.62	m	35.4	11	1.06	d (6.5)	18.9
	1.23-1.37	m		12	1.59	s	20.0
4	1.98	m _c	26.2	13	0.98 oder	s	28.8
5	-	-	137.1		0.99		
6	-	-	127.2	14	0.98 oder	s	28.8
7	1.90	t (6.3)	32.9		0.99		

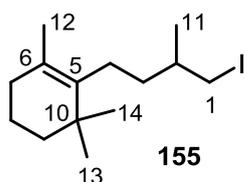
2-(4-Iod-3-methylbutyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en



Triphenylphosphin (965 mg, 3,68 mmol) wurde unter Argon in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Iod (906 mg, 3,57 mmol) versetzt. Die resultierende, orangene Lösung wurde weitere 45 min bei RT gerührt und mit Alkohol **98** (500 mg, 2,38 mmol) und Imidazol (162 mg, 2,38 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ versetzt, woraufhin sofortiger, weißer Niederschlag auftrat. Nach weiteren 24 h wurde die Reaktion durch Wasserzugabe abgebrochen, mit 50 ml CH₂Cl₂ verdünnt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit weiteren 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig DCM aufgenommen und chromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Hexan). Das Iodid **155** (733 mg, 2,29 mmol, 96 %) fiel als farbloses Öl an.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: 2-(4-Iod-3-methylbutyl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-en (**155**)



Summenformel: C₁₄H₂₅I

Molare Masse: 320,25 g/mol

R_f: 0,73 (Hexan)

IR (in Substanz): 2956, 2928, 2696, 1473, 1374, 1192, 974, 939, 792, 697

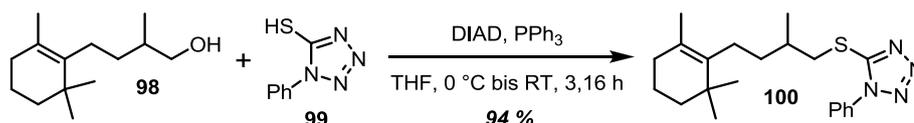
EI-MS: 320 (11, [M]⁺), 305 (34), 137 (9), 123 (100), 107 (8), 95 (23), 81 (31), 67 (13)

HR-ESI-MS: 321,1070 ([M+H]⁺, C₁₄H₂₆I⁺, berechnet: 321,1074)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.24 (H-1a)	dd (9.4, 4.6)	17.6	8	1.52-1.61	m	19.7
	3.18 (H-1b)	dd (9.4, 5.7)			9	1.38-1.44	
2	1.44-1.52	m	36.1	10	-	-	35.0
3	1.41-1.53	m	37.0	11	1.02	d (6.5)	20.7
	1.22-1.37	m		12	1.60	s	20.1
4	1.96	t (8.5)	26.3	13	0.98 oder	s	28.8
	-	-			1.00		
5	-	-	137.0	14	0.98 oder	s	28.8
6	-	-	127.2		1.00		
7	1.90	t (6.4)	32.9				

Darstellung des Thioethers durch MITSUNOBU-Reaktion

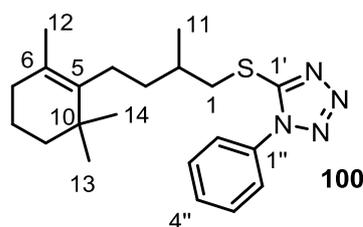


Der Alkohol **98** (1,00 g, 4,75 mmol), 1-Phenyl-1H-tetrazolyl-5-thiol (**99**, 1,02 g, 5,70 mmol) und Triphenylphosphin (1,50 g, 5,70 mmol) wurden unter Argon in 10 ml THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Diisopropylazodicarboxylat (1,25 g, 1,21 ml, 6,18 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Die

4. EXPERIMENTELLER TEIL

resultierende, schwach gelbe Lösung wurde weitere 10 min bei 0 °C gerührt, danach auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur weitere 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch aufgereinigt (Hexan/CH₂Cl₂ 4:1). Der Thioether **100** fiel als farbloses Öl an (1,66 g, 4,48 mmol, 94 %).

Produkt: 5-[2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butylthio]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**100**)



Summenformel: C₂₁H₃₀N₄S

Molare Masse: 370,55 g/mol

R_f: 0,37 (Hexan/CH₂Cl₂ 4:1)

IR (in Substanz): 2958, 2928, 2866, 1598, 1500, 1410, 1382, 1240, 1087, 1074, 1015, 750

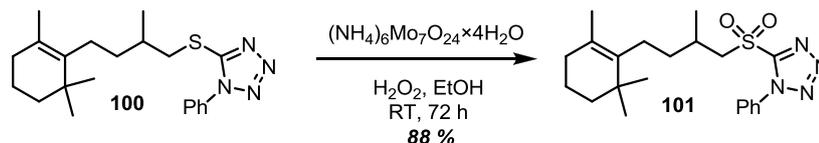
HR-ESI-MS: 371,2263 ([M+H]⁺, C₂₁H₃₁N₄S⁺, berechnet: 371,2264)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.45 (H-1a)	dd (12.5, 6.0)	40.4	11	1.07	d (6.6)	19.1
	3.30 (H-1b)	dd (12.5, 7.3)		12	1.54	s	
2	1.82-2.12	m	34.0	13	0.95	s	28.7
3	1.46-1.61	m	36.4	14	0.95	s	28.7
	1.29-1.41	m		1'	-	-	
4	1.82-2.12	m	26.1	1''	-	-	133.8
5	-	-	137.0	2''	7.50-7.60	m	124.0
6	-	-	127.1	3''	7.50-7.60	m	129.8 oder 130.1
	7	1.87					
8	1.46-1.61	m	19.6	4''	7.50-7.60	m	129.8 oder 130.1
	1.29-1.41	m					
9	1.46-1.61	m	39.9				
	1.29-1.41	m					
10	-	-	35.0				

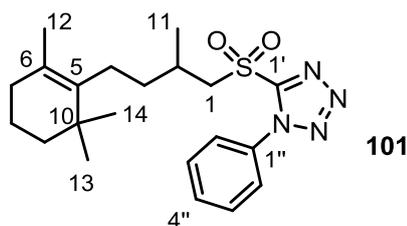
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Oxidation des Thioethers zum Sulfon



Thioether **100** (1,31 g, 3,54 mmol) wurde in 30 ml EtOH gelöst und unter heftigem Rühren mit einer Lösung von Ammoniumheptamolybdat Tetrahydrat (438 mg, 0,35 mmol) in 30 % H_2O_2 (3,62 ml, 35,4 mmol) versetzt. Die gelbe Lösung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser (100 ml) und Diethylether (100 ml) verdünnt, die etherische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingengt. Säulenchromatographie (Hexan/Aceton 85:15) lieferte das Sulfon **101** (1,26 g, 3,13 mmol, 88 %) als farblose, wachsartige Substanz.

Produkt: 5-[2-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butylsulfonyl]-1-phenyl-1H-tetrazol (**101**)



Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Molare Masse: 402,55

R_f: 0,41 (Hexan/Aceton 85:15)

IR (in Substanz): 2932, 2866, 1596, 1498, 1460, 1335, 1267, 1151, 1013, 761

HR-ESI-MS: 403,2154 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}^+$, berechnet: 403,2162)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

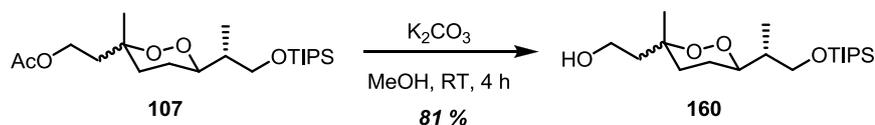
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.83 (H-1a)	dd (14.5, 4.7)	61.8	11	1.20	d (6.9)	19.5
	3.61 (H-1b)	dd (14.5, 7.8)		12	1.56	s	
2	2.32	m _c	29.2	13	0.96	s	28.6
3	1.36-1.43	m	37.0	14	0.96	s	28.6
	1.43-1.69	m		1'	-	-	
4	1.91-2.13	m	25.6	1''	-	-	133.1
5	-	-	136.3	2''	7.55-7.71	m	125.1
6	-	-	127.5	3''	7.55-7.71	m	129.6 oder
7	1.89	t (6.2)	32.7				131.4
8	1.36-1.43	m	19.4	4''	7.55-7.71	m	129.6 oder
	1.43-1.69	m					131.4
9	1.36-1.43	m	39.8				
	1.43-1.69	m					
10	-	-	34.9				

4. EXPERIMENTELLER TEIL

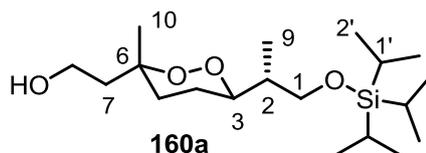
4.3.6 Kupplung der Fragmente

Abspalten der Acetatschutzgruppe aus dem Peroxidbaustein

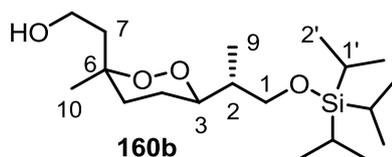


Endoperoxid **107** (51,5 mg, 133 μmol) wurde in MeOH (130 ml) vorgelegt und mit K_2CO_3 (1,83 mg, 13 μmol) versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und gegen Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt. Das entschützte Produkt **160** (39 mg, 108 μmol , 81 %) fiel als farbloses Öl an.

Produkte: 2-{(3*R*,6*R*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethanol (**160a**)



2-{(3*S*,6*R*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethanol (**160b**)



Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$

Molare Masse: 360,60 g/mol

R_f: 0,25 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 3388, 2940, 2865, 1462, 1381, 1246, 1099, 1068, 1031, 1012, 881

HR-ESI-MS: 361,2763 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}^+$, berechnet: 361,2769)

NMR (CDCl₃), Endoperoxid **160a**:

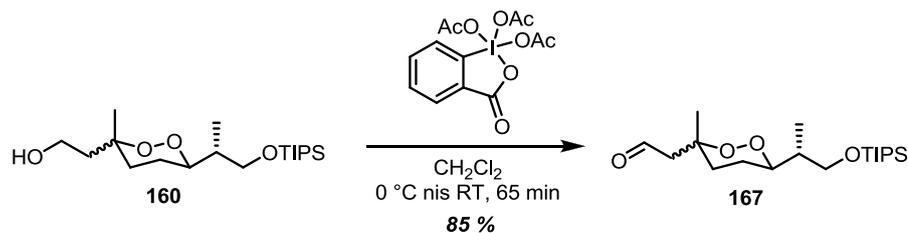
Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.58-3.72	m	65.3	8	3.68-3.92	m	58.6
2	1.58-1.77	m	39.7	9	1.00	d (6.9)	12.8 oder 12.6
3	4.05	ddd (10.5, 6.2, 2.5)	82.33 oder 82.29	10	1.38	s	20.9
4	1.56-1.92	m	23.8 oder 23.5	1'	1.03-1.08	m	12.1
5	1.59-1.81	m	33.1	2'	1.03-1.08	m	18.1
6	-	-	80.8				
7	1.68-1.87	m	43.1				

NMR (CDCl₃), Endoperoxid **160b**:

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.58-3.72	m	65.3	8	3.68-3.92	m	59.1
2	1.58-1.77	m	39.7	9	1.00	d (6.9)	12.8 oder 12.6
3	4.05	ddd (10.5, 6.2, 2.5)	82.33 oder 82.29	10	1.16	s	24.7
4	1.56-1.92	m	23.8 oder 23.5	1'	1.03-1.08	m	12.1
5	1.59-1.79	m	34.1	2'	1.03-1.08	m	18.1
6	-	-	79.7				
7	2.31-2.44 1.59-1.71	m m	36.9				

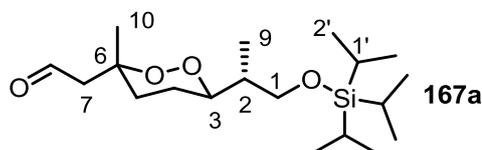
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd

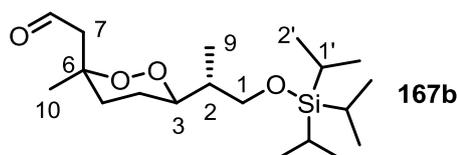


Das Endoperoxid **160** (72,3 mg, 0,20 mmol) wurde unter Argon in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und DESS-MARTIN-Periodinan (93,3 mg, 0,22 mmol) hinzugefügt. Während der nächsten 15 min wurde die zunächst farblose Lösung zusehends trüb. Nach 50 min wurde die Reaktion durch die Zugabe einer 1:1-Mischung von ges. aq. NaHCO_3 und ges aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ abgebrochen und die nun klare, farblose organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt, um den Aldehyd **167** (60,7 mg, 0,17 mmol, 85 %) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

Produkte: 2-((3*R*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)acetaldehyd (**167a**)



2-((3*S*,6*R*)-3-Methyl-6-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl)-1,2-dioxan-3-yl)acetaldehyd (**167b**)



Summenformel: C₁₉H₃₈O₄Si

Molare Masse: 358,59 g/mol

R_f: 0,65 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2942, 2867, 1725, 1463, 1377, 1103, 1064, 1012, 883, 793, 682

HR-ESI-MS: 359,2610 ([M+H]⁺, C₁₉H₃₉O₄Si⁺, berechnet: 359,2612)

NMR (CDCl₃), Endoperoxid **167a**:

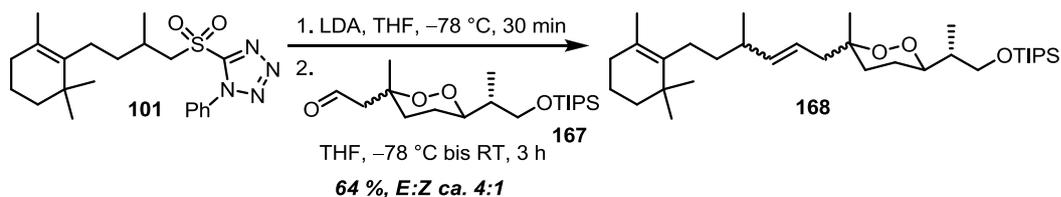
Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.66 oder	dd (9.9, 5.5)	65.2 oder	8	9.78	dd (2.7)	200.6
	3.63	dd (9.9, 5.5)	65.1		9	1.01 oder	d (7.0)
2	1.63-1.74	m	39.7 oder 39.4			1.00	d (7.0)
	3	4.09	m _c	82.4 oder	10	1.43	s
			82.3	1'		1.02-1.11	m
4	1.65-1.89	m	23.8 oder		2'	1.02-1.11	m
			23.2				
5	1.67-1.86	m	33.7				
6	-	-	78.7				
7	2.56	dd (15.2, 3.7)	53.2				
	2.50	dd (15.3, 2.8)					

NMR (CDCl₃), Endoperoxid **167b**:

Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)	Pos.	¹ H (300 MHz)		¹³ C (75 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.66 oder	dd (9.9, 5.5)	65.2 oder	8	9.83	dd (3.7, 1.8)	202.3
	3.63	dd (9.9, 5.5)	65.1		9	1.01 oder	d (7.0)
2	1.63-1.74	m	39.7 oder			1.00	d (7.0)
			39.4	10	1.23	s	25.2
3	4.09	m _c	82.4 oder		1'	1.02-1.11	m
			82.3	2'		1.02-1.11	m
4	1.65-1.89	m	23.8 oder				
			23.2				
5	1.67-1.86	m	32.7				
6	-	-	79.1				
7	3.08	d (15.5)	48.7				
	2.57	d (15.5)					

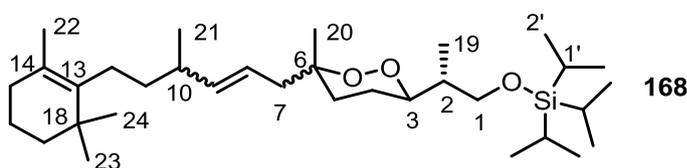
4. EXPERIMENTELLER TEIL

JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit LDA als Base



Diisopropylamin (22 mg, 31 μl , 0,22 mmol) wurde unter Argon in 1 ml abs. THF gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-BuLi (2,2 M in Hexan, 100 μl , 0,22 mmol) zugegeben. Nach 30 min wurde die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung des Sulfons **101** (89 mg, 0,22 mmol) in 900 μl abs. THF versetzt. Die resultierende klare, gelbe Lösung wurde weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der Aldehyd **167** (60 mg, 0,17 mmol) wurde in 1,5 ml abs. THF gelöst und zu obiger Lösung zugegeben, wobei sich diese über 10 min fast vollständig entfärbte. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und die Reaktion mit ges. aq. NH_4Cl abgebrochen. Die Phasen wurden separiert, die wässrige Phase dreimal mit 2 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 97:3) wurden 58 mg (0,108 mmol, 64 %, *E/Z* ca. 4:1) des Endoperoxids **168** als farbloses Öl erhalten.

Produkte: Triisopropyl-[(2*R*)-2-[(3*R*)-6-methyl-6-(4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hex-2-enyl)-1,2-dioxan-3-yl]propoxy]silan
(**168**)



Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}$

Molare Masse: 534,93 g/mol

R_f : 0,35 (Hexan/ CH_2Cl_2 9:2)

IR (in Substanz): 2929, 2856, 1462, 1372, 1258, 1100, 1068, 1013, 973, 919, 882, 796, 681

HR-ESI-MS: 535,4538 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{33}\text{H}_{63}\text{O}_3\text{Si}^+$, berechnet: 535,4514)

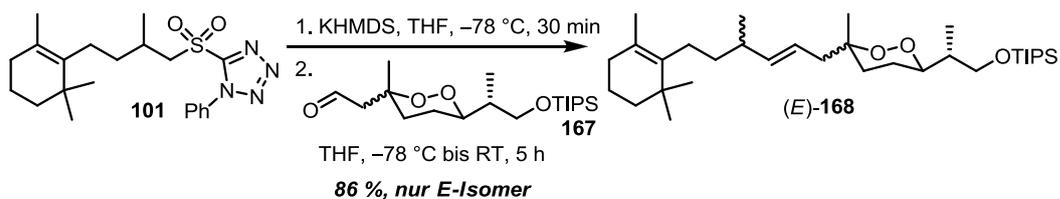
4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	4.02	m _c	65.4, 65.3	14	-	-	126.7 (<i>E</i>)
2	1.62-1.74	m	39.8, 39.7				126.6 (<i>Z</i>)
3	3.66	m _c	82.4, 82.3,	15	1.88	t (6.1)	32.8
			82.1 (<i>E</i>)	16	1.51-1.59	m	19.7
			82.0, 81.9 (<i>Z</i>)	17	1.39	m _c	39.7
4	1.57-1.82	m	23.9, 23.7	18	-	-	35.0
5	1.54-1.68	m	32.3, 32.2, 32.1	19	0.99-1.04	m	12.9, 12.8
6	-	-	80.3, 80.2 (<i>Z</i>)	20	1.31, 1.30	s	21.1, 21.0
			80.16, 80.14,		(ax.)		(ax.)
			80.11, 80.07 (<i>E</i>)		1.08, 1.07	s	24.7, 24.6
7	2.41-2.51	m	44.0, 38.5		(äq.)		(äq.)
	2.06-2.18	m		21	0.92-1.01	m	21.3, 21.2
8	5.36 (<i>E</i>)	m _c	123.9, 123.7,	22	1.55	s	20.7
	5.27-5.34	m	122.5, 122.4 (<i>E</i>)	23	0.95	s	28.7
	(<i>Z</i>)		123.2, 123.1,	24	0.95	s	28.7
			121.80, 121.77	1'	1.00-1.12	m	12.1
			(<i>Z</i>)	2'	1.00-1.12	m	18.1
9	5.36 (<i>E</i>)	m _c	140.5, 140.0,				
	5.27-5.34	m	139.9 (<i>E</i>)				
	(<i>Z</i>)		139.14, 139.09,				
			138.7, 138.6 (<i>Z</i>)				
10	2.04-2.12	m	38.3, 38.2, 38.1				
11	1.20-1.40	m	37.8, 37.7, 37.6				
12	1.84-1.99	m	26.9, 26.8, 26.7				
13	-	-	137.65, 137.62				
			(<i>E</i>)				
			137.6, 137.5 (<i>Z</i>)				

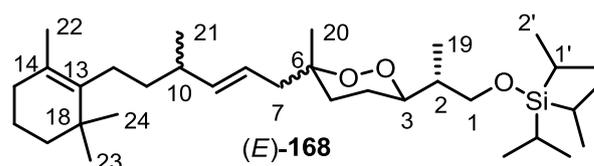
4. EXPERIMENTELLER TEIL

JULIA-KOCIENSKI-Reaktion mit KHMDS als Base



Das Sulfon **101** (29,0 mg, 73,0 μmol) wurde unter Argon in abs. THF vorgelegt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 105 μl KHMDS (0,7 M in Toluol, 73,0 μmol) hinzugetropt. Die resultierende orangene Suspension wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min lang gerührt und anschließend mit einer Lösung des Aldehyds **167** (20,0 mg, 56,0 μmol) in 1 ml abs. THF versetzt. Die Reaktion zeigte nach 2 h noch keinen vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle). In der Folge wurde weiteres KHMDS in 50 μl -Portionen (35 μmol pro Portion) zugegeben und jedes Mal mittels DC bestimmt, ob weiterer Umsatz erreicht wurde. Nach insgesamt fünf 50 μl -Einheiten KHMDS (175 μmol) und weiteren 3 h konnte kein Aldehyd in der Reaktionslösung mehr gefunden werden. Die Reaktion wurde mit ges. aq. NH_4Cl abgebrochen, die organische Phase mit Et_2O verdünnt, abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 2 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an SiO_2 chromatographiert (Hexan/Ethylacetat 19:1). Beim so erhaltenen farblosen Öl handelt es sich um das Endoperoxid **168** (25,7 mg, 86 %). Bei der Reaktion wurde nur das (*E*)-Isomer gebildet.

Produkte: Triisopropyl-((2*R*)-2-((3*R*)-6-methyl-6-[(*E*)-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hex-2-enyl]-1,2-dioxan-3-yl]propoxy)silan ((*E*)-**168**)



Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}$

Molare Masse: 534,93 g/mol

R_f : 0,35 (Hexan/ CH_2Cl_2 9:2)

IR (in Substanz): 2929, 2856, 1462, 1372, 1258, 1100, 1068, 1013, 973, 919, 882, 796,

681

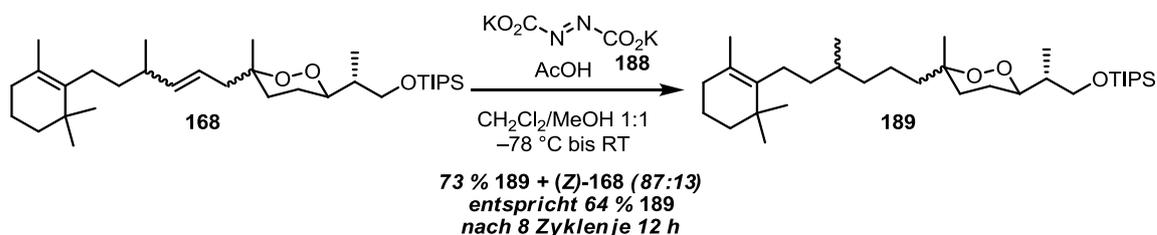
4. EXPERIMENTELLER TEIL

HR-ESI-MS: 535,4538 ($[M+H]^+$, $C_{33}H_{63}O_3Si^+$, berechnet: 535,4514)

NMR ($CDCl_3$):

Pos.	1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.66	m_c	65.4, 65.3	14	-	-	126.7
2	1.65-1.72	m	39.7	15	1.88	t (6.1)	32.8
3	4.02	m_c	82.4, 82.3, 82.1	16	1.51-1.58	m	19.7
4	1.62-1.85	m	23.9, 23.7	17	1.39	m_c	39.9
5	1.54-1.69	m	32.2, 32.1	18	-	-	35.1
6	-	-	80.18, 80.16, 80.13, 80.09	19	0.98-1.05	m	12.9
7	2.41-2.53 2.08-2.17	m m	44.0, 38.6	20	1.31 (ax.) 1.08 (äq.)	s s	21.1 (ax.) 24.7 (äq.)
8	5.36	m_c	123.9, 123.7, 122.5, 122.4	21	0.93-1.02	m	21.1
9	5.36	m_c	140.5, 140.0, 139.9	22	1.56	s	20.7
10	2.02-2.12	m	38.3, 38.2	23	0.96	s	28.8
11	1.20-1.35	m	37.71, 37.66, 37.62, 37.60	24	0.96	s	28.8
12	1.84-2.00	m	26.7	1'	0.99-1.13	m	12.0
13	-	-	137.7, 137.6	2'	0.99-1.13	m	18.2

Reduktion der Doppelbindung mit Diimid

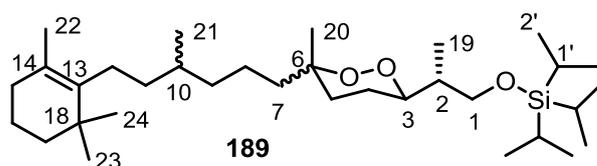


Das Peroxid **168** (53 mg, 100 μ mol) wurde unter Argon in 2 ml $CH_2Cl_2/MeOH$ 1:1 gelöst und Dikaliumazodicarboxylat (**188**, 97 mg, 500 μ mol) hinzugefügt. Die gelbe Suspension wurde auf $-78\text{ }^\circ C$ abgekühlt und tropfenweise mit AcOH (90 mg, 86 μ l, in 1 ml CH_2Cl_2) versetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde die Mischung für 12 h weiter gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt. Die nun weiße Suspension wurde mit ges.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

aq. NH_4Cl versetzt und die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die Extrakte vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Umsatz wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Obiges Vorgehen wurde insgesamt achtmal wiederholt, bis der Umsatz bei 87 % stagnierte. Es wurden 39 mg (73 μmol) eines farblosen Öls erhalten, das sich aus den chromatographisch nicht trennbaren Komponenten **189** und (Z)-**168** zusammensetzte. Die Ausbeute an **189** beträgt unter Berücksichtigung des nicht vollständigen Umsatzes 64 %.

Produkt: Triisopropyl-[(2R)-2-[(3R)-6-methyl-6-(4-methyl-6-(2,2,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexyl)-1,2-dioxan-3-yl]propoxy]silan (**189**)



Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{Si}$

Molare Masse: 536,94 g/mol

R_f: 0,35 (Hexan/ CH_2Cl_2 9:2)

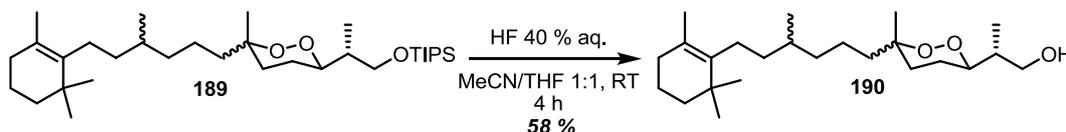
IR (in Substanz): 2929, 2856, 1462, 1372, 1258, 1100, 1068, 1013, 973, 919, 882, 796, 681

HR-ESI-MS: 537,4697 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{33}\text{H}_{65}\text{O}_3\text{Si}^+$, berechnet: 537,4697)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.65	m _c	65.3	14	-	-	126.5
2	1.68	m	39.8, 39.6	15	1.89	t (6.1)	32.9
3	4.10	m _c	82.9, 82.5	16	1.54	m	19.8
4	1.62	m	22.9	17	1.39	m	40.0
5	1.62	m	32.9	18	-	-	35.1
6	-	-	80.12, 80.08, 80.05	19	1.01	d (6.9)	12.8
7	1.38	m	41.1	20	1.31 (ax.) 1.08 (äq.)	s s	20.4 (ax.) 24.4 (äq.)
8	1.38	m	21.3, 21.2	21	0.88	m	19.9
9	1.23	m	37.6, 37.5, 37.4	22	1.57	s	19.9
10	1.39	m	34.0, 33.8	23	0.97	s	28.8
11	1.25	m	32.1	24	0.97	s	28.8
12	1.99	m	26.5, 26.4	1'	1.04	m	12.0
13	-	-	137.8	2'	1.04	m	18.2

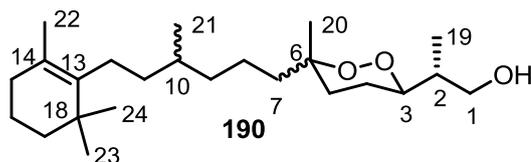
Abspaltung des primären TIPS-Ethers mit HF



Der TIPS-Ether **189** (39 mg, 73 μmol) wurde bei RT in 3 ml MeCN/THF 1:1 gelöst und bei Raumtemperatur mit 100 μl 40 % aq. HF versetzt. Nach 4 h wurde die Reaktion mit ges. aq. NaHCO₃ abgebrochen, die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt **190** (16 mg, 42 μmol, 58 %) fiel als farbloses Öl an.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkt: (2*R*)-{(3*R*)-6-Methyl-6-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexyl]-1,2-dioxan-3-yl}propan-1-ol (**190**)



Summenformel: C₂₄H₄₄O₃

Molare Masse: 380,60 g/mol

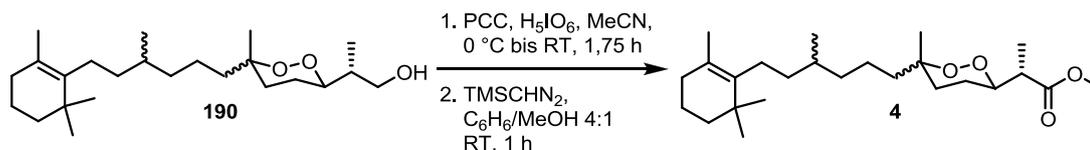
R_f: 0,33 (Hexan/Ethylacetat 3:1)

IR (in Substanz): 3409, 2924, 2854, 1438, 1376, 1260, 1089, 1018, 865, 798, 700

HR-ESI-MS: 381,3355 ([M+H]⁺, C₂₄H₄₅O₃Si⁺, berechnet: 381,3363)

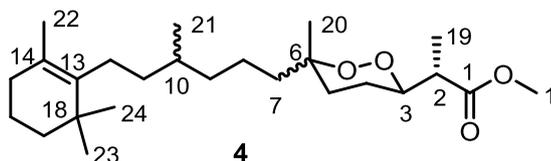
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.67	m _c	65.4	14	-	-	126.5
	3.58	m _c		15	1.89	m	32.9
2	1.82	m	39.3, 39.2	16	1.53	m	19.7
3	4.10	m _c	82.9, 82.5	17	1.39	m	40.0
4	1.67	m	22.9, 22.8	18	-	-	35.1
5	1.65	m	32.9	19	0.99	d (6.6)	11.9
6	-	-	80.4, 80.3	20	1.33 (ax.)	s	20.3 (ax.)
7	1.56	m	41.1		1.08 (äq.)	s	24.5 (äq.)
8	1.38	m	21.3	21	0.84	d (6.6)	19.7
9	1.23	m	37.6, 37.5, 37.4	22	1.55	s	20.0
10	1.34	m	34.0, 33.9	23	0.97	s	28.8
11	1.25	m	32.1	24	0.97	s	28.8
12	1.98	m	26.5, 26.4				
13	-	-	137.8				

Diacarnoxid C

Der Alkohol **190** (16 mg, 0,042 mmol) wurde in 1 ml MeCN gelöst und unter Rühren mit H₅IO₆ (19 mg, 0,084 mmol) versetzt. Die resultierende, weißliche Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und 2 mg PCC (0,009 mmol) versetzt, woraufhin die Suspension eine gelb-orange Farbe annahm. Es wurde weitere 15 min bei 0 °C gerührt, danach wurde der Ansatz auf RT erwärmt und für 1,5 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe halbgesättigter NaCl-Lösung abgebrochen, mit 15 ml MTBE verdünnt und die org. Phase abgetrennt. Die aq. Phase wurde mit 15 ml MTBE nachgewaschen, die organischen Extrakte vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Benzol/MeOH 4:1 (1 ml) aufgenommen. Es wurde TMSCHN₂ (2 M in Hexan, 30 µl, 0,06 mmol) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach 1 h war kein Carbonsäure-Fleck auf dem DC mehr zu erkennen, so dass das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie an SiO₂ (Hexan/Ethylacetat 3:1) aufgereinigt wurde. Es wurden 7,4 mg (0,018 mmol, 43 %) eines trüben, wachsartigen Öls erhalten.

Produkt: (2*S*)-2-[(3*R*)-6-methyl-6-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hex-1-enyl]-1,2-dioxan-3-yl]propansäuremethylester (**4**)



Summenformel: C₂₅H₄₄O₄

Molare Masse: 408,61 g/mol

R_f: 0,66 (Hexan/Ethylacetat 3:1)

HR-ESI-MS: 431,3125 ([M+Na]⁺, C₂₅H₄₄O₄Na⁺, berechnet: 431,3132)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

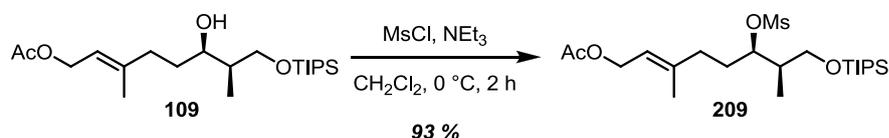
NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	174.5	14	-	-	127.4
2	2.43	m	42.9	15	1.91	m	31.6
3	4.12	m _c	81.2	16	1.68	m	19.9
4	1.62	m	22.9	17	1.46	m	40.2
5	1.62	m	32.1	18	-	-	34.9
6	-	-	80.4	19	1.25	m	13.8
7	1.46	m	39.3	20	1.29	s	20.7
8	1.33	m	21.8	21	0.78	m	18.3
9	1.25	m	37.5	22	1.54	s	17.8
10	1.35	m	36.6	23	0.99	s	28.5
11	1.23	m	32.3	24	0.99	s	28.5
12	2.04	m	27.0	-OMe	3.69	s	52.0
13	-	-	136.8				

4.4 Ergebnisse der Synthese von Aikupikoxid B

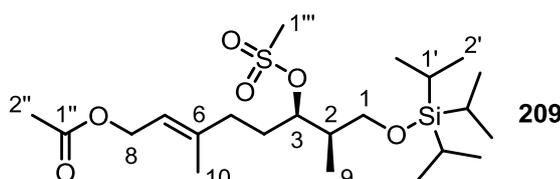
4.4.1 Synthese des Peroxidbausteins von Aikupikoxid B

Darstellung des Mesylats



Eine Lösung von Alkohol **109** (219 mg, 0,57 mmol) in 3 ml CH₂Cl₂ wurde unter Argon bei 0 °C mit NEt₃ (69 mg, 95 µl, 0,68 mmol) und MsCl (78 mg, 53 µl, 0,68 mmol) versetzt und für 2 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NH₄Cl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das zurückbleibende, farblose Öl mittels Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt. Das Mesylat **209** (246 mg, 0,53 mmol, 93 %) fiel als farbloses Öl an.

Produkt: (6*R*,7*R*,*E*)-3,7-Dimethyl-6-(methansulfonyloxy)-8-(triisopropylsilyloxy)oct-2-enylacetat (**209**)



Summenformel: C₂₂H₄₄O₆SSi

Molare Masse: 464,73 g/mol

R_f: 0,39 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -14,5$ ($c = 1,86$, CH₂Cl₂)

IR (in Substanz): 2943, 2867, 1738, 1463, 1354, 1231, 1174, 1100, 1023, 903, 882, 783, 732, 681

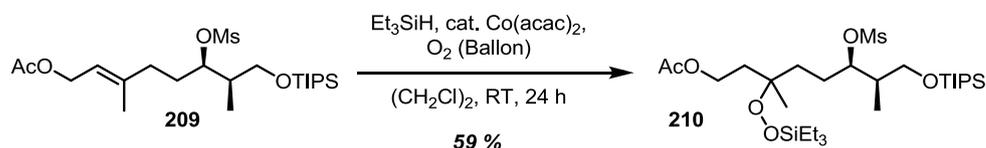
HR-ESI-MS: 487,2514 ([M+Na]⁺, C₂₂H₄₄NaO₆SSi⁺, berechnet: 487,2520)

4. EXPERIMENTELLER TEIL

NMR (CDCl₃):

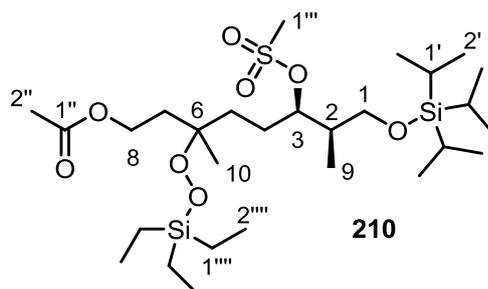
Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.62	dd (10.3, 5.8)	64.4	9	0.91	d (7.0)	10.6
	3.58	dd (10.3, 7.8)		10	1.69	s	
2	1.78 - 2.02	m	38.8	1'	0.97 - 1.11	m	11.9
3	4.87	dt (6.5, 3.2)	83.4	2'	0.97 - 1.11	m	18.1
4	1.78 - 2.02	m	30.4	1''	-	-	171.2
5	2.03 - 2.15	m	35.2	2''	2.02	s	21.1
6	-	-	140.8	1'''	3.01	s	38.2
7	5.35	tq (7.0, 1.3)	119.1				
8	4.55	d (7.0)	61.3				

Hydroperoxysilylierung der Doppelbindung



Das Mesylat **209** (2,19 g, 4,71 mmol) wurde in 50 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt, mit Et₃SiH (1,10 g, 1,51 ml, 9,43 mmol) und Co(acac)₂ (121 mg, 0,47 mmol) versetzt und für 24 h bei RT unter O₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Anschließend wurde die dunkelgrüne Lösung bis zur Trockne eingengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 6:1) mit Florisil[®] als Säulenkopf aufgereinigt. Das Triethylsilylperoxid **210** (1,69 g, 2,76 mmol) fiel in einer Ausbeute von 59 % an.

Produkt: (6*R*,7*R*)-3,7-Dimethyl-6-(methylsulfonyloxy)-3-(triethylsilylperoxy)-8-(triisopropylsilyloxy)octylacetat (**210**)



Summenformel: C₂₈H₆₀O₈SSi₂

Molare Masse: 613,01

R_f: 0,31 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2935, 1716, 1458, 1334, 1229, 1170, 1036, 903, 777

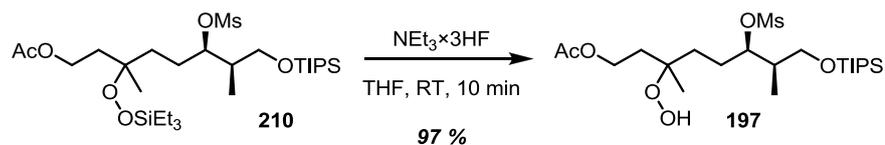
HR-ESI-MS: 635,3431 ([M+Na]⁺, C₂₈H₆₀NaO₈SSi₂⁺, berechnet: 635,3440)

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	3.56 - 3.66	m	64.6	9	0.94	d (7.0)	10.8
			64.5				10.7
2	1.54 - 2.01	m	39.1	10	1.19	s	22.2
			39.0				21.6
3	4.86	m _c	84.4	1'	1.02 - 1.13	m	12.0
			84.3				18.1
4	1.54 - 2.01	m	26.5	1''	-	-	171.3
			26.4				21.2
5	1.54 - 2.01	m	33.2	1'''	3.03	s	38.2
6	-	-	82.3	1''''	0.65	q (7.9)	3.9
7	1.54 - 2.01	m	35.9	2''''	0.96	t (7.9)	6.9
			35.3				
8	4.09 - 4.20	m	61.0				

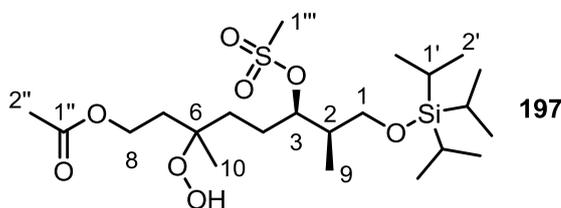
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Entschützen des Triethylsilylydroperoxids



Das Silylperoxid **210** (1,69 g, 2,76 mmol) wurde in THF (20 ml) gelöst und bei Raumtemperatur für 10 min mit $\text{NEt}_3 \times 3\text{HF}$ (445 mg, 450 μl , 2,76 mmol) gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgebrochen und die Mischung mit zweimal je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 , Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels fiel das Hydroperoxid **197** (1,34 g, 2,69 mmol, 97 %) als farbloses Öl an.

Produkt: (6*R*,7*R*)-3-Hydroperoxy-3,7-dimethyl-6-(methanolsulfonyloxy)-8-(triisopropylsilyloxy)octylacetat (**197**)



Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{SSi}$

Molare Masse: 498,75 g/mol

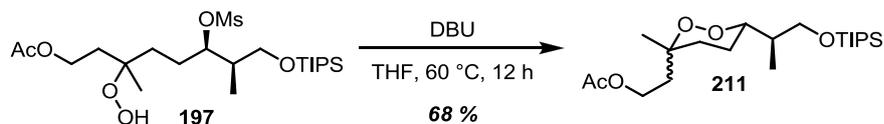
R_f: 0,56 (Hexan/Ethylacetat 1:1)

IR (in Substanz) 3358, 2941, 1710, 1460, 1333, 1146, 1036, 905, 778

HR-ESI-MS: 499,2754 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{SSi}^+$, berechnet: 499,2755)

NMR (CDCl₃):

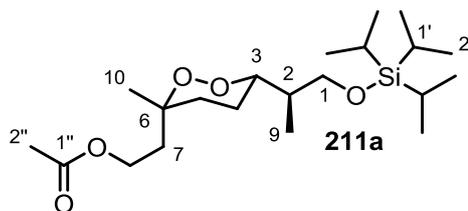
Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.51-3.67	m	64.60	9	0.95	d (7.0)	11.2
			64.56				0.94
2	1.92-2.03	m	38.9	10	1.15	s	21.2
3	4.88	m _c	84.5				1.13
4	1.47-2.03	m	26.4	1'	0.97-1.10	m	11.9
			26.2				2'
5	1.47-1.58	m	32.4	1''	-	-	171.7
			32.3	2''	2.04	s	20.9
6	-	-	82.6	1'''	3.03	s	38.30
			82.5				
7	1.77-2.03	m	35.5	-OOH	8.58	s	-
			35.3				
8	4.12-4.27	m	60.8				

Cyclisierung zum Endoperoxid

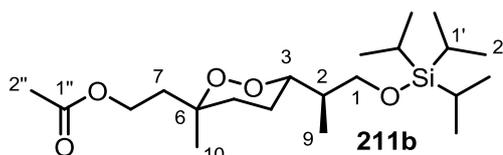
In einem Bombenrohr wurde eine Lösung von Hydroperoxid **197** (1,34 g, 2,69 mmol) in 20 ml THF mit DBU (1,23 g, 1,20 ml, 8,07 mmol) versetzt und für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Erkalten auf RT wurde die Lösung mit 60 ml EtOAc verdünnt, gegen 60 ml ges. aq. NH₄Cl Lsg. ausgeschüttelt und die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml EtOAc reextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 4:1) aufgereinigt. Es wurde eine 1:1-Mischung von C-6 epimeren Endoperoxiden **211** (740 mg, 1,84 mmol, 68 %) als farbloses Öl erhalten.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkte: 2-[(3*R*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl]ethylacetat (**211a**)



2-[(3*S*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl]ethylacetat (**211b**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₅Si

Molare Masse: 402,64 g/mol

R_f: 0,51 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2942, 2866, 1742, 1463, 1366, 1232, 1103, 1067, 1036, 918, 882, 788, 680

HR-ESI-MS: 403,2863 ([M+H]⁺, C₂₁H₄₃O₅Si⁺, berechnet: 403,2874)

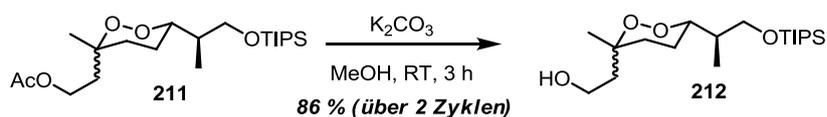
NMR (CDCl₃, Endoperoxid **211a**):

Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	
1	3.72 oder	dd (9.6, 4.7)	64.9 oder 64.8	8	4.12-4.24	m	61.1	
	3.71	dd (9.6, 4.7)			9	0.93 oder		d (6.5)
	3.58 oder	dd (9.6, 6.6)				0.91		d (6.5)
	3.56	dd (9.6, 6.6)			10	1.14		s
2	1.72-1.82	m	39.0 oder 38.9	1'	0.97-1.12	m	12.0	
3	3.92-4.00	m	81.9 oder 81.6	2'	0.97-1.12	m	18.1	
4	1.60-1.73	m	22.8 oder 22.7	1''	-	-	171.3 oder	
5	1.55-1.77	m	33.5				171.2	
6	-		78.6	2''	2.03 oder	s	21.2	
7	2.27	ddd (14.1, 7.8, 6.1)	33.1		2.04	s		
	1.89	ddd (14.1, 8.0, 6.7)						

NMR (CDCl₃, Endoperoxid **211b**):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.72 oder	dd (9.6, 4.7)	64.9 oder 64.8	8	4.12-4.19	m	60.2
	3.71	dd (9.6, 4.7)					
	3.58 oder	dd (9.6, 6.6)					
	3.56	dd (9.6, 6.6)					
2	1.72-1.82	m	39.0 oder 38.9	9	0.93 oder	d (6.5)	12.6 oder 12.5
3	3.92-4.00	m	81.9 oder 81.6		0.91	d (6.5)	
4	1.60-1.73	m	22.8 oder 22.7	10	1.34	s	21.2
5	1.55-1.77	m	32.6	1'	0.97-1.12	m	12.0
6	-	-	78.9	2'	0.97-1.12	m	18.1
7	1.79-1.86	m	38.7	1''	-	-	171.3 oder
							171.2
				2''	2.03 oder	s	21.2
					2.04	s	

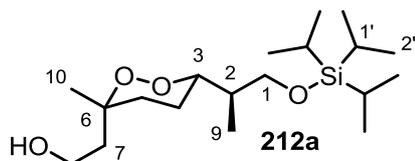
Abspaltung der Acetatschutzgruppe



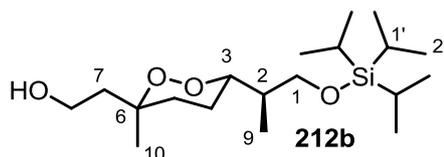
Endoperoxid **211** (740 mg, 1,84 mmol) wurde in 70 ml MeOH gelöst, mit K₂CO₃ (26,3 mg, 190 μmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das MeOH am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. aq. NaCl Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 3:1→2:1) aufgereinigt. Neben dem gewünschten Produkt **212** (360 mg, 1,00 mmol, 53 %) fiel nicht umgesetztes Edukt (260 mg, 0,67 mmol, 35 %) an, das erneut nach obigen Bedingungen umgesetzt wurde, wobei weitere 226 mg des Endoperoxids **212** isoliert wurden. Insgesamt wurden 576 mg der Verbindung **212** als farbloses Öl erhalten (1,63 mmol, 86 %).

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkte: 2-{(3*R*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethanol (**212a**)



2-{(3*S*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethanol (**212b**)



Summenformel: C₁₉H₄₀O₄Si

Molare Masse: 360,60 g/mol

R_f: 0,36 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 3355, 2941, 2866, 1436, 1376, 1247, 1101, 1059, 1038, 997, 882

HR-ESI-MS: 361,2768 ([M+H]⁺, C₁₉H₄₁O₄Si⁺, berechnet: 361,2769)

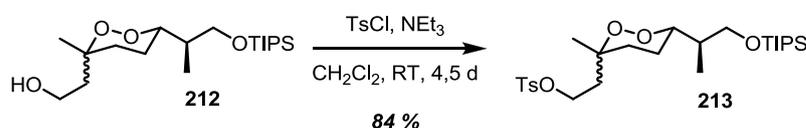
NMR (CDCl₃, Endoperoxid **212a**):

Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)
1	3.66-3.73 3.58	m dd (9.6, 6.2)	64.8 oder 64.7	8	3.87	ddd (11.5, 7.9, 5.3)	59.1
2	1.73-1.83	m	38.9		3.79	ddd (11.5, 7.3, 5.3)	
3	3.95-4.03	m	81.9 oder 81.8	9	0.93 oder 0.91	d (6.0) d (6.0)	12.6 oder 12.4
4	1.61-1.76	m	22.8 oder 22.7	10	1.15	s	24.6
5	1.60-1.76	m	33.9	1'	0.97-1.12	m	12.0
6	-	-	79.7	2'	0.97-1.12	m	18.1
7	2.37 1.58-1.69	ddd (14.6, 7.7, 6.1) m	36.8				

NMR (CDCl₃, Endoperoxid **212b**)

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.66-3.73	m	64.8 oder 64.7	8	3.70-3.82	m	58.6
	3.58	dd (9.6, 6.2)			0.93 oder 0.91	d (6.0)	
2	1.73-1.83	m	38.9	9	0.93 oder 0.91	d (6.0)	12.6 oder 12.4
3	3.95-4.03	m	81.9 oder 81.8	10	1.37	s	21.0
4	1.61-1.76	m	22.8 oder 22.7	1'	0.97-1.12	m	12.0
5	1.60-1.76	m	33.9	2'	0.97-1.12	m	18.1
6	-	-	80.8				
7	1.69-1.86	m	43.0				

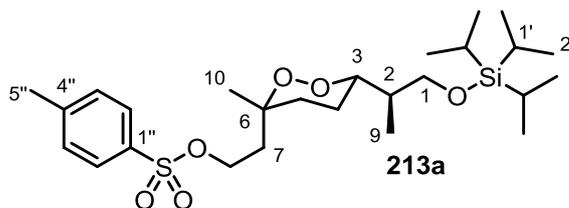
Umwandlung des primären Alkohols in ein Tosylat



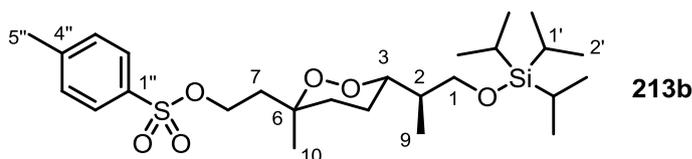
Der Alkohol **212** (226 mg, 0,63 mmol) wurde in 15 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und bei RT nacheinander mit NEt₃ (108 mg, 150 μl, 1,07 mmol) und TsCl (204 mg, 1,07 mmol) versetzt. Nach 60 h Rühren bei RT wurden nochmals NEt₃ (54 mg, 75 μl, 0,54 mmol) und TsCl (102 mg, 0,54 mmol) hinzugefügt und weitere 48 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. aq. NH₄Cl Lsg. abgebrochen, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an SiO₂ (Hexan/Ethylacetat 10:1) aufgereinigt. Das Tosylat **213** (272 mg, 0,53 mmol, 84 %) wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Produkte: 2-{(3*R*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethyl-4-methylbenzolsulfonat (**213a**)



2-{(3*S*,6*S*)-3-Methyl-6-[(*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)propan-2-yl]-1,2-dioxan-3-yl}ethyl-4-methylbenzolsulfonat (**213b**)



Summenformel: C₂₆H₄₆O₆SSi

Molare Masse: 514,79 g/mol

R_f: 0,49 (Hexan/Ethylacetat 4:1)

IR (in Substanz): 2942, 2866, 1599, 1463, 1364, 1176, 1097, 963, 882, 661

HR-ESI-MS: 515,2856 ([M+H]⁺, C₂₆H₄₇O₆SSi⁺, berechnet: 515,2857)

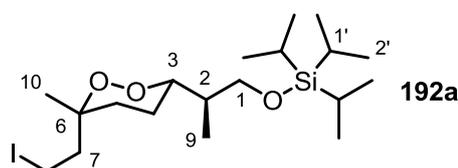
NMR (CDCl₃, Endoperoxid **213a**):

Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	¹ H (500 MHz) δ (ppm)	M (J in Hz)	¹³ C (125 MHz) δ (ppm)
1	3.69 oder	dd (9.6, 4.8)	64.7 oder 64.6	9	0.91 oder	d (6.7)	12.5 oder 11.9
	3.66	dd (9.6, 5.1)			0.87	d (6.7)	
	3.56 oder	dd (9.6, 6.5)		10	1.07	s	24.5
	3.52	dd (9.6, 6.4)			1'	0.99-1.10	
2	1.67-1.80	m	38.8 oder 38.6	2'	0.99-1.10	m	18.0
				1''	-	-	133.0 oder 132.8
3	3.86-3.98	m	81.8 oder 81.4	2''	7.78	d (8.2)	128.0
				3''	7.34	d (8.2)	129.9
4	1.56-1.70	m	22.5 oder 22.4	4''	-	-	144.9 oder 144.8
				5	1.52-1.73	m	33.5
6	-	-	78.2	5''	2.44	s	21.7
7	2.37	dt (14.3, 7.1)	33.3				
	1.85	m _c					
8	4.15	dd (7.1)	67.3				

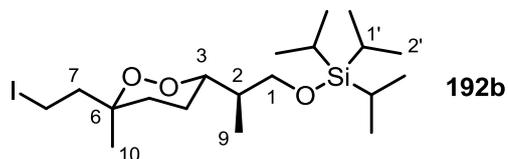
4. EXPERIMENTELLER TEIL

Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 19:1) wurde das Iodid **192** (179 mg, 0,38 mmol, 72 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Produkte: {(R)-2-[(3S,6R)-6-(2-iodethyl)-6-methyl-1,2-dioxan-3-yl]propoxy}triisopropylsilan (**192a**)



{(R)-2-[(3S,6S)-6-(2-iodethyl)-6-methyl-1,2-dioxan-3-yl]propoxy}triisopropylsilan (**192b**)



Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{IO}_3\text{Si}$

Molare Masse: 470,50 g/mol

R_f: 0,67 (Pentan/Diethylether 4:1)

IR (in Substanz): 2941, 2865, 1462, 1376, 1158, 1104, 1060, 1012, 996, 881, 787, 680

HR-ESI-MS: 471,1784 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{IO}_3\text{Si}^+$, berechnet: 471,1786)

NMR (CDCl₃, Endoperoxid **192a**):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.72 oder	dd (9.5, 4.8)	65.5 oder	8	3.23-3.27	m	-0.6
	3.71	dd (9.6, 5.0)	65.4		3.12-3.17	m	
	3.59 oder	dd (9.9, 6.4)		9	0.93 oder	d (6.9)	12.6 oder
	3.57	dd (9.8, 6.5)			0.92	d (6.9)	12.5
2	1.74-1.86	m	39.0	10	1.10	s	23.7
3	3.96	m _c	81.9 oder	1'	0.98-1.12	m	12.0
			81.5				
4	1.55-1.74	m	22.8 oder	2'	0.98-1.12	m	18.2
			22.7				
5	1.55-1.74	m	33.3				
6	-	-	80.7				
7	2.69	dt (13.2, 5.0)	40.3				
	2.00	ddd (13.3, 12.7, 4.9)					

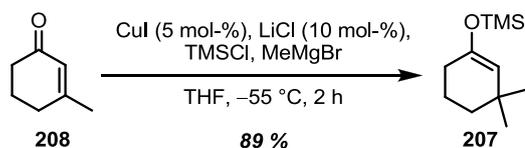
NMR (CDCl₃, Endoperoxid **192b**):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.72 oder	dd (9.5, 4.8)	65.5 oder	8	3.15-3.20	m	-1.9
	3.71	dd (9.6, 5.0)	65.4		9	0.93 oder	
	3.59 oder	dd (9.9, 6.4)		0.92		d (6.9)	12.5
	3.57	dd (9.8, 6.5)		10	1.31	s	20.3
2	1.74-1.86	m	39.0	1'	0.98-1.12	m	12.0
3	3.96	m _c	81.9 oder	2'	0.98-1.12	m	18.2
			81.5				
4	1.55-1.74	m	22.8 oder				
			22.7				
5	1.55-1.74	m	32.3				
6	-	-	80.8				
7	2.18	m _c	45.6				
	2.10	m _c					

4. EXPERIMENTELLER TEIL

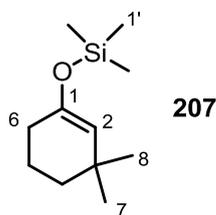
4.4.2 Darstellung der Aikupikoxid B Seitenkette

(3,3-Dimethylcyclohex-1-enyloxy)trimethylsilan



CuI (86,5 mg, 0,45 mmol) und LiCl (38,5 mg, 0,91 mmol) wurden unter Argon in 60 ml THF bei RT so lange gerührt bis sich eine homogene, gelbliche Lösung ergab. Diese wurde auf -55 °C abgekühlt und nacheinander 3-Methylcyclohex-2-enon (**208**, 1,00 g, 1,03 ml, 9,08 mmol) und Trimethylchlorsilan (1,08 g, 1,27 ml, 9,99 mmol) zugegeben. Anschließend wurde MeMgBr (3 M in Diethylether, 4,54 ml, 13,6 mmol) tropfenweise über 5 min zugegeben, wodurch eine trübe, orangefarbene Suspension resultierte. Das Reaktionsgemisch rührte weitere 2 h bei -55 °C, wobei sich die Suspension vollständig entfärbte. Die Mischung wurde auf RT gebracht und die Reaktion mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nach Verdünnen mit Ethylacetat und Abtrennen der wässrigen Phase wurde die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Beim so erhaltenen leicht gelblichen Öl (1,61 g, 8,12 mmol, 89 %) handelt es sich um den Silylenolether **207**, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden konnte.

Produkt: (3,3-Dimethylcyclohex-1-enyloxy)trimethylsilan (**207**)



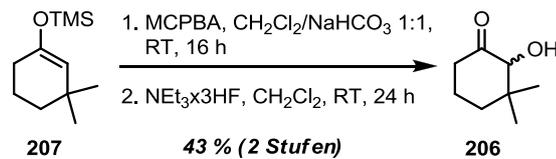
Summenformel: C₁₁H₂₂OSi

Molare Masse: 198,38 g/mol

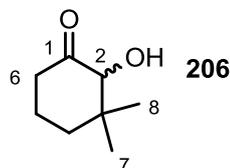
IR (in Substanz): 2955, 2935, 2865, 1661, 1455, 1363, 1251, 1212, 1141, 964, 882, 837

NMR (CDCl₃):

Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	-	-	149.6	6	1.92	dt (6.4, 1.4)	30.5
2	4.63	t (1.4)	116.1	7	0.98	s	31.1
3	-	-	32.3	8	0.98	s	31.1
4	1.35	m _c	37.7	1'	0.17	s	0.7
5	1.68	m _c	20.6				

2-Hydroxy-3,3-dimethylcyclohexanon

Eine Lösung des Silylenolethers **207** (1,45 g, 7,29 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂ wurde mit 20 ml halbgesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung versetzt und kräftig gerührt, so dass eine gute Durchmischung der beiden Phasen gewährleistet war. Zu dieser Suspension wurde 3-Chlorperoxybenzoesäure (70 %, 1,98 g, 8,02 mmol) portionsweise über 30 min zugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Nachdem DC-Kontrollen bestätigt hatten, dass das Ausgangsmaterial komplett umgesetzt worden war, wurde die organische Phase abgetrennt, mit Triethylamintrihydrofluorid (1,18 g, 1,20 ml, 7,29 mmol) versetzt und für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt (Hexan/Ethylacetat 4:1→2:1). Bei der erhaltenen farblosen Flüssigkeit handelt es sich um das α-Hydroxyketon **206** (450 mg, 3,17 mmol, 43 % über 2 Stufen).

Produkt: 2-Hydroxy-3,3-dimethylcyclohexanon (**206**)**Summenformel:** C₈H₁₄O₂**Molare Masse:** 142,20 g/mol

4. EXPERIMENTELLER TEIL

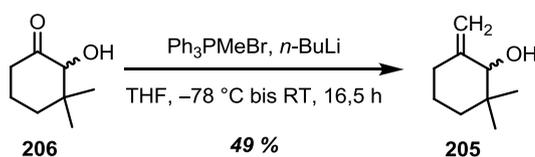
IR (in Substanz): 3481, 2951, 1710, 1460, 1252, 1100, 1063, 937

HR-ESI-MS: 143,1063 ($[M+H]^+$, $C_8H_{15}O_2^+$, berechnet: 143,1067)

NMR ($CDCl_3$)

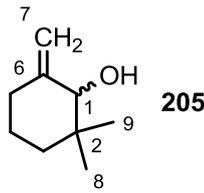
Pos.	1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz) δ (ppm)	Pos.	1H (500 MHz)		^{13}C (125 MHz) δ (ppm)
	δ (ppm)	M (J in Hz)			δ (ppm)	M (J in Hz)	
1	-	-	211.7	6	2.41 - 2.48	m	38.8
2	3.85	s	82.4		2.26 - 2.36	m	
3	-	-	41.9	7 _{ax}	0.70	s	18.3
4	1.64 - 1.81	m	37.4	8 _{äq}	1.11	s	28.5
	1.52 - 1.60	m		OH	3.52	s	-
5	1.86 - 1.93	m	22.4				
	1.64 - 1.81	m					

2,2-Dimethyl-6-methylencyclohexanol



Methyltriphenylphosphoniumbromid (1,95 g, 5,46 mmol) wurde in 20 ml abs. THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 10 min. tropfenweise mit $n-BuLi$ (2,5 M in Hexan, 2,18 ml, 5,46 mmol) versetzt. Zur gelben Lösung des so gebildeten Ylids wurde mit eine Lösung des α -Hydroxyketons **206** (353 mg, 2,46 mmol) in 3 ml abs. THF gegeben. Nach 30 min. bei -78 °C wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit wässriger gesättigter NH_4Cl abgebrochen, die organische Phase mit Diethylether verdünnt und abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum ohne zusätzliche Wärmezufuhr vorsichtig zur Trockne eingengt. Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 19:1) lieferte den Allylalkohol **205** (171 mg, 1,22 mmol, 49 %) als farblose Flüssigkeit, die sich bei RT zersetzt (nach 3 Monaten ca. 50 % Zersetzung), aber bei 0 °C lagern lässt.

Produkt: 2,2-Dimethyl-6-methylencyclohexanol (**205**)



Summenformel: C₉H₁₆O

Molare Masse: 140,22 g/mol

IR (in Substanz): 3427, 2932, 2867, 1458. 1077, 897

HR-ESI-MS: 141,1274 ([M+H]⁺, C₉H₁₇O⁺, berechnet: 141,1270)

NMR (CDCl₃):

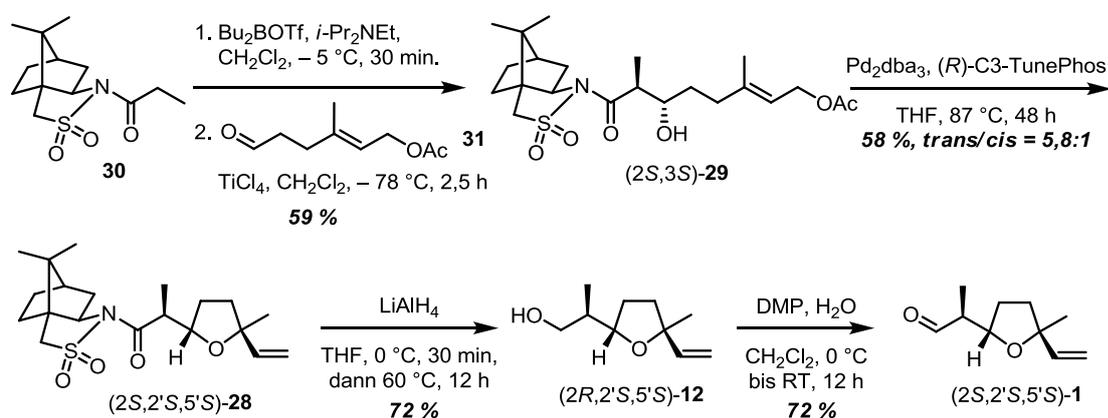
Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)	Pos.	¹ H (500 MHz)		¹³ C (125 MHz)
	δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)		δ (ppm)	M (J in Hz)	δ (ppm)
1	3.74	s	80.2	6	-	-	149.4
2	-	-	37.3	7	4.82	d (12.0)	107.0
3	1.44 - 1.57	m	37.8	8_{ax.}	0.83	s	20.6
	1.28 - 1.37	m		9_{äq.}	1.00	s	
4	1.44 - 1.57	m	23.1				
5	2.35	m _c	33.4				
	2.01	m _c					

5. ZUSAMMENFASSUNG

Synthese von Lilac Aldehyd

Die nachtblühende Weiße Lichtnelke *Silene latifolia* gibt eine spezifische Mischung von Duftstoffen ab, die unter anderem die acht möglichen Stereoisomere von Lilac Aldehyd (**1**) in einem bestimmtem Verhältnis der einzelnen Isomere enthält. Damit lockt sie die Lichtnelkeneule *Hadena bicruris*, einen nachtaktiven Falter an, der als fruchtfressender Bestäuber seine Eier in der Pflanzenblüte ablegt. Die frisch geschlüpften Larven des Falters ernähren sich von der Weißen Lichtnelke. Die Pflanze hat den Vorteil, bei diesem Vorgehen von der Lichtnelkeneule bestäubt zu werden.

Um zu untersuchen, wie die Motte ihre Wirtspflanze anhand des Geruchs erkennt, sollte ermittelt werden, ob die Antennen des Falters verschiedene Rezeptoren für einzelne Isomere des Lockstoffs aufweisen, oder ob alle Isomere über denselben Rezeptor detektiert werden. Dazu wurde das aktivste Isomer, (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd, dargestellt und im Rahmen einer Kooperation mit Dr. DÖTTERL vom Lehrstuhl für Pflanzensystematik der Universität Bayreuth an präparierten Antennen der Motte elektrophysiologisch untersucht. Schema 114 zeigt die Synthese dieser Verbindung.



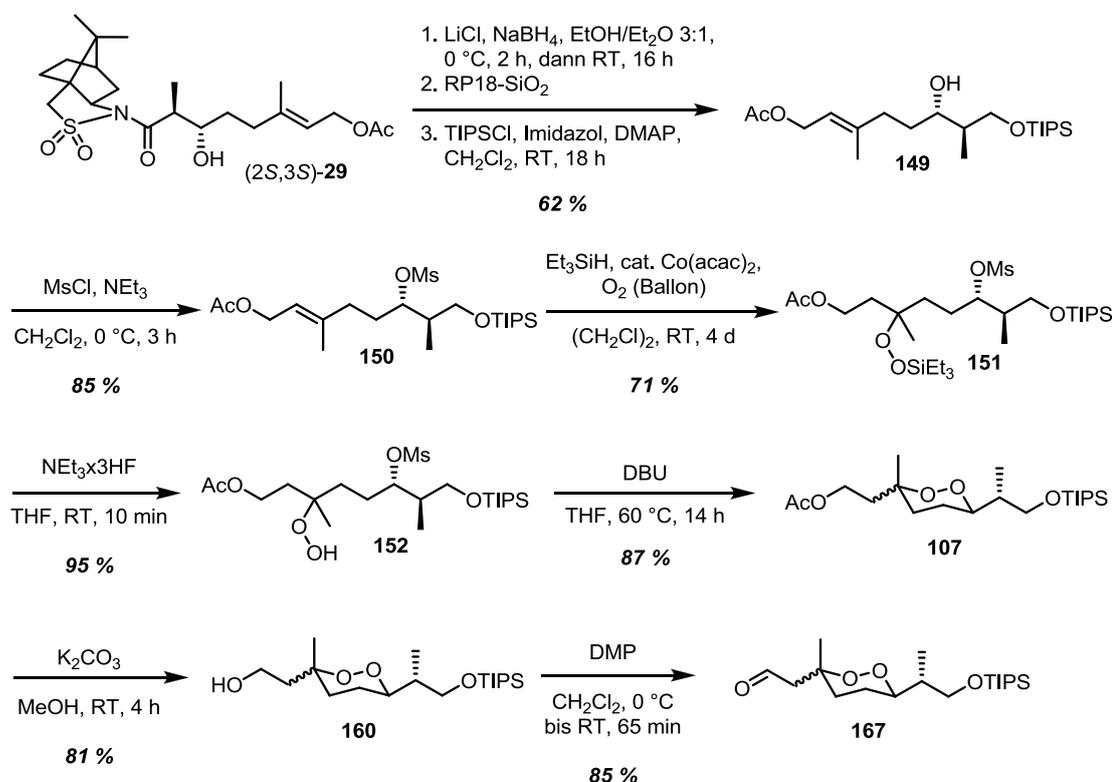
Schema 114: Synthese von (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**)

Durch eine OPPOLZER-Aldoladdition des Bor-Enolats von **30** mit dem TiCl_4 -Addukt des Aldehyds **31** wurde das Additionsprodukt (2*S*,3*S*)-**29** erhalten. Dieses Produkt wurde Pd-katalysiert in einer intramolekularen TSUJI-TROST-Reaktion umgesetzt, wobei überwiegend das gewünschte *trans*-Tetrahydrofuran-Derivat (2*S*,2'*S*,5'*S*)-**28** gebildet wurde. Reduktive Abspaltung des Auxiliars führte zu (2*R*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Alkohol

((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**), der mit DESS-MARTIN-Periodinan zu (2*S*,2'*S*,5'*S*)-Lilac Aldehyd ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**) oxidiert wurde. Die elektrophysiologischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Lichtnelkeneule *Hadena bicruris* nur einen Rezeptor für alle acht Stereoisomere von Lilac Aldehyd besitzt.

Synthese von Diacarnoxid C

Diacarnoxid C (**4**), ein cytotoxisches Norsesterterpenendoperoxid aus dem marinen Schwamm *Diacarnus levii*, wurde konvergent durch die Synthese von zwei Fragmenten („Peroxid-Fragment“ und „Seitenketten-Fragment“) aufgebaut. In Schema 115 ist die finale Syntheseroute für das Peroxid-Fragment gezeigt, die das Ergebnis einer langen und aufwendigen Optimierungsarbeit darstellt. Durch Variation der Aldolreaktion in der ersten Stufe lassen sich auch 1,2-Dioxane mit anderer Konfiguration an C-2 und C-3 aufbauen.



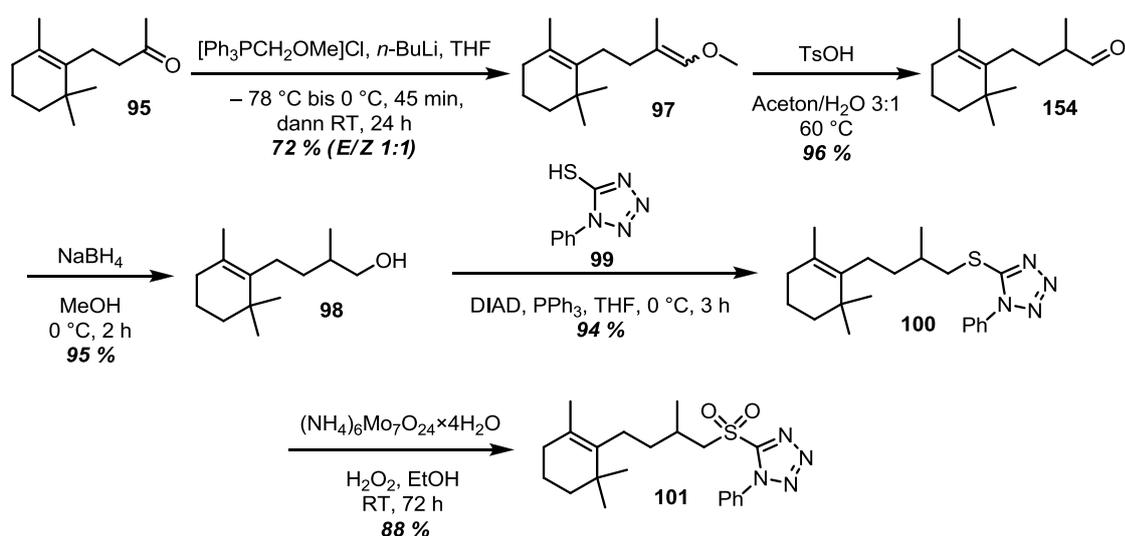
Schema 115: Synthese des Peroxid-Bausteins **167**

Das OPPOLZER-Aldolprodukt (2*S*,3*S*)-**29** aus der Synthese von Lilac Aldehyd wurde mit NaBH₄ in Gegenwart von LiCl zum Diol reduziert, dieses über RP-Kieselgel filtriert und die primäre Alkoholgruppe in den TIPS-Ether **149** überführt. Die OH-Gruppe in

5. ZUSAMMENFASSUNG

Position 3 von **149** wurde zu **150** mesyliert und die Doppelbindung von **150** regioselektiv in Position 6 zu **151** hydroperoxysilyliert. Die Triethylsilylgruppe wurde entfernt und das freie Hydroperoxid **152** in Gegenwart von DBU mittels einer intramolekularen Substitution des Mesylats in das Endoperoxid **107** überführt. Die Acetatgruppe von **107** wurde mit K_2CO_3 in Methanol entfernt und der resultierende Alkohol **160** mit DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **167** oxidiert.

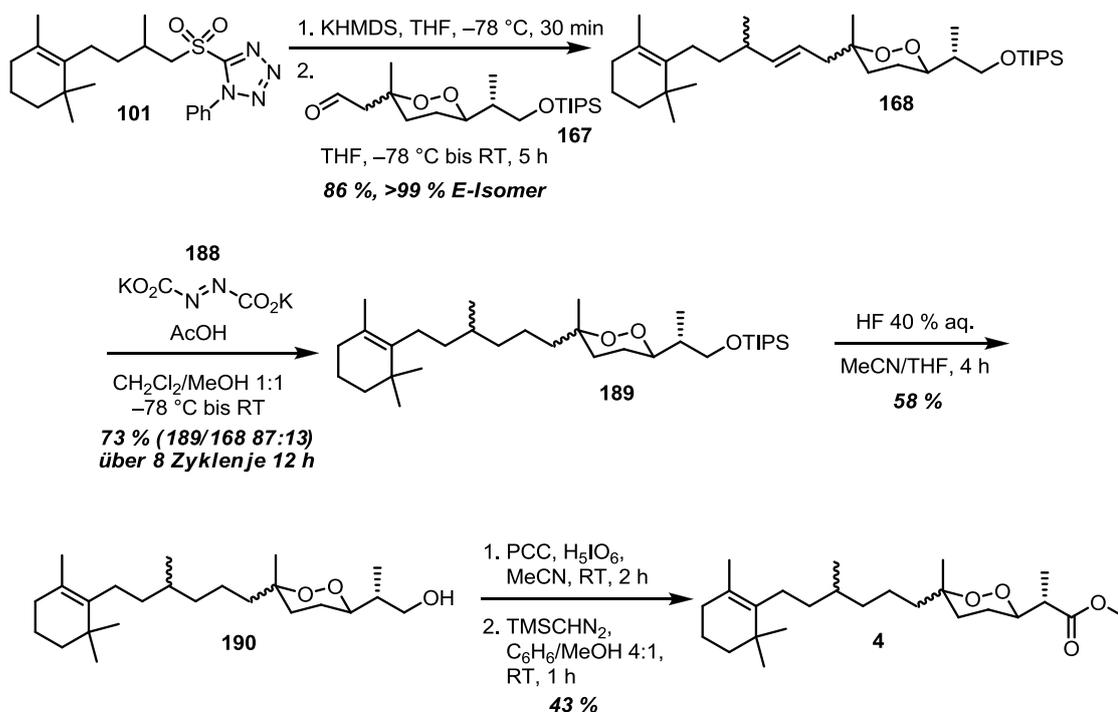
In Schema 116 ist die Synthese des Seitenkettenfragments gezeigt. Die abschließende Kupplung sollte durch eine JULIA-KOCIENSKI-Reaktion erfolgen, so dass für die Seitenkette ein Alkyl-Heteroarylsulfon dargestellt wurde.



Schema 116: Synthese des Sulfons **101**

Dihydro- β -ionon (**95**) wurde durch eine WITTIG-Reaktion mit dem Ylid von LEVINES Reagenz und anschließender Hydrolyse des Enolethers **97** im Sauren zum Aldehyd **154** homologisiert. Dieser wurde reduziert und der Alkohol **98** unter MITSUNOBU-Bedingungen mit dem Tetrazolylthiol **99** in den Thioether **100** überführt, der unter oxidativen Bedingungen in das Sulfon **101** umgewandelt wurde.

Mit beiden Fragmenten in der Hand konnte nun die Kupplung und die letzten Schritte zur Synthese von Diacarnoxid C (**4**) untersucht werden (Schema 117).



Schema 117: Abschluss der Synthese von Diacarnoxid C (**4**)

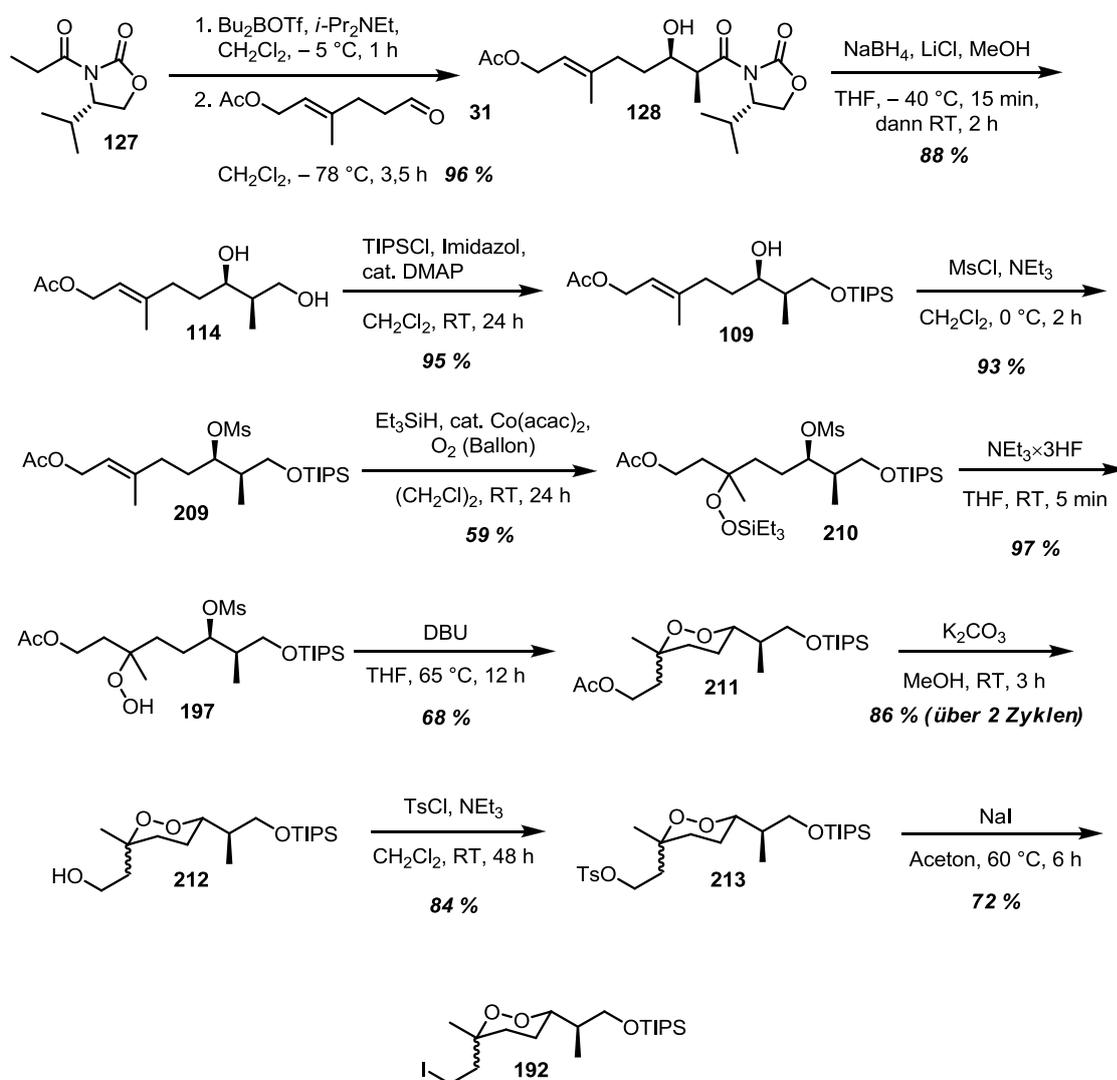
Die JULIA-KOCIENSKI-Reaktion von Sulfon **101** mit Aldehyd **167** verlief in Gegenwart der empfindlichen Peroxid-Gruppe problemlos. Die besten Ausbeuten und eine hohe (*E*)-Selektivität wurden dabei bei der Verwendung von KHMDS als Base unter BARBIER-Bedingungen (Sulfon **101** und Aldehyd **167** liegen gemeinsam vor, während die Base hinzugegeben wird) gefunden. Die Hydrierung der neu gebildeten Doppelbindung vom Kupplungsprodukt **168** mit Diimid verlief leider weniger glatt. Es mussten viele Zyklen durchlaufen werden, ohne letztlich vollständigen Umsatz erzielen zu können. Der TIPS-Ether **189** ließ sich problemlos zum Alkohol **190** spalten. Die finale Oxidation des Alkohols **190** zur Säure und die anschließende Bildung des Methylesters führten zu Diacarnoxid C (**4**) in einer Mischung von untrennbaren Diastereomeren.

Untersuchungen zur Synthese von Aikupikoxid B

Aikupikoxid B (**6**) ist ein Norditerpen-Endoperoxid aus dem marinen Schwamm *Diacarnus erythraeanus* und besitzt eine gewisse cytotoxische Aktivität. Anhand der versuchten Synthese von Aikupikoxid B wurden einige Schlüsselschritte zur Synthese mariner Endoperoxide zum ersten Mal ausprobiert und optimiert. Es wurde wieder ein konvergenter Ansatz verwendet, bei dem das Peroxid-Fragment **192** mit einem

5. ZUSAMMENFASSUNG

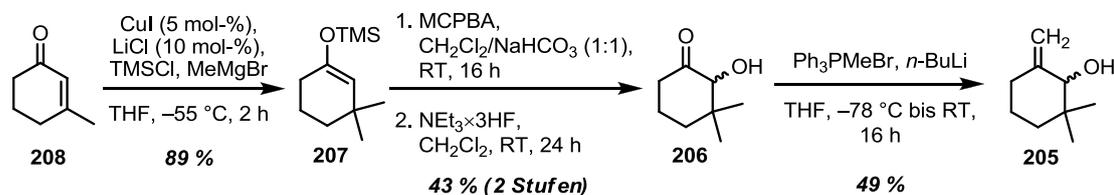
Seitenketten-Fragment **191** gekuppelt werden sollte. Schema 118 zeigt die Synthese des Peroxid-Bausteins.



Schema 118: Synthese des Iodids **192**, des Peroxidbausteins für Aikupikoxid B

Zunächst wurde mittels EVANS-Aldoladdition das *syn*-Aldolprodukt **128** mit (2*S*,3*R*)-Konfiguration aufgebaut. Reduktive Abspaltung des Auxiliars zum Alkohol **114**, TIPS-Schützung des primären Alkohols zu **109** und Mesylierung des sekundären Alkohols lieferten Verbindung **209**. Die Doppelbindung von **209** wurde zu **210** hydroperoxysilyliert, die TES-Gruppe mit Triethylamintrihydrofluorid abgespalten und das resultierende Hydroperoxid **197** mit DBU zum Endoperoxid **211** cyclisiert. Das Acetat an C-8 wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol durch Umesterung entfernt und der primäre Alkohol **212** erhalten. Die freie OH-Gruppe wurde ins Tosylat **213** überführt und dieses in einer FINKELSTEIN-Reaktion mit NaI zum Iodid **192** umgesetzt.

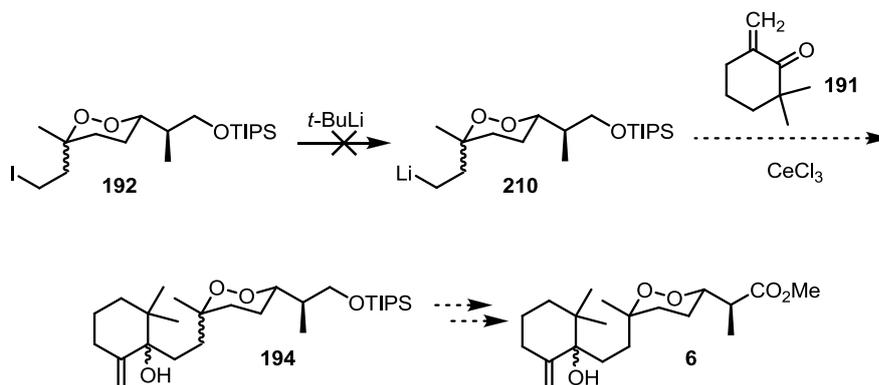
In Schema 119 ist die Synthese des Seitenkettenfragments von Aikupikoxid B dargestellt.



Schema 119: Synthese der Seitenketten-Vorstufe **205**

3-Methylcyclohex-2-enon (**208**) wurde durch 1,4-Addition von MeMgBr unter Cu-Katalyse und Abfangen des Enolats zum TMS-Enolether **207** umgesetzt. RUBOTTOM-Oxidation von **207** lieferte das α -Hydroxyketon **206**, das durch eine WITTIG-Reaktion in **205** überführt wurde. Das eigentliche Seitenkettenfragment sollte direkt vor der Kupplung durch Oxidation von **205** zum Keton **191** erzeugt werden, da dieses sehr schnell über eine Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion abreagiert.

Der nächste Schritt, die Kupplung der beiden Fragmente, gelang leider nicht (Schema 120). Das Iodid **192** sollte lithiiert werden und das Metallorganyl **210** unter 1,2-Addition an das Keton **191** reagieren.



Schema 120: Nicht geglückter Abschluss der Synthese von Aikupikoxid B (**6**)

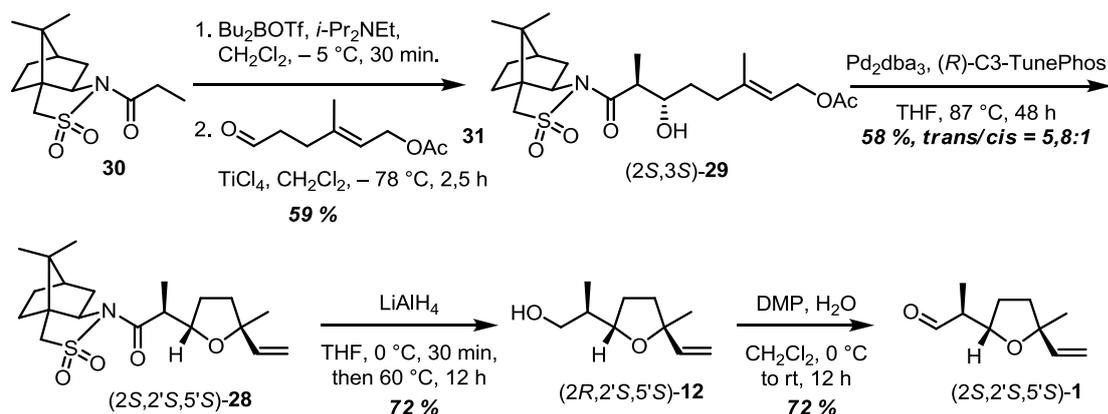
Die Lithiierung des Alkyljodids **192** führte stets zur Zersetzung des Substrats. Alternative Kupplungsreaktionen lieferten ebenfalls kein Produkt, so dass die Synthese an dieser Stelle nicht weiter verfolgt wurde.

6. SUMMARY

Synthesis of Lilac Aldehyde

The nocturnal plant *Silene latifolia* emits a specific scent consisting of a mixture of volatile secondary metabolites. One of the main constituents of the plant scent responsible for the attraction of pollinators is lilac aldehyde (**1**), which is present in a specific mixture of its eight possible stereoisomers. Lilac aldehyde (**1**) is highly attractive for the nocturnal moth *Hadena bicruris*, which acts as a nursery pollinator for *Silene latifolia*.

In order to determine how the moth recognizes its host plant, the most active isomer of lilac aldehyde, (2*S*,2'*S*,5'*S*)-lilac aldehyde, was synthesized and used for electrophysiological experiments on prepared antennae of *Hadena bicruris*. The question is whether the moths have in their antennae one olfactory receptor or several different receptors for the detection of the single lilac aldehyde isomers. The experiments were conducted by Dr. STEFAN DÖTTERL (Institute of Plant Systematics, University of Bayreuth). Scheme 1 shows the synthesis of (2*S*,2'*S*,5'*S*)-lilac aldehyde.



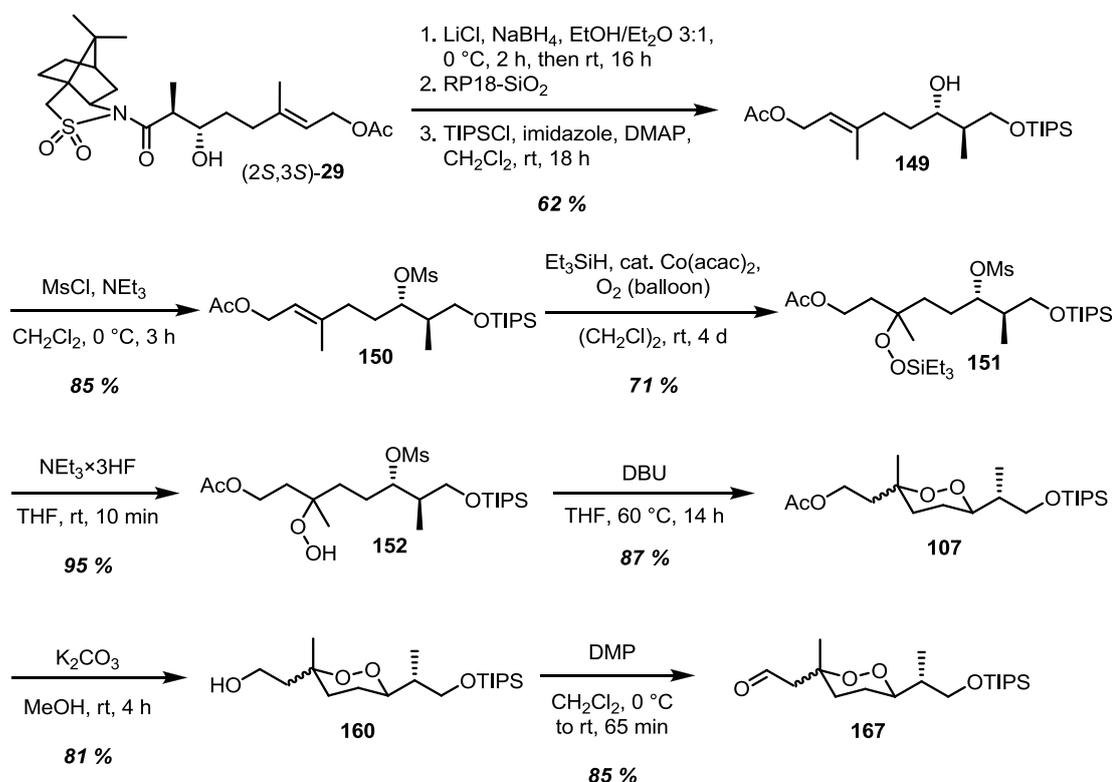
Scheme 1: Synthesis of (2*S*,2'*S*,5'*S*)-lilac aldehyde ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-**1**)

The synthesis commenced with the OPPOLZER aldol addition of the dibutylboron-enolate of **30** with the preformed complex of aldehyde **31** and TiCl₄. This reaction yielded almost exclusively the (2*S*,3*S*)-aldol product (2*S*,3*S*)-**29**, which in turn was cyclized to the desired *trans*-tetrahydrofuran derivative (2*S*,2'*S*,5'*S*)-**28** by an intramolecular Pd-catalyzed TSUJI-TROST reaction. The chiral auxiliary was removed with LiAlH₄ to form (2*R*,2'*S*,5'*S*)-lilac alcohol ((2*R*,2'*S*,5'*S*)-**12**) in enantiopure form. Finally, DESS-MARTIN

oxidation of the alcohol yielded (2*S*,2'*S*,5'*S*)-lilac aldehyde ((2*S*,2'*S*,5'*S*)-1). The electrophysiological experiments performed with the synthetical enantiopure isomer (2*S*,2'*S*,5'*S*)-1 indicate that a single receptor is responsible for the detection of all isomers of lilac aldehyde in the antennae of *Hadena bicruris*.

Synthesis of Diacarnoxide C

Diacarnoxide C (**4**) is a cytotoxic norsesiterpene endoperoxide isolated from the marine sponge *Diacarnus levii* in 2001. This natural product was synthesized in a convergent fashion from two fragments, a 'peroxide fragment' and a 'side-chain fragment'. Scheme 2 shows the final synthetic route for the peroxide fragment, which was established during a long course of optimization. The synthetic strategy established is suitable for the preparation of a variety of different peroxide natural products and derivatives.



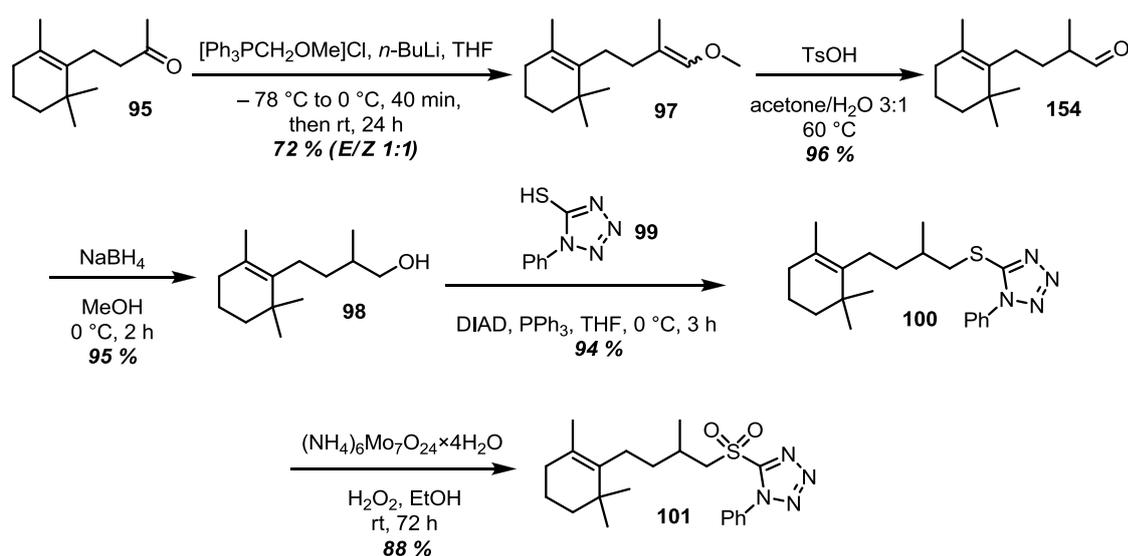
Scheme 2: Synthesis of the peroxide aldehyde **167**

Compound (2*S*,3*S*)-**29**, already synthesized in the first step of the synthesis of lilac aldehyde, was reduced to the diol with NaBH₄ in the presence of LiCl. Filtration over reversed-phased silica gel and protection of the primary alcohol afforded the TIPS-

6. SUMMARY

ether **149**. The secondary alcohol was transformed to the methanesulfonate ester **150**. Regioselective peroxygation of the double bond in position 6, cleavage of the TES group and cyclization in the presence of DBU led to the endoperoxide **107**. Methanolysis of the acetate and oxidation of the primary alcohol **160** yielded the aldehyde **167**, the electrophilic coupling partner for the construction of the Diacarnoxide C carbon skeleton.

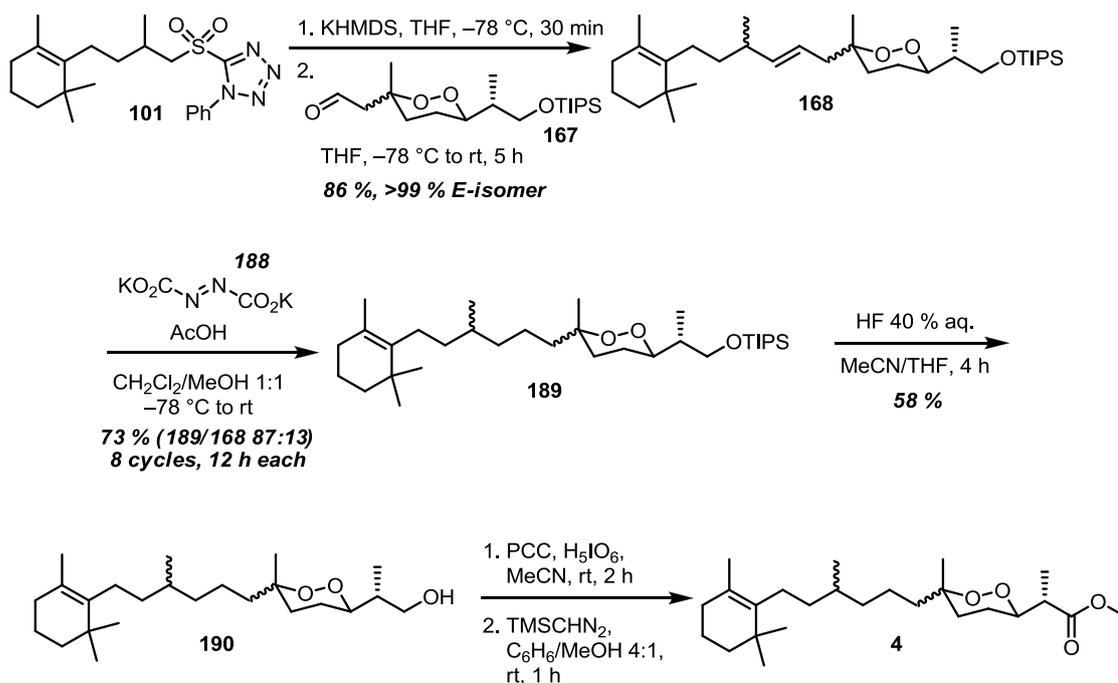
The coupling step required an alkyl-heteroaryl-sulfone as the nucleophilic partner in a JULIA-KOCIENSKI reaction (Scheme 3).



Scheme 3: Synthesis of the sulfone **101**

The enol ether **97** was formed *via* WITTIG reaction between dihydro- β -ionone (**95**) and the ylide prepared from LEVINE's reagent and $n\text{-BuLi}$. Acid hydrolysis and reduction led to the alcohol **98**. A MITSUNOBU reaction of **98** with the tetrazolylthiol **99** gave thioether **100** which in turn was oxidized to sulfone **101**.

With both fragments in hand the end game of the total synthesis of diacarnoxide C (**4**) could begin. Scheme 4 shows the final steps towards the target molecule.



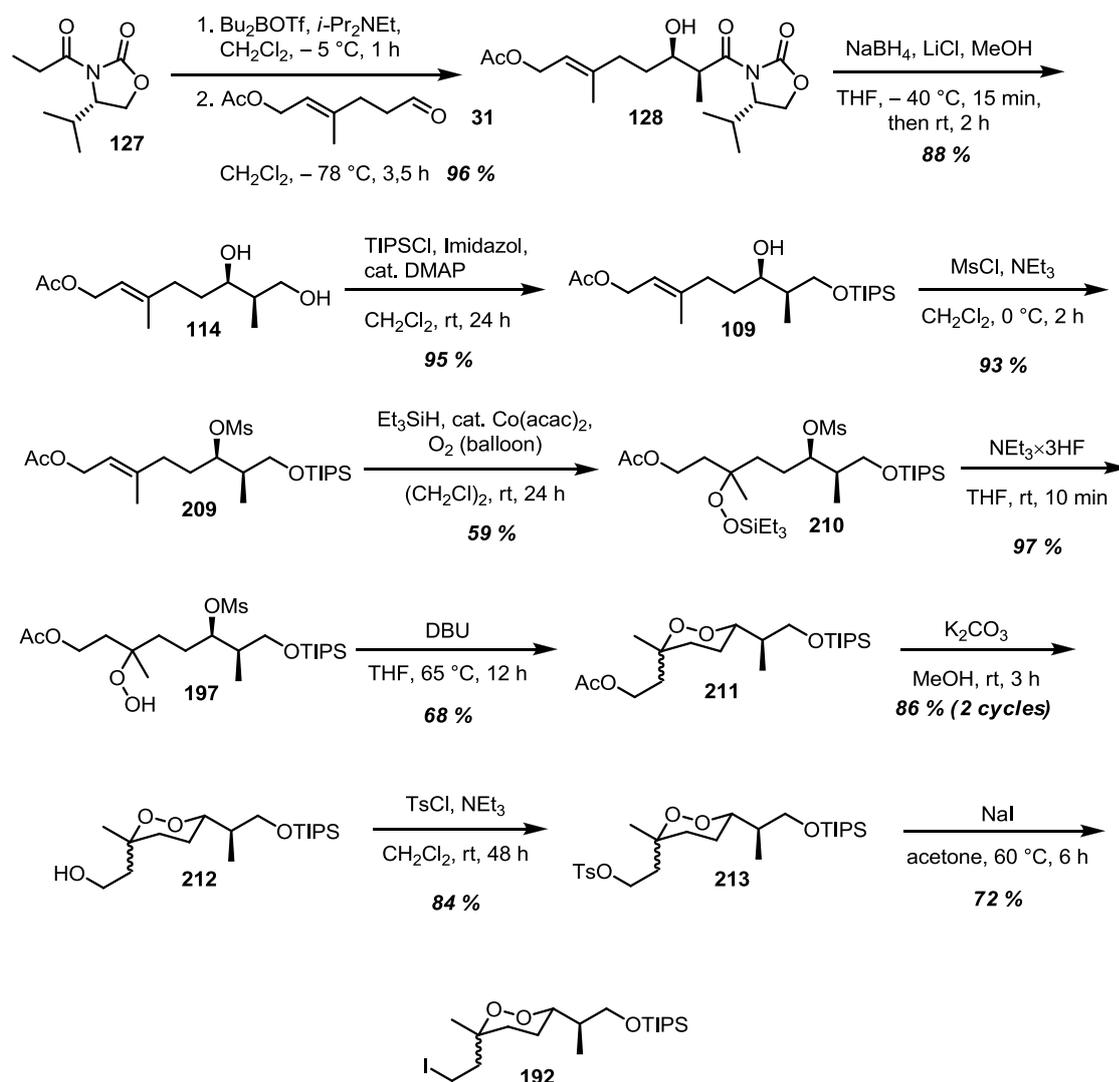
Scheme 4: Final steps in the synthesis of diacarnoxide C (**4**)

The JULIA-KOCIENSKI reaction of the sulfone **101** with the aldehyde **167** proceeded without problems in the presence of the fragile endoperoxide group. The highest yields and best (*E*)-selectivities of the coupling product **168** were realized by the use of KHMDS as base under BARBIER reaction conditions instead of the premetalation of the sulfone. Diimide was used for the hydrogenation step. Unfortunately, the reaction stagnated at low conversion rates and had to be repeated several times. The cleavage of the TIPS ether with HF in acetonitrile yielded the primary alcohol **190** in a good yield. Oxidation of the alcohol **190** to the acid and the following esterification finally yielded diacarnoxide C (**4**) as a mixture of inseparable diastereomers.

Towards the synthesis of Aikupikoxide B

Aikupikoxide B (**6**) is a norditerpene endoperoxide isolated from the marine sponge *Diacarnus erythraeanus* and shows cytotoxic activity. In the course of the synthetic studies towards aikupikoxide B several key steps for the synthesis of endoperoxide building blocks were established and optimized. The attempted synthesis follows the same strategy of late stage coupling between an endoperoxide fragment and a side chain fragment (Scheme 5).

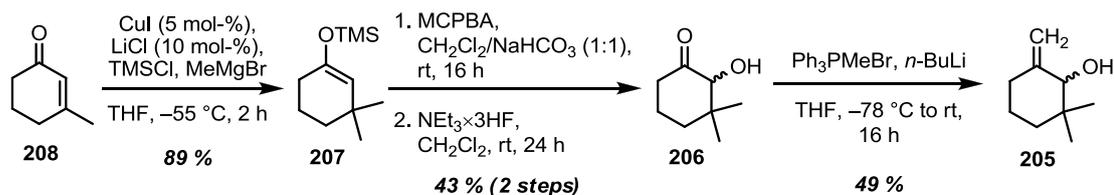
6. SUMMARY



Scheme 5: Synthesis of the endoperoxide fragment **192** for aikupikoxide B

The (2*S*,3*R*)-configured product **128** of the EVANS aldol addition between aldehyde **31** and the boron enolate of *N*-propionyl-oxazolidinone **127** was reduced to the diol **114**. The TIPS-protection of the primary alcohol of **114** and mesylation of the secondary one was followed by the hydroperoxysilylation of the double bond of **209**. The TES-group was removed with triethylamine trihydrofluoride. DBU mediated the cyclization of **197** to the endoperoxide **211**. Removal of the acetate group of **211** with K_2CO_3 in MeOH led to alcohol **212** which in turn was tosylated. FINKELSTEIN reaction of the tosylate **213** with NaI yielded the endoperoxide iodide **192**.

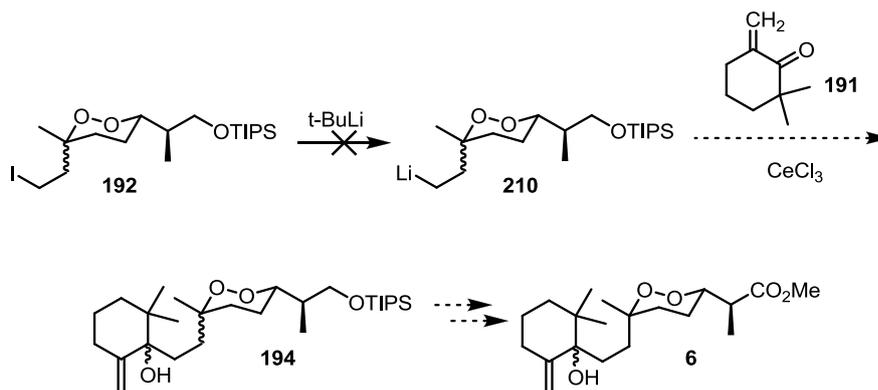
Scheme 6 shows the synthesis of the side chain fragment of aikupikoxide B.



Scheme 6: Synthesis of side chain fragment **205**

TMS enol ether **207** was synthesized by KHARASCH 1,4-addition of MeMgBr to 3-methylcyclohex-2-enone (**208**) in the presence of $\text{Li}_2\text{CuCl}_2\text{I}$ and TMSCl. The enol ether **207** was oxidized with MCPBA and then reacted with triethylamine trihydrofluoride to yield α -hydroxy ketone **206**. The side chain fragment precursor **205** was prepared by WITTIG reaction of the ketone **206**. Final oxidation of the secondary alcohol of **205** to the ketone would have been executed right before the coupling reaction to reduce the risk of dimerization *via* hetero-DIELS-ALDER reaction.

The coupling step didn't work (Scheme 7). Iodide **192** could not be lithiated and so 1,2-addition to the ketone **191** could not be investigated.



Scheme 7: Unsuccessful coupling of aikupikoxide B (**6**)

When the iodide **192** was reacted with *t*-BuLi, lithium-halogen-exchange was ineluctably accompanied by decomposition of the endoperoxide moiety. Alternative coupling reactions didn't work either, so the synthesis of aikupikoxide B (**6**) wasn't further investigated at this point.

7. QUELLENANGABEN

- ¹ DÖTTERL, S.; JÜRGENS, A.; SEIFERT, K.; LAUBE, T.; WEIBBECKER, B.; SCHÜTZ, S. *New Phytologist* **2006**, *169*, 707.
- ² DÖTTERL, S.; BURKHARDT, D.; JÜRGENS, A.; MOSANDL, A. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 499.
- ³ BURKHARDT, A.; RIDENHOUR, B. J.; DELP, L. F.; BERNASCONI, G. *J. Evol. Biol.* **2012**, *25*, 461.
- ⁴ DAI, J.; LIU, Y.; ZHOU, Y.-D.; NAGLE, D. G. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 130.
- ⁵ YOUSSEF, D. T. A.; YOSHIDA, W. Y.; KELLY, M.; SCHEUER, P. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1332.
- ⁶ KELLY-BORGES, M.; VACELET, J. *Memoirs of the Queensland Museum* **1995**, *38*, 477.
- ⁷ KASHMAN, Y.; ROTEM, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 1707.
- ⁸ SILVA, E. M. P.; PYE, R. J.; CARDIN, C.; HARWOOD, L. M. *Synlett* **2010**, 509.
- ⁹ SILVA, E. M. P.; PYE, R. J.; BROWN, G. D.; HARWOOD, L. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1209.
- ¹⁰ KLAYMAN, D. L. *Science* **1985**, *228*, 1049.
- ¹¹ T. A. EASTMAN, R. T.; FIDDOCK, T. A. *Nature Reviews Microbiology* **2009**, *7*, 864.
- ¹² O'NEILL, P. M.; POSNER, G. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2945.
- ¹³ WAKAYAMA, S.; NAMBA, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3319.
- ¹⁴ WAKAYAMA, S.; NAMBA, S.; HOSOI, K.; OHNE, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3138.
- ¹⁵ WAKAYAMA, S.; NAMBA, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1293.
- ¹⁶ KRECK, M.; MOSANDL, A. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2722.
- ¹⁷ KNUDSEN, J. T.; ERIKSON, R.; GERSHENZON, J.; STAHL, B. *Bot. Rev.* **2006**, *72*, 1.
- ¹⁸ PLEPYS, D.; IBARRA, F.; LÖFSTEDT, C. *Oikos* **2002**, *99*, 69.
- ¹⁹ SCHNEIDER, M.-A.; DÖTTERL, S.; SEIFERT, K. *Chemistry & Biodiversity* **2013**, *10*, 1252.
- ²⁰ MORRISON, K. C.; LITZ, J. P.; SCHERPELZ, K. P.; DOSSA, P. D.; VOSBURG, D. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2217.
- ²¹ OHKI, M.; MORI, K.; MATSUI, M. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 175.
- ²² MCMURRY, J. E.; ERION, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712.
- ²³ WILLAND-CHARNLEY, R.; FISHER, T. J.; JOHNSON, B. M.; DUSSAULT, P. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242.
- ²⁴ SURENDRA, K.; RAJENDAR, G.; COREY, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642.
- ²⁵ OPPOLZER, W.; BLAGG, J.; RODRIGUEZ, I.; WALTHER, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.
- ²⁶ OPPOLZER, W.; LIENARD, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4321.
- ²⁷ TROST, B. M.; VAN VRANKEN, B. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- ²⁸ YADAV, J. S.; RAJENDER, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2148.
- ²⁹ DESS, D. B.; MARTIN, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- ³⁰ MEYER, S. D.; SCHREIBER, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- ³¹ MÜLLER, W. E. G.; SCHRÖDER, H. C. *Biologie in unserer Zeit* **1997**, *27*, 389.
- ³² PROKSCH, P. *Toxicon* **1994**, *32*, 639.
- ³³ SAKAI, R.; HIGA, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.
- ³⁴ WHEELER, L. A.; SACHS, G.; DE VRIES, G.; GOODRUM, D.; WOLDMUSSIE, E.; MUALLEM, S. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 6531.
- ³⁵ GORDALIZA, M. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2849.
- ³⁶ XU, M.; ANDREWS, K. T.; BIRRELL, G. W.; TRAN, T. L.; CAMP, D.; DAVIS, R. A.; QUINN, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 846.
- ³⁷ BLUNT, J. W.; COPP, B. R.; KEYZERS, R. A.; MUNRO, M. H. G.; PRINSEP, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 116.
- ³⁸ HIGGS, M. D.; FAULKNER, D. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3454.
- ³⁹ GEMMA, S.; GABELLIERI, E.; COCCONE, S. S.; MARTÍ, F.; TAGLIATATELA-SCAFATI, O.; NOVELLINO, E.; CAMPANI, G.; BUTINI, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2333.
- ⁴⁰ WELLS, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2637.
- ⁴¹ SNIDER, B. B.; SHI, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1790.
- ⁴² RUDI, A.; AFANII, R.; GRAVALOS, L. G.; AKNIN, M.; GAYDOU, E.; VACELET, J.; KASHMAN, Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 682.
- ⁴³ BARNYCH, B.; VATÈLE, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 564.
- ⁴⁴ ALBERICCI, M.; COLLART-LEMPEREUR, M.; BRAEKMAN, J. C.; DALCZE, D.; TURSCH, B.; DECLERCQ, J. P.; GERMAIN, G.; VAN MEERSSCHE, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2687.
- ⁴⁵ TANAKA, J.; HIGA, T.; SUWANBORIRUX, K.; KOKPOL, U.; BERNARDINELLI, G.; JEFFORD, C. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2999.
- ⁴⁶ HE, H.; FAULKNER, D. J.; LU, H. S. M.; CLARDY, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2112.
- ⁴⁷ XU, X.-X.; DONG, H.-Q. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3039.

- ⁴⁸ ISAYAMA, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1305.
- ⁴⁹ MUKAIYAMA, T.; YAMADA, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 17.
- ⁵⁰ TOKUYASU, T.; KUNIKAWA, S.; MASUYAMA, A.; NOJIMA, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3595.
- ⁵¹ O'NEILL, P. M.; HINDLEY, S.; PUGH, M. D.; DAVIES, J.; BRAY, P. G.; PARK, B. K.; KAPU, D. S.; WARD, S. A.; STOCKS, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8315.
- ⁵² LIPSHUTZ, B. H.; WILHELM, R. S.; KOZLOWSKI, J. A.; PARKER, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928.
- ⁵³ LIPSHUTZ, B. H.; WILHELM, R. S.; KOZLOWSKI, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.
- ⁵⁴ LIPSHUTZ, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.
- ⁵⁵ WILLAND-CHARNLEY, R.; PUFFER, B. W.; DUSSAULT, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5821.
- ⁵⁶ KORNBLUM, N.; DELAMARE, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880.
- ⁵⁷ BARTLETT, P. A.; CHAPUIS, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2799.
- ⁵⁸ FENTON, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899.
- ⁵⁹ BLAKEMORE, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.
- ⁶⁰ MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- ⁶¹ HÜNIG, S. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 353.
- ⁶² ADAM, W.; EGGELTE, H. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3987.
- ⁶³ KOJIMA, S.; MAKI, S.; HIRANO, T.; OHMIYA, Y.; NIWA, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4409.
- ⁶⁴ BLAKEMORE, P. R.; KOCIENSKI, P. J.; MORLEY, A.; MUIR, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955.
- ⁶⁵ WILEY, G. A.; HERSHKOWITZ, R. L.; REIN, B. M.; CHUNG, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964.
- ⁶⁶ BOURGEOIS, M.-J.; MONTAUDON, E.; MAILLARD, B. *Synthesis* **1989**, 700.
- ⁶⁷ EVANS, D. A.; BARTROLL, J.; SHIH, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- ⁶⁸ KATSUKI, T.; SHARPLESS, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.
- ⁶⁹ JUNG, M. E.; D'AMICO, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208.
- ⁷⁰ GRIGNARD, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322.
- ⁷¹ GAREGG, P. J.; JOHANSSON, R.; ORTEGA, C.; SAMUELSSON, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 681.
- ⁷² NEWTON, F. R.; REYNOLDS, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981.
- ⁷³ XU, C.; SCHWARTZ, C.; RAIBLE, J.; DUSSAULT, P. H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9680.
- ⁷⁴ COOKSON, P. G.; DAVIES, A. G.; ROBERTS, B. P. *J.C.S. Chem. Comm.* **1976**, 1022.
- ⁷⁵ UMBREIT, M. A.; SHARPLESS, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
- ⁷⁶ CHEHADE, K. A. H.; ANDRES, D. A.; MORIMOTO, H.; SPIELMANN, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3027.
- ⁷⁷ JUNG, M. E.; MARQUEZ, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3129.
- ⁷⁸ GAGE, J. R.; EVANS, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- ⁷⁹ KIMURA, J.; TAKADA, Y.; INAYOSHI, T.; NAKAO, Y.; GOETZ, G.; YOSHIDA, W. Y.; SCHEUER, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1760-1767.
- ⁸⁰ CAPRIO, V.; MANN, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3151.
- ⁸¹ ARMSTRONG, A.; BARSANTI, P. A.; BLENCH, T. J.; OGILVIE, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 367.
- ⁸² JIANG, Y.; HONG, J.; BURKE, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1445.
- ⁸³ CHEN, H.; NAGABANDI, S.; SMITH, S.; GOODMAN, J. M.; PLETTNER, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 449-456.
- ⁸⁴ GUHA, S. K.; KOO, S. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9662.
- ⁸⁵ APPEL, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- ⁸⁶ DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G.; PORCHEDDU, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553.
- ⁸⁷ FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; SOBHANI, S. *Tetrahedron* **2004**, *203*, 210.
- ⁸⁸ LI, H.; LOH, T.-P. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1948.
- ⁸⁹ NELSON, T. D.; CROUCH, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031.
- ⁹⁰ SMITH, A. B.; RIVERO, R. A.; HALE, K. J.; VACCARO, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2092.
- ⁹¹ WESTMAN, E.; STRÖMBERG, R. *Nucleic Acids Research* **1994**, *22*, 2431.
- ⁹² SMITH, A. B.; CONDON, S. M.; MCCAULEY, J. A.; LEAZER, J. L.; LEAHY, J. W.; MALECZKA, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962.
- ⁹³ CAPON, R. J.; MACLEOD, J. K. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3391.
- ⁹⁴ LEVINE, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150.
- ⁹⁵ HÄUSER, H. *Offenlegungsschrift DE 3900793 A1*, **1990**.
- ⁹⁶ SMITH, A. B.; BEAUCHAMP, T. J.; LAMARCHE, M.; KAUFMAN, M. D.; QIU, Y.; ARIMOTO, H.; JONES, D. R.; KOBAYASHI, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654.
- ⁹⁷ BLAKEMORE, P. R.; COLE, W. J.; KOCIENSKI, P. J.; MORLEY, A. *Synlett* **1998**, 26.
- ⁹⁸ THIELE, J. *Ann.* **1892**, *271*, 127.
- ⁹⁹ HAMERSMA, J. W.; SNYDER, E. I. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3985.
- ¹⁰⁰ OHNO, M.; OKAMOTO, M. *Org. Synth.* **1969**, *49*, 30.

7. QUELLENANGABEN

- ¹⁰¹ HUNSEN, M. *Synthesis* **2005**, 2487.
¹⁰² HASHIMOTO, N.; AOYAMA, T.; SHIORI, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475.
¹⁰³ IMAMOTO, T.; KUSUMOTO, T.; TAWARAYAMA, Y.; SUGIURA, Y.; MITA, T.; HATANAKA, Y.; YOKOYAMA, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904.
¹⁰⁴ GIOTRA, N. N.; REAMER, R. A.; WENDLER, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5371.
¹⁰⁵ NICOLAOU, K. C.; RUTJES, F. P. J. T.; THEODORAKIS, E. A.; TIEBES, J.; SATO, M.; UNTERSTELLER, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10252.
¹⁰⁶ PATERSON, I.; FLEMING, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 995.
¹⁰⁷ NORTHCOTT, C. J.; VALENTA, Z. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1917.
¹⁰⁸ GUELLA, G.; CAVAZZA, M.; GUERRIERO, A.; PIETRA, F. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1248.
¹⁰⁹ OPPOLZER, W.; FLACHSMANN, F. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 416.
¹¹⁰ KHARASCH, M. S.; TAWNEY, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308.
¹¹¹ RUBOTTOM, G. M.; VAZQUEZ, M. A.; PELEGRINA, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 4319.
¹¹² THOMPSON, C. F.; JAMISON, T. F.; JACOBSEN, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10482.
¹¹³ STORK, G.; HUDRLIK, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4464.
¹¹⁴ HOUSE, H. O.; REPSSESS, W. L.; WHITESIDES, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3128.
¹¹⁵ KUMAR, J. S. R.; O'SULLIVAN, M. F.; REISMAN, S. E.; HULFORD, C. A.; OVASKA, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1939.

Publikation:

Die in dieser Arbeit niedergelegten Ergebnisse zur Synthese von Lilac Aldehyd wurden bereits veröffentlicht:

“Diastereoselective Synthesis of a Lilac Aldehyde Isomer and Its Electrophysiological Detection by a Moth” – MARC-ANDRÉ SCHNEIDER, KARLHEINZ SEIFERT, STEFAN DÖTTERL *Chemistry & Biodiversity* **2013**, 10, 1251-1259.

DANKSAGUNG

Bei Prof. Dr. Karlheinz Seifert möchte ich mich für die Überlassung des interessanten Forschungsthemas und die sehr gute Betreuung meiner Arbeit bedanken.

Meinen Laborkolleginnen und Laborkollegen Dr. Matthias Göhl, Dr. Tobias Müller, Dr. Lienhard Mack, Johannes Kaldun, Isabel Wittmann und Nadja Nagel gebührt Dank für die kollegiale Zusammenarbeit, die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre und für angeregte, wissenschaftliche Diskussionen.

Für NMR- und MS-Messungen danke ich Kerstin Hannemann, Dr. Ulrike Lacher und Dr. Stefan Michlik. Dr. Jürgen Schmidt vom Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle danke ich für die Messung von hochaufgelösten Massenspektren.

Bei Prof. Dr. Stefan Dötterl möchte ich mich für die exzellente Zusammenarbeit beim Lilac Aldehyd Projekt bedanken.

Prof. Dr. Matthias Breuning danke ich für die Überlassung eines Laborplatzes bis zum Abschluss meiner praktischen Arbeit, Dagmar Scharnagel und Felix Prause für fachliche Gespräche.

Allen meinen Praktikanten möchte ich danken. Wegen besonderer Beiträge möchte ich Jessica Goller und Robert Haase erwähnen.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG/ERKLÄRUNG

(§ 8 S. 2 Nr. 6 PromO)

Ich erkläre mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzgesetzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2. Nr. 8 PromO)

Ich versichere an Eides statt, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 10 PromO)

Ich erkläre, dass ich die Hilfe von kommerziellen Promotionsberatern bzw. –vermittlern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

Bayreuth, den _____

Marc-André Schneider _____